

Применяемая терапия: заместительная гемостатическая терапия концентратом фактора VIII, антибактериальный препарат ванкомицин, левофлоксацин и кетопрофен. Клинический случай наглядно демонстрирует выводы многих исследований, посвященных течению среднетяжелой формы гемофилии.

ВЫВОДЫ

Применение профилактической терапии у пациентов с гемофилией значительно уменьшает число вторичных осложнений, увеличивая продолжительность и улучшая качество жизни. Представленный клинический случай свидетельствуют о том, что риск появления гемофилический артропатий очень высок, а оперативное лечение при частых рецидивах является наиболее эффективным методом лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Recent Advances in the Treatment of Hemophilia. / Marchesini E, Morfini M, Valentino L// A Review. Biologics. – 2021. - P. 221-235.
2. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers. / Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V.// 2021 Jun 24. - 7(1). - P. 45.
3. Kessler CM Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. Eur J Haematol / Knöbl P., Kessler CM. - 2015 Dec. - 95 Suppl 81. - P. 36-44.
4. Комитет физиотерапевтов ЕАНАД. Стимулирование физической активности людей с гемофилией в эпоху новых методов лечения. / Мэтлари РЕД, Гринда Н., Сэйерс Ф., Верслут О., Маклафлин П. // Гемофилия. - 2022 Ноябрь. - 28(6). - С. 885-890.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Гемофилия». – 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_2?ysclid=lu5y1iqch5565530223 (дата обращения: 02.02.2024). – Текст: электронный.

Сведения об авторах

П.А. Переточкина* – студент
А.З. Гильмуллина – студент
Л.М. Салимова – ассистент кафедры
А.Ф. Молостова – ассистент кафедры

Information about the authors

P.A. Peretochkina* – Student
A.Z. Gilmullina – Student
L.M. Salimova – Department assistant
A.F. Molostvova – Department assistant

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

polina.peretochkina@mail.ru

УДК: 616.0806

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ГИДРОКСИХЛОРОХИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ, ИМЕЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ПАТОЛОГИЮ

Плетнева Ольга Олеговна, Шармай Валерия Сергеевна, Барац Максим Евгеньевич, Клячина Екатерина Сергеевна, Смоленская Ольга Георгиевна, Веденская Светлана Сергеевна

Кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Гидроксихлорохин был одним из препаратов, который использовался для лечения COVID-19. На сегодняшний день имеются данные о негативном влиянии этого препарата на организм, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему, за счет увеличения интервала QT, что может приводить к летальным исходам и нарушениям сердечного ритма. **Цель исследования** – изучить частоту встречаемости удлинения интервала QT и нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19 с летальным исходом в стационаре, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию в зависимости от использования гидроксихлорохина. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 95 историй болезни пациентов с летальным исходом от ковидной пневмонии. Критериям включения и невключения соответствовало 47 человек. Расчёт интервала QT проводился с учетом коррекции по Fredericia и Bazett. Статистический анализ был проведен при помощи программы StatTech v. 4.0.6. **Результаты.** Из 47 человек с летальным исходом в стационаре, интервал QT на фоне лечения COVID-19, увеличился у 42 (89,36 %) пациентов, и только у 5 (10,64 %) оставался без изменений. На протяжении всего периода госпитализации, при использовании гидроксихлорохина, впервые возникшие нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов без удлинения интервала QT были зарегистрированы у 2 (6,89 %) человек, а в группе с зарегистрированным удлинением у 4 (18 %), $p=0,216$, то есть

в 3,9 раз чаще, ОШ 3,857 (95% ДИ 0,63-23,71). **Выводы.** Использование гидроксихлорохина у больных с COVID-19 приводит к удлинению интервала QT, и как следствие, к развитию нарушений сердечного ритма и проводимости, которые могут повышать частоту летального исхода.

Ключевые слова: COVID-19, гидроксихлорохин, интервал QT, сердечно-сосудистая патология.

CARDIOTOXICITY OF HYDROXYCHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH FATAL OUTCOME WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Pletneva Olga Olegovna, Sharmay Valeria Sergeevna, Barats Maxim Evgenievich, Klyachina Ekaterina Sergeevna, Smolenskaya Olga Georgievna, Vedenskaya Svetlana Sergeevna
Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Hydroxychloroquine was one of the drugs used to treat COVID-19. To date, there is evidence of the negative impact of this drug on the body, primarily on the cardiovascular system, due to an increase in the QT interval, which can lead to death and heart rhythm disturbances. **The aim of the study** was to study the incidence of QT interval prolongation and heart rhythm disturbances in patients with COVID-19 with a fatal outcome in hospital and with concomitant cardiovascular pathology depending on the use of hydroxychloroquine. **Material and methods.** A retrospective study of 95 case histories of patients with fatal outcome from covid pneumonia was conducted. 47 people met the inclusion and non-inclusion criteria. The QT interval was calculated taking into account the correction according to Fredericia and Bazett. Statistical analysis was carried out using the StatTech v program. 4.0.6. **Results.** Of the 47 people with a fatal outcome in the hospital, the QT interval during treatment for COVID-19 increased in 42 (89.36%) patients, and remained unchanged in only 5 (10.64%). Throughout the entire period of hospitalization, when using hydroxychloroquine, first-time disturbances in heart rhythm and conduction in patients without prolongation of the QT interval were registered in 2 (6.89%) people, and in the group with registered prolongation in 4 (18%), $p = 0.216$, that is, 3.9 times more often, OR 3.857 (95% CI 0.63-23.71). **Conclusion.** The use of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 leads to prolongation of the QT interval, and as a result, to the development of heart rhythm and conduction disturbances, which can increase the incidence of death.

Keywords: COVID-19, hydroxychloroquine, QT interval, cardiovascular pathology.

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии COVID-19 не было четких рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции. Одним из препаратов, применяемых для лечения COVID-19, был гидроксихлорохин. Механизм действия гидроксихлорохина на вирусные инфекции изучен не до конца. Считается, что ведущая патогенетическая роль состоит в том, что происходит препятствие как для проникновения вируса в клетку, так и для его репликации [1]. Кроме того, описано, что гидроксихлорохин блокирует экспрессию CD-145 и выработку провоспалительных цитокинов, что может приводить к снижению развития цитокинового шторма [2].

Положительный эффект использования гидроксихлорохина при новой коронавирусной инфекции был продемонстрирован в нескольких исследованиях с небольшим количеством больных в начале пандемии. Например, в работе, проведенной во Франции, была показана способность гидроксихлорохина ускорять элиминацию вируса SARA-CoV-2 [3]. Однако, гидроксихлорохин оказывал и негативное влияние на организм, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему, увеличивая интервал QT и приводя к летальным исходам. Вследствие этого, изучение побочных эффектов (частоты встречаемости удлинения интервала QT и нарушений сердечного ритма) у пациентов, исходно имеющих сердечно-сосудистую патологию, представляет особый интерес.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости удлинения интервала QT и нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19 с летальным исходом в стационаре, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию в зависимости от использования гидроксихлорохина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 95 историй болезни пациентов с летальным исходом от ковидной пневмонии. Все пациенты проходили лечение в ковидном госпитале на базе ЦГКБ №1 г. Екатеринбург.

Критерии включения: мужчины и женщины с летальным исходом в инфекционном госпитале в период пандемии COVID-19; наличие сердечно-сосудистой патологии, подтвержденной документально; причина смерти - ковидная пневмония; нормальный интервал QT на момент поступления в ковидный госпиталь; использование гидроксихлорохина только на стационарном этапе лечения.

Критерии невключения: пациенты, выписанные с выздоровлением из ковидного госпиталя; отсутствие ЭКГ; использование гидроксихлорохина на амбулаторном этапе; госпитализация менее трех дней.

Всего критериям включения и невключения соответствовало 47 (49,47 %) человек. Всех пациентов разделили на две группы: в группу 1 вошли больные, у которых не было зарегистрировано удлинение интервала QT (n=29; 61,7%), во вторую включили пациентов с удлиненным интервалом QT (n=18; 38,3%). Удлиненным интервалом QT считался более 450 мс у мужчин, более 460 мс у женщин. Расчёт интервала QT проводился с учетом коррекции по Fredericia и Bazett.

Статистический анализ был проведен при помощи программы StatTech v. 4.0.6. Использовались стандартные методы описательной статистики. Сравнение двух групп по количественному показателю с нормальным распределением выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, в случае отличия распределения от нормального - U-критерия Манна-Уитни. При сравнении категориальных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, в случае если он не мог быть применён из-за небольших значений - точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Достоверных отличий по возрасту, полу, степени тяжести COVID-19 на момент поступления, частоте использования ИВЛ в сравниваемых группах не зарегистрировано (Таблица 1).

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатели	Группа 1. Пациенты с интервалом QT в пределах нормы (n=29)	Группа 2. Пациенты с интервалом QT выше нормы (n=18)	p
Возраст, полных лет	75,28±11,05	76,78±11,57	0,659
Пол			
-мужчины, n (%)	15 (51,72)	11 (61,11)	0,562
-женщины, n (%)	14 (48,28)	7 (38,89)	0,562
Степень тяжести COVID-19 на момент поступления, n (%)			
-средняя степень тяжести, n (%)	11 (37,93)	4 (22,22)	0,262
-тяжелая степень тяжести, n (%)	13 (44,83)	7 (38,89)	0,689
- крайне тяжелая степень тяжести, n (%)	5 (17,24)	7 (38,89)	0,099
ИВЛ, n (%)	13 (44,83)	7 (38,89)	0,689

При анализе структуры сопутствующей сердечно-сосудистой патологии статистически значимых различий не выявлено. При этом следует отметить, что гипертоническая болезнь регистрировалась у большинства больных в обеих группах. Дилатационная кардиомиопатия в 2,4 раза чаще регистрировалась среди больных из группы 2 (Таблица 2).

Таблица 2.

Структура сопутствующей сердечно-сосудистой патологии

Показатели	Группа 1 Пациенты с интервалом QT в пределах нормы (n=29)	Группа 2 Пациенты с интервалом QT выше нормы (n=18)	p
------------	--	--	---

Гипертоническая болезнь, n (%)	24 (82,76)	14 (77,78)	0,674
Стабильная стенокардия, n (%)	3 (10,34)	2 (11,11)	0,934
ПИКС, n (%)	4 (13,79)	3 (16,67)	0,788
ХСН, n (%)	16 (55,17)	11 (61,11)	0,689
Врожденные пороки сердца, n (%)	0 (0)	1 (5,56)	0,2
Фибрилляция предсердия, n (%)	6 (20,69)	7 (38,89)	0,176
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	2 (6,9)	3 (16,67)	0,291

Статистически значимых различий по использованию лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии не выявлено. В комбинации с гидроксихлорохином из антибактериальных препаратов наиболее часто использовали макролиды (азитромицин), который также возможно оказывал влияние на удлинение интервала QT (Таблица 3).

Таблица 3.

Лекарственные препараты для лечения COVID-19, используемые в ковидном госпитале

Лекарственный препарат	Группа 1 Пациенты с интервалом QT в пределах нормы (n=29)	Группа 2 Пациенты с интервалом QT выше нормы (n=18)	p
Гидроксихлорохин, n (%)	29 (100)	18 (100)	1,0
ГКС, n (%)	24 (82,76)	14 (77,77)	0,674
Антибактериальные препараты			
-Амоксициллин, n (%)	0	1 (5,55)	0,2
-Азитромицин, n (%)	27 (93,1)	15 (83,33)	0,291
-Левифлоксацин, n (%)	3 (10,34)	1 (5,55)	0,568
-Цефоперазон+сульбактам, n (%)	4 (13,79)	4 (22,22)	0,455
-Цефтриаксон, n (%)	1 (3,45)	2 (11,11)	0,297
-Меропенем, n (%)	4 (13,79)	1 (5,55)	0,374
-НМГ или гепарин, n (%)	29 (100)	15 (83,33)	0,098
Тоцилизумаб, n (%)	1 (3,45)	0 (0)	0,426
Барицитиниб, n (%)	1 (3,45)	1 (5,55)	0,728
Комбинация ГХ+ азитромицин, n (%)	27 (93,1)	15 (83,33)	0,291
Комбинация ГХ+азитромицин + левифлоксацин, n (%)	3 (10,34)	1 (5,55)	0,568

При поступлении в инфекционный госпиталь продолжительность интервала QT у больных в сравниваемых группах статистически значимо не отличалась: группа 1- 0,36 [0,32-0,38] сек., группа 2- 0,36 [0,32-0,38] сек., $p=0,945$. Через 5 дней после лечения интервал QT в группе 1 составил 0,4 [0,36-0,43] сек., а в противоположной группе 0,47 [0,46-0,48] сек., $p<0,001$.

Из всех 47 человек с летальным исходом в стационаре, интервал QT на фоне лечения COVID-19, увеличился у 42 (89,36 %) пациентов, и только у 5 (10,64 %) оставался без изменений. Таким образом, вероятность развития побочных действий этого препарата при наличии сердечно-сосудистых заболеваний достоверно увеличивается в 70 раз, ОШ 70,560 (95% ДИ: 19,013-261,856). Эти данные подтверждают, что использование гидроксихлорохина является кардиотоксичным для пациентов, особенно с сердечно-сосудистой патологией.

На протяжении всего периода госпитализации, при использовании гидроксихлорохина, впервые возникшие нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов из первой группы были зарегистрированы у 2 (6,89 %) человек, а в группе сравнения у 4 (18 %), $p=0,216$, то есть в 3,9 раз чаще, ОШ 3,857 (95% ДИ 0,63-23,71). Среди нарушений сердечного ритма и проводимости наблюдались такие патологии, как: желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, атривентрикулярная блокада, фибрилляция и трепетание предсердий. Следует отметить, что все пациенты, у которых зарегистрированы нарушения сердечного ритма и проводимости гидроксихлорохин использовали в комбинации с азитромицин, который тоже влияет на удлинение интервала QT.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы получили результаты, согласно которым, у 42 (89,36 %) пациентов с летальным исходом, интервал QT на фоне лечения гидроксихлорохина увеличился. Из них у 18 (38,3 %) человек он стал больше нормы, при исходном нормальном значении. В исследовании M. Hooks et.al. также продемонстрировано удлинение интервала QT у значительной части пациентов (8,3%), которым назначали гидроксихлорохин для лечения COVID-19 [4]. В нашей работе удлинение интервала QT встречалось чаще, что можно связать с особенностями выборки - исследование проводилось только у пациентов с летальным исходом.

Положительный эффект использования гидроксихлорохина был продемонстрирован только в начале пандемии, в дальнейшем, при более детальном изучении благоприятное действие этого препарата было опровергнуто. Так, в одном из наблюдательных исследований, проведенном в Нью-Йорке, при использовании гидроксихлорохина у 1438 больных, была замечена тенденция к остановке сердца, особенно при использовании комбинации азитромицина и гидроксихлорохина [5]. В нашем исследовании, также большинство пациентов (n=42) принимали в качестве дополнительной терапии к гидроксихлорохину азитромицин, что могло оказать дополнительный нежелательный эффект в виде удлинения интервала QT.

Изучение влияния гидроксихлорохина на интервал QT показало, что данный препарат является ингибитором гена hERG открытых калиевых каналов 1A и 1A/1B, которые обеспечивают калиевый ток и участвуют в процессе реполяризации. Блокада калиевых каналов является основной причиной развития синдрома удлиненного интервала QT, вызванного лекарственными средствами группы хинолинов. Также они способны связываться с натриевыми и кальциевыми каналами сердца, что потенциально приводит к расширению комплекса QRS и нарушению проводимости [6]. Влияние азитромицина на длину интервала реализуется также через нарушение работы калиевых каналов и ингибирование гена hERG. При ингибировании гена hERG функционирование каналов нарушается, внутри клетки задерживается калий, что приводит к задержке реполяризации желудочков, и как следствие – удлинение интервала QT [6].

В настоящее время ВОЗ не рекомендует применение гидроксихлорохина в качестве средства для лечения COVID-19. Эта рекомендация основана на результатах 30 испытаний, в которых участвовали более 10 000 пациентов с диагнозом COVID-19. Прием гидроксихлорохина не обеспечил снижение летальности и сокращение потребности в механической вентиляции легких, но при этом повысил риск возникновения нарушений сердечного ритма и летального исхода [7].

ВЫВОДЫ

Использование гидроксихлорохина у больных с COVID-19 приводит к удлинению интервала QT, и как следствие, к развитию нарушений сердечного ритма и проводимости, которые могут повышать частоту летального исхода.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang [et al.] // Cell Research. – 2020. – Vol. 30, №3. – P. 269-271.
2. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4+ T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling / S. F. Wu, C. B. Chang, J. M. Hsu [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2017. – Vol. 19, №1. – P.183.
3. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J.C. Lagier, P. Parola [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2020. – Vol. 56, №1.
4. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval / M. Hooks, B. Bart, O. Vardeny [et al.] // Heart Rhythm. – 2020. – Vol.17, №11. – P. 1930-1935.
5. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State / E.S. Rosenberg, E.M. Dufort, T. Udo [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, №24. – P. 2493-2502.
6. Леонова, М.В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19/ Леонова М.В. // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 10. – С. 15–21.
7. Всемирная организация здравоохранения «Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации». – 2023. – 110 с. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365584/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1-rus.pdf>. Текст электронный.

Сведения об авторах

О.О. Плетнева* – студент

В.С. Шармай – студент
М.Е. Барац – студент
Е.С. Клячина – ассистент кафедры
О.Г. Смоленская – доктор медицинских наук, профессор
С.С. Веденская – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

O.O. Pletneva* – Student
V.S. Sharmay – Student
M.E. Barats – Student
E.S. Klyachina – Department assistant
O.G. Smolenskaya – Doctor of Sciences (Medicine), Professor
S.S. Vedenskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)
olga.pletneva2001@yandex.ru

УДК: 616.981.21/958.7

ЧАСТОТА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ COVID-19 У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Романенко Дмитрий Андреевич, Ярославская Елена Ильинична

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Тюмень, Россия

Аннотация

Введение. В настоящее время нет ясности относительно того, могут ли клинические характеристики и исходы COVID-19 у медицинских работников (МР) отличаться от таковых у населения в целом, учитывая, что повторное воздействие вируса может привести к более высокой вирусной нагрузке SARS-CoV-2 и, следовательно, к худшим клиническим исходам. **Цель исследования** – проанализировать и количественно оценить распространенность, факторы риска, клинические характеристики и исходы COVID-19 среди МР. **Материал и методы.** Проведен систематический обзор отечественных и зарубежных научных работ. **Результаты.** Анализ подгрупп из разных стран показал значительные различия в доле инфицированных МР, в диапазоне от 4,2% в китайских исследованиях до 17,8% в американских исследованиях. Согласно отечественным данным, распространённость COVID-19 у МР составляет от 8,6 до 21%. Основными рисками инфицирования для МР работников являлись: возраст старше 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, участие в проведении аэрозоль-генерирующих процедур, использование неполного комплекта средств индивидуальной защиты, увеличение продолжительности рабочей смены свыше 6 часов. Частота бессимптомных форм доходит до 40% и включение симптомов (кашель, одышка, боль в горле) в дополнение к лихорадке, миалгии и аносмии в критерии скрининга для тестирования улучшает идентификацию лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Тяжелые клинические осложнения развились в среднем у 5-10% МР, инфицированных COVID-19, против 29,4% в общей популяции. Смертность у МР была значительно ниже по сравнению с общим числом пациентов с COVID-19, составляя всего 0,3-0,6% против 2,3%. **Выводы.** Таким образом существует значительный риск заражения COVID-19 среди МР, особенно пожилого возраста, но частота тяжелых заболеваний и смертей, по сравнению с общей популяцией была значительно ниже.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; работники здравоохранения; медицинские работники. Новая коронавирусная инфекция.

FREQUENCY, CLINICAL MANIFESTATIONS AND OUTCOMES OF COVID-19 IN MEDICAL PROFESSIONALS

Romanenko Dmitry Andreevich, Yaroslavskaia Elena Ilyinichna

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Tyumen, Russia

Abstract

Introduction. It is currently unclear whether the clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in medical professionals (MP) may differ from those in the general population, given that repeated exposure to the virus may lead to a higher viral load of SARS-CoV-2 and, consequently, to worse clinical outcomes. **Material and methods.** A systematic review of domestic and foreign scientific works has been carried out. **Results.** The analysis of subgroups from different countries showed significant differences in the proportion of MP infected, ranging from 4.2% in Chinese studies to 17.8% in American studies. According to domestic data, the prevalence of COVID-19 in MP ranges from 8.6 to 21%. The main