

Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии

Д.С.Фомина¹⁻³, С.С.Андреев¹, Г.В.Андренова¹, Т.С.Круглова¹, Д.М.Демидчик¹, О.С.Ковалевская¹, З.Ю.Мутовина¹, Е.А.Докукина⁴, О.В.Филон⁴, А.В.Петкова⁴, Е.К.Ханонина⁴✉, М.Ю.Самсонов⁴

- ¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а
- ⁴ Акционерное общество «Р-Фарм»: 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, 1116

Резюме

Новая коронавирусная инфекция является распространенным инфекционным заболеванием, прогрессирование которого характеризуется гиперактивацией иммунного ответа и развитием «цитокинового шторма». **Целью** исследования явилось получение дополнительных сведений об эффективности применения препарата олокизумаб по сравнению с использованием ингибитора янус-киназ – препарата упадацитиниб в условиях реальной клинической практики у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) легкого и среднетяжелого течения при наличии у них комбинированных факторов риска прогрессии заболевания. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое неинтервенционное проспективное исследование с участием пациентов специализированного дневного стационара ($n = 125$), которые получали терапию препаратом олокизумаб ($n = 62$) (64 мг однократно внутривенно) и ингибитором янус-киназ препаратом упадацитиниб ($n = 63$) (перорально в соответствии с выбранным режимом применения). В качестве первичной конечной точки оценивалась частота госпитализации пациентов в круглосуточный стационар за весь период наблюдения. Проанализированы также данные о частоте перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, назначении респираторной терапии, применении терапии «спасения» препаратами моноклональных антител / терапевтических белков к интерлейкинам (IL) и их рецепторам (ингибиторы рецептора IL-6: тоцилизумаб, левалимаб, сарилумаб); ингибиторами IL-1 или его рецептора, а также ингибиторами янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб и т. п.), летальных исходах, динамике лабораторных и инструментальных показателей и частоте отрицательной и положительной динамики состояния по шкале клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения. **Результаты.** У всех субъектов исследования отмечены быстрая положительная клиническая динамика и выздоровление. У пациентов обеих групп не выявлено негативных клинических событий, таких как госпитализация в круглосуточный стационар, назначение респираторной терапии, применение терапии «спасения» и т. п. Таким образом, при своевременном применении обоих препаратов эффективно предотвращается развитие реакции гипервоспаления и неблагоприятных клинических исходов. У получавших олокизумаб исходно наблюдался несколько более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с таковым у получавших упадацитиниб ($p < 0,001$). У пациентов обеих групп медиана показателя СРБ нормализовалась уже на 4-й день. У пациентов, получавших олокизумаб, отмечено более выраженное изменение уровня СРБ относительно исходных значений. Также установлена аналогичная тенденция изменения температуры тела у пациентов. **Заключение.** По результатам исследования подтверждено, что раннее назначение олокизумаба у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения при наличии нескольких факторов риска развития тяжелого течения болезни является столь же эффективным методом упреждающей противовоспалительной терапии, что и применение ингибиторов янус-киназ, но с более мощным подавлением маркеров и признаков интоксикации.

Ключевые слова: олокизумаб, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), ингибиторы янус-киназ, острый респираторный дистресс-синдром, интерлейкин-6.

Конфликт интересов. Е.А.Докукина, О.В.Филон, А.В.Петкова, Е.К.Ханонина, М.Ю.Самсонов являются сотрудниками компании Акционерное общество «Р-Фарм»; С.С.Андреев, Г.В.Андренова, Д.С.Фомина, Т.С.Круглова, О.С.Ковалевская, З.Ю.Мутовина являются врачами-исследователями исследовательского центра по протоколу CL04041200, спонсором которого является Акционерное общество «Р-Фарм».

Финансирование. Исследование проводилось при финансировании Группы компаний «Р-Фарм».

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Московским городским независимым этическим комитетом.
© Фомина Д.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Фомина Д.С., Андреев С.С., Андренова Г.В., Круглова Т.С., Демидчик Д.М., Ковалевская О.С., Мутовина З.Ю., Докукина Е.А., Филон О.В., Петкова А.В., Ханонина Е.К., Самсонов М.Ю. Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 623–632. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632

Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression

Daria S. Fomina¹⁻³, Sergey S. Andreev¹, Gerelma V. Andrenova¹, Tatiana S. Kruglova¹, Diana M. Demidchik¹, Olga S. Kovalevskaya¹, Zinaida Yu. Mutovina¹, Ekaterina A. Dokukina⁴, Olga V. Filon⁴, Anna V. Petkova⁴, Elizaveta K. Khanonina⁴ ✉, Mikhail Yu. Samsonov⁴

¹ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City "Moscow City Clinical Hospital 52", Moscow Department of Health: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Non-profit Joint Stock Company "Astana Medical University", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakhstan

⁴ Joint Stock Company "R-Pharm": Leninskiy prospekt 111b, Moscow, 119421, Russia

Abstract

The COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19) is a common infectious disease characterized by hyperactivation of the immune response and the development of a "cytokine storm" upon progression. The aim of this study was to obtain additional information about the efficacy of the drug olokizumab in comparison with the Janus kinase inhibitor upadacitinib in real clinical practice in patients with mild to moderate COVID-19 and combined risk factors for disease progression. **Methods.** A single-center, non-interventional, prospective study was conducted in specialized day hospital patients ($n = 125$) who received therapy with olokizumab ($n = 62$) (64 mg once intravenously) and the Janus kinase inhibitor upadacitinib ($n = 63$) (orally, according to selected dosing regimen). The primary endpoint was the frequency of hospitalizations in the 24-hour hospital over the entire observation period. We also analyzed the frequencies of intensive care unit (ICU) transfer, prescription of respiratory therapy, use of "rescue" therapy (monoclonal antibodies/therapeutic proteins acting on interleukins (IL) and their receptors: IL-6 receptor inhibitors and Janus kinase inhibitors (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, etc.)), mortality, dynamics of laboratory and instrumental parameters, as well as frequency of negative and positive changes according to the clinical progression scale of the World Health Organization. **Results.** All study subjects showed rapid clinical improvement and recovery. Patients in both groups did not experience any negative clinical events, such as admission to a 24-hour hospital, prescription of respiratory therapy, use of "rescue" therapy, etc. Thus, the hyperinflammatory reaction and adverse clinical outcomes are effectively prevented by the timely use of both drugs. Those who received olokizumab had slightly higher levels of C-reactive protein (CRP) at baseline than those who received upadacitinib ($p < 0.001$). The median CRP value returned to normal on the 4th day in both groups. Patients treated with olokizumab showed a more pronounced change in CRP levels relative to baseline values. A similar trend was also established in body temperature. **Conclusion.** The study confirmed that early administration of olokizumab in patients with mild to moderate COVID-19 with several risk factors for the severe course is as effective a method of preemptive anti-inflammatory therapy as the use of Janus kinase inhibitors but more stronger suppression of markers and symptoms of intoxication.

Key words: olokizumab, new coronavirus infection (COVID-19), Janus kinase inhibitors, acute respiratory distress syndrome, interleukin-6.

Conflict of interest. E.A.Dokukina, O.V.Filon, A.V.Petkova, E.K.Khanonina, M.Yu.Samsonov are employees of R-Pharm JSC. S.S.Andreev, G.V.Andrenova, D.S.Fomina, T.S.Kruglova, O.S.Kovalevskaya, Z.Yu.Mutovina are investigators in the study conducted according to the protocol CL04041200 and sponsored by R-Pharm Joint Stock Company.

Funding. The study was sponsored by R-Pharm group of companies.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was reviewed and approved by the Moscow City Independent Ethics Committee.

© Fomina D.S. et al., 2023

For citation: Fomina D.S., Andreev S.S., Andrenova G.V., Kruglova T.S., Demidchik D.M., Kovalevskaya O.S., Mutovina Z.Yu., Dokukina E.A., Filon O.V., Petkova A.V., Khanonina E.K., Samsonov M.Yu. Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 623–632 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) в 2020 г. унесла жизни 375 тыс. человек в США, обогнав при этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и онкологии [1]. Всего к сентябрю 2023 г. в мире зафиксировано > 676 млн случаев заболевания и 6,8 млн летальных исходов [2]. В Российской Федерации число заболевших за весь период пандемии превысило 18,3 млн, а летальных исходов — 380 тыс. [2].

Прогрессирование заболевания характеризуется гиперактивацией иммунного ответа, развитием «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома [3], которые нередко приводят к неблагоприятным исходам заболевания. В связи с этим важным аспектом терапии COVID-19 явля-

ется своевременное предотвращение развития реакции гипервоспаления, т. е. введение упреждающей противовоспалительной терапии [4, 5]. При хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете (СД), хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ожирении и т. п., а также у пациентов в возрасте старше 65 лет повышен риск развития тяжелого течения COVID-19, поэтому назначение упреждающей противовоспалительной терапии у таких больных целесообразно даже при легком течении заболевания [6, 7]. На сегодняшний день препаратами, рекомендованными для упреждающей противовоспалительной терапии, являются ингибиторы интерлейкина (IL)-6 (олоклизумаб) и его рецепторов (тоцилизумаб, левелимаб, сарилумаб),

блокаторы IL-1 (анакинра), ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) [8, 9]. Эти препараты включены во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [9].

Олокизумаб (Артлегиа) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающее человеческий IL-6. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для применения у пациентов с ревматоидным артритом, а также в качестве патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения и включен во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [8]. Для получения расширенных данных об эффективности олокизумаба у пациентов дневного стационара в условиях реальной клинической практики инициировано многоцентровое неинтервенционное проспективное клиническое исследование PROCURE (CL04041200).

Целью исследования явилось получение дополнительных сведений об эффективности применения олокизумаба в сравнении с терапией ингибитором янус-киназ упадацитинибом в условиях реальной клинической практики у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения при наличии у них комбинированных факторов риска прогрессии заболевания.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое неинтервенционное проспективное исследование PROCURE (CL04041200), в рамках которого предполагалось сравнение результатов лечения пациентов ($n = 125$), распределенных на 2 группы:

- пациенты 1-й (основной) группы ($n = 62$) получали упреждающую патогенетическую терапию с использованием изучаемого лекарственного препарата Артлегиа (международное непатентованное наименование – олокизумаб) в дозе 64 мг однократно внутривенно капельно в комбинации со стандартной терапией;
- пациенты 2-й группы (сравнения) ($n = 63$) в качестве противовоспалительной терапии получали ингибиторы янус-киназ в соответствии с рекомендованным режимом применения также в комбинации со стандартной терапией.

В качестве стандартной терапии применялись этиотропные, симптоматические, антибактериальные и патогенетические препараты (антикоагулянты). В стандартную терапию не включались другие моноклональные антитела / терапевтические белки к IL и их рецепторам, а также иные препараты из группы янус-киназ. Выбор терапии осуществлялся неинтервенционно в рамках реальной клинической практики и основывался на тяжести течения, симптомах, результатах лабораторных и инструментальных обследований и общей клинической картины COVID-19 у больных. Рандомизация участников данного исследования не проводилась.

Набор пациентов в исследование осуществлялся на территории Российской Федерации с января по июнь 2023 г. в рамках одного российского клинического центра – Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Протокол исследования (№ CL04041200) рассмотрен и одобрен Московским городским независимым этическим комитетом (протокол № 120 от 14.02.23).

Данные для анализа эффективности собирались в том объеме, который был предусмотрен протоколом лечения в указанном клиническом центре. Анализировались данные, собранные в следующих временных точках:

- непосредственно перед началом противовоспалительной терапии;
 - через 2, 4 (± 2), 7 (± 2), 10 (± 2), 14 (± 2) и 28 (± 2) дней;
 - в момент окончания периода наблюдения за пациентом (до выписки, летального исхода, перевода в другое учреждение или потери пациента из наблюдения в связи с различными причинами, если этот день не совпадал с одной из других точек).
- Допускался также сбор данных по телефону.

Субъекты исследования. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет и старше, госпитализированные в дневной стационар с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого или среднетяжелого течения, которым была назначена терапия олокизумабом в дозе 64 мг внутривенно, или ингибиторами янус-киназ.

Критериями включения в исследование также являлись следующие лабораторные показатели, полученные при скрининге:

- уровень С-реактивного белка (СРБ) в пределах 3–6 верхних границ нормы; и / или
- число лейкоцитов – $3,5–4,0 \times 10^9 / л$; и / или
- абсолютное число лимфоцитов $1,5–2,0 \times 10^9 / л$.

Для получения популяции, более однородной по числу и типу факторов риска развития тяжелого течения заболевания, к участию в исследовании допускались пациенты, соответствующие одновременно 1–3 следующим критериям:

- возраст старше 65 лет;
- СД;
- ожирение;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь ≥ 2 -й степени), хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь ≥ 2 -й степени, хроническая сердечная недостаточность IIa стадии);
- хроническая болезнь почек I–IIIa стадии;
- онкологическое заболевание в ремиссии;
- ХОБЛ, при которой не требуется кислородотерапия.

Критерии невключения в исследование:

- необходимость госпитализации в круглосуточный стационар на момент скрининга;

- наличие хотя бы одного из следующих факторов риска развития тяжелого течения COVID-19: инфицирование вирусом иммунодефицита человека; туберкулез; ХОБЛ, при которой требуется кислородотерапия; онкологическое заболевание в активной стадии; хроническая болезнь почек стадии \geq IIIб;
- предшествующий прием высоких доз системных глюкокортикостероидов, ингибиторов рецептора IL-6, ингибитора IL-1 или его рецептора.

Перед включением в проспективное исследование все пациенты ознакомились с информационным листком и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Конечные точки. В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности терапии выбрана частота госпитализации пациентов в круглосуточный стационар, оцененная за весь период наблюдения. Среди вторичных и поисковых конечных точек эффективности оценивались следующие параметры:

- изменение уровней лабораторных (СРБ, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы) и инструментальных (температура, сатурация периферической крови кислородом – SpO₂) показателей;
- частота достижения клинического улучшения (снижение оценки по 11-категориальной порядковой шкале клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) минимум на 1 единицу);
- частота применения терапии «спасения» препаратами моноклональных антител / терапевтических белков к IL и их рецепторам (ингибиторы рецептора IL-6: тоцилизумаб, левелимаб, сарилумаб; ингибиторы IL-1 или его рецептора: канакинумаб, анакинра и т. п.), а также ингибиторов янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб и т. п.);
- перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- назначение кислородной терапии;
- летальный исход.

Статистический анализ проведен при помощи программного обеспечения для статистического анализа R (версия 4.2.0). Проверка формальных статистических гипотез не предусматривалась протоколом, т. к. характер исследования являлся наблюдательным. Размер выборки был определен директивно.

При проведении анализа никакие пропущенные или отсутствующие данные не восстанавливались. Выбор метода сравнения осуществлялся в зависимости от типа данных и их распределения. Статистическое сравнение производилось с применением уровня статистической значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов. Всего в исследование отобраны 150 пациентов, однако в ходе медицинского мониторинга из выборки были исключены лица, не соответствовавшие критериям отбора. Таким образом, в анализ были включены данные пациентов ($n = 125$), которые соответствовали критериям включения протокола версии 2.0. Схема распределения пациентов представлена на рис. 1.

Демографическая и исходные характеристики. Исходные характеристики пациентов были сбалансированы между группами. Распределение пациентов по полу в группах было равномерным. Всего в группу олокизумаба были включены 42 (67,74 %) пациента женского пола, в то время как в группу упадацитиниба – 50 (79,37 %) ($p = 0,204$).

Медиана (*Me*) (межквартильный диапазон (МКД)) возраста пациентов составила 63 (60,25; 68) и 64 (56; 68) года в группах пациентов, получавших олокизумаб и упадацитиниб соответственно. Статистически значимых различий по показателю возраста между группами не выявлено ($p = 0,514$). Показатели индекса массы тела также не различались между группами.

Исходно у большинства пациентов отмечались легкая степень тяжести или легкое течение COVID-19, однако у 2 (3,23 %) пациентов, получавших олокизу-

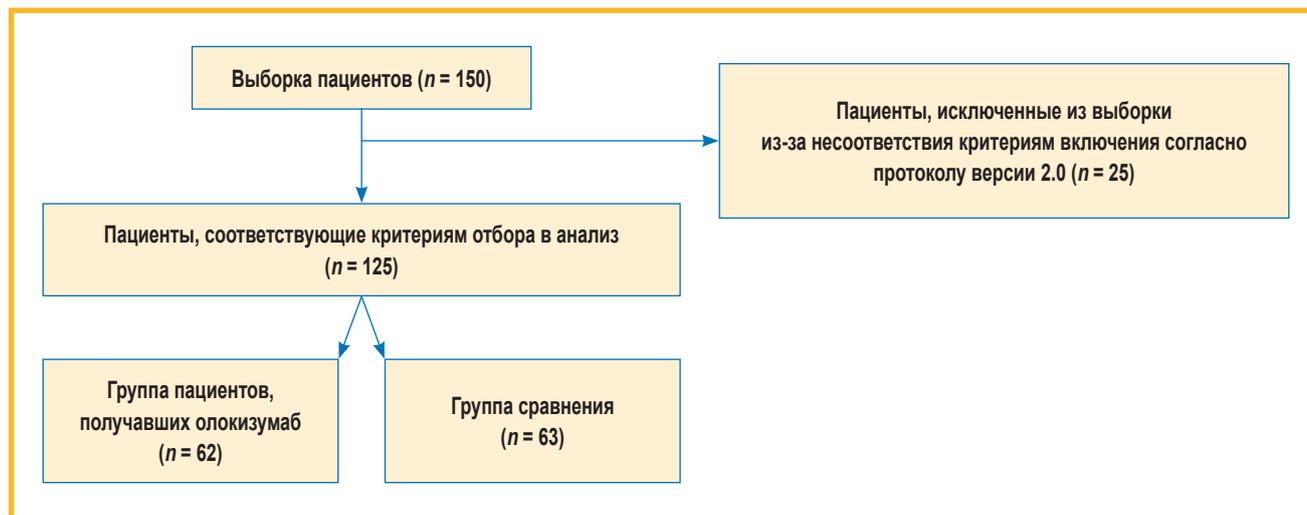


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

Figure 2. Enrollment and distribution of patients between the groups

маб, установлено среднетяжелое течение заболевания. В группе сравнения легкая степень тяжести COVID-19 выявлена у 100 % включенных в исследование. Тем не менее статистически значимые различия между группами по тяжести течения отсутствовали. Также следует отметить, что исходно у пациентов 1-й группы (получавшие олокизумаб) наблюдались более высокий уровень СРБ и высокая температура тела, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе.

Чаще всего у пациентов наблюдалось сочетание 2 факторов риска одновременно, реже – 3. Возраст большинства пациентов составлял > 65 лет, среди сопутствующих заболеваний отмечены ожирение, СД и / или хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. На момент включения в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы по структуре коморбидности (табл. 1).

Оценка первичной конечной точки. Ни один из пациентов, принимавших участие в исследовании, не был переведен в круглосуточный стационар. У всех пациентов наблюдалось клиническое улучшение, за которым последовало выздоровление, соответственно, статистически значимые различия на этапах наблюдения между группами не регистрировались. Как олокизумаб, так и упацитиниб в комбинации со стандартной терапией были в равной мере эффективны для купирования гипервоспалительной реакции и предотвращения прогрессирования заболевания.

Основные клинические события. Поскольку у большинства пациентов исходно отмечена легкая степень

COVID-19, а все пациенты получали тот или иной тип упреждающей противовоспалительной терапии, ни одного негативного клинического события не зарегистрировано. Ни одному из пациентов не потребовались назначение кислородной терапии, перевод в ОРИТ, терапия «спасения». Летальных исходов не отмечено в течение всего периода наблюдения. Таким образом, продемонстрирована равная эффективность обоих препаратов при профилактике клинического ухудшения и наступления других негативных клинических событий.

Клиническое улучшение, т. е. снижение оценки по шкале клинического прогрессирования ВОЗ у большинства пациентов произошло на 4-й день. На 7-й день от начала терапии клиническое улучшение наблюдалось лишь у 1 (1,61 %) пациента группы олокизумаба и 1 (1,59 %) пациента группы упацитиниба. Различия по частоте клинического улучшения на 4-й день между группами были статистически незначимы ($p = 0,734$). Ухудшение, которое оценивалось по шкале клинического прогрессирования ВОЗ, не отмечено ни у одного из пациентов (табл. 2).

Динамика лабораторных и инструментальных показателей. У большинства пациентов данные лабораторных анализов были получены первично при поступлении и на 4-й день от начала терапии. На 7-й день сбор образцов для анализа производился только у 2 пациентов, в связи с этим достоверная динамика показателей на 7-й день не могла быть описана.

Исходно у пациентов обеих групп *Me* уровня СРБ была выше нормы, однако у получавших олокизумаб

Таблица 1
Демографическая и другие исходные характеристики пациентов
Table 1
Demographic and other baseline characteristics of the patients

Показатель	Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62)	Упацитиниб (n = 63)	p
Пол, n (%):			
• женский	42 (67,74)	50 (79,37)	0,204*
• мужской	20 (32,26)	13 (20,63)	
Степень тяжести COVID-19, n (%):			
• легкая	60 (96,77)	63 (100)	0,469*
• средняя	2 (3,23)	0	
Количество факторов риска у каждого пациента, n (%):			
• 1	19 (30,65)	14 (22,22)	0,554*
• 2	29 (46,77)	34 (53,97)	
• 3	14 (22,58)	15 (23,81)	
Факторы риска развития тяжелого течения COVID-19, n (%):			
• ожирение	35 (56,45)	38 (60,32)	0,7972*
• хронические заболевания сердечно-сосудистой системы**	40 (64,52)	48 (76,19)	0,2173*
• возраст > 65 лет	22 (35,48)	25 (39,68)	0,7643*
• сахарный диабет	22 (35,48)	16 (25,4)	0,3024*
Возраст, годы, Me (МКД)	63 (60,25; 68)	64 (56; 68)	0,514***
Индекс массы тела, кг / м², Me (МКД)	30,34 (25,95; 34,29)	31,25 (28,55; 36,33)	0,243***

Примечание: Me – медиана; МКД – межквартильный диапазон; в/в – внутривенно; * – уровень значимости при сравнении показателей (точный тест Фишера); ** – гипертоническая болезнь ≥ II степени, хроническая сердечная недостаточность IIa степени; *** – уровень значимости при сравнении показателей (Т-критерий Уилкоксона).

Note: *, level of significance for comparisons (Fisher's exact test); **, hypertension of ≥ II degree, chronic heart failure of IIa degree; ***, level of significance for comparisons (Wilcoxon T-test).

Таблица 2
Частота наступления клинического улучшения по шкале Всемирной организации здравоохранения
Table 2
Rate of clinical improvement according to the World Health Organization scale

Показатель	Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62)	Упадацитиниб (n = 63)	p*
Клиническое улучшение, n (%):			
• 4-й день (± 1)	61 (98,39)	62 (98,41)	0,734
• 7-й день (± 1)	1 (1,61)	1 (1,59)	

Примечание: в/в – внутривенно; * – уровень значимости при сравнении показателей (точный тест Фишера).

Note: *, level of significance for comparisons (Fisher's exact test).

Me данного показателя была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, получавших упадацитиниб (25,27 (18,92; 31,59) мг / л vs 18,92 (12,56; 23,44) мг / л; $p < 0,001$). Уже к 4-му дню от начала терапии у большинства пациентов показатели нормализовались и Me уровня СРБ сравнялись в обеих группах ($p = 0,503$). Также у получавших олокизумаб изменение по сравнению с исходным показателем было статистически значимо выше. Так, у пациентов основной группы показатель изменился на $-21,01 (-27,69; -16,93)$ мг / л, а в группе сравнения такое снижение составило $-15,09 (-19,86; -11,35)$ мг / л ($p < 0,001$). Частота нормализации уровня СРБ к 4-му дню между группами не различалась.

Исходные значения уровней лимфоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов между группами не различались.

Статистически значимые различия на 4-й день наблюдались по уровню лимфоцитов, однако в обеих группах Me и МКД данного показателя были в пределах нормальных значений, т. е. изменения были клинически незначимы. Статистически значимая разница по уровню лейкоцитов и нейтрофилов между группами на 4-й день отсутствовала.

В группе олокизумаба наблюдалось снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов относительно исходных показателей, а в группе упадацитиниба оба показателя незначительно увеличивались. Тем не менее между группами отмечалась статистически значимая разница в выраженности изменений относительно исходного уровня, при этом Me показателей оставались в пределах нормальных значений исходно и на 4-й день (табл. 3; рис. 2).

Таблица 3
Сравнение значений лабораторных показателей между группами
Table 3
Comparison of laboratory values between groups

Показатель	Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62)	Упадацитиниб (n = 63)	p*
СРБ, мг / л, Me (МКД):			
• исходно	25,27 (18,92; 31,59)	18,92 (12,56; 23,44)	< 0,001
• 4-й день	3,30 (1,76; 4,95)	3,15 (1,58; 4,38)	0,503
• изменение по сравнению с исходным показателем	$-21,01 (-27,69; -16,93)$	$-15,09 (-19,86; -11,35)$	< 0,001
Частота нормализации СРБ к 4-му дню**, n (%)	43 (70,5)	41 (70,7)	0,982***
Лимфоциты, $\times 10^9$ / л, к 4-му дню, Me (МКД)			
• исходно	1,70 (1,52; 2,00)	1,70 (1,50; 2,00)	0,876
• 4-й день	2,10 (1,70; 2,60)	2,45 (2,20; 2,90)	0,003
• изменение по сравнению с исходным показателем	0,50 (0,05; 0,80)	0,65 (0,40; 1,10)	0,003
Лейкоциты, $\times 10^9$ / л, Me (МКД):			
• исходно	6,10 (5,42; 7,47)	5,90 (4,80; 7,00)	0,134
• 4-й день	5,90 (4,45; 6,85)	6,25 (5,10; 7,45)	0,154
• изменение по сравнению с исходным показателем	$-0,40 (-1,30; 0,50)$	0,55 (-0,20; 1,25)	0,002
Нейтрофилы, $\times 10^9$ / л, Me (МКД):			
• исходно	3,45 (2,60; 4,10)	3,00 (2,25; 4,00)	0,090
• 4-й день	2,80 (2,10; 3,60)	2,95 (2,30; 4,05)	0,398
• изменение по сравнению с исходным показателем	$-0,40 (-1,05; 0,25)$	0,10 (-0,65; 0,78)	0,020

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; Me – медиана; МКД – межквартильный диапазон; * – уровень значимости при сравнении показателей между группами терапии (U-критерий Манна-Уитни); ** – нормализация уровня С-реактивного белка определялась как снижение значений показателя < 5 мг / л у пациентов, у которых на скрининге уровень С-реактивного белка превышал норму; доля (%) рассчитана относительно общего числа пациентов в группе, у которых на скрининге уровень С-реактивного белка был выше нормы; *** – уровень значимости определялся при помощи точного критерия Фишера.

Note: *, level of significance for comparisons between treatment groups (Mann – Whitney U-test); **, normalization of C-reactive protein levels was defined as a decrease in values of < 5 mg / l in patients whose C-reactive protein levels were higher than normal during screening; the proportion (%) was calculated relative to the total number of patients in the group whose C-reactive protein level was higher than normal at screening; ***, significance level was determined using Fisher's exact test.

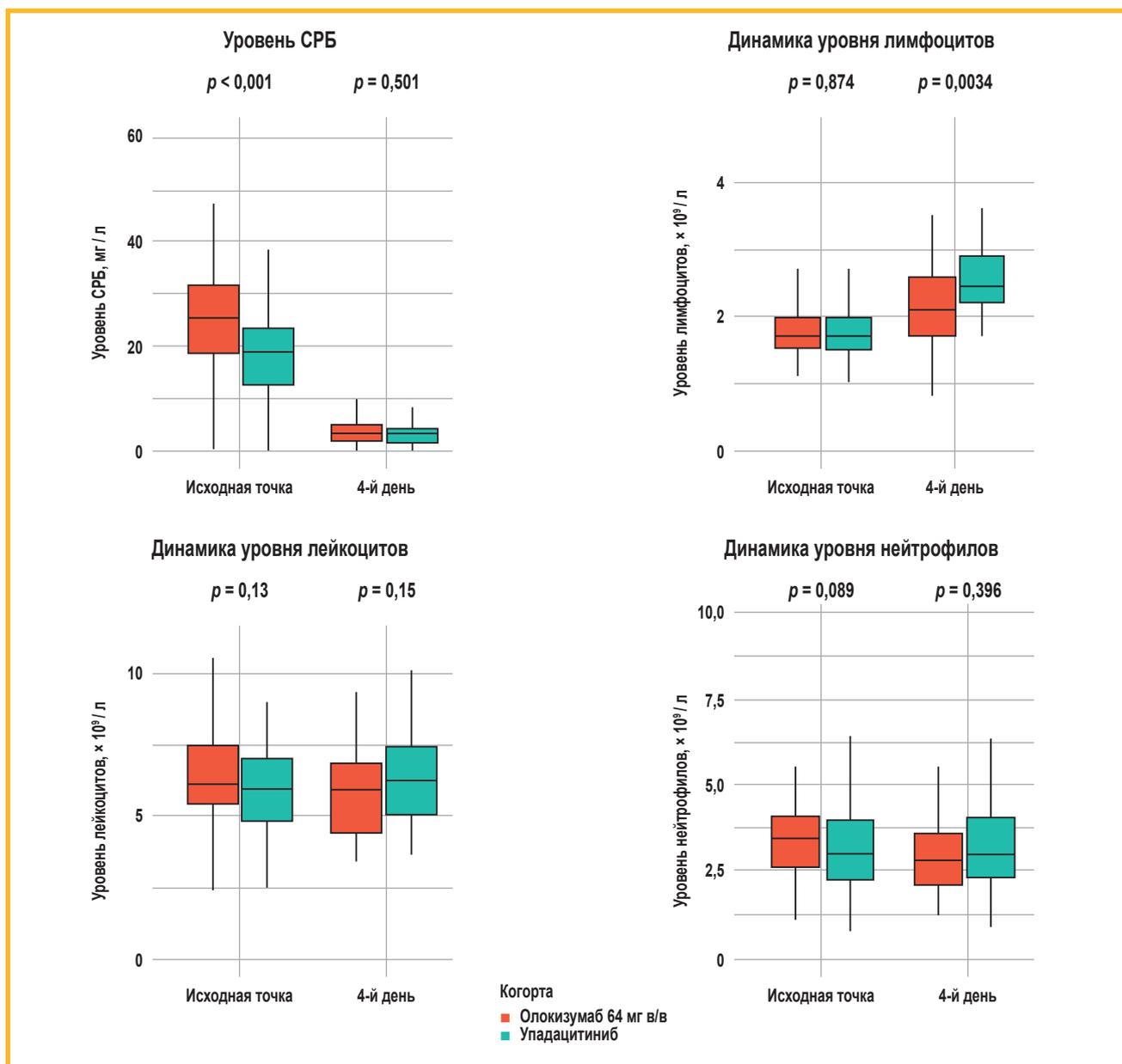


Рис. 2. Динамика уровня лабораторных показателей
 Figure 2. Dynamics of the level of laboratory indicators

В группе получавших олокизумаб исходный уровень температуры тела был значимо выше такового у пациентов группы сравнения (Me и МКД показателя – $38,25$ ($37,92$; $38,67$) °C vs $38,00$ ($37,50$; $38,50$) °C в группах получавших олокизумаб и упадацитиниб соответственно), но уже на 2-й день Me показателя в группах уравнились. У большинства пациентов наблюдалась нормализация температуры тела, в остальные дни значимая разница между группами также отсутствовала.

Поскольку в исследование были включены больные COVID-19 преимущественно легкой степени, Me и МКД и показатели SpO_2 на всех визитах были в пределах нормальных значений ($> 95\%$), однако на 7–28-й дни уровень SpO_2 был статистически значимо выше группе получавших олокизумаб (различия клинически незначимы) (табл. 4).

Обсуждение

При анализе данных и интерпретации результатов исследования следует обратить внимание на ряд некоторых методологических ограничений. В первую очередь, это связано с дизайном исследования, который является неинтервенционным нерандомизированным, что могло обусловить риск систематических смещений в группах. Также в группе получавших олокизумаб наблюдались более выраженные признаки воспалительного процесса, что было обусловлено более высокими исходными уровнями СРБ и температуры тела у пациентов. В связи с тем, что в исследование были включены больные COVID-19 преимущественно легкой степени, и все они получали своевременную упреждающую противовоспалительную терапию олокизумабом или упадацитинибом, у всех пациентов

Таблица 4
Сравнение значений жизненно важных показателей между группами (n = 125)

Table 4
Comparison of vital signs between the groups (n = 125)

Показатель	Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62)	Упадацитиниб (n = 63)	p*
Температура, °С, Me (МКД):			
• исходно	38,25 (37,92; 38,67)	38,00 (37,50; 38,50)	0,044
• 2-й день	36,50 (36,40; 36,60)	36,60 (36,30; 36,70)	0,342
• 4-й день	36,50 (36,30; 36,60)	36,50 (36,35; 36,60)	0,913
• 7-й день	36,55 (36,42; 36,67)	36,60 (36,45; 36,70)	0,393
• 10-й день	36,50 (36,40; 36,60)	36,60 (36,40; 36,60)	0,487
• 14-й день	36,50 (36,40; 36,60)	36,50 (36,50; 36,60)	0,079
• 28-й день	36,50 (36,50; 36,60)	36,50 (36,50; 36,60)	0,864
SpO₂, %, Me (МКД):			
• исходно	98,00 (97,00; 98,00)	98,00 (98,00; 98,00)	0,255
• 2-й день	97,00 (97,00; 97,50)	97,00 (97,00; 97,00)	0,683
• 4-й день	98,00 (97,00; 98,00)	98,00 (97,00; 98,00)	0,726
• 7-й день	97,00 (96,00; 97,00)	96,00 (96,00; 96,50)	0,004
• 10-й день	97,00 (97,00; 97,00)	97,00 (96,00; 97,00)	0,031
• 14-й день	97,00 (97,00; 98,00)	97,00 (97,00; 97,00)	0,001
• 28-й день	97,00 (97,00; 98,00)	97,00 (97,00; 97,00)	0,002

Примечание: Me – медиана; МКД – межквартильный диапазон; SpO₂ – сатурация периферической крови кислородом; * – уровень значимости при сравнении показателей между группами терапии (U-критерий Манна-Уитни).

Note: *, level of significance for comparisons between treatment groups (Mann – Whitney U-test).

отмечены быстрая положительная клиническая динамика и выздоровление. Негативных клинических событий, таких как госпитализация в круглосуточный стационар, назначение кислородной терапии, перевод в ОРИТ или смерти по любой причине у пациентов обеих групп не отмечено.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при назначении и олокизумаба, и упадацитиниба эффективно предотвращается развитие реакции гипервоспаления и неблагоприятных клинических исходов.

У пациентов, получавших олокизумаб, исходно наблюдался более высокий уровень СРБ (25,27 (18,92; 31,59) мг / л) по сравнению с таковым в группе получавших упадацитиниб (18,92 (12,56; 23,44) мг / л). Тем не менее у пациентов обеих групп Me показателя СРБ снизилась до нормальных значений уже на 4-й день, при этом изменение показателя относительно исходных значений было статистически значимо выше в группе пациентов, получавших олокизумаб.

Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе динамики температуры тела пациентов. Исходно у пациентов, получавших олокизумаб, отмечалась более высокая Me температуры тела, однако на последующих визитах значения показателя между группами уравнились.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования подтверждено, что раннее назначение олокизумаба у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого

течения при наличии нескольких факторов риска развития тяжелого течения болезни является столь же эффективным методом упреждающей противовоспалительной терапии, что и применение ингибиторов янус-киназ.

Литература

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J. H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*. 2021; 325 (2): 123–124. DOI: 10.1001/jama.2020.24865.
2. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Accessed: September 04, 2023].
3. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
4. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
5. Ochani R.K., Asad A., Yasmin F. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez. Med.* 2021; 29 (1): 20–36. Available at: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf
6. Chilamakuri R., Agarwal S. COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021; 10 (2): 206. DOI: 10.3390/cells10020206.
7. Zhang J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 90–107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
8. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика,

диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf [Дата обращения: 06.09.23].

Поступила: 09.08.23
Принята к печати: 11.09.23

References

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J. H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*. 2021; 325 (2): 123–124. DOI: 10.1001/jama.2020.24865.
2. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Accessed: September 04, 2023].
3. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
4. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
5. Ochani R.K., Asad A., Yasmin F. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez. Med.* 2021; 29 (1): 20–36. Available at: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf
6. Chilamakuri R., Agarwal S. COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021; 10 (2): 206. DOI: 10.3390/cells10020206.
7. Zhang J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 90–107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
8. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
9. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 17 (December 26, 2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf [Accessed: September 06, 2023] (in Russian).

Received: August 09, 2022

Accepted for publication: September 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Фомина Дарья Сергеевна – к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог, руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; главный специалист, аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Daria S. Fomina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Allergist-immunologist, Head of Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health; Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Professor, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chief Specialist, Allergist-Immunologist, Moscow Department of Health; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Андреев Сергей Сергеевич – заведующий отделом клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-09-23; e-mail: nerowolf@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9147-4636>)

Sergey S. Andreev, Head of the Department of Clinical Pharmacology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-09-23; e-mail: nerowolf@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9147-4636>)

Андренова Гэрэлла Владимировна – врач аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-29-88; e-mail: andrenovagv@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7053-3900>)

Gerelma V. Andrenova, Allergist-Immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-29-88; e-mail: andrenovagv@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7053-3900>)

Круглова Татьяна Сергеевна – врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 194-74-36; e-mail: surkova.t@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4949-9178>)

Tatiana S. Kruglova, Allergist-Immunologist, Head of the Department of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow

City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 194-74-36; e-mail: surkova.t@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4949-9178>)

Демидчик Диана Михайловна – врач аллерголог-иммунолог, врач-терапевт отделения ревматологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-76; e-mail: dimit4ik@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9011-5965>)

Diana M. Demidchik, Allergist-Immunologist, Physician, Department of Rheumatology, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health; tel.: (499) 196-17-76; e-mail: dimit4ik@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9011-5965>)

Ковалевская Ольга Сергеевна – аналитик Информационно-аналитического отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: k2979111@gmail.com

Olga S. Kovalevskaya, Analyst of the Information and Analytical Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-17-86; e-mail: k2979111@gmail.com

Мутovina Зинаида Юрьевна – к. м. н., врач-ревматолог, заведующая отделением ревматологии Межкрупного ревматологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-76; e-mail: zmutovina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>)

Zinaida A. Mutovina, Candidate of Medicine, Rheumatologist, Head of the Rheumatology Department, Interdistrict Rheumatology Center, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-17-76; e-mail: zmutovina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>)

Докукина Екатерина Анатольевна – медицинский монитор Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>)

Ekaterina A. Dokukina, medical monitor, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>)

Филон Ольга Владимировна – директор департамента доклинической и клинической разработки Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8735-7429>)

Olga V. Filon, Director, Department of Preclinical and Clinical Development, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8735-7429>)

Петкова Анна Васильевна – руководитель группы биостатистики департамента доклинической и клинической разработки Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7028-0496>)

Anna V. Petkova, Head of the Biostatistics Group, Department of Preclinical and Clinical Development, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7028-0496>)

Ханонина Елизавета Константиновна – медицинский писатель Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (917) 554-20-48; e-mail: khanonina@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-0869>)

Elizaveta K. Khanonina, Medical Writer, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (917) 554-20-48; e-mail: khanonina@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-0869>)

Самсонов Михаил Юрьевич – к. м. н., директор медицинской дирекции Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7721-5059>)

Mikhail Yu. Samsonov, Candidate of Medicine, Director of Medical Directorate, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7721-5059>)

Участие авторов

Докукина Е.А., Фомина Д.С., Мутовина З.Ю., Филон О.В., Самсонов М.Ю. – концепция и дизайн исследования

Андреев С.С., Андренова Г.В., Фомина Д.С., Круглова Т.С., Ковалевская О.С., Мутовина З.Ю. – сбор и анализ данных

Петкова А.В. – анализ и статистическая обработка данных

Докукина Е.А., Филон О.В., Ханонина Е.К. – написание текста

Самсонов М.Ю. – ревью

Authors Contribution

Dokukina E.A., Fomina D.S., Mutovina Z.Yu., Philon O.V., Samsonov M.Yu. – study concept and design

Andreev S.S., Andrenova G.V., Fomina D.S., Kruglova T.S., Kovalevskaya O.S., Mutovina Z.Yu. – data collection and analysis

Petkova A.V. – analysis and statistical processing of data

Dokukina E.A., Philon O.V., Khanonina E.K. – text writing

Samsonov M.Yu. – review