

*В.А. Тимошенко*  
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БАРИЦИТИНИБ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ  
COVID-19**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д.С. Алексейчик  
1-я кафедра внутренних болезней  
Белорусский государственный медицинский университет  
10-я городская клиническая больница, г. Минск*

*V.A. Timoschenko*  
**EFFICIENCY ANALYSIS OF BARICITINIB  
IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19**  
*Tutor: PhD, associate professor D.S. Alekseychik  
First Department of internal Diseases  
Belarusian State Medical University  
10<sup>th</sup> City Clinical Hospital, Minsk*

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ 36 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. У пациентов, принимавших барицитиниб, отмечалось меньшее количество койко-дней, проведенных в стационаре; фиксировалась более высокая летальность, более частое развитие бактериальной суперинфекции.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, барицитиниб, кумулятивный риск, кумулятивное дожитие.

**Resume.** Retrospective analysis of 36 medical cards stationary patients with severe course of coronavirus infection was carried out. Patients treated with baricitinib had fewer hospital bed days; higher lethality and more frequent development of bacterial superinfection were noticed.

**Keywords:** coronavirus infection, baricitinib, cumulative risk, cumulative survival.

**Актуальность.** Актуальным для современной клинической практики является поиск результативных методов лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Несмотря на имеющиеся достижения отечественного здравоохранения в лечении COVID-19, остается ряд вопросов в части выбора препаратов лекарственной терапии для пациентов с COVID-19. Назначение препарата барицитиниб в таблетках может рассматриваться в качестве дополнительной терапии (рекомендуемая доза: 4 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней) в сочетании с противовирусной терапией для лечения тяжелых форм COVID-19.

**Цель:** Изучить влияние препарата барицитиниб на течение тяжелой формы COVID-19.

**Задачи:**

1. Изучить и сравнить данные лабораторных методов исследования у пациентов в представленных группах.
2. Выявить статистически значимые различия в данных лабораторных методов исследования в выделенных группах.
3. Сравнить кумулятивный риск и функции дожития в двух группах.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 36 медицинских карт стационарных пациентов УЗ «10-я городская клиническая больница», г. Минск, находившихся на лечении в пульмонологическом инфекционном отделении в период с ноября 2021 по март 2022 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: 19 пациентов, получавших стандартную терапию, 17 пациентов, получавших барицитиниб. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics.

Выделенные группы пациентов были сопоставимы по тяжести течения COVID-19, полу, заболеваемости сахарным диабетом, уровню С-реактивного белка, ферритина, Д-димеров в крови. Конечными точками исследования явились: количество койко-дней, проведенных в стационаре, процент летальности, развитие бактериальной суперинфекции, изменения в общем и биохимическом анализах крови после приема препарата.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст пациентов составил 53,0 [44,0-68,0], и 69,0 [64,0-81,5] лет соответственно,  $p < 0,05$ . Преобладали пациенты женского пола (70,6 % и 57,9 %, соответственно,  $p > 0,05$ ). У пациентов, получавших барицитиниб, отмечалось меньшее количество койко-дней (21,0 [16,0-25,0] и 11,0 [8,5-13,5] соответственно,  $p < 0,05$ ), однако при этом фиксировался больший процент летальности (10,5% [2] и 35,3% [6] соответственно,  $p < 0,05$ ). Также для группы пациентов, получавших барицитиниб, было характерно более частое развитие бактериальной суперинфекции (15,8% [3] и 23,5% [4] соответственно,  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

**Табл. 1.** Клинические данные пациентов выделенных групп

Показатель	Без барицитиниба n=19	С барицитинибом n=17	Достоверность различий
Возраст, лет Me [25%-75%]	53,0 [44,0-68,0]	69,0 [64,0-81,5]	$p < 0,05$
Пол, (муж) (% [n])	42,1% [8]	29,4% [5]	$p > 0,05$
Количество койко-дней, Me [25%-75%]	21,0 [16,0-25,0]	11,0 [8,5-13,5]	$p < 0,05$
СД, (% [n])	21,1% [4]	29,4% [5]	$p > 0,05$
АГ, (% [n])			
1	15,8% [3]	11,8% [2]	$p > 0,05$
2	31,6% [6]	76,5% [13]	
3	5,3% [1]	0% [0]	
Нарушение ритма, (% [n])	26,3% [5]	58,8% [10]	$p > 0,05$
СД, (% [n])	21,1% [4]	29,4% [5]	$p > 0,05$
Летальность (% [n])	10,5% [2]	35,3% [6]	$p < 0,05$
Бактериальная суперинфекция	15,8% [3]	23,5% [4]	$p < 0,05$

В группе пациентов, получавших барицитиниб на момент госпитализации, была выявлена лимфоцитопения (30,00 [27,00-36,00] и 18,71 [12,50-32,00] соответственно,  $p < 0,05$ ), моноцитопения (9,00 [7,00-10,00] и 7,00 [5,00-9,5] соответственно,

$p < 0,05$ ), более высокие значения ЛДГ (202,75 [175,93-226,90] и 287,10 [251,30-390,73] соответственно,  $p < 0,05$ ) (таблица 2).

**Табл. 2.** Лабораторные данные представленных групп

Показатель	Без барицитиниба n=19	С барицитинибом n=17	Достоверность различий
Лейкоциты, клеток/мл Me [25%-75%]	7,03 [6,06-8,62]	7,63 [6,42-10,81]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Тромбоциты, клеток/мл Me [25%-75%]	276,10 [180,10-311,00]	264,10 [205,30-340,05]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
СОЭ, мм/час, Me [25%-75%]	32,00 [24,00-38,00]	27,50 [15,25-34,50]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Палочкоядерные, % Me [25%-75%]	5,00 [4,00-6,00]	5,00 [4,25-7,75]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Лимфоциты, % Me [25%-75%]	30,00 [27,00-36,00]	18,71 [12,50-32,00]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Моноциты, % Me [25%-75%]	9,00 [7,00-10,00]	7,00 [5,00-9,5]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Мочевина, Me [25%-75%]	6,30 [5,40-7,80]	8,30 [7,00-11,20]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Креатинин, Me [25%-75%]	78,50 [67,90-90,70]	83,85 [64,73-97,75]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
ЛДГ, Me [25%-75%]	202,75 [175,93-226,90]	287,10 [251,30-390,73]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
CRP, Me [25%-75%]	61,20 [34,25-130,3]	54,80 [34,50-85,20]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Ферритин Me [25%-75%]	430,00 [323,50-543,20]	493,60 [315,70-685,40]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Д-Димеры Me [25%-75%]	548,10 [273,00-675,70]	340,52 [203,48-734,43]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
МНО Me [25%-75%]	1,1 [1,01-1,18]	1,22 [1,10-1,36]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$

Также в группе пациентов, получавших барицитиниб, отмечался подъем уровня лейкоцитов (6,75 [4,9-8,94] и 7,63 [6,42-10,81] соответственно,  $p < 0,05$ ), тромбоцитов (147,70 [121,50-210,50] и 264,10 [205,30-340,05] соответственно,  $p < 0,05$ ), калия (4,20 [3,70-4,65] и 4,60 [4,33-5,30] соответственно,  $p < 0,05$ ) в крови после начала получения препарата (таблица 3).

**Табл. 3.** Сравнение лабораторных данных до и после применения барицитиниба

Показатель	До барицитиниба n=19	После барицитинибом n=17	Достоверность различий
Лейкоциты, клеток/мл Me [25%-75%]	6,75 [4,9-8,94]	7,63 [6,42-10,81]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$

Продолжение таблицы 3

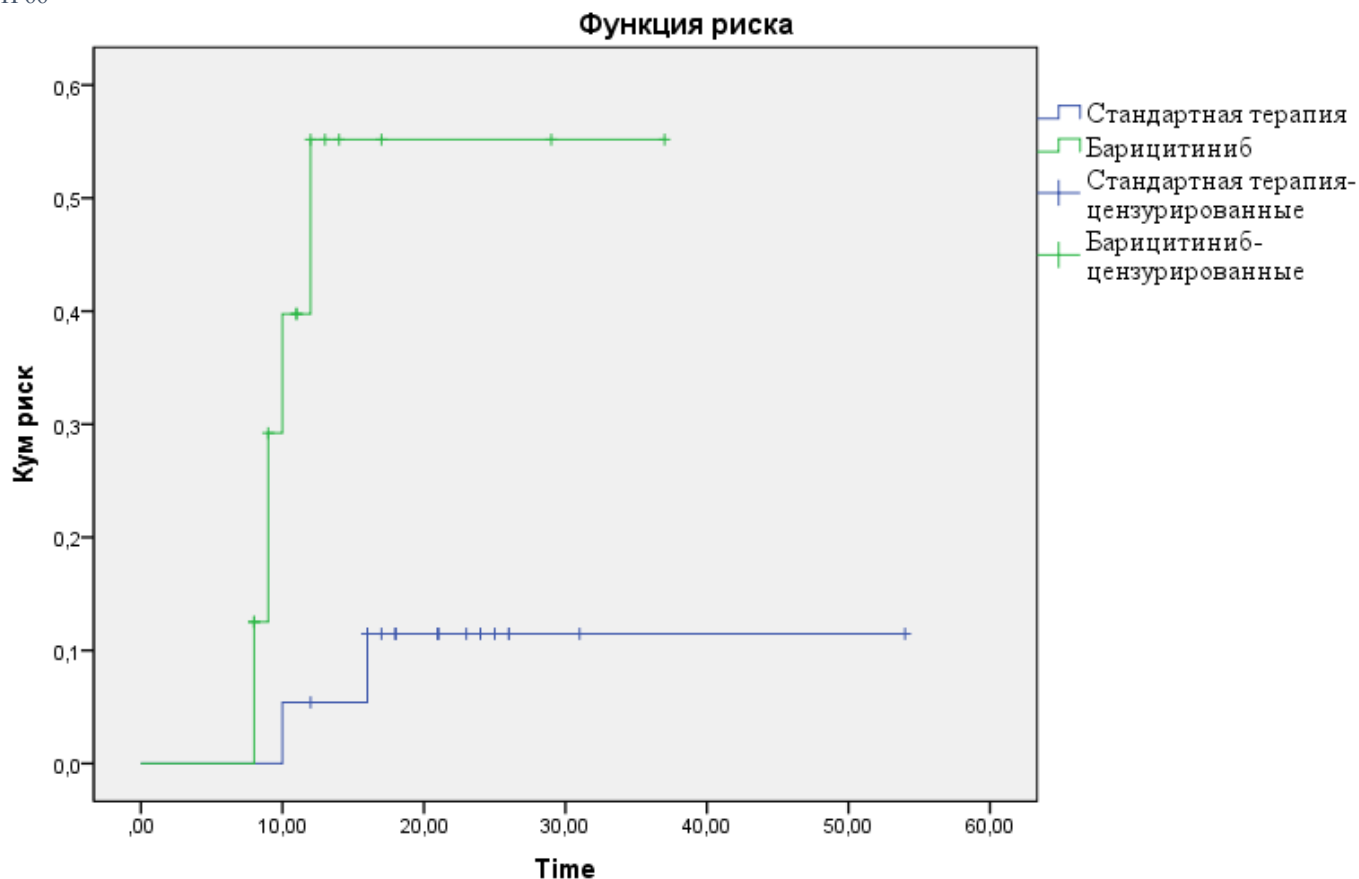
Тромбоциты, клеток/мл Ме [25%-75%]	147,70 [121,50-210,50]	264,10 [205,30-340,05]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
СОЭ, мм/час, Ме [25%-75%]	26,50 [14,00-32,00]	27,50 [15,25-34,50]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Палочкоядерные, % Ме [25%-75%]	5,00 [4,00-6,00]	5,00 [4,25-7,75]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Лимфоциты, % Ме [25%-75%]	22,00 [15,05-32,5]	18,71 [12,50-32,00]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Моноциты, % Ме [25%-75%]	7,00 [5,00-9,25]	7,00 [5,00-9,5]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
К Ме [25%-75%]	4,20[3,70-4,65]	4,20[3,70-4,65]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
ЛДГ, Ме [25%-75%]	202,75[175,93-226,90]	287,10[251,30-390,73]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
CRP, Ме [25%-75%]	100,00[34,25-130,30]	54,80[34,50-85,20]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Ферритин, Ме [25%-75%]	430,00[323,50-543,20]	493,60[315,70-685,40]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Д-Димеры, Ме [25%-75%]	548,10[273,00-675,70]	340,52[203,48-734,43]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
МНО Ме [25%-75%]	1,1[1,01-1,18]	1,22[1,10-1,36]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$

При построении модели кривой дожития в представленных группах по методу Каплана-Мейера, было определено, что различия в потенциальном риске смертности в обеих группах статистически достоверны по трем факторам сравнения (Log Rank (Mantel-Cox)  $\chi^2=5,685$ ,  $p=0,017$ ), (Breslow (Generalized Wilcoxon)  $\chi^2=6,064$ ,  $p=0,014$ ), (Tarone-Ware  $\chi^2=5,924$ ,  $p=0,015$ ) (таблица 4).

**Табл. 4.** Достоверность различий частоты смертности в двух группах

Факторы сравнения	$\chi^2$	Ст.Св.	Достоверность различий, p
Log Rank (Mantel-Cox)	5,685	1	P=0,017
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,064	1	P=0,014
Tarone-Ware	5,924	1	P=0,015

Кумулятивный риск (рисунок 1) при приеме барицитиниба значительно возрастает, кумулятивное дожитие же при этом значительно снижается.



**Рис. 1** – Определение кумулятивного риска

### **Выводы:**

1. В группе пациентов, получавших барицитиниб, отмечалось меньшее количество койко-дней, проведенных в стационаре; фиксировалась более высокая летальность, более частое развитие бактериальной суперинфекции. После приема препарата наблюдалось повышение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и калия в крови.
2. При расчете модели кривой дожития по методу Каплана-Мейера установлено, что пациенты, получавшие барицитиниб, имели более высокий потенциальный риск летального исхода из-за присоединения бактериальной суперинфекции.

### **Литература**

1. Покровский, В. И. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. Цитокины и воспаление / В. И. Покровский, О. И. Киселев, П. Г. Назаров // 2003. – № 2(2). – С.42-51.
2. Справочник Vidal. Справочник лекарственных средств [Электронный ресурс] / Электрон. дан. – М. : Регистр. номер и дата регистрации СМН: Эл № ФС77-79153 от 15.09.2020. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2874> (дата обращения: 15.01.2022).
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) –China, 2020. China CDC Weekly. 2020. – № 2(8). – P.13-22.