

ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ И КОМБИНАЦИЕЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ С ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Е.Е.Румянцев, С.В.Мербах, А.К.Искандарян, Л.Г.Прошина, К.Ю.Картышева

BASIC INFLAMMATION MARKERS IN COVID-19 PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITY TREATED WITH GLUCOCORTICOSTEROIDS AND A COMBINATION OF GLUCOCORTICOSTEROIDS AND GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS

Ye.Ye.Rumyantsev, S.V.Merbakh, A.K.Iskandaryan, L.G.Proshina, K.Yu.Kartysheva

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, svetamerbakh@yandex.ru

Дексаметазон — лекарственное средство, синтетический глюкокортикостероид, оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Он применяется в лечении множества болезней и состояний. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — это группа лекарственных средств, блокирующих избыточное воспаление, механизм действия которых направлен на цитокиновые рецепторы. По происхождению большинство ГИБП являются человеческими моноклональными антителами. Были изучены 90 историй болезней пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19», критерием включения было наличие в анамнезе сердечно-сосудистой коморбидности. Выделено 2 группы: группа 1 — пациенты, у которых основными препаратами лечения были глюкокортикостероиды (52 человека), и группа 2 — пациенты, которым помимо глюкокортикостероидов вводили ГИБП (38 человек). Эффективность лечения оценивалась по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии, по показателям общего анализа крови (лейкоциты, лимфоциты), коагулограммы (МНО, протромбиновое время, фибриноген), биохимического анализа крови (СРБ). Введение генно-инженерных биологических препаратов совместно с глюкокортикостероидами увеличивает эффективность лечения: наблюдается более выраженное снижение уровня СРБ как одного из важнейших индикаторов системного воспаления.

Ключевые слова: дексаметазон, генно-инженерные препараты, COVID-19, пневмония, сердечно-сосудистая коморбидность

Для цитирования: Румянцев Е.Е., Мербах С.В., Искандарян А.К., Прошина Л.Г., Картышева К.Ю. Основные маркеры воспаления у больных с COVID-19 и сердечно-сосудистой коморбидностью при лечении глюкокортикостероидами и комбинацией глюкокортикостероидов с генно-инженерными биологическими препаратами // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №4(129). С. 23–26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).23-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).23-26)

Dexamethasone is a medicinal product, a synthetic glucocorticosteroid, which has an anti-inflammatory and immunosuppressive effect. It is used in the treatment of many diseases and conditions. Genetically engineered biological drugs (GEBDs) are a group of medicinal products whose mechanism of action is aimed at cytokine receptors, blocking excessive inflammation. GEBDs are mainly human monoclonal antibodies. We studied 90 case histories of patients diagnosed with the new coronavirus infection caused by COVID-19; the inclusion criterion was the presence of cardiovascular comorbidity in anamnesis. We distinguished 2 groups: patients of group 1 had received only glucocorticosteroids as anti-inflammatory treatment (52 patients) and patients of group 2 had received GEBDs in addition to glucocorticosteroids (38 patients). The effectiveness of the treatment was evaluated according to computed tomography (CT) or radiography, the results of the general blood test (leukocytes, lymphocytes), coagulogram (INR, prothrombin time, fibrinogen), and biochemical blood test (CRP). Introduction of genetically engineered biological drugs together with glucocorticosteroids promotes treatment effectiveness, in contrast to the use of glucocorticosteroids alone since there is a more pronounced reduction of CRP as one of the most important indicators of systemic inflammation.

Keywords: dexamethasone, genetically engineered biological products, COVID-19, pneumonia, cardiovascular comorbidity

For citation: Rumyantsev Ye.Ye., Merbakh S.V., Iskandaryan A.K., Proshina L.G., Kartysheva K.Yu. Basic inflammation markers in COVID-19 patients with cardiovascular comorbidity treated with glucocorticosteroids and a combination of glucocorticosteroids and genetically engineered biological drugs. Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. Vol.4(129). Pp.23–26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).23-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).23-26)

Введение

С 2019 г. все внимание медицины обращено к новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19. Вскоре вспышка этого заболевания приобрела масштабы пандемии. Первый случай

в России был выявлен 2 марта 2020 г., на данный момент страна занимает 4-е место по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, по абсолютному количеству выявленных случаев во всем мире [1]. С новой коронавирусной инфекцией и ее последствиями приходится сталки-

ваться врачам всех специальностей. Продолжаются исследования проявлений COVID-19, степени тяжести, тактики лечения, восстановления в постковидном периоде. При наличии у пациента сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний возникают дополнительные сложности: тяжесть протекания COVID-19 зачастую выше, а также существует риск отягощения кардиологического статуса такими состояниями как аритмия, декомпенсация сердечной деятельности и даже возникновение инфаркта, что необходимо учитывать в тактике ведения таких пациентов [1].

Выделяют 3 стадии течения коронавирусной инфекции:

1-я стадия — репликация вируса. Глюкокортикоиды не рекомендованы, однако эксперимент *in vitro* показал, что применение ингаляционного глюкокортикоида способно ингибировать репликацию коронавируса и рост содержания цитокинов;

2-я стадия — воспаление легких, применимы низкие дозы глюкокортикоидов для облегчения тяжести течения;

3-я стадия — гипервоспаление, титр вируса высокий, но для стабилизации состояния эффективны только высокие дозы.

Ключевая роль в тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, принадлежит иммунному ответу хозяина, а именно синдрому активации макрофагов из-за гиперактивации иммунной системы [2]. В настоящее время изучается большое количество методов лечения, направленных на подавление гипервоспалительной реакции, но ни один из них не имеет убедительной доказательной базы. В зарубежной литературе приведено немало исследований, оценивающих эффективность и безопасность применения дексаметазона для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью коронавирусной инфекции [3]. При лечении COVID-19-ассоциированной пневмонии применяются глюкокортикоиды в качестве иммуносупрессоров, угнетающих выработку медиаторов воспаления на всех фазах, так как в патогенезе присутствуют цитокиновый шторм и избыточное воспаление. Генно-инженерные биологические препараты применяют в лечении тяжелых, не поддающихся стандартным методам наружной и системной терапии пациентов. Благодаря высокой избирательности действия и целенаправленной фармакологической активности генно-инженерные препараты широко применяют в лечении аутоиммунных заболеваний [4].

Цель исследования — сравнить эффективность лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 в сочетании с сердечно-сосудистой патологией при применении глюкокортикоидов и их комбинации с генно-инженерными препаратами.

Материалы и методы

Проанализированы 90 историй болезни пациентов в возрасте от 35 до 90 лет (средний возраст — 67 лет) с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, осложненной развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной вирус-

ной пневмонией среднетяжелой степени. Критерием включения было наличие в анамнезе пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Структура сердечно-сосудистой коморбидности выглядела следующим образом: гипертоническая болезнь (ГБ) диагностирована у 43 пациентов (47,78%), ГБ + ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 26 пациентов (28,89%), ГБ + ИБС + хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 20 пациентов (22,22%), ИБС — у одного больного (1,11%). По степени тяжести ГБ распределение выглядело следующим образом: 1-я стадия отмечена у одного больного (1,12%), 2-я — у 37 человек (41,57%), 3-я стадия — в 51 случае (57,3%).

Исходя из тактики ведения пациентов, выделено 2 группы: группа 1 — пациенты, у которых основными препаратами лечения были глюкокортикоиды (52 человека), и группа 2 — пациенты, которым помимо глюкокортикоидов вводили ГИБП (38 человек). Достоверных различий между исследуемыми группами пациентов по полу и возрасту в обследовании не выявлено.

Средний возраст группы 1 — $72,69 \pm 9,69$, возрастная градация составила от 51 до 90 лет. Соотношение мужчин и женщин 1,2:2,1. В лечении этой группы применяли противовирусные препараты (арбидол 200 мг 4 раза/сут в течение 5 суток; фавипиравир по 1600 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 600 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день), антибактериальную терапию (цефтриаксон 2 г 1 раз в день, левофлоксацин 500 мг 2 раза в день), дезинтоксикационную терапию (реамберин), антикоагулянты (гепарин 5000 ед 3 раза в день), отхаркивающие препараты (амброгексал 30 мг 3 раза в день), противовоспалительную терапию (дексаметазон). Дексаметазон назначали по следующим показаниям: сочетание данных компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии с двумя и более следующими признаками:

- а) снижение $SpO_2 < 93\%$ при дыхании воздухом;
- б) СРБ > 40 мг/л;
- в) лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ в течение 5 дней.

Лечение дексаметазоном проводили на протяжении всего стационарного лечения. Препарат вводили внутривенно с индивидуальным подходом от 24 мг до 4 мг в сутки с последующим снижением дозировки.

Средний возраст пациентов группы 2 — $60,81 \pm 10,69$ года, возрастная градация — от 35 до 83 лет. Соотношение мужчин и женщин 1,3:2,1. В лечении этой группы также применяли противовирусные препараты, антибактериальную терапию, дезинтоксикационную терапию, антикоагулянты, отхаркивающие препараты, противовоспалительную терапию по схемам 1-й группы и дополнительно вводились ГИБП (антагонисты рецептора ИЛ-6 — левалимаб, сарилумаб, и антитела к ИЛ-6 — олокизумаб). Критерием назначения ГИБП пациентам были следующие показатели: пневмония среднетяжелой степени (на основании данных КТ или рентгенографии), также наличие двух и более признаков:

- а) сатурация крови SpO_2 — 94–97%;
- б) СРБ < 60 мг/л;
- в) температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$ в течение 3–5 дней;
- г) число лейкоцитов — $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$;
- д) абсолютное число лимфоцитов — $1\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Сравнительная характеристика групп по лабораторным показателям

Показатель сравнения	Группа 1 M±m	Группа 2 M±m	Достоверность различий между группами
Длительность госпитализации, койко-дни	19,4±9,0	18,4±7,1	$p > 0,05$
Содержание лейкоцитов при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	7,05±2,68	5,99±3,52	$p > 0,05$
Содержание лейкоцитов при выписке, $\times 10^9/\text{л}$	9,15±3,58	9,21±4,26	$p > 0,05$
Содержание лимфоцитов при поступлении, %	17,57±12,56	18,41±7,78	$p > 0,05$
Содержание лимфоцитов при выписке, %	22,18±12,58	24,29±12,26	$p > 0,05$
Содержание СРБ при поступлении, мг/л	65,49±71,4	96,55±56,71	$p < 0,05$
Содержание СРБ при выписке, мг/л	9,52±12,81	2,92±3,33	$p < 0,05$
Содержание фибриногена при поступлении, г/л	3,82±1,34	4,27±1,16	$p > 0,05$
Содержание фибриногена при выписке, г/л	2,8±0,78	2,4±0,91	$p > 0,05$
ПВ при поступлении, сек	13,17±0,97	13,06±1,27	$p > 0,05$
ПВ при выписке, сек	12,69±0,9	12,16±0,99	$p < 0,05$
МНО при поступлении	1,1±0,14	1,03±0,096	$p < 0,05$
МНО при выписке	1±0,08	0,97±0,09	$p > 0,05$

ГИБП вводился подкожно однократно в дозе, рекомендованной временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 14 от 27.12.2021 [5].

Результаты и обсуждение

После проведенной терапии обеих групп эффективность лечения оценивалась по данным КТ-картины или рентгенографии, по показателям общего анализа крови (лейкоциты, лимфоциты), коагулограммы (МНО, протромбиновое время (ПВ), фибриноген), биохимического анализа крови (СРБ). Сравнительная характеристика лабораторных показателей обеих групп представлена в таблице.

Статистическая обработка производилась с использованием программного пакета Microsoft Excel. При сравнении показателей, распределенных нормально, использовался t -критерий Стьюдента. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05.

Длительность госпитализации пациентов первой и второй группы достоверно не отличалась.

Среднее содержание лейкоцитов при поступлении и выписке у пациентов 1-й и 2-й групп не отличалось, в результате лечения у пациентов наблюдалось увеличение содержания лейкоцитов в 1-й группе на 2,1 во 2-й группе — на 3,22, что можно расценивать как улучшение состояния.

При поступлении, как в первой, так и во второй группе присутствовала лимфоцитопения, после лечения содержание лимфоцитов увеличилось.

Содержание С-реактивного белка при поступлении было достоверно выше у пациентов 2-й группы

по сравнению с 1-й, что объясняется тем, что уровень С-реактивного белка используется в оценке степени тяжести для назначения генно-инженерных препаратов. После лечения содержание СРБ у пациентов 1-й группы снизилось на 55,97, но не достигло нормативных значений, а у пациентов 2-й группы снизилось на 93,63 и достигло нормативных значений ($p < 0,05$).

Содержание фибриногена, ПВ, МНО в двух группах при поступлении и выписке не отличалось от нормативных значений. Значительных изменений в процессе лечения также не наблюдалось.

Выводы

Сравнение двух групп пациентов показало, что дексаметазон как противовоспалительный препарат при COVID-19-ассоциированной пневмонии эффективен в достаточной степени, однако применение его в комплексе с генно-инженерными биологическими препаратами приводит к более выраженному снижению содержания С-реактивного белка как одного из важнейших индикаторов системного воспаления. Результаты наших исследований подтвердили, что, несмотря на низкую цену, простоту применения и доступность глюкокортикостероидов, в более тяжелых случаях более эффективна комбинация «глюкокортикоид и ГИБП».

1. Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения // Re-health journal. 2021. №4(12). С.61–74.
2. Тищенко М.Г. Эффективность применения глюкокортикостероидов при COVID-19 // Scientist. 2021. №1(15). С.19.
3. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19 //

- Качественная клиническая практика. 2020. №S4. С.96–98. DOI: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-96-98>
4. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19 // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т.19(2). С.116–122. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2104>
 5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 от 27.12.2021 [Электронный ресурс]. URL: <http://nasci.ru/?id=68813&download=1> (дата обращения: 05.09.2022).
- References**
1. Abdurakhimov A.H., Hegai L.N., Yusupova Sh.K. COVID-19 i yego oslozhneniya [COVID-19 and its complications]. Re-health journal, 2021, no.4(12), pp.61–74.
 2. Tishchenko M.G. Effektivnost' primeneniya glyukokortikosteroidov pri COVID-19 [The effectiveness of the use of glucocorticosteroids in COVID-19]. Scientist, 2021, no.1(15), p. 19.
 3. Otdelenov V.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Vozmozhnost' primeneniya deksametazona u patsiyentov s COVID-19 [Dexamethasone use in patients with COVID-19]. Kachestvennaya klinicheskaya praktika — Good Clinical Practice, 2020, no.S4 (Special issue), pp.96–98. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-96-98>
 4. Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Ivanov R.A. Biologicheskaya terapiya v eru COVID-19 [Biological therapy during COVID-19]. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics, 2020, vol.19, no.2, pp.116–122.
 5. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)» [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 14 of 27.12.2021. Available at: <http://nasci.ru/?id=68813&download=1> (accessed: 05.09.2022). (in Russian).