



Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Вплив таргетної противірусної терапії на клініко- лабораторні показники у хворих на COVID-19 коморбідний з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки

робота, що представляється на здобуття Премії Президента України для
молодих вчених в 2024 році

Автор

*БУЧИНСЬКИЙ Михайло Васильович – аспірант кафедри мікробіології,
імунології та вірусології Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського.*

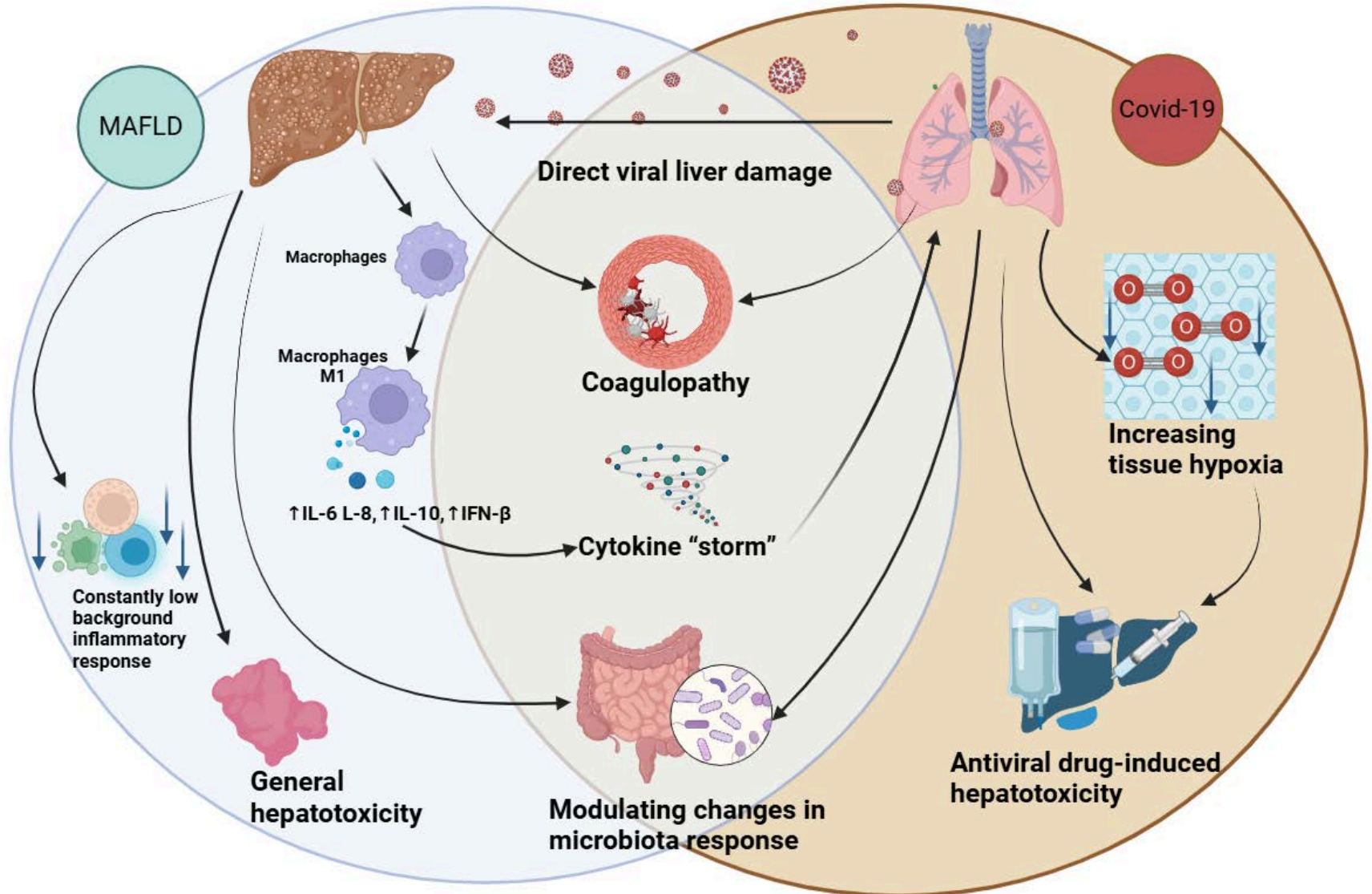


Актуальність

- **МАЖХП та COVID-19:** Хронічне запалення, пов'язане з МАЖХП, може сприяти розвитку цитокінового шторму при інфікуванні SARS-CoV-2, що пояснює важчий перебіг COVID-19 у пацієнтів з цим захворюванням печінки.
- **Рецептори та гени:** Дослідження рецепторів AHR, FFAR, FXR та TGR5, а також генетичних факторів, таких як поліморфізми генів IFNAR2, OAS1, OAS3 та ACE2, можуть допомогти зрозуміти механізми взаємодії між МАЖХП та COVID-19.
- **Лікування:** Незважаючи на наявність вакцин, пошук ефективних методів лікування COVID-19 триває. Перспективними напрямками є противірусні препарати для перорального застосування, такі як Нірматрелвір/Ритонавір (Паксловід), та інтерферони I типу (ІНФ).

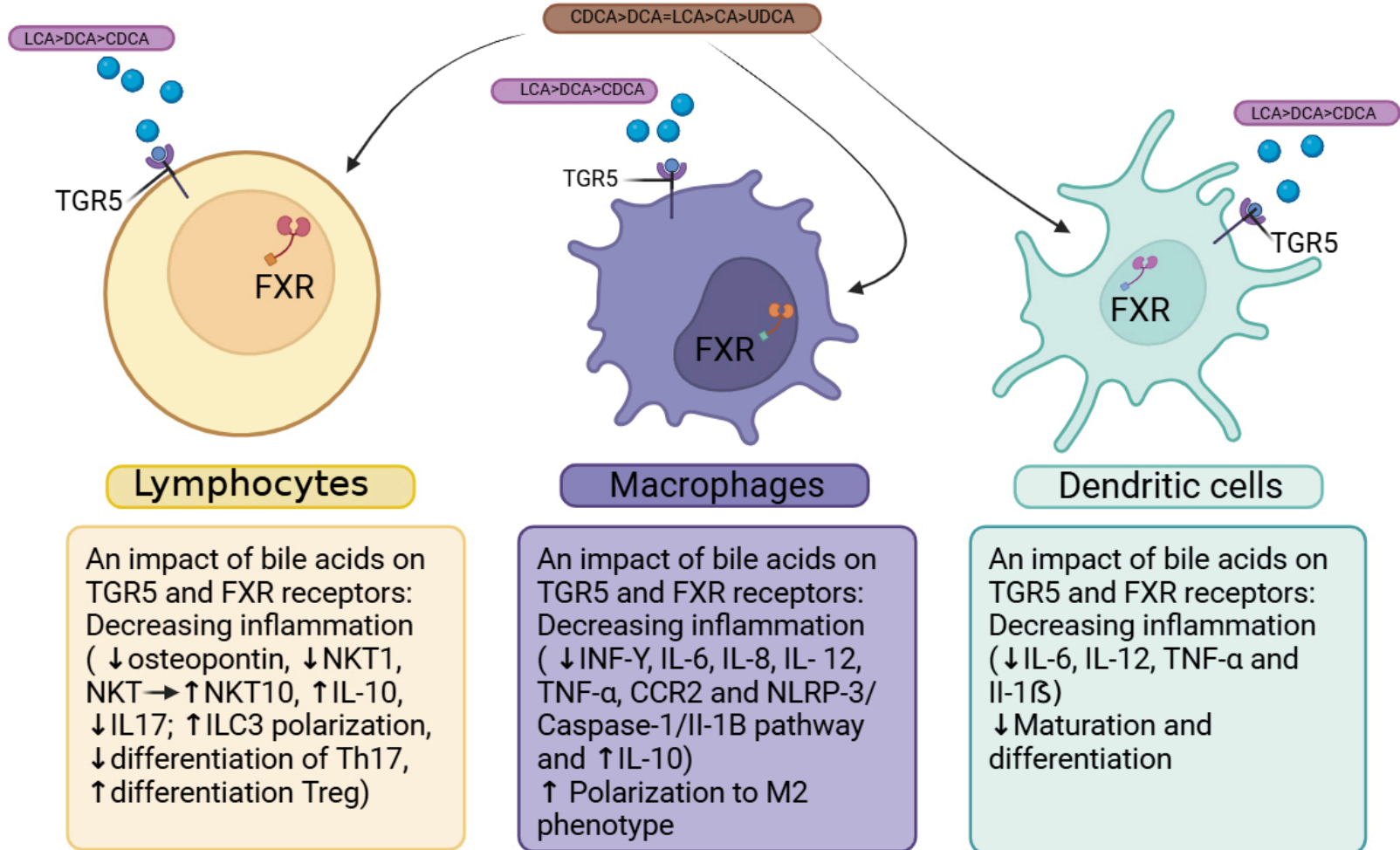


Патогенетична взаємодія між МАЖХП та COVID-19





Вплив жовчних кислот на імунні клітини та регуляцію запалення





Мета та завдання

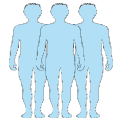
Метою роботи було дослідити вплив таргетної противірусної (Паксловід, IFN на лабораторні показники у пацієнтів з COVID-19 та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки.

Завдання роботи:

1. З'ясувати вплив таргетної противірусної терапії (Паксловід) на клініко-лабораторні показники у хворих на COVID-19 коморбідний з МАЖХП у порівнянні зі стандартною терапією.
2. Встановити зв'язок поліморфізму генів ACE2, IFNAR2, OAS1 і OAS3 із клінічно-фенотиповими та лабораторно-діагностичними проявами поєданого перебігу COVID-19 і МАЖХП.
3. Визначити транскрипційну активність генів FXR, TGR5, FFAR2 та AHR клітинами крові у хворих цих груп.
4. Ідентифікувати клініко-лабораторні і генетичні предиктори важкого перебігу COVID-19 у поєднанні з МАЖХП.
5. Зв'язувати ефективність противірусної терапії (ІФН- α) та її вплив клініко-лабораторні показники у хворих на COVID-19.



Дизайн дослідження



72 пацієнта



130 Пацієнтів

37

COVID-19 стандартна терапія

12

COVID-19 таргетна противірусна терапія

22

COVID-19 та МАЖХП стандартна терапія

11

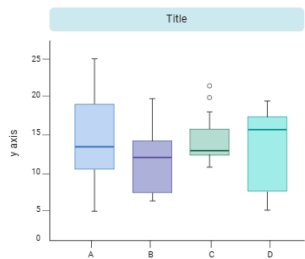
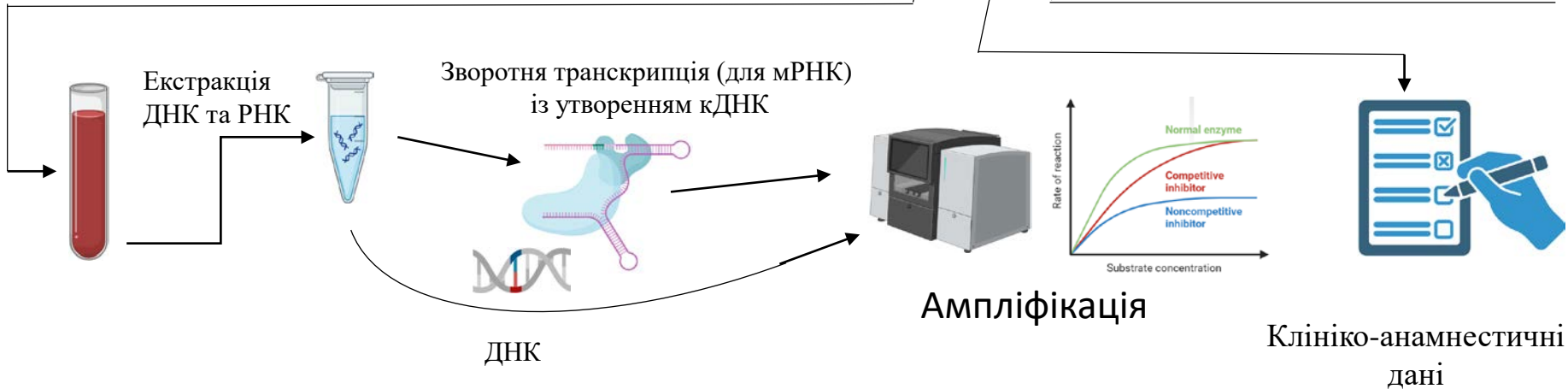
COVID-19 та МАЖХП таргетна противірусна терапія

48

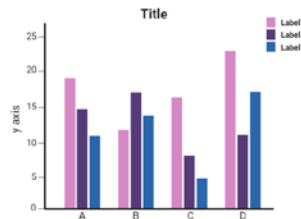
Стандартна терапія

82

Стандартна терапія + IFN α 2b



Отримані результати



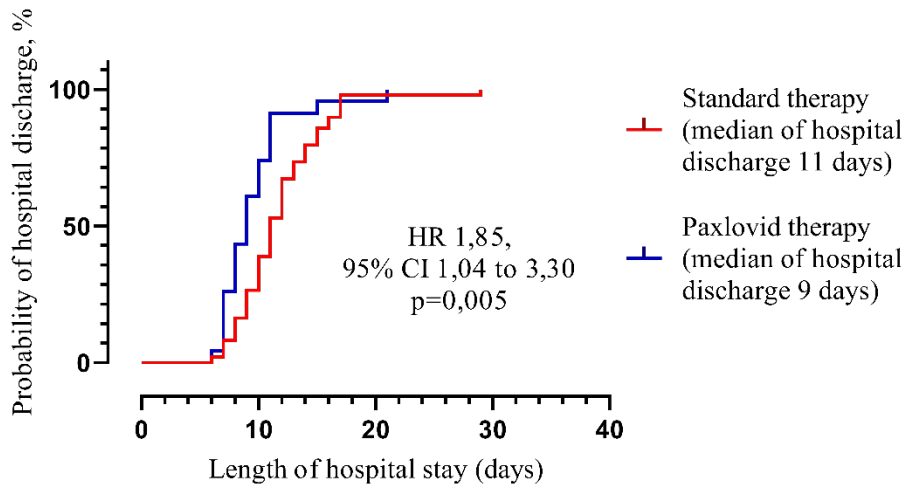
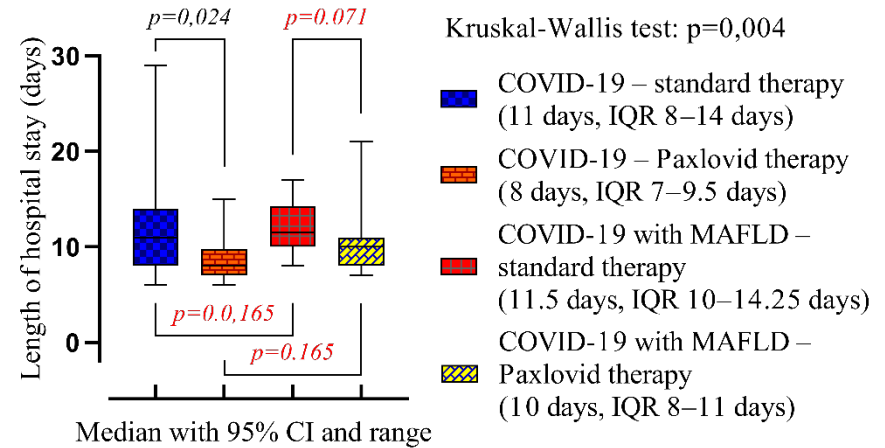
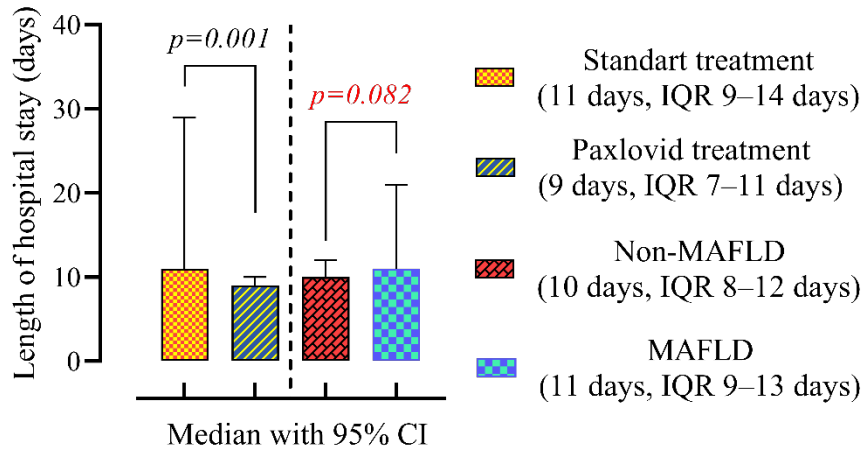
Статистичний обрахунок

	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
7:00							
8:00							
9:00							
10:00							
11:00							
12:00							
13:00							
14:00							
15:00							
16:00							
17:00							
18:00							
19:00							
20:00							
21:00							

Клініко-анамнестичні дані



Зменшення тривалості госпіталізації при лікуванні Паксловідом

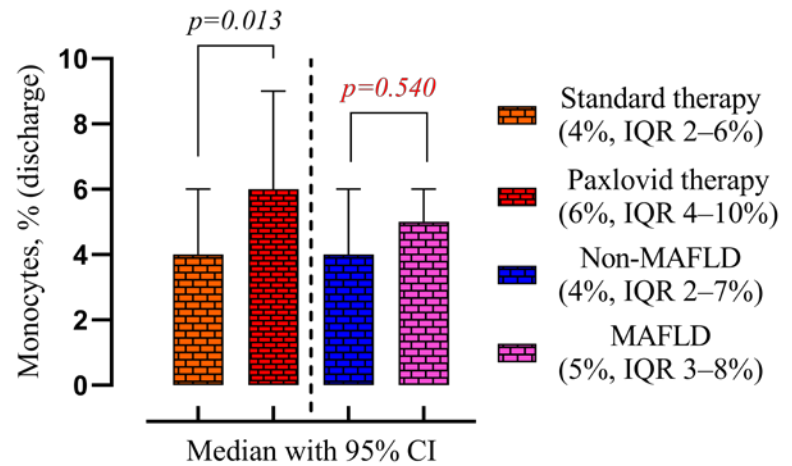
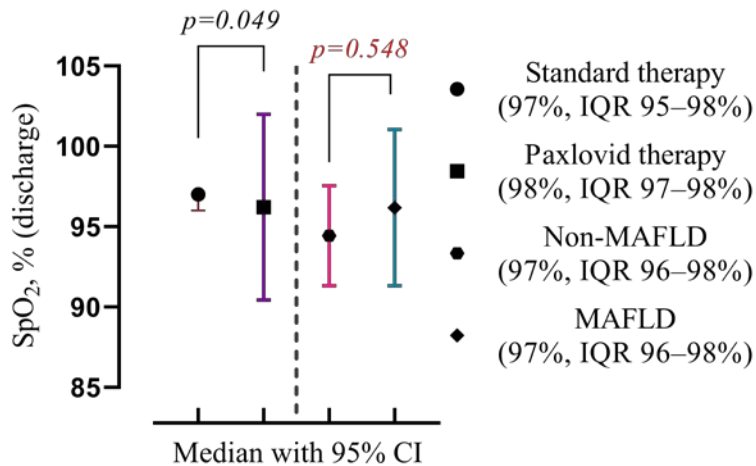
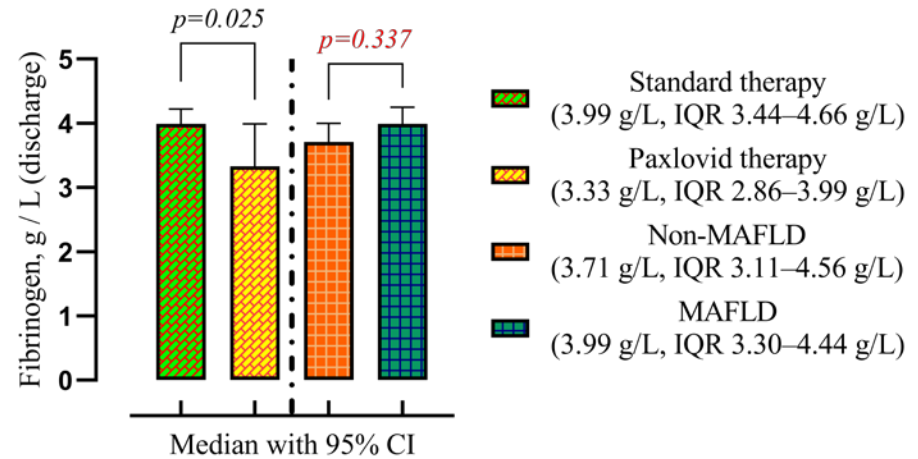


Залежність тривалості госпіталізації від призначенням препарату Паксловід за допомогою кривих Каплана-Майєра у пацієнтів з COVID-19. Днем виписки з лікарні вважалася цільова подія. $p > 0,05$ свідчить про статистично значущу різницю між (стандартна терапія – 11 днів проти терапії Паксловидом – 9 днів).



Зміни клініко-лабораторних параметрів у пацієнтів, які:

1. Приймали Паксловід;
2. Наявна МАЖХП.





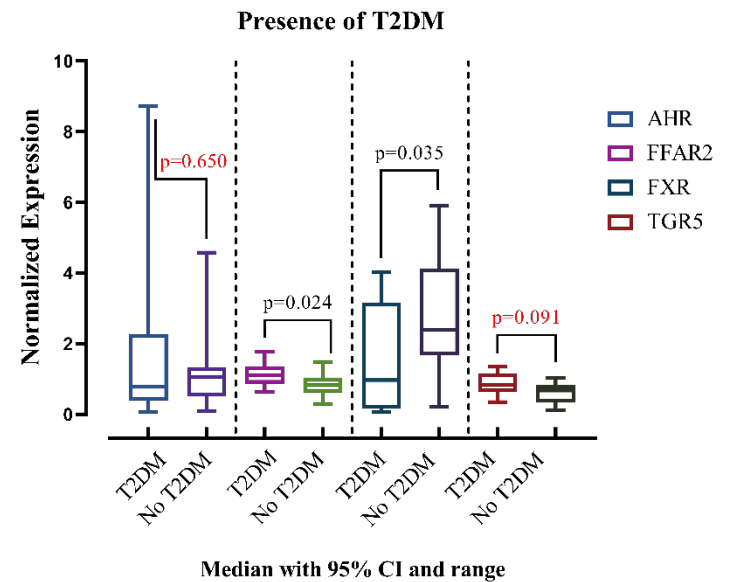
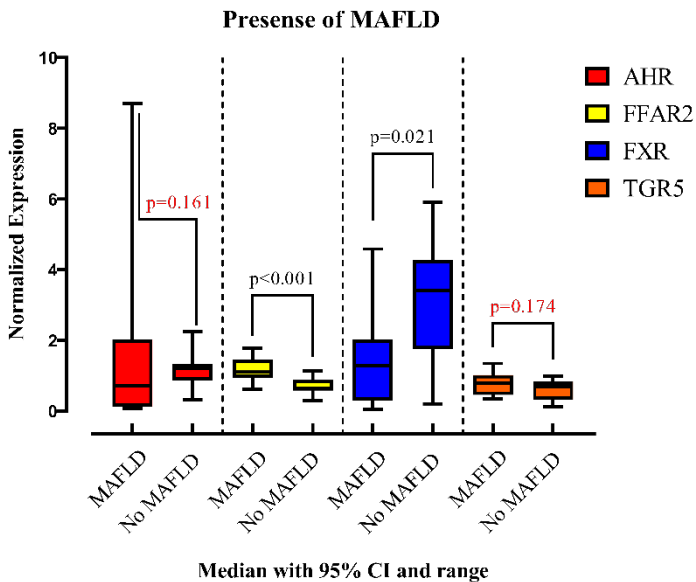
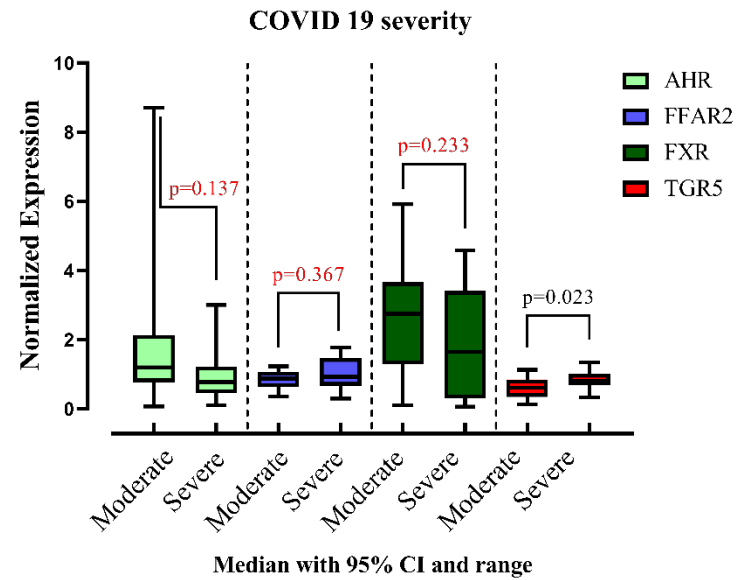
Оцінка параметрів у мультиноміальній логістичній регресії для тяжкості COVID-19.

COVID-19 Severity ^a	B (OR ^b)	Std. Error	Wald	df	Sig. (p-Value)	Exp (B)	95% CI for Exp (B)		
							Lower Bound	Lower Bound	
Severe COVID-19 ^a	Intercept	110.170	27.906	15.586	1	0.000			
	SpO ₂ (admission)	-1.123	0.280	16.125	1	0.000	0.325	0.188	0.563
	Lymphocytes, % (admission)	-0.051	0.036	1.974	1	0.160	0.950	0.885	1.020
	QPT, % (admission)	-0.004	0.025	0.022	1	0.882	0.996	0.948	1.047
	Albumin, g/L (admission)	-0.050	0.043	1.401	1	0.237	0.951	0.875	1.034
Critical COVID-19 ^a	Intercept	236.719	132.155	3.208	1	0.073			
	SpO ₂ (admission)	-2.382	1.414	2.838	1	0.092	0.092	0.006	1.476
	Lymphocytes, % (admission)	0.079	0.232	0.117	1	0.733	1.082	0.687	1.706
	QPT, % (admission)	-0.206	0.234	0.778	1	0.378	0.814	0.515	1.287
	Albumin, g/L (admission)	-0.082	0.338	0.059	1	0.808	0.921	0.475	1.787

Регресійна модель використовує наступні предиктори: SpO₂, рівені лейкоцитів, альбуміну та протромбіновий час за Квіком (QPT). Дана модель демонструє статистичну значущість ($p < 0,001$). Значення Nagelkerke R² 0,789 вказує на надійний зв'язок між предикторами та передбачення тяжкості COVID-19. Ця модель досягає точності 86,1%.



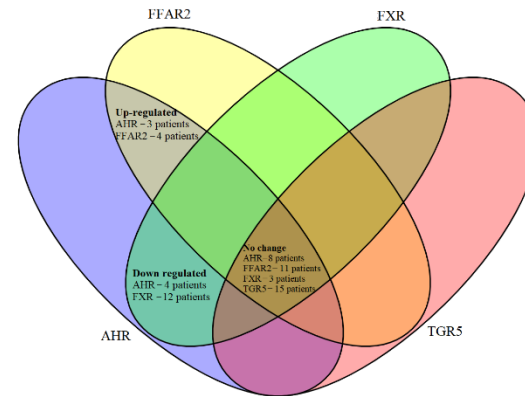
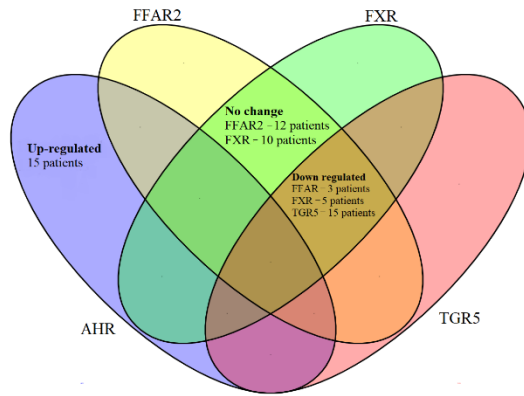
Змінена експресія у пацієнтів з COVID-19 та МАЖХП



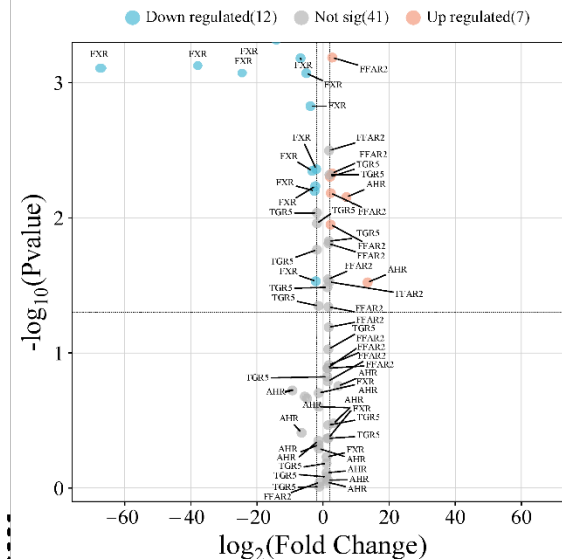
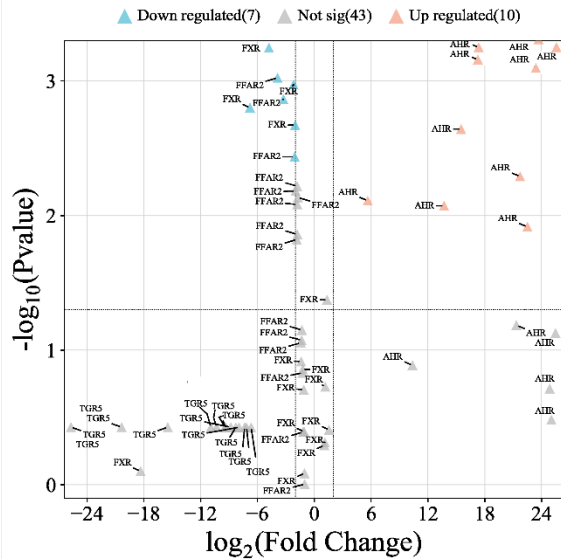


Профіль експресії генів у пацієнтів із COVID-19. Діаграма Венна ілюструє зміни в регуляції генів у пацієнтів з COVID-19 та МАЖХП. Діаграма вулкана представляє статистично значущі зміни в рівнях експресії досліджуваних генів: *AHR*, *FFAR2*, *FXR* і *TGR5*.

Діаграма венна



Діаграма вулкана

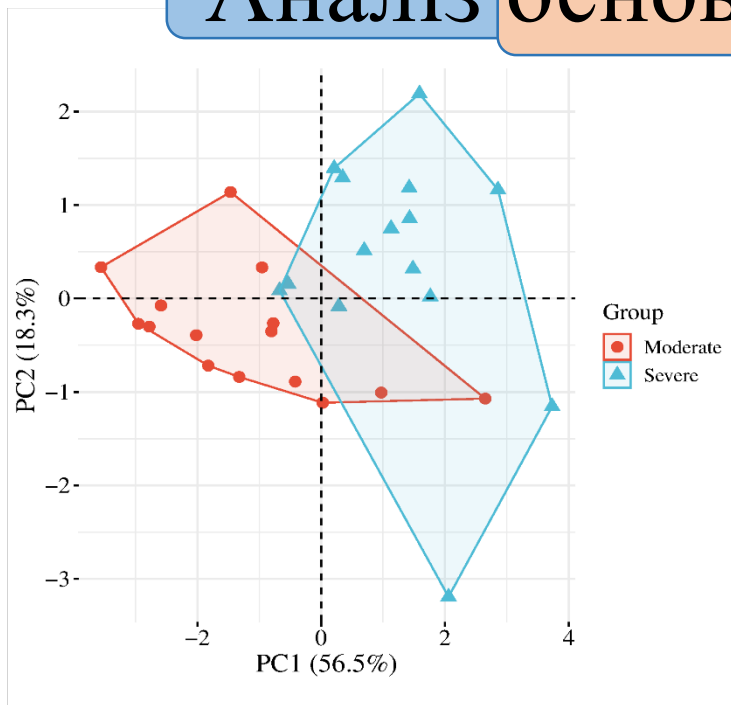


Non-MAFLD

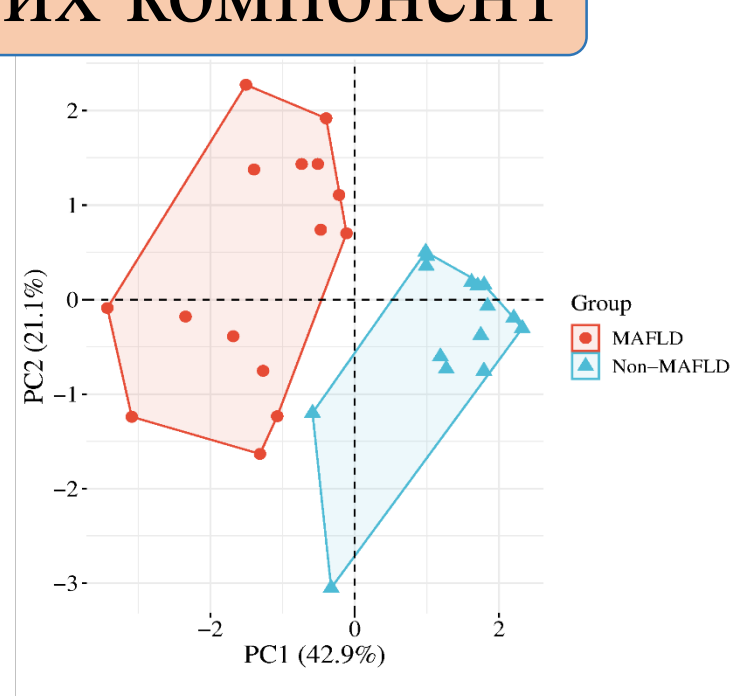
MAFLD



Аналіз ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТ



COVID-19 severity



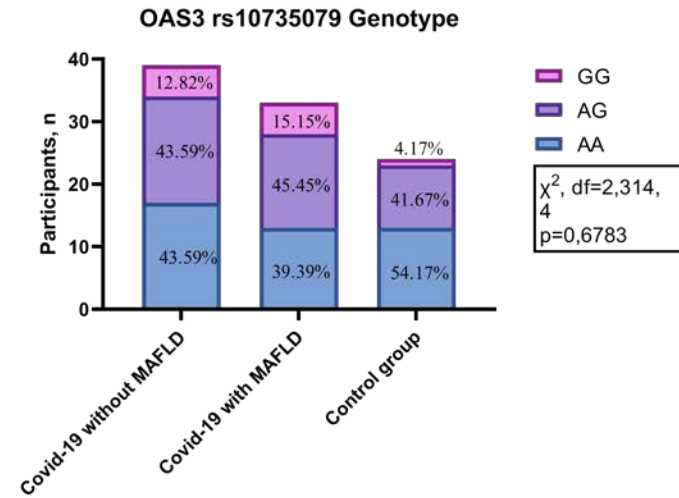
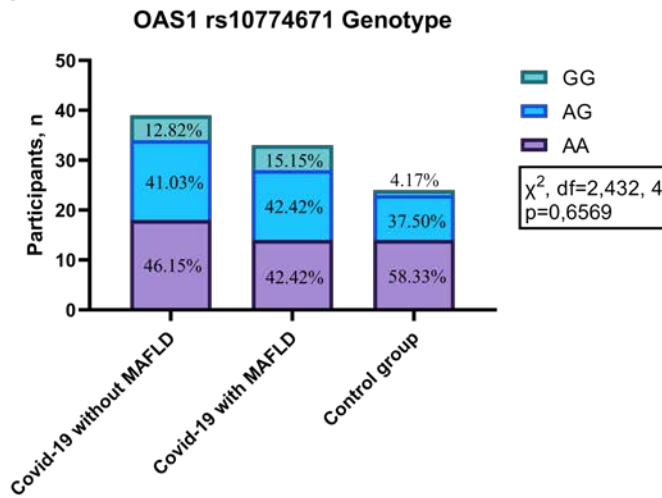
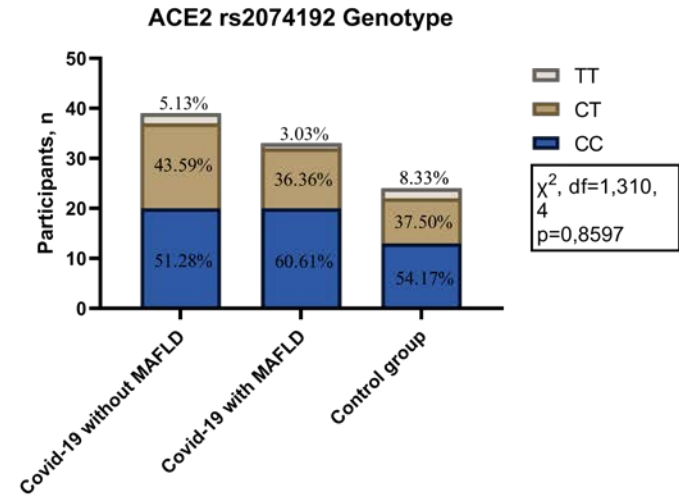
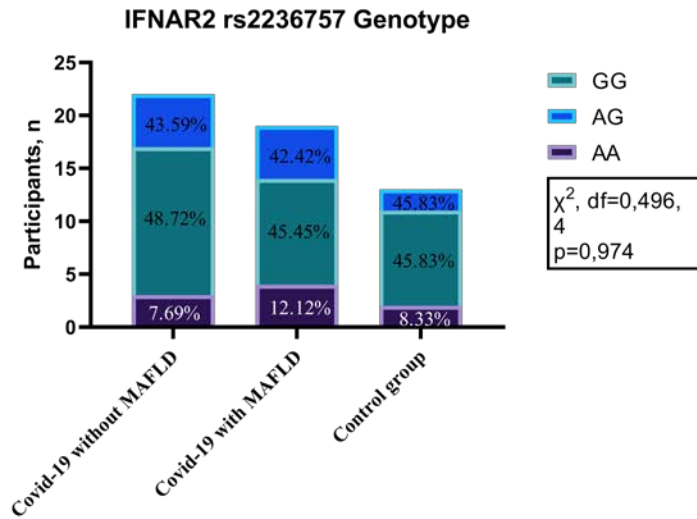
Presence of MAFLD

	Фактор 1	Фактор 2
Позалікарняна пневмонія	0,227	0,816
SpO ₂ (поступлення)	-0,083	-0,870
Тривалість перебування в лікарні (днів)	0,561	0
Сегментоядерні нейтрофіли (виписка)	0,868	0,411
NLR (виписка)	0,918	0,13
Лімфоцити (виписка)	-0,903	-0,307

	Фактор 1	Фактор 2
IMT	0.724	0.129
Нормалізована експресія FFAR2	0.693	0.233
Нормалізована експресія FXR	-0.635	-0.085
SpO ₂ (поступлення)	-0.18	-0.914
ЦД2	0.768	0.062
Потреба в подачі кисню	0.13	0.938



Розподіл генотипу досліджуваних ОНП у пацієнтів із COVID-19, COVID-19 і МАЖХП та контрольною групою.



Також варто відмітити відмінність у розподілі генотипу ACE2 rs2074192 між дослідною групою та європейською популяцією.



Кореляції між
клініко-
лабораторними
параметрами
та алелями
досліджуваних
ОНП.

IFNAR2 rs2236757

	Allele A	Allele G	Genotype	SpO ₂	Leukocytes	Lymphocytes	Band neutrophils	Segmented neutrophils	Eosinophils	Monocytes	ESR	Platelet count	Hematocrit	INR	PT	QPT	APTT	Fibrinogen	Total bilirubin	ALT	AST	Creatinine	GGT	General protein	Albumin	ALP	CRP	Blood glucose	NLR
Allele A																													
Allele G							-0.30																						
Genotype																								0.24					

ACE2 rs2074192

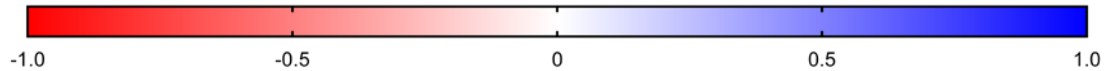
	Allele C	Allele T	Genotype	SpO ₂	Leukocytes	Lymphocytes	Band neutrophils	Segmented neutrophils	Eosinophils	Monocytes	ESR	Platelet count	Hematocrit	INR	PT	QPT	APTT	Fibrinogen	Total bilirubin	ALT	AST	Creatinine	GGT	General protein	Albumin	ALP	CRP	Blood glucose	NLR
Allele C																													
Allele T															-0.23														
Genotype				-0.24																									

OAS3 rs10735079

	Allele A	Allele G	Genotype	SpO ₂	Leukocytes	Lymphocytes	Band neutrophils	Segmented neutrophils	Eosinophils	Monocytes	ESR	Platelet count	Hematocrit	INR	PT	QPT	APTT	Fibrinogen	Total bilirubin	ALT	AST	Creatinine	GGT	General protein	Albumin	ALP	CRP	Blood glucose	NLR
Allele A																													
Allele G										0.23			0.27											0.29					
Genotype												0.28											0.26						

OAS1 rs10774671

	Allele A	Allele G	Genotype	SpO ₂	Leukocytes	Lymphocytes	Band neutrophils	Segmented neutrophils	Eosinophils	Monocytes	ESR	Platelet count	Hematocrit	INR	PT	QPT	APTT	Fibrinogen	Total bilirubin	ALT	AST	Creatinine	GGT	General protein	Albumin	ALP	CRP	Blood glucose	NLR
Allele A																													
Allele G													0.24											0.30					
Genotype												0.25											0.28						



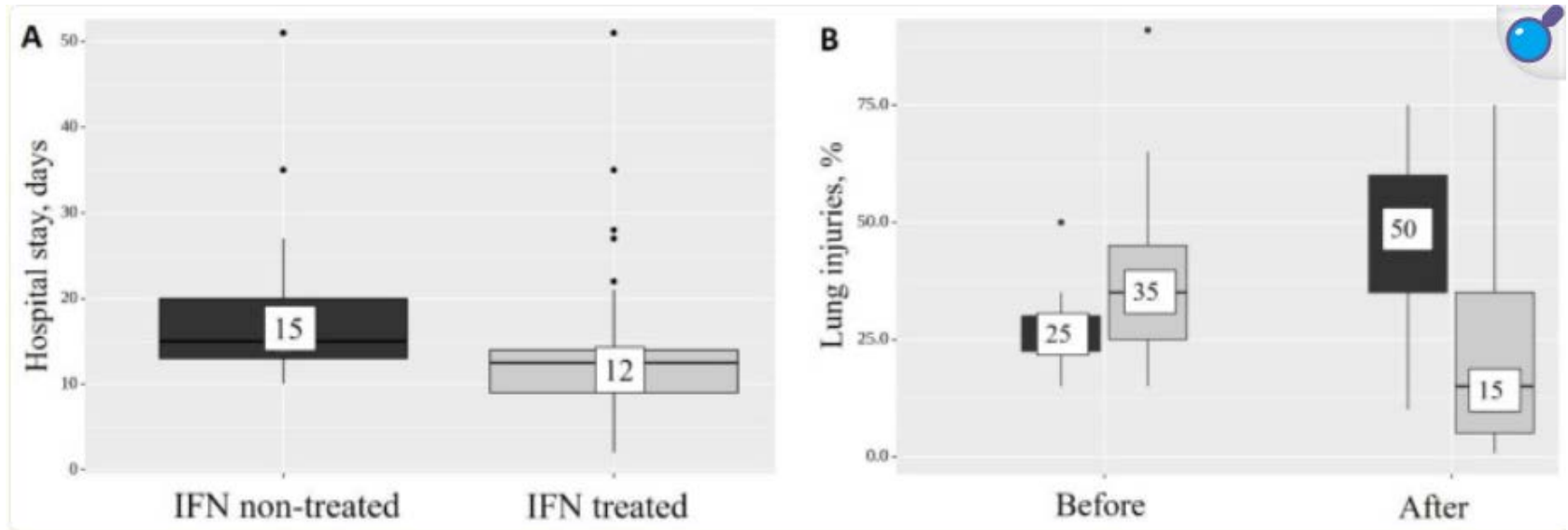


Аналіз рівня SpO₂ до і після лікування IFN- α 2b.

IFN- α 2b Treatment	Variables	Follow-Up Periods				p Initial vs. Final
		Initial SpO ₂		Final SpO ₂		
		Abs.	%	Abs.	%	
IFN- α 2b non-treated	normal	23	46.9	34	69.4	0.193
	low	24	49.0	10	20.4	
	very low	2	4.1	5	10.2	
IFN- α 2b treated	normal	20	33.9	44	74.6	<0.001 *
	low	31	52.5	10	16.9	
	very low	8	13.6	5	8.5	
p non-treated vs. treated		0.149		0.836		–



Результати додавання інтерферону альфа-2b (IFN- α 2b) до стандартного лікування COVID-19



Тривалість перебування пацієнтів у лікарні скоротилася в середньому з 15 до 12 днів ($p < 0,001$). Крім того, цей вид терапії сприяв зменшенню пошкоджень легень, які визначалися за допомогою комп'ютерної томографії (КТ). На момент виписки відсоток пацієнтів з такими пошкодженнями знизився з 35% до 15% ($p = 0,011$). Ці дані підтверджуються порівнянням із групою пацієнтів, які не отримували IFN- α 2b, де відсоток КТ-позитивних випадків до кінця госпіталізації зменшився з 50% до 15% серед тих, хто отримував IFN- α 2b ($p = 0,017$).



Висновки

1. Таргетна противірусна терапія Паксловідом показала позитивний вплив на клініко-лабораторні показники у хворих на COVID-19 з коморбідною МАЖХП, зокрема, вищі рівні SpO₂ (98%, проти 97%, $p = 0,049$), нижчі рівні фібриногену (3,33 г/л, проти 3,99 г/л, $p = 0,025$), вищі рівні моноцитів (6%, проти 4%, $p = 0,013$) та скорочення тривалості госпіталізації (9 днів проти 11 днів, $p = 0,001$)
2. Використання рівнів SpO₂, лейкоцитів, альбуміну та протромбінового часу за Квіком (QPT) як предикторів у мультиноміальній регресійній моделі прогнозує тяжкість COVID-19 з точністю 86,1%
3. Наявність МАЖХП у пацієнтів з COVID-19 асоціювалася зі значним підвищенням рівнів АСТ (27 ммоль/л проти 22,9 ммоль/л, $p = 0,024$), ГГТ (60 ОД/л, проти 36 ОД/л, $p = 0,017$) та С-реактивного білка (12 мг/л, проти 6 мг/л, $p = 0,006$), що свідчить про активний запальний процес в печінці.



Висновки

4. Наявність ОНП генів ACE2, IFNAR2, OAS1 та OAS3 не має безпосереднього впливу на тяжкість перебігу COVID-19, проте пов'язана зі змінами клініко-лабораторних параметрів. Зокрема, алель А гену IFNAR2 rs2236757 асоціюється з підвищеним рівнем креатиніну, тоді як алель G цього ж гену - з підвищеним рівнем паличкоядерних нейтрофілів.

5. У пацієнтів з COVID-19 експресія гена ANR була збільшена в 21,3 раза порівняно з контрольною групою та позитивно корелювала із сатурацією кисню в крові. Проте, у пацієнтів з пневмонією рівень експресії цього гена був нижчим, ніж у пацієнтів без пневмонії. Наші результати демонструють вищу нормалізовану експресію гена FFAR2 у пацієнтів з МАЖХП та цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу). У когорті МАЖХП посилена експресія гена FFAR2 була пов'язана з більш тривалим перебуванням пацієнтів у лікарні (5,5 днів), вищою кількістю лейкоцитів під час госпіталізації та нижчими рівнями лужної фосфатази.



Висновки

6. Клініко-лабораторними предикторами важкого перебігу COVID-19 у поєднанні з МАЖХП є потреба в додатковому кисні, наявність позалікарняної пневмонії, тривалість госпіталізації, підвищений рівень сегментоядерних нейтрофілів та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, знижений рівень SpO_2 , лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів та альбуміну.

7. Експресія генів AHR, FFAR2, FXR та TGR5 у пацієнтів з COVID-19 та МАЖХП має свої особливості та корелює з важкістю захворювання та різними клінічними та лабораторними показниками, що потребує подальшого вивчення для розробки нових терапевтичних стратегій.

8. Застосування IFN- $\alpha 2b$ як додаткової терапії при лікуванні COVID-19 має позитивний вплив на пацієнтів. Зокрема, спостерігається скорочення тривалості госпіталізації, покращення стану легень (зокрема, зменшення частоти уражень, підтверджених КТ), позитивні зміни в оксигенації крові, а також активація імунної системи, що підтверджується збільшенням кількості лейкоцитів у крові.



Дякую за увагу