

<https://doi.org/10.17816/mechnikov45894>

JAK激酶抑制剂用于COVID-19患者的综合治疗

POSSIBILITIES OF JANUS KINASE INHIBITORS APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

S.A. Saiganov, V.I. Mazurov, E.S. Melnikov, E.L. Latariia

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Saiganov SA, Mazurov VI, Melnikov ES, Latariia EL. Possibilities of Janus kinase inhibitors application in complex treatment of patients with COVID-19. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):15-24. <https://doi.org/10.17816/mechnikov45894>

Received: September 25, 2020

Revised: November 10, 2020

Accepted: December 14, 2020

◆ **绪论**截至2020年9月，新冠肺炎登记病例超过3000万例，死亡人数超过97万。白细胞介素6、白细胞介素1拮抗剂和JAK激酶抑制剂治疗新型冠状病毒感染的有效性分析仍在继续。目前，重点是引入俄罗斯Sputnik V SARS-COV-2疫苗。

本研究的目的是比较综合治疗与使用巴瑞克替尼和地塞米松对COVID-19引起的间质性肺炎病程的影响。

材料与方法。对North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov诊所COVID-19治疗中心122名住院患者的病历进行了回顾性分析。所有患者被分为三组：第一组包括64例患者接受巴瑞克替尼在内的综合治疗；第二组包括33例，接受地塞米松综合治疗；第三组为对照组25例（接受标准综合治疗）。

结果。第一组患者肺损害体积为25—75%（CT II—III级）的占78.1%，大于75%—14.1%例伴有严重的临床表现，高的实验室检查。在治疗的背景下，48.4%的病例在CT上观察到阳性动态。在第二组患者中，84.9%患者的CT肺组织损伤为II—III级，临床和实验室参数符合中等病程。在综合治疗的背景下，18.2%的病例的CT表现为积极动态。在对照组中，在治疗背景下，56%的患者在CT上记录了积极的动态。在治疗过程中，三组患者的临床和实验室指标均恢复正常。

结论。第一组以共病病理和重症COVID-19患者最多。所有组的临床和实验室参数标准化。采用标准综合治疗及采用巴瑞克替尼或地塞米松治疗后，CT数据显示积极动态分别为48.4；分别为18.2和56%。

◆ **关键词：**新型冠状病毒感染；巴瑞克替尼；地塞米松；综合治疗；合并症；间质性肺炎

◆ **Introduction.** More than 30 million cases and more than 970 thousand fatalities from COVID-19 have been registered. The effectiveness of interleukin-6 and interleukin-1 antagonists and janus kinase inhibitors in the treatment of new coronavirus infection is still being analyzed. At present, the emphasis is placed on the introduction into a wide practice of a Russian vaccine named Sputnik V.

Purpose. To compare the effect of complex therapy with baricitinib and dexamethasone on the course of COVID-19 interstitial pneumonia.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 122 people hospitalized at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov was carried out. All the patients were divided into three groups: the first one — 64 patients who received therapy including baricitinib; the second one — 33 patients whose therapy included dexamethasone; the third one — 25 patients in the comparison group.

Results. In the first group of patients the lung damage was 25-75% (2-3 degree CT) in 78.1% of the patients, more than 75% in 14.1% of the patients, which was accompanied by severe clinical symptomatology and high laboratory activity. Against the background of the therapy, positive dynamics of CT was observed in 48.4% of the cases. In the second group of patients the volume of pulmonary tissue damage by CT of 2-3 degrees was observed in 84.9% of the examined patients, clinical and laboratory activity corresponded to the moderate course of the disease. Against the background of the complex therapy, positive dynamics according to CT examination was observed in 18.2% of the cases. In the comparison group, positive dynamics according to CT was observed in 56% of the patients against the background of the therapy. Normalization of clinical and laboratory parameters was observed in all the patients from three study groups on the background of treatment.

Conclusions. In the first group the majority of the patients had the highest number of comorbid pathologies and severe course of COVID-19. Normalization of clinical and laboratory parameters was observed in all the groups of patients. As a result of standard comprehensive therapy, as well as therapy involving baricitinib or dexamethasone, positive dynamics according to CT data was observed in 48.4%, 18.2% and 56% of the patients, respectively.

◆ **Keywords:** new coronavirus infection; baricitinib; dexamethasone; complex therapy; comorbidity; interstitial pneumonia.

绪论

COVID-19大流行是世界上最紧迫的健康问题之一。截至2020年9月，新冠肺炎确诊病例超过3000万例，死亡病例超过90万例。2019年12月病毒最初起源于中国，现已蔓延至全球，2020年3月11日，世界卫生组织（WHO）报告疫情已成为大流行。

据了解，COVID-19可能无症状或导致轻度临床症状，但在近10—20%的病例中，特别是在伴有疾病的老年人中，可观察到疾病进展为间质性肺炎和急性呼吸窘迫综合征。患者血清铁蛋白、C反应蛋白（CRP）、D二聚体水平高，肝功能不全，有血栓形成和弥散性血管内凝血倾向，这提示巨噬细胞活化综合征（MAS）的发生，也称为继发性噬血淋巴组织细胞增多症（HLH）[1, 2]。

有些作者把该病分为四个阶段。第一阶段（早期感染）在病毒感染期间开始，可表现为非特异性症状（不适、发烧、喉咙痛、干咳），治疗通常是症状性的。第二阶段的特点是免疫系统反应性增强。患者发展为病毒性肺炎，可能出现缺氧，全身炎症标志物水平增加。在第三阶段，

伴随前一阶段的表现，出现高凝状态。第四阶段出现多器官衰竭[3]。

目前，针对新型冠状病毒感染的各种治疗方案的准备工作仍在继续。根据药物的药理特性，有很多药物会影响肺炎的病程：抗病毒，抗菌药物，糖皮质激素，白介素-1抑制剂，JAK激酶抑制剂，低分子肝素。为了阻断细胞因子风暴，可以使用白细胞介素-6抑制剂—沙鲁单抗（Sarilumab）、托珠单抗（Tocilizumab）[4-7]。目前，重点是引进一种以腺病毒载体为基础的俄罗斯疫苗，该疫苗于8月11日由俄罗斯卫生部注册，成为市场上的第一种SARS-COV-2疫苗，命名为Sputnik V[8]。

本研究的目的是比较综合治疗与使用巴瑞克替尼和地塞米松对COVID-19引起的间质性肺炎病程的影响。

材料与方法

对North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov 诊所COVID-19治疗中心122名住院患者的病历进行了回顾性分析。所有患者均按照第6版（2020年4月28日）和第7版

(2020年3月6日)的临床推荐进行治疗,其中包括抗菌药物的指定(阿奇霉素500 mg/天,阿莫昔拉夫1000 mg/天2次,左氧氟沙星500 mg/天2次),抗凝治疗(低分子肝素,预防和治疗剂量的普通肝素),羟氯喹400 mg/天,地塞米松形式的糖皮质激素。所有糖尿病患者住院期间均接受胰岛素治疗。其余伴随的情况都得到了充分的治疗(输注,抗高血压,止吐,止泻,溶血,解热)。所有患者均行口咽及鼻咽涂片检测SARS-CoV-2。在所有住院患者的临床表现中,评估体温动态、是否存在咳嗽、全身无力、恶心、呕吐、腹泻、嗅觉丧失/失忆。评估所有患者治疗前后住院期间的呼吸衰竭程度、血氧饱和度和氧疗量。根据患者入院时和出院前进行的CT检查,分析肺炎的严重程度。动态评估实验室参数(C反应蛋白、铁蛋白、纤维蛋白原、D二聚体、转氨酶活性、临床血检变化):入院当天和治疗开始后14天。

所有患者被分为三组。第一组包括64例,平均年龄为 57.3 ± 13.6 岁,其中男性—43例(67.2%)。肺损害特征为I级CT—5例(7.8%),II级CT—24例(37.5%),III级CT—26例(40.6%),IV级CT—9例(14.1%)。临床及实验室指标较高:C反应蛋白为 120.96 ± 51.47 mg/L,铁蛋白为 1609.48 ± 816.29 mcg/L。本组所有患者均有呼吸衰竭现象,其中48.4%为III级呼吸衰竭。疾病的严重程度为中度和重度。第一组患者给予巴瑞克替尼综合治疗,剂量为4 mg,持续7天。第二组包括33例,平均年龄为 55.1 ± 8.6 岁,男性有22例(64.7%)。4例患者(12.1%)出现III级CT对应的肺损害,II级CT—15例患者(45.5%),III级CT—13例患者(39.4%),IV级CT—1例患者(3.03%)。

临床和实验室指标显示为中度病程:C反应蛋白为 72.95 ± 53.52 mg/L,铁蛋白为 786.02 ± 364.86 mcg/L。22例(66.7%)患者出现I级呼吸衰竭,12例(36.4%)患者出现II级呼吸衰竭。第二组患者接受地塞米松综合治疗,剂量为 10.48 ± 2.87 mg/天。第三组为对照组25例,平均年龄为 52 ± 8.3 岁,其中男性为15例(60%)。2例(8%)患者检出III级CT对应的肺损害,18例为II级CT(72%),5例为III级CT(20%)。炎症标志物水平为:C反应蛋白— 49.372 ± 37.9 mg/L、铁蛋白— 560.09 ± 356.82 mcg/L,有23例(92%)出现一级呼吸衰竭,2例(8%)出现二级呼吸衰竭。第三组患者全部接受抗菌药物、低分子肝素治疗,并同时进行治疗(降压药,胰岛素治疗,溶血药,解热药)。

值得注意的是,在被检查的COVID-19患者中,最常见的病理是:肥胖、2型糖尿病、冠心病、支气管哮喘/慢性阻塞性肺疾病、高血压、心律失常、心血管病史、慢性心力衰竭。

所有患者在无氧治疗下呼吸衰竭完全缓解,体温恢复正常,实验室参数(C反应蛋白、铁蛋白、纤维蛋白原、D二聚体)恢复正常后均出院,但并不是所有患者全身无力现象都得到了解决。

结果

表1列出了按性别、年龄、住院时间和接受巴瑞克替尼和地塞米松综合治疗的患者分布情况。

由表1可以看出,接受巴瑞克替尼、地塞米松综合治疗的患者与对照组患者在性别和年龄上具有可比性。在接受巴

瑞克替尼综合治疗的患者组中，住院时间为 22.9 ± 7.5 天，在接受地塞米松综合治疗的组中为 18.3 ± 7.4 天，在比较组中为 15.4 ± 2.5 天。住院时间的差异与第一组患者的疾病严重程度有关，他们需要使用JAK激酶抑制剂进行更长时间的治疗。

表2列出了接受综合治疗的巴瑞克替尼患者的临床特征。

肺损害特征为I级CT—5例（7.8%），II级CT—24例（37.5%），III级CT—26例（40.6%），IV级CT—9例（14.1%）。本组所有患者均记录呼吸衰竭现象，其中一级呼吸衰竭位6例（9.4%），二级呼吸衰竭为27例（42.2%），三级呼吸衰竭为48.4%患者，与疾病的中重度病程相对应。这组患者的血氧饱和度为

表1 / Table 1

按性别、年龄、住院时间和治疗的病人分布情况

Distribution of the patients by sex, age, duration of hospitalization and therapy

指标	第一组，巴瑞克替尼	第二组，地塞米松	比较组
患者的数量	64	33	25
性别	男性—43例（67.2%）	男性—22例（64.7%）	男性—15例（60%）
年龄，岁	57.3 ± 13.6	55.1 ± 8.6	52 ± 8.3
住院时间，天	22.9 ± 7.5	18.3 ± 7.4	15.4 ± 2.5

表2 / Table 2

接受巴瑞克替尼综合治疗COVID-19患者的临床特点

Clinical characteristics of the patients with COVID-19 who received baricitinib complex therapy

指标	在接受治疗的过程中	接受综合治疗后
CT程度	I级—5例（7.8%）； II级—24例（37.5%）； III级—26例（40.6%）； IV级—9例（14.1%）	积极动态—31例（48.4%）： I级—3例（4.7%）； II级—9例（14.1%）； III级—14例（21.9%）； IV级—5例（7.8%） 消极动态—3例（4.7%）： III级—1例（1.6%）； IV级—2例（3.1%） 没有进行对照—30例（46.9%）
呼吸衰竭	I级—6例（9.4%）； II级—27例（42.2%）； III级—31例（48.4%）	治愈呼吸衰竭—52例（81.25%）
血氧饱和度，%	85 ± 11.9	97.6 ± 1.24
氧疗，L	6.2 ± 4.65	-
体温	微热—26例（40.6%）、 发热温度—38例（59.4%）	正常体温—59例（92.2%）
咳嗽，人数	60（93.75%）	8（12.5%）
全身无力，人数	64（100%）	23（36%）
腹泻、呕吐、恶心，人数	22（34.4%）	0
嗅觉缺失症、味觉丧失，人数	41（64.1%）	17（26.6%）

18 注：CT程度—根据胸部器官的计算机断层扫描，肺组织改变的程度。

85±11.9%，需要氧疗6.2±4.65 L。38例（59.4%）出现发热，26例（40.6%）出现微热。

在接受巴瑞克替尼进行综合治疗的背景下，48.4%的患者在CT上检测出积极动态，3例（4.7%）为消极动态。52例（81.25%）出现治愈呼吸衰竭，59例（92.2%）出现体温恢复正常，血氧饱和度恢复到97.6±1.24%。

表3显示了在综合治疗背景下接受地塞米松治疗的患者的临床特征。

4例患者（12.1%）出现I级CT对应的肺损害，II级CT—15例患者（45.5%），III级CT—13例患者（39.4%），IV级CT—1例患者（3.03%）。临床表现为中度病程：22例（66.7%）患者出现一级呼吸衰竭，12例（36.4%）患者出现二级呼吸衰竭。血氧饱和度为92.24±4.24%，氧疗容积为3.67±1.68 L。22例

（66.7%）出现微热，11例（33.3%）出现发热温度。

在治疗背景下，6例（18.2%）出现CT积极动态，5例（15.2%）出现消极动态。30例（90.9%）治愈呼吸衰竭，30例（90.9%）体温恢复正常，血氧饱和度恢复到98.21±0.73%。

比较组患者的临床特征见表4。

2例（8%）患者检出I级CT对应的肺损害，18例为II级CT（72%），5例为III级CT（20%）。23例（92%）出现一级呼吸衰竭，2例（8%）出现二级呼吸衰竭。血氧饱和度为94.8±4.64%，氧疗容积为3.25±1.4 L。18例（72%）出现微热，7例（28%）出现发热温度。

在治疗背景下，14例（56%）出现CT积极动态，2例（8%）出现消极动态。100%患者呼吸衰竭缓解，体温恢复正常。

表3 / Table 3

接受地塞米松综合治疗COVID-19患者的临床特点

Clinical characteristics of the patients with COVID-19 receiving dexamethasone complex therapy

指标	在接受治疗的过程中	接受综合治疗后
CT程度	I级—4例（12.1%）； II级—15例（45.5%）； III级—13例（39.4%）； IV级—1例（3.03%）	积极动态—6例（18.2%）； II级—5例（15.2%）； III级—1例（3.03%） 消极动态—5例（15.2%）； II级—1例（3.03%）； III级—4例（12.1%） 没有进行对照—22例（66.7%）
呼吸衰竭	I级—22例（66.7%）； II级—12例（36.4%）	治愈呼吸衰竭—30例（90.9%）
血氧饱和度，%	92.24±4.24	98.21±0.73
氧疗，L	3.67±1.68	无进行
体温	微热—22例（66.7%）、 发热温度—11例（33.3%）	正常体温—30例（90.9%）
咳嗽，人数	23（69.7%）	0
全身无力，人数	33（100%）	14（42.4%）
腹泻、呕吐、恶心，人数	2（6.1%）	0
嗅觉缺失症、味觉丧失，人数	19（57.6%）	9（27.3%）

注：CT程度—根据胸部器官的计算机断层扫描，肺组织改变的程度。

表4 / Table 4

来自对照组的COVID-19患者的临床特征

Clinical characteristics of the patients with COVID-19 from the comparison group

指标	在接受治疗的过程中	接受综合治疗后
CT程度	I级—2例 (8%); II级—18例 (72%); III级—5例 (20%)	积极动态—14例 (56%); II级—11例 (44%); III级—3例 (12%) 消极动态—2例 (8%); II级—1例 (4%); III级—1例 (4%) 没有进行对照—9例 (36%)
呼吸衰竭	I级—23例 (92%); II级—2例 (8%)	治愈呼吸衰竭—25例 (100%)
血氧饱和度, %	94.8±4.64	98.24±0.77
氧疗, L	3.25±1.4	无进行
体温	微热—18例 (72%)、 发热温度—7例 (28%)	正常体温—25例 (100%)
咳嗽, 人数	20 (80%)	0
全身无力, 人数	25 (100%)	9 (36%)
腹泻、呕吐, 人数	0	0
嗅觉缺失症、味觉丧失, 人数	16 (64%)	0

注: CT程度—根据胸部器官的计算机断层扫描, 肺组织改变的程度。

表5 / Table 5

观察组治疗前后实验室参数动态变化

Dynamics of laboratory indices in the examined groups before and after the therapy

指标	第一组, 巴瑞克替尼		第二组, 地塞米松		比较组	
	之前	之后	之前	之后	之前	之后
C反应蛋白, mg/L	120.96±51.47	10.63±4.84	72.95±53.52	12.51±6.22	49.372±37.9	3.7±2.59
铁蛋白, ug/L	1609.48±816.29	791.23±342.75	786.02±364.86	180.8±72.55	560.09±356.82	496.47±271.23
AST, u/L	73.53±36.73	53.08±24.4	66.94±22.59	35.79±14.85	40.16±22.56	40.2±26.33
ALT, u/L	69.55±26.75	98.27±41.40	56.67±17.21	67.18±38.27	38.12±24.28	66.48±55.93
CPK, u/L	550.66±192.91	103.28±38.69	-	-	76.5±34.29	55.13±19.12
LDH, u/L	405.94±188.54	238.14±100.06	-	-	219.64±56.57	176.43±48.79
肌酐, μmol/L	104.22±53.22	90.52±28.88	88.11±16.89	90.52±28.88	80.36±23.05	81.16±17.92
葡萄糖, mmol/L	6.91±3.23	6.35±3.28	5.51±0.72	5.73±1.45	6.32±1.98	6.03±2.31
血细胞压积, %	0.41±0.048	0.39±0.05	0.43±0.044	0.41±0.03	0.41±0.041	0.39±0.04
白细胞, 10 ⁹ /L	7.03±2.63	7.09±2.76	6.22±2.03	9.43±3.46	6.42±2.40	5.6±1.33

指标	第一组, 巴瑞克替尼		第二组, 地塞米松		比较组	
	之前	之后	之前	之后	之前	之后
中性粒细胞, 10 ³ /μl	5.21±2.39	4.14±1.75	4.36±1.96	1.85±1.04	4.42±2.34	2.8±0.79
淋巴细胞, 10 ³ /μl	1.19±0.67	2.065±1.7	1.20±0.45	4.63±0.44	1.416±0.51	2.05±0.72
红细胞, 10 ¹² /μl	4.58±0.55	4.46±0.59	4.87±0.54	4.63±0.45	4.73±0.55	4.57±0.55
血红蛋白, g/L	137.4±17.73	132.95±18.16	154±20.35	137.18±10.91	145.92±16.6	134.44±13.77
血小板, 10 ³ /μl	240.02±91.183	410.31±131.93	205.42±81.38	362.36±143.94	245.92±92.34	339.68±120.29
ESR, mm/h	21.09±14.11	21.89±13.15	25±13.89	22.38±13.42	19.72±5.61	25.82±15.31
纤维蛋白原, g/L	5.01±1.84	4.98±1.37	5.1±1.24	3.57±1.11	5.38±1.47	4.26±0.85
D二聚体, g/L	1.96±0.58	0.72±0.58	1.55±0.69	0.41±0.26	1.09±0.67	0.55±0.42

注: ALT—丙氨酸氨基转移酶; AST—天冬氨酸转氨酶; CPK—肌酸磷酸激酶; LDH—乳酸脱氢酶; ESR—红细胞沉降率。

接受巴瑞克替尼、地塞米松综合治疗的患者及对照组患者治疗前后的实验室参数动态见表5。

第一组患者的实验室活性较高, C反应蛋白为120.96±51.47 mg/L, 铁蛋白为1609.48±816.29 μg/L, 纤维蛋白原为5.01±1.84 g/L, D二聚体为1.96±0.58 g/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)高活性为69.55±26.75 u/L; 天冬氨酸转氨酶(AST)为73.53±36.73 u/L; 淋巴细胞水平下降至1.19±0.67·10³ u/L。

第二组患者的指标如下: C反应蛋白为72.95±53.52 mg/L, 铁蛋白为786.02±364.86 μg/L, 纤维蛋白原为5.1±1.24 g/L; D二聚体为1.55±0.69 g/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)高活性为56.67±17.21 u/L; 天冬氨酸转氨酶(AST)为66.94±22.59 u/L; 淋巴细胞水平下降至1.20±0.45·10³ u/L。

对照组的指标如下: C反应蛋白为49.372±37.9 mg/L, 铁蛋白为560.09±356.82 μg/L, 纤维蛋白原为5.38±1.47 g/L; D二聚体为1.09±0.67 g/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)高活性为38.12±24.28 u/L; 天冬氨酸转氨酶(AST)为40.16±22.56 u/L; 淋巴细胞水平下降至1.416±0.51·10³ u/L。

接受巴瑞克替尼和地塞米松复合治疗的COVID-19患者组的共病情况发生率见表6。

接受巴瑞克替尼综合治疗的患者慢性疾病发生率高于第二组和第三组。因此, 54.7%的患者发现肥胖, 28.1%—2型糖尿病, 26.6%—发现冠心病。14.1%的病例记录有心律失常, 15.6%有心血管事故(脑血管事故、急性心肌梗死), 17.2%有慢性心力衰竭, 25%有慢性肾病。第一组和第二组的高血压患病率几乎相同, 分别为76.5和72.8%。然而,

表6 / Table 6

接受巴瑞克替尼和地塞米松治疗COVID-19患者的共病情况的频率

Frequency of comorbid conditions in the patients with COVID-19 with the use of baricitinib and dexamethasone

指标	第一组, 巴瑞克替尼	第二组, 地塞米松	对照组
肥胖	I度—16 (25%); II度—14 (21.9%)**; III度—5 (7.8%)	I度—6 (18.2%); II度—4 (12.1%); III度—2 (9.1%)	I度—5 (20%); II度—2 (8%)
2型糖尿病	18 (28.1%)*	8 (24.4%)	3 (12%)
冠心病	17 (26.6%)**	6 (18.2%)	3 (12%)
BA/COPD	2 (3.1%)*	1 (3.03%)	0
高血压	一级—5例 (7.8%); 二级—34例 (53.1%)**; 三级—10例 (15.6%)**	一级—9例 (27.3%); 二级—13例 (39.4%); 三级—2例 (6.1%)	一级—3例 (12%); 二级—11例 (44%); 三级—2例 (8%)
心律失常	9 (14.1%)**	3 (9.1%)	1 (4%)
心血管疾病的历史	10 (15.6%)**	1 (3.03%)	2 (8%)
慢性心力衰竭	I级—5例 (7.8%); IIA级—5例 (7.8%); IIIB级—1例 (1.6%)	I级—3例 (6.1%); IIA级—2例 (6.1%)	I级—2例 (8%)
慢性肾病	I级—2例 (3.1%)**; II级—5例 (7.8%)**; IIIA级—3例 (4.7%); IIIB级—3例 (4.7%)**; IV级—2例 (3.1%)**; V级—1例 (1.6%)**	IIIA级—2例 (6.1%)	IIIA级—2例 (8%)

注: BA/COPD—支气管哮喘/慢性阻塞性肺病。*与对照组比较; **与地塞米松治疗组和对照组比较。

在接受巴瑞克替尼的综合治疗组中, 7.8%的患者发生了I级高血压, 53.1%—II级高血压, 15.6%—III级高血压。在综合治疗包括地塞米松的组中, 27.3%的患者检测到I级期高血压, 39.4%—II级高血压, 6.1%—III级高血压。

讨论

第一组患者的病程比第二组和第三组患者更严重, 因此需要使用JAK激酶抑制剂进行更长时间的治疗。这已被临床和实验室参数证实。90.6%的病例出现二三级呼吸衰竭。血氧饱和度为 $85 \pm 11.9\%$, 需要 6.2 ± 4.65 L的氧气治疗。93.8%的患者出现咳嗽。59.4%患者出现发热, 40.6%患者出现微热。接受巴瑞克替尼综合治疗组患者的共病情况比地塞米松综合治疗组

和对照组患者更常见。第一组患者的C反应蛋白、铁蛋白、肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶活性基线值高于第二组和第三组患者。值得注意的是, 各组的纤维蛋白原和D二聚体水平大致相同, 因此, 所有COVID-19患者都应抗凝治疗, 因为病理证实不同口径的血管形成微血栓, 主要病变为微循环床[9-12]。第一组(54.7%)较第二组(42.4%)和第三组(20%)肺组织改变的病例数高(按百分比计算为CT III-IV度)。

在治疗背景下, 所有患者均缓解呼吸衰竭, 血氧饱和度达到最佳值, 不再需要氧疗, 体温恢复正常, 停止咳嗽, 患者不再担心恶心/呕吐/腹泻, 恢复嗅觉和味觉。在所有组中, 治疗期间全身无力症状持续: 接受巴瑞克替尼治疗的23例(36%)患者中, 接受地塞米松治

疗的14例（42.4%）患者中，对照组9例（36%）患者中。在接受巴瑞克替尼（铁蛋白水平为 791.23 ± 342.75 mcg/L）的背景下，炎症标志物的减少更为明显，但各项指标均未达到参考值，这可以解释为该组患者在治疗开始前铁蛋白水平很高（ 1609.48 ± 816.29 ）。在接受地塞米松综合治疗的患者和对照组患者中，铁蛋白指标均基本正常化（分别为 180.8 ± 72.55 和 496.47 ± 271.23 mcg/L），除临床表现及CT表现为消极动态外。各组C反应蛋白水平均明显下降，在治疗周期结束时，该指标值为：巴瑞克替尼组为 10.63 ± 4.84 mg/L，地塞米松组为 12.51 ± 6.22 mg/L，对照组为 3.7 ± 2.59 mg/L。在所有病例中，纤维蛋白原和D二聚体的水平在治疗期间恢复正常。在各组患者中，丙氨酸氨基转移酶活性均有动态升高，这可能与药物的肝毒性有关。然而，没有一例药物戒断（巴瑞克替尼，地塞米松）与不良事件的发展有关。

在接受巴瑞克替尼进行综合治疗的背景下，48.4%的病例在CT上检测出积极动态，4.7%为消极动态。在接受地塞米松综合治疗的患者中，CT积极动态变化的检测占18.2%，消极动态变化的检测占15.2%。

结论

1. 第一组以共病病理和重症COVID-19患者最多。经过包括巴瑞克替尼在内的综合治疗后，临床和实验室参数均趋于正常化，CT数据显示48.4%的患者表现出积极动态。本组患者治疗时间为 22.9 ± 7.5 天。
2. 第二组患者COVID-19病程较对照组更重，但病情较第一组发展得很正常。

经地塞米松等综合治疗后，临床及实验室各项指标均归一化，CT扫描显示18.2%的患者表现为积极动态。本组患者治疗时间为 18.3 ± 7.4 天。

3. 在对照组中，COVID-19的共病背景和病程与包括巴瑞克替尼和地塞米松在内的综合治疗组相比不那么明显。经过标准的综合治疗，临床和实验室参数标准化，CT数据显示56%的患者表现出积极的动态。本组患者治疗时间为 15.4 ± 2.5 天。

References

1. Soy M, Keser G, Atagündüz P, et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2085–2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>.
2. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 27–38. [Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):27–38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/mechnikov202012227-38>.
3. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacological immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80:1267–1292. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>.
4. Convertino I, Tuccori M, Ferraro S, et al. Exploring pharmacological approaches for managing cytokine storm associated with pneumonia and acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):331. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03020-3>.
5. Birra D, Benucci M, Landolfi L, et al. COVID 19: A clue from innate immunity. *Immunol Res*. 2020;68:161–168. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09137-5>.
6. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2055–2062. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>.
7. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирус-

- ной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 3-2. – С. 120–152. [Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Interim guidelines: “Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)”. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3-2):120–152. (In Russ.)]
8. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):e85–e86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30402-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30402-1).
 9. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res*. 2020;286:198070. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198070>.
 10. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
 11. Zhang X, Zhang Y, Qiao W, et al. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106749. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106749>.
 12. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020;87:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>.

◆ **提交人的通信地址** (*Information about the author*)

Evgenii S. Melnikov

E-mail: ev.s.melnikov@yandex.ru