

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV 2, НА ТЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Пожарицкий А.М., Головацкий А.П., Антонович М.Н.

*Белорусский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики
внутренних болезней, г. Минск*

Ключевые слова: COVID-19, гидроксихлорохин, инотропная функция, сопутствующая патология, койко-день.

Резюме. Лечение гидроксихлорохином и макролидными антибиотиками приводит к удлинению интервала QT, что в ряде случаев было жизнеугрожающим состоянием для пациента. Также значительно ухудшалась инотропная функция сердца при сопутствующем ожирении, сахарном диабете, сердечно-сосудистой патологии (ИБС+АГ) и гипотиреозе по данным ЭхоКГ. Самое большое количество койко-дней – при патологии сердца (в среднем 17,25 дней, $p < 0,05$).

Resume. Treatment with hydroxychloroquine and macrolide antibiotics leads to prolongation of the QT interval. In some cases it could be a life-threatening condition for the patient. The inotropic function of the heart significantly worsened with such comorbidities as obesity, diabetes mellitus, cardiovascular pathology (IHD + AH) and hypothyroidism according to echocardiography. Patients with cardiac pathology have the largest number of bed-days (17.25 days, $p < 0.05$).

Актуальность. В декабре 2019 года в городе Ухань (КНР) у десятков человек впервые были отмечены случаи пневмонии неустановленной этиологии. Позже, из нижних дыхательных путей таких больных был выделен новый тип возбудителя из семейства коронавирусов, получивший название SARS-CoV-2. В связи с распространением этого заболевания во многих странах, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии коронавирусной инфекции, вызванной новым вирусом SARS-CoV-2.

Тяжело заболевание протекает у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и при наличии онкопатологии.

В настоящее время известно, что сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются серьезными отягощающими факторами течения COVID-19, так как обуславливают снижение функций миокарда. Однако, несмотря на наличие множества научных публикаций, посвященных COVID-19, не существует данных о влиянии лечения данной инфекции на инотропную и дромotropную функции сердца при различных сопутствующих патологиях.

Цель: определить инотропную и дромotropную функции сердечной мышцы у пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию с различной сопутствующей патологией до и после лечения гидроксихлорохином и макролидами.

Задачи: 1. Провести ретроспективный анализ историй болезней пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. 2. Определить статистически значимые корреляции между коронавирусной инфекцией и сопутствующей патологией. 3. Определить статистически значимые корреляции между коронавирусной инфекцией

с сопутствующей патологией и количеством койко-дней, проведенных в медицинском учреждении.

Материал и методы. На базе 2 терапевтических отделений (кардиологического и реабилитационного) УЗ “4 ГКБ имени Н. Е. Савченко” методом случайной выборки был проведен ретроспективный анализ 483 медицинских карт стационарного пациента одной возрастной группы ($49\pm 3,5$ лет) с сопутствующей патологией и 30 медицинских карт стационарного пациента без сопутствующей патологии, перенесших коронавирусную инфекцию в период с 01.06.2020 по 31.12.2020. Сравнение проводилось по полу, сопутствующей патологии, а также по длительности пребывания пациента в стационаре. Проведен анализ субъективных и объективных методов исследования, полученных результатов лабораторно-инструментальных исследований (обязательных - ОАК, ОАМ, ЭКГ, КТ ОГК и специальных - БХ анализа крови, коагулограммы, иммунологических исследований (интерлейкин 6), кардиомаркеров, анализа КЩС, уровня прокальцитонина, а также ЭхоКГ). Статистическая значимость различий полученных результатов оценивалась непараметрическим методом Хи-квадрат Пирсона. Корреляция сопутствующей патологии и значений анализов оценивалась коэффициентом корреляции рангов Спирмена. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. 1. Сравняя пациентов с коронавирусной инфекцией и различной сопутствующей патологией, мы разделили их на 7 групп:

- ❖ Нарушение жирового обмена (ожирение);
- ❖ Сахарный диабет (СД);
- ❖ ИБС + АГ;
- ❖ Онкологические заболевания;
- ❖ Заболевания печени (цирроз, стеатоз, вирусные гепатиты В и С);
- ❖ Нефроангиосклероз с хронической болезнью почек;
- ❖ Гипотиреоз.

2. Группа №1 – нарушение жирового обмена (ожирение). Пациентов в группе: 40 ж., 40 м., средний возраст $48\pm 7,1$ год.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного ожирением, приводит к **снижению** инотропной и дромотропной функции сердца.

3. Группа №2 – сахарный диабет. Пациентов в группе: 36 ж., 38 м., средний возраст $51\pm 6,2$ года.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного сахарным диабетом, приводит к **снижению** инотропной и дромотропной функции сердца.

4. Группа №3 – ИБС + АГ. Пациентов в группе: 40 ж., 40 м., средний возраст $49\pm 5,7$ лет.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного ИБС + АГ, приводит к **снижению** инотропной и дромотропной функции сердца.

5. Группа №4 – онкологические заболевания. Пациентов в группе: 40 ж., 36 м., средний возраст $53 \pm 6,7$ лет.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного онкологическим заболеванием, **не влияет** на инотропную и дромотропную функции сердца.

6. Группа №5 – заболевания печени. Пациентов в группе: 30 ж., 37 м., средний возраст $46 \pm 8,3$ года.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного патологией печени, **не влияет** на инотропную и дромотропную функции сердца.

7. Группа №6 – нефроангиосклероз с хронической болезнью почек. Пациентов в группе: 34 ж., 36 м., средний возраст $53 \pm 4,4$ года.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного ХБП, приводит к **снижению только** дромотропной функции сердца.

8. Группа №7 – гипотиреоз. Пациентов в группе: 20 ж., 16 м., средний возраст $45 \pm 5,9$ года.

Анализ клинико-лабораторных показателей: применение гидроксихлорохина и макролидов при лечении COVID-19, осложненного гипотиреозом, приводит к **снижению только** инотропной функции сердца.

9. Приказом МЗ РБ от 06.03.2020 № 255 с дополнениями, регламентированными приказом МЗ РБ от 25.03.2020 № 340, утверждены “Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с подтвержденной COVID-19”, в которых описаны лечебные стратегии ведения пациентов с коронавирусной инфекцией [1,2]. При подтвержденном тесте на коронавирус и наличии пневмонии стартовой терапией, согласно данному документу, является гидроксихлорохин и макролидный антибиотик азитромицин. При этом в лечебной стратегии нет примечаний о серьезных побочных эффектах препаратов при назначении их пациентам с сопутствующей патологией. Исходя из полученных нами данных, применение данных препаратов нежелательно, а иногда и противопоказано пациентам со следующими сопутствующими заболеваниями: ожирение, сахарный диабет, ИБС + АГ, ХБП и гипотиреоз. Связано это с серьезным нарушением инотропной и дромотропной функции сердца, что может привести к нарушению сердечного ритма и функции проводимости сердечной мышцы, что является наиболее частой причиной гибели пациентов [4].

Частота фибрилляции желудочков после терапии гидроксихлорохином в сочетании с макролидами в группе с ожирением составила **17,5%** ($p < 0,05$), в группе с сахарным диабетом – **12,6%** ($p < 0,05$), в группе с ИБС+АГ – **21,25%** ($p < 0,05$). Для сравнения количество фибрилляций желудочков до лечения – **3%** ($p < 0,05$).

Частота желудочковой тахикардии после назначения гидроксихлорохина и макролидных антибиотиков в группе с ожирением составила **10%**, ($p < 0,05$), в группе с сахарным диабетом – **11%** ($p < 0,05$), в группе с ИБС+АГ – **11,5%** ($p < 0,05$). Для сравнения количество желудочковых тахикардий до лечения – **3%** ($p < 0,05$) [3].

С другой стороны гидроксихлорохин и макролиды не оказывают влияния на инотропную и дромotropную функции сердца при сопутствующей патологии печени и онкопатологии ($p < 0,05$).

10. В ходе работы также удалось прояснить ряд механизмов развития патологии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Исходя из **общего анализа крови**, установлена тенденция к развитию анемий при сопутствующей ХБП и болезнях печени ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляция степени поражения легких по данным **КТ ОГК** и **биохимических показателей крови**. Чем сильнее выражен симптом “матового стекла”, тем больше концентрация СРБ, ферритина, ЛДГ, IL-6 в крови ($p < 0,05$). Также COVID-19 приводит к срыву механизмов компенсации, что видно на примере сопутствующей болезни печени (нарушение обмена билирубина) и почек (значительное снижение скорости клубочковой фильтрации). **Анализ на кардиомаркеры** показал значительное превышение концентрации миоглобина в крови в группе с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (в 3,68 раза превышает норму, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о повреждении миокарда, т.к. происходит усугубление циркуляторной гипоксии при ИБС гемической гипоксией от COVID-19. В других группах показатели кардиомаркеров не выходили за границы нормы. При оценке **кислотно-щелочного состояния** отмечен метаболический ацидоз в группах с сопутствующей патологией печени, почек, гипотиреозом ($p < 0,05$). Также во всех группах выявлено значительное снижение парциального давления кислорода и сатурации ($p < 0,05$). Уровень углекислого газа никогда не выходил за границы нормы, что является особенностью пневмонии при коронавирусной инфекции, для которой не характерно обструктивное поражение воздухопроводящих путей.

Выводы: 1. Лечение гидроксихлорохином и макролидными антибиотиками приводит к удлинению интервала QT, что в ряде случаев (наличие сопутствующей ИБС+АГ, ожирения, сахарного диабета) было жизнеугрожающим состоянием для пациента. Также значительно ухудшалась инотропная функция сердца при сопутствующем ожирении, сахарном диабете, сердечно-сосудистой патологии (ИБС+АГ) и гипотиреозе по данным ЭхоКГ. 2. COVID-19 значительно утяжеляет течение сопутствующей патологии, что удалось установить на практике (по результатам клинико-лабораторных анализов) и подтвердить математически – корреляции в результатах анализов между коронавирусной инфекцией и сопутствующей патологией достигают высокой статистической значимости при $p < 0,05$. 3. Наличие и вид сопутствующей патологии напрямую влияют на количество койко-дней, проведенных пациентом в стационаре. Самое большое количество койко-дней – при патологии сердца (в среднем 17,25 дней, $p < 0,05$), а без сопутствующей патологии – в среднем 9,15 дней ($p < 0,05$), разница в 1,89 раз ($p < 0,05$).

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь “Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией” от 6 марта 2020 г. № 255 // Собрание законодательства Республики Беларусь.

2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь “О внесении изменения в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.03.2020 года № 255” от 25 марта 2020 г. № 340 // Собрание законодательства Республики Беларусь.

3. Cheng, P., H. Zhu and R.M. Witteles, 2020. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Curr Cardiol*, 22(34). Date Views 14.05.2021 www.doi.org/10.1007/s11886-020-01293-2.

4. Chorin, E., M. Dai, E. Shulman, L. Wadhvani, RB. Cohen, C. Barbhaiya, A. Aizer, D. Holmes, S. Bernstein, M. Soinelli, DS. Park, L. Chinitz and L. Jankelosl, 2020. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *MedRxiv*, 2020. Date Views 14.05.2020 www.doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050.