

А.М. Пожарицкий, А.П. Головацкий
**ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У
ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ТЕРАПИИ**
*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Е.Н. Яговдик-Тележная,
канд. мед. наук, доц. М.Н. Антонович*
Кафедра инфекционных болезней
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.M. Pozharytski, A.P. Golovatsky
**THE DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY
PARAMETERS IN PATIENTS WITH COVID-19
INFECTION UNDER VARIOUS THERAPY REGIMENS**
*Tutors: PhD, assistant professor E.N. Yagovdik-Telezhnaya,
PhD, assistant professor M.N. Antonovich*
Department of Infectious Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Схемы терапии, рекомендуемые при лечении COVID-19 инфекции, обладают различными эффектами и рисками развития нежелательных явлений. Эффект от терапии гидроксихлорохином указывает на его гепато- и нефротоксичность, а использование ремдесивира с барицитинибом (или без него) показало более эффективное снижение уровня маркеров воспаления и нормализацию факторов свёртывания крови.

Ключевые слова: COVID-19, гидроксихлорохин, ремдесивир, барицитиниб, лабораторные показатели.

Resume. Therapy regimens recommended in the treatment of COVID-19 infection have different effects and risks of adverse events. The effect of hydroxychloroquine therapy indicates its hepato- and nephrotoxicity. The use of remdesivir with or without baricitinib showed a more effective decrease in the level of inflammatory markers and normalization of blood clotting factors.

Keywords: COVID-19, hydroxychloroquine, remdesivir, baricitinib, laboratory indicators.

Актуальность. Анализ клинических протоколов лечения пациентов с COVID-инфекцией показал тяжёлый путь, пройденный медицинским сообществом по разработке эффективных схем терапии данной инфекции. Опыт лечения этих пациентов остаётся недостаточным и противоречивым [1].

Согласно последним протоколам МЗ РБ ремдесивир является препаратом выбора при назначении противовирусной терапии. В протоколах ряда стран гидроксихлорохин не утратил свою актуальность. Появляются новые препараты, претендующие на важную роль в лечении COVID-инфекции, например, блокаторы янус-киназ.

Цель: сравнить динамику клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-инфекцией при использовании разных схем терапии, рекомендованных республиканскими протоколами на различных этапах развития эпидемии.

Задачи:

1. Определить эффективность и безопасность применения гидроксихлорохина в терапии COVID-19 инфекции.

2. Оценить эффективность и безопасность терапии пациентов с COVID-19 ремдесивиром.

3. Установить результативность терапии пациентов с COVID-19 ремдесивиром в сочетании с барицитинибом.

4. Провести сравнительный анализ эффективности рассматриваемых схем терапии пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. На базе УЗ “Городская клиническая инфекционная больница” и УЗ “4 ГКБ имени Н. Е. Савченко” проведён ретроспективный анализ 147 карт стационарного пациента, перенесших коронавирусную инфекцию в период с 01.06.2020 по 31.12.2021. Медиана возраста обследуемых составила 55 лет (Q25-75: 44,50-67,50 лет). Минимальный возраст составил 26 лет, максимальный – 89. Среди обследованных было 48,9% женщин и 51,1% мужчин.

Пациенты, в зависимости от получаемого лечения разделены на три группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести состояния:

- 1 группа (n1=57) – гидроксихлорохин;
- 2 группа (n2=50) – ремдесивир;
 - 2А подгруппа (n2А=39) – монотерапия ремдесивиром;
 - 2Б подгруппа (n2Б=11) – ремдесивир в сочетании с барицитинибом;
- 3 группа (n0=40) – не получали вышеперечисленные препараты и/или другие препараты, относящиеся к препаратам данных групп (группа контроля).

Проведён анализ результатов лабораторно-инструментальных исследований (обязательных – ОАК (анализатор Sysmex XT2000), ОАМ и специальных – БХ анализ крови (анализатор AU 680), коагулограмма (анализатор ACL TOP 500), иммунологические исследования (интерлейкин 6, прокальцитонин), а также ЭхоКГ).

Обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ StatSoft Statistica 10 при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. 1. В группе n1 и n2А обнаружено статистически значимое увеличение уровня АЛТ (на 42,6% и 19,2% соответственно, $p < 0,01$) в крови относительно данных, полученных в контрольной группе (рис. 1). В группе n2Б показатели АЛТ и АСТ не выходили за границы референсных значений ($p < 0,01$).

2. Наибольшее увеличение ЛДГ относительно группы контроля обнаружено в n2Б группе (на 56,5%, $p < 0,01$); ферритина – в n2А группе (на 43,2%, $p < 0,01$), что может быть связано с исходно более тяжёлым течением заболевания у данных пациентов.

3. Ремдесивир и сочетание ремдесивира с барицитинибом достоверно снижают уровень С-РБ (на 89% и 82% соответственно, $p < 0,05$) и КФК (на 72,3% и 79,4% соответственно, $p < 0,05$) в крови. Гидроксихлорохин также снижает содержание С-РБ и КФК в крови относительно группы контроля, но хуже, чем предыдущие препараты.

4. Статистический анализ показал, что терапия гидроксихлорохином приводит к нарушению функции почек, что выражается в увеличении уровня креатинина (на 8,9%, $p < 0,05$) и мочевины (на 23,2%, $p < 0,05$) в крови в сравнении с группой контроля (рис. 2).

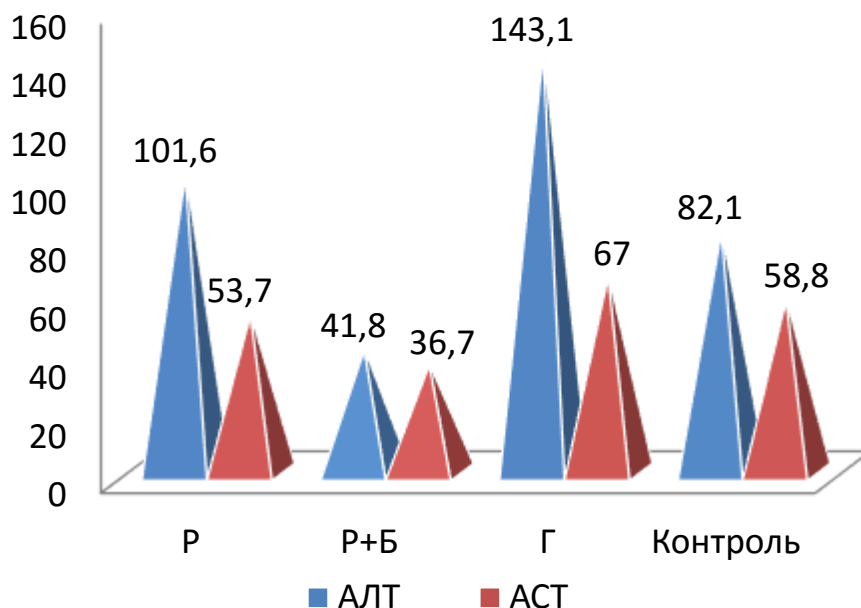


Рис. 1 – Содержание АЛТ и АСТ в крови (Р – ремдесивир (n2A), Р+Б – ремдесивир + барицитиниб (n2Б), Г – гидроксихлорохин (n1))

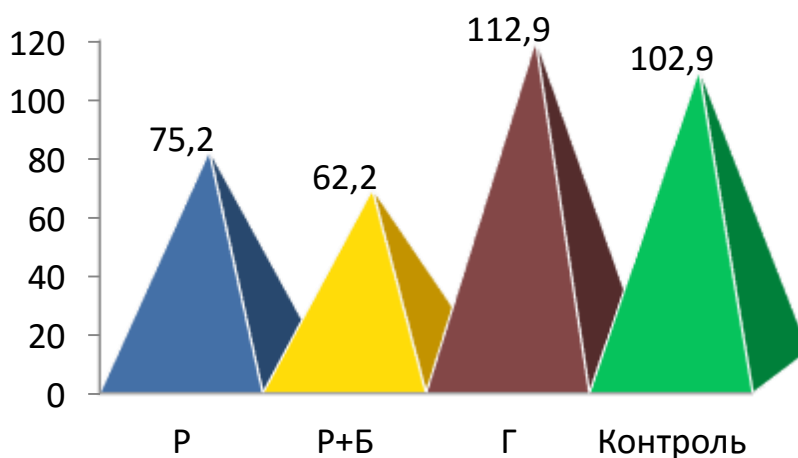


Рис. 2 – Содержание креатинина (мкмоль/л) в крови (Р – ремдесивир (n2A), Р+Б – ремдесивир + барицитиниб (n2Б), Г – гидроксихлорохин (n1))

5. Установлено, что у пациентов, принимавших ремдесивир с барицитинибом или без, отмечалась гипопроteinемия. В сравнении с группой контроля выявлено снижение уровня белка на 28% в n2A группе и на 10% в n2Б группе (при $p < 0,05$), соответственно. У 72,7% пациентов n2Б группы обнаружена протеинурия (в среднем - 0,3 г/л).

6. При поступлении у пациентов всех групп выявлено повышение уровня фибриногена и Д-димеров в крови. На фоне проводимой терапии на 5-6 сутки у лиц n2A и n2Б наблюдается снижение данных параметров в сравнении с контрольной группой:

фибриногена - на 11% и 13%, соответственно; Д-димеров - на 38,5% и 48%, соответственно ($p < 0,01$). У лиц принимавших гидроксихлорохин отмечен рост указанных показателей в данные сроки, что повышает риск развития тромботических осложнений.

7. Статистический анализ показал повышение протромбинового времени у пациентов, получавших ремдесивир с барицитинибом или без, в сравнении с группой контроля. Максимального отклонения (увеличения) от нормативных показателей данный параметр достиг у лиц получавших гидроксихлорохин (выше на 37,2%, $p < 0,05$).

8. У пациентов, получавших ремдесивир в сочетании с барицитинибом, достоверно выше уровень тромбоцитов в крови и ниже концентрация гемоглобина в эритроцитах в сравнении с пациентами других групп, что может быть обусловлено как исходно более тяжёлым течением заболевания у этих пациентов, так и нежелательным эффектом назначенной схемы терапии. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

9. Гидроксихлорохин заметно снижает уровень IL-6 в крови (на 82%, $p < 0,05$), что имеет ключевое значение в предотвращении развития “цитокинового шторма”. С другой стороны, его иммуносупрессивное действие повышает риски развития вторичной инфекции, на что указывает повышенный уровень прокальцитонина в крови, относительно n2A группы (разница 31%, $p < 0,05$).

10. Установлено, что терапия гидроксихлорохином в ряде случаев приводит к развитию кардиомиопатии, которая сопровождается концентрической гипертрофией миокарда и уменьшением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), то есть снижением инотропной функции сердца по причине приобретенного нарушения активности ферментов лизосом и накопления в них не перевариваемых объектов [P. Cheng, H. Zhu, 2020]. В полученных нами данных обнаружено снижение инотропной функции сердца в группе n1 (на 14%, $p < 0,05$) на основании анализа ФВ ЛЖ после выполнения ЭхоКГ. Статистически значимое снижение ФВ ЛЖ в группах n0, n2A, n2B не обнаружено.

11. По литературным данным [2] при назначении ремдесивира (в дозе 200 мг в 1-й день и 100 мг 1 раз в день в течение 5 или 10 дней) отмечено повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ – до 161 Ед/л), протромбинового времени (до 25,4 сек), уровня ЛДГ (до 611 Ед/л) и ферритина (740 мкг/л), что аналогично результатам нашего исследования (АЛТ/АСТ = 101,6/53,7 Ед/л, протромбиновое время = 22,3 сек, ЛДГ = 525,7 Ед/л, ферритин = 519,7 мкг/л). Кроме того, при приеме ремдесивира у пациентов из нашей выборки наблюдалась гипопроотеинемия (57 г/л), что может указывать на дальнейшее развитие заболевания несмотря на проводимое лечение.

12. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов получавших ремдесивир в сочетании с барицитинибом не наблюдалось увеличения уровня трансаминаз (АЛТ/АСТ = 41,8/36,7 Ед/л), развивались гипопроотеинемия (64 г/л) и протеинурия (0,3 г/л), снижение уровня КФК (на 79,4% от исходного) в крови, гемоглобина в эритроцитах (107 г/л) и сопровождалось тромбоцитозом, увеличением протромбинового времени (23,7 сек), ростом ЛДГ (680 Ед/л) и ферритина (506,5 мкг/л).

13. Среди побочных явлений гидроксихлорохина рядом авторов описаны: тромбоцитопения, апластическая анемия, кардиотоксичность с акцентом на нарушение дромотропной и инотропной функции [3]. В нашем исследовании при применении гидроксихлорохина отмечен рост АЛТ (143,1 Ед/л), АСТ (67 Ед/л), протромбинового времени (27,4 сек), а также увеличение уровня мочевины (9,9 ммоль/л) и креатинина (112,9 мкмоль/л), повышение содержания фибриногена (8 г/л) в крови, что может указывать на гепато- и нефротоксичность данного препарата.

Выводы:

1. Схемы терапии (симптоматическая терапия, терапия гидроксихлорохином, ремдесивиром, ремдесивиром в сочетании с барицитинибом), рекомендуемые при лечении пациентов с COVID-19 инфекцией на различных этапах развития эпидемии, обладают различными эффектами и рисками развития нежелательных явлений. Выбор их назначения у каждого конкретного пациента определяется степенью тяжести заболевания, фоновой патологией, которая может рассматриваться как предиктор тяжести течения заболевания, и сроками, когда пациент попал в поле зрения врача.

2. При терапии COVID-19 инфекции гидроксихлорохином установлено увеличение содержания АЛТ (143,1 Ед/л), АСТ (67 Ед/л), протромбинового времени (27,4 сек), а также увеличение уровня мочевины (9,9 ммоль/л) и креатинина (112,9 мкмоль/л), повышение содержания фибриногена (8 г/л) в крови, что может указывать на гепато- и нефротоксичность данного препарата.

3. Применение схем терапии, с использованием этиотропного препарата ремдесивира с барицитинибом или без него, показало более эффективное снижение уровня маркеров воспаления (С-РБ на 89%) и нормализацию факторов свёртывания крови (снижение фибриногена на 11%, Д-димеров на 38,5% относительно контрольной группы), что позволяет предположить более вероятный благоприятный исход заболевания на фоне лечения указанными препаратами.

Литература

1. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir / M. L. Agostini, E. L. Andres, A. C. Sims et al. // *Viral Bio.* – 2018. – №4. – P. 191-202.
2. Broad-spectrum antiviral GS5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses / T. P. Sheahan, A. C. Sims, R. L. Graham et al. // *Sci Transl Med.* – 2017. – №2. – P. 72-88.
3. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV / T. P. Sheahan, A. C. Sims, S. R. Leist et al. // *Nat Commun.* – 2020. – №7. – P. 36-55.