

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Темирбулатов Ильяс Ильдарович

**Прогнозирование индивидуальных профилей безопасности этиотропной
фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе
результатов фармакогенетического тестирования**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Сычев Дмитрий Алексеевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
Вечорко Валерий Иванович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Вирус SARS-CoV-2	15
1.1.1 Иммунные реакции после заражения	16
1.1.2 Механизмы повреждения тканей из-за SARS-CoV-2	17
1.2 Проблемы лекарственной терапии COVID-19	18
1.3 Ремдесивир. Клинико-фармакологическая характеристика	20
1.3.1 Фармакокинетика ремдесивира	22
1.3.2 Фармакогенетика ремдесивира	24
1.3.3 Безопасность ремдесивира	26
1.4 Фавипиравир. Клинико-фармакологическая характеристика.	30
1.4.1 Фармакокинетика фавипиравира	32
1.4.2 Фармакогенетика	32
1.4.3 Безопасность фавипиравира	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая информация об исследовании	35
2.2 Методология проведения компьютерного моделирования биотрансформации ксенобиотиков	36
2.3 Дизайн клинического исследования ассоциации генетических полиморфизмов и безопасности противовирусной терапии COVID-19	36
2.4 Методология проведения фармакогенетического тестирования	38
2.5 Статистическая обработка результатов	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Результаты проведения компьютерного моделирования биотрансформации ксенобиотиков	43
3.2 Результаты клинического ретроспективного фармакогенетического исследования безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов	46
3.2.1 Общая характеристика выборки	46

3.2.2 Ассоциации CES1 (rs2244614) с безопасностью терапии ремдесивиром	48
3.2.3 Ассоциации CES1 (rs8192950) с безопасностью терапии ремдесивиром	52
3.2.4 Ассоциации CES1 (rs8192935) с безопасностью терапии ремдесивиром	54
3.2.5 Ассоциации CES1 (rs2307240) с безопасностью терапии ремдесивиром	58
3.2.5 Ассоциации CES1 (rs2244613) с безопасностью терапии ремдесивиром	61
3.2.6 Ассоциации CES2 (rs11075646) с безопасностью терапии ремдесивиром	61
3.2.7 Ассоциации CYP3A4*22 (rs35599367) с безопасностью терапии ремдесивиром	63
3.2.8 Ассоциации CYP3A5*3 (rs776746) с безопасностью терапии ремдесивиром	64
3.2.9 Анализ ассоциации негенетических параметров и гепатотоксичности у пациентов, получавших терапию ремдесивиром	68
3.2.10 Прогностическое моделирование гепатотоксичности ремдесивира	69
3.3 Результаты клинического ретроспективного фармакогенетического исследования безопасности фавипиравира у госпитализированных пациентов	72
3.3.1 Общая характеристика выборки	72
3.3.2 Ассоциации AOX1 (rs10931910) с безопасностью терапии фавипиравиром	75
3.3.3 Ассоциации AOX1 (rs55754655) с безопасностью терапии фавипиравиром	77
3.3.4 Ассоциации CYP1A2*F1 (rs762551) с безопасностью терапии фавипиравиром	78
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88
ПРИЛОЖЕНИЕ А	104
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	134
ПРИЛОЖЕНИЕ В	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа) вызывает развитие вирусного заболевания, названного coronavirus disease 2019 (COVID-19) [134]. Новое заболевание стало одной из основных причин смертности во всем мире и привело к огромным экономическим и социальным потрясениям [16, 138]. По подсчетам ВОЗ к концу 2023 года во всем мире было зафиксировано более 772 миллионов случаев COVID-19, от которых погибло почти 7 миллионов человек. На Российскую Федерацию пришлось более 23 миллионов случаев заболевания и 400 тысяч смертей [43].

В начале пандемии для терапии COVID-19 активно изучались и применялись уже известные лекарственные препараты [9]. Единственными противовирусными препаратами, которые использовались в Российской Федерации в начале пандемии и продолжают использоваться до настоящего времени, являются ремдесивир и фавипиравир [13].

Ремдесивир является пролекарством аналога аденозина. Активный метаболит связывается с вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой, что приводит к нарушению репликации вируса [98]. В октябре 2020 года по результатам трех клинических исследований FDA регистрирует ремдесивир как первый противовирусный препарат для лечения COVID-19 [74]. В этом же месяце ремдесивир регистрируется Министерством здравоохранения Российской Федерации [14].

Фавипиравир – пролекарство, активный метаболит которого блокирует РНК-зависимую РНК полимеразу вирусов [119]. Фавипиравир был зарегистрирован в Российской Федерации в конце мая 2020 [15]. Согласно 18 версии ВМР препарат остается одной из терапевтических опций при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 всех степеней тяжести [13].

Одной из основных причин смертности при COVID-19 могут быть нежелательные лекарственные реакции (НЛР) на препараты, применяемые для лечения [95]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при терапии фавипиравиром и ремдесивиром являются различные проявления повреждения печени [33, 135, 66, 90].

Ремдесивир на 80% метаболизируется карбоксистеразами (CES 1 и 2), а также Cathepsin A (10 %) и CYP3A (10 %), отмечается некоторая роль CYP2C8 и CYP2D6. Ремдесивир также является субстратом транспортеров OATP1B1 и P-гликопротеида [24].

Фавипиравир, подвергается фосфорилированию и рибозилированию и образует активный метаболит рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира (T-705-RTP) [119]. В последующем препарат метаболизируется в большей степени альдегид оксидазой и частично ксантилоксидазой до неактивного окисленного метаболита T-705M1, который выводится почками [56, 119].

Нерешенной остается проблема выбора конкретного противовирусного препарата с точки зрения лекарственной безопасности. Одним из путей решения может быть персонализация терапии на основе фармакогенетического тестирования.

Степень ее разработанности

Известно, что варианты генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, могут влиять на эффективность и безопасность терапии [96]. Ранее не проводилось клинических исследований, оценивающих влияние носительства различных генов на безопасность терапии фавипиравиром и ремдесивиром. Однако, варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма ремдесивири и фавипиравира, влияли на метаболизм других препаратов-субстратов [17].

Так, варианты гена альдегид оксидазы (AOX1) влияли на исходы при терапии азатиоприном [92] и на дозу аллопуринола при лечении подагры [29].

Также совместный прием фавипиравира с ингибиторами альдегидоксидазы может увеличить риск нежелательных реакций [108], что также может указывать на потенциальную роль активности этого фермента в прогнозировании лекарственной безопасности.

Полиморфизмы *CES1* влияли на метаболизм клопидогрела [5, 32] и дабигатрана [3, 48]. Варианты гена *CES1* также ассоциируются с повышением уровня активного метаболита клопидогрела и лучшим терапевтическим ответом [132]. Генетически варианты *CYP3A4* ассоциировались с изменением фармакокинетики такролимуса [83]. Определение генотипов *CYP2D6* используется для дозирования трициклических антидепрессантов [38] и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [37]. Полиморфизмы гена *SLCO1B1*, кодирующего белок переносчик OATP1B1, ассоциированы с увеличенным риском миопатии при приёме аторвастатина и симвастатина [129].

Отмечалось, что у носителей полиморфизма G143E *CES1* может наблюдаться значительное снижение внутреннего клиренса ремдесивира по сравнению с неносителями. Показано, что внутренний клиренс ремдесивира потенциально может быть снижен до 14% у неносителей. По оценкам, общий клиренс ремдесивира снижается до 22% у неносителей, а площадь под кривой увеличивается в 4,6 раза по сравнению с неносителями [139]. Единственным опубликованным исследованием влияния фармакогенетических факторов на безопасность терапии ремдесивиром был ретроспективный анализ 1697 пациентов с COVID-19. Выявлено, что в одной из этнических подгрупп, которые были промежуточными/медленными метаболизаторами *CYP2C19* пиковые значения АЛТ были выше на 9% по сравнению с нормальными/быстрыми/сверхбыстрыми метаболизаторами по данному гену. Не было выявлено ассоциаций с другими фармакогенетическими маркерами [94].

Одной из возможных причин вариабельности клинического эффекта ремдесивира и фавипиравира могут быть фармакогенетические особенности, не учитывавшиеся в ранее проведенных исследованиях.

Цель исследования

Разработать подход к прогнозированию безопасности этиотропной фармакотерапии госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Задачи исследования

1. Осуществить методом компьютерного моделирования поиск ферментов, полиморфизмы генов которых могут влиять на метаболизм препаратов ремдесивир и фавипиравир.
2. Изучить ассоциации между носительством полиморфизмов генов *CES1* (rs2244613, rs2244614, rs8192950, rs8192935, rs2307240), *CES2* (rs11075646), *CYP3A4*22* (rs35599367), *CYP3A5*2* (rs776746) и безопасностью терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир.
3. Изучить ассоциации между носительством полиморфизмов генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) и безопасностью терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших фавипиравир.
4. Разработать прогностическую модель оценки безопасности этиотропной фармакотерапии COVID-19 у госпитализированных пациентов с учетом результатов фармакогенетического тестирования.

Научная новизна

Впервые проведено компьютерное моделирование для выявления изоферментов цитохрома P450, метаболизирующих ремдесивир и фавипиравир. Установлены изоферменты, наиболее вероятно метаболизирующие данные препараты.

Впервые оценена взаимосвязь между носительством полиморфизмов генов *CES1* (rs2244613, rs2244614, rs8192950, rs8192935, rs2307240), *CES2* (rs11075646),

*CYP3A4**22 (rs35599367), *CYP3A5**2 (rs776746) и безопасностью терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир.

Впервые оценена взаимосвязь между носительством полиморфизмов генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) и безопасностью терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших фавипиравир.

Разработана прогностическая модель оценки гепатотоксичности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования расширены представления о вкладе фармакогенетических факторов в прогнозирование безопасности этиотропной терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Установлена взаимосвязь между носительством полиморфизмов гена *CES1* и *CYP3A5**3 и гепатотоксичностью при терапии ремдесивиром.

Полученные результаты позволили впервые разработать персонализированный подход к назначению этиотропной терапии COVID-19 на основе результатов фармакогенетического тестирования, что может быть использовано в клинической практике.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования представляет собой комплексное использование методов моделирования (компьютерные моделирование в программе PASS 2022), а также клинических (определение ЧСС, коморбидности, сопутствующей терапии), лабораторных (определение уровней АЛТ, АСТ, интерлейкина, ферритина, д-димера, лейкоцитов, лимфоцитов, креатинина, глюкозы), фармакогенетических (выявление полиморфизмов генов-кандидатов методом ПЦР в реальном времени) и статистических (критерии Колмогорова-

Смирнова, Шапиро-Уилка, U Манна-Уитни, Хи-квадрат, Уилкоксона, бинарная логистическая регрессия) методов исследования.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, "Этическими принципами" проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013 г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №15 от 16.11.21 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Носительство гомозиготных полиморфных вариантов rs2244614, rs8192950, rs8192935 гена *CES1* и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5**3 (rs776746) ассоциировано с гепатотоксичностью при терапии ремдесивиром у госпитализированных пациентов с COVID-19.
2. Отсутствовали ассоциации между носительством различных генотипов по полиморфным вариантам генов *CES1* (rs2307240), *CES2* (rs11075646) *CYP3A4**22 (rs35599367) и безопасностью терапии пациентов, получавших ремдесивир. Также отсутствовали ассоциации между носительством различных генотипов по полиморфным вариантам генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) и безопасностью терапии пациентов, получавших фавипиравир.
3. Наличие ожирения, применение препаратов из групп ингибиторов янус-киназ и блокаторов рецептора интерлейкина-6 ассоциированы с гепатотоксичностью у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир;
4. Пациенты, у которых после терапии ремдесивиром отмечались проявления гепатотоксичности, до начала лечения имеют более высокие значения ферритина и D-димера.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 1 – выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; п. 9 – изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии; п. 10 – проведение фармакогенетических исследований; п. 16 – изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 18 – фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п. 20 – разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов исследования достигнута и обусловлены достаточным количеством больных, включенных в исследование (137 в группе ремдесивира и 87 в группе фавипиравира) и полнотой собранных и проанализированных данных. Набор пациентов в исследование осуществлялся на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы». Фармакогенетическое тестирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России методом ПЦР в реальном времени.

Кроме фармакогенетических маркеров, оценивались также дополнительные факторы, способные вызывать нежелательные реакции: другие препараты, получаемые пациентами (глюкокортикостероиды, ингибиторы янус-киназ, ингибиторы рецепторов интерлейкина-6, антикоагулянты, антибактериальные препараты и статины), сопутствующая коморбидность (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, ожирения, ХОБЛ/БА, ХБП и активного рака).

Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0 (США) и StatTech v. 4.2.7 (Россия). Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования.

Апробация работы и внедрение результатов в практику

Тема диссертации была утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол №2 от 10.02.22 г.). Первичная документация по диссертации проверена комиссией ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ» и подтверждается актом проверки первичной документации от 15 апреля 2024г. Апробация диссертации состоялась 5 июля 2024 года на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 от 5 июля 2024г.).

Результаты работы были доложены на конференции «Молекулярная диагностика» (Москва, 2023), «Второй всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения» (Москва, 2023), «Поколение вне возраста» (Москва, 2024), 16-ом Конгрессе Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Роттердам, 2024).

Новые научные данные, о прогнозировании безопасности этиотропной терапии COVID-19 внедрены в качестве рекомендаций для практикующих врачей в работу отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы» (Акт внедрения в практику от 01.07.2024 г), а также в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения в учебный процесс от 24.06.2024 г.)

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные результаты в том числе: 1 публикация в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и включенных в международную базу SCOPUS; 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, включенных в международную базу SCOPUS.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, включение в исследование пациентов, соответствующих критериям, взятие образцов биологического материала, проведение генетического тестирования при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, консультирование в процессе анализа данных

методами машинного обучения, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, 3 приложений. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 107 таблицами (в т.ч. 81 таблица в приложениях). Список литературы включает 139 источников, в т.ч. 18 отечественных и 121 иностранный.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Коронавирусы являются важными патогенами человека и животных. За последние два десятилетия коронавирусы вызвали две вспышки заболеваний: тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) [46]. Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа) впервые был выявлен китайском городе Ухань в конце 2019 [19]. Патоген вызывает развитие вирусного заболевания, названного coronavirus disease 2019 (COVID-19) [134].

Вирус быстро распространялся, что привело к эпидемии по всему Китаю, за которым последовал рост случаев в других странах по всему миру. Быстрое распространение вируса привело к тому, что уже 11 марта 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения охарактеризовала COVID-19 как пандемию [6].

Новое заболевание стало одной из основных причин смертности во всем мире и привело к огромным экономическим и социальным потрясениям [16, 138]. По подсчетам ВОЗ к концу 2023 года во всем мире было зафиксировано более 772 миллионов случаев COVID-19, от которых погибло почти 7 миллионов человек. На Российскую Федерацию пришлось более 23 миллионов случаев заболевания и 400 тысяч смертей [43].

Однако зарегистрированное количество случаев недооценивает общее бремя COVID-19, поскольку диагностируется и сообщается лишь часть острых инфекций. Исследования серологической распространенности в США и Европе показали, что после учета потенциальных ложноположительных или отрицательных результатов уровень заражения SARS-CoV-2, отражаемый серопозитивностью, превышает частоту зарегистрированных случаев примерно в 10 и более раз [117, 116]. По оценкам одного исследования, в котором использовались несколько источников данных, включая базы данных о количестве случаев заболевания, смертности, связанной с COVID-19 и

серологической распространенности, к ноябрю 2021 года более 3 миллиардов человек, или 44 процента населения мира, были инфицированы SARS-CoV-2 хотя бы один раз. Примерно одна треть от общего числа случаев произошла в Южной Азии (включая Индию) [67].

Вспышка новой инфекции стала настоящим вызовом для всего общества. Различные страны мира инициировали карантинные меры, направленные на ограничение передвижения людей внутри стран и защиту национальных границ от приезда инфицированных людей из других стран. Однако карантин, помимо ограничения распространения пандемии, имел различные, далеко идущие последствия, включая изменение образа жизни людей, которые сокращают контакты между собой за счет ограничений на передвижение, удаленной работы и запрета массовых собраний. Карантинные мероприятия также повлияли на продовольственную безопасность, мировую экономику, образование, здравоохранение, рост уровня депрессии и других проблемы психического здоровья [45, 44].

1.1 Вирус SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 одноцепочечный РНК вирус, относящийся к роду Betacoronavirus. Летучие мыши и панголины считаются животными-хозяевами SARS-CoV-2 [134]. Вирус состоит из четырех основных структурных белков: белок шипа (S), белок мембраны (M), белок оболочки (E) и белок нуклеокапсида (N) [124, 125].

Белок шипа (S), включающий две белковые субъединицы (S1 и S2), придает вирусу хорошо известный внешний вид. Выступающая над поверхностью вируса часть S-белка имеет форму, напоминающую корону (лат. *corona*) [114]. Этот белок также играет ключевую роль в связывании вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ2), который является точкой входа вируса в организм человека и животного-хозяина. SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 через рецептор-связывающий домен S-белка. Рецептор

АПФ2 подвергается конформационным изменениям, что в итоге приводит к слиянию вируса и клеточной мембраны клетки-хозяина [31]. Клеточная сериновая протеаза TMPRSS2, которая связывается со второй субъединицей спайкового белка, также важна для проникновения в клетки SARS-CoV-2 [111]. Кроме того считается, что S-белок вносит основной вклад в иммуногенный ответ, поэтому S-белок является мишенью большинства вакцин [123].

М-белок представляет собой трансмембранный белок, важный в вирусном патогенезе. О белке Е известно мало, вероятно, он влияет на репликацию вируса и его инфекционность [110, 120]. Наконец, N-белок обеспечивает регуляцию репликации, транскрипции и синтеза вирусной РНК [57].

1.1.1 Иммунные реакции после заражения

После заражения вирусом индуцируются защитные антитела, специфичные к SARS-CoV-2, а также клеточно-опосредованные реакции. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые из этих реакций можно обнаружить в течение как минимум года после заражения. После заражения SARS-CoV-2 у большинства пациентов в сыворотке крови появляются антитела к рецептор-связывающему домену вирусного шиповидного белка и связанная с этим нейтрализующая активность [128, 136]. Однако величина гуморального ответа может быть связана с тяжестью заболевания, и у пациентов с легкой инфекцией могут не обнаруживаться нейтрализующие антитела [51, 87]. Количество выявленных антител обычно снижается в течение нескольких месяцев после заражения, хотя исследования сообщают об обнаруживаемой нейтрализующей активности в течение периода до 12 месяцев [58, 80, 91]. Другие исследования также выявили В-клетки памяти домена, связывающего спайк-белок и рецепторы, количество которых увеличилось в течение нескольких месяцев после инфекции. Также были обнаружены плазматические клетки, специфичные для спайк-белка. Эти результаты предполагают потенциальную возможность гуморального ответа долговременной памяти [75, 112]. Хотя обнаруживаемые антитела и

нейтрализующая активность были связаны с защитой от последующей инфекции, гуморальные реакции после заражения одним вариантом не обязательно обеспечивают надежную защиту от других вариантов вируса [26, 28]. Исследования также выявили специфичные для SARS-CoV-2 Т-клеточные реакции CD4 и CD8 лимфоцитов у пациентов, выздоровевших от COVID-19, и у лиц, получивших вакцинацию против COVID-19, что предполагает возможность устойчивого Т-клеточного ответа [75, 127].

1.1.2 Механизмы повреждения тканей из-за SARS-CoV-2

Механизмы, лежащие в основе различных проявлений вирусной инфекции, до конца не изучены, но большинство данных свидетельствуют о том, что тяжелая форма COVID-19 возникает в результате вызванных вирусом нарушений в иммунной системе и, как следствие, повреждения тканей. Аберрантные реакции, связанные с интерфероном, приводят к изменениям в выработке цитокинов, которые истощают резидентные иммунные клетки, одновременно рекрутируя гиперактивные макрофаги и функционально измененные нейтрофилы, тем самым меняя баланс между адаптивным иммунитетом и врожденным иммунитетом. Непропорциональная активация этих макрофагов и нейтрофилов еще больше снижает нормальную активность В-клеток, Т-клеток и естественных клеток-киллеров. Кроме того, это провоспалительная реакция стимулирует неконтролируемую активацию комплемента и развитие нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые активируют процесс свертывания крови и вызывают состояние «тромбо-воспаления». Эти процессы имеют схожие проявления во многих органах, где часто наблюдаются патологические изменения, связанные с микрососудистым повреждением и тромбозом крупных и мелких сосудов. Однако наиболее выражены изменения со стороны легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Они характеризуются не только воспалительными тромбозами и повреждением эндотелия, но и паренхиматозными повреждениями, обусловленными нарушением созревания

альвеолярных пневмоцитов, взаимодействием между пневмоцитами 2 типа и нерезидентными макрофагами [31].

Первоначально все пациенты проходят бессимптомную фазу. Впоследствии около 20% остаются бессимптомными, у 64% развиваются легкие симптомы, а у 16% наблюдаются признаки дыхательной недостаточности такие как одышка или гипоксемия, требующие госпитализации; из них 12% являются тяжелыми, а 4% — в критическом состоянии [69]. Легкие случаи часто контролируются первоначальным иммунным ответом организма, тогда как в тяжелых случаях сверхактивный иммунный ответ может вызвать повреждение органов, требующее интенсивной терапии [35]. К наиболее частым осложнениям тяжелого течения COVID-19 относятся острый респираторный дистресс-синдром (20–67%), аритмии (17–18%), острое повреждение сердца (7–23%), шок (6–10%), острое повреждение почек (3–29%), дисфункция печени (1–33%) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (1 %) [69].

Тяжесть осложнений, по-видимому, связана с интенсивностью воспаления, на что указывают повышение значений таких биомаркеров, как D-димер, ферритин и другие, которые коррелируют с более тяжелым заболеванием и повышенным уровнем смертности [8, 30]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии пациенты с повышенными уровнями биомаркеров, включая ферменты печени, вероятно, будут иметь более тяжелое течение COVID-19 [68]. Это часто приводит к более длительному пребыванию в отделении интенсивной терапии и повышенному риску осложнений [68]. Важно отметить, что примерно от 15% до 65% пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеют признаки гепатобилиарного повреждения [115].

1.2 Проблемы лекарственной терапии COVID-19

Лечение нового заболевания стало глобальным вызовом для системы здравоохранения. Разработка и исследования новых препаратов — долгий и дорогостоящий процесс. Это привело к тому, что в начале пандемии активно

изучались и применялись уже известные лекарственные препараты (ремдесивир, гидроксихлорохин, хлорохин, лопинавир, фавипиравир, рибавирин, ритонавир, интерфероны, азитромицин) [89, 101].

При этом одной из основных причин смертности могут быть нежелательные лекарственные реакции (НЛР) на препараты, применяемые для лечения COVID-19. Полипрагмазия весьма распространена у коморбидных пациентов, а возрастное ухудшение функции органов у пожилых пациентов делает их уязвимыми к межлекарственным взаимодействиям и, следовательно, нежелательным реакциям на терапию COVID-19 [10, 95].

Исследование фармаконадзора, проведенное в Испании в начале пандемии, выявило в 4,75 раза более высокую частоту тяжелых нежелательных реакций у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, не страдающими от COVID-19. Распространенность тяжелых нежелательных реакций была самой высокой при приеме тоцилизумаба (59,8%), за которым следовали декскетопрофен (13,9%), азитромицин (8,4%), дексаметазон (7,6%), лопинавир-ритонавир (7,4%) и хлорохин /гидроксихлорохин (6,9%) [82].

Больничное исследование фармаконадзора, проведенное в Китае, выявило около 38% нежелательных реакций у пациентов с COVID-19, при этом желудочно-кишечные расстройства, вызванные приемом лекарств, составили 23%, а нарушения системы печени – около 14%. Нежелательные реакции были в основном связаны с применением лопинавира/ритонавира (~64%) и умифеновира (~18%). Многофакторный логистический анализ показал, что количество лекарств, использованных во время пребывания пациентов с COVID-19 в больнице, было одним из самых сильных независимых факторов риска этих нежелательных реакций (ОШ: 3,17; 95% ДИ 1,60–6,27; $p = 0,001$) [81].

Проспективное обсервационное исследование выявило в общей сложности 102 нежелательных реакции у 149 пациентов с COVID-19, при этом частота нежелательных реакций была значительно выше у пациентов, принимавших гидроксихлорохин, чем у пациентов, принимавших ремдесивир (47,5 против 12,5%; $p < 0,001$) [20].

Большая часть препаратов, применяемых в начале пандемии, к настоящему времени не рекомендуются из-за недостаточной эффективности и/или неблагоприятного профиля безопасности [130]. Единственными противовирусными препаратами, которые использовались в Российской Федерации в начале пандемии и продолжают использоваться до настоящего времени, являются ремдесивир и фавипиравир.

1.3 Ремдесивир. Клинико-фармакологическая характеристика

Изначально ремдесивир разрабатывался для терапии вирусного гепатита С, позже исследовался для лечения лихорадки Эбола [52]. In-vitro исследования, проведенные в начале 2020 года, показали его активность против SARS-CoV-2 [103]. Активный метаболит ремдесивира конкурирует с эндогенным аденозинтрифосфатом за включение в цепи РНК и блокирует фермент РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2. Встраивание трифосфата ремдесивира в вирусную РНК приводит к задержке терминации цепи во время репликации вирусной РНК [98].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (АСТТ-1), проведенном Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний, оценивалось время до выздоровления от COVID-19 в течение 29 дней после лечения. Выздоровление определялось как выписка из больницы или госпитализация без необходимости дополнительного кислорода и постоянной медицинской помощи. В исследовании приняли участие 1062 госпитализированных пациента с легкой, средней и тяжелой формой COVID-19, которые получали ремдесивир (n=541) или плацебо (n=521), а также стандартное лечение. Среднее время до выздоровления от COVID-19 составило 10 дней в группе ремдесивира, и 15 дней для группы плацебо. Также вероятность клинического улучшения на 15-й день была статистически значимо выше в группе ремдесивира по сравнению с группой плацебо [105].

В другом рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании с участием госпитализированных пациентов с умеренным течением COVID-19 сравнивали результаты лечения ремдесивиром в течение пяти дней ($n = 191$) и в течение 10 дней ($n = 193$) со стандартным лечением ($n = 200$). Исследователи оценивали клиническое состояние пациентов на 11-й день. В целом, шансы на улучшение симптомов COVID-19 были статистически значимо выше в пятидневной группе ремдесивира на 11-й день по сравнению с теми, кто получал только стандартную помощь. Шансы на улучшение в группе 10-дневного лечения по сравнению с теми, кто получал только стандартную помощь были численно лучше, но статистически значимо не отличались [63].

Еще одно рандомизированное открытое многоцентровое клиническое исследование с участием госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 сравнивало лечение ремдесивиром в течение пяти дней ($n = 200$) и лечение ремдесивиром в течение 10 дней ($n = 197$). Исследователи оценивали клиническое состояние субъектов на 14-й день. Шансы на улучшение симптомов COVID-19 у пациентов обеих групп были сопоставимы, а различия в показателях выздоровления или смертности были статистически незначимы [104].

Предварительные результаты вышеописанных клинических исследований позволили FDA (Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) выдать разрешение на экстренное использование препарата уже в мае 2020 года. В октябре 2020 года по окончательным результатам этих исследований FDA одобряет ремдесивир как первый противовирусный препарат для лечения COVID-19 [74]. В этом же месяце ремдесивир регистрируется Министерством Здравоохранения Российской Федерации.

Систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных пациентов восьми рандомизированных клинических исследований, включавший 10 480 пациентов, госпитализированных с COVID-19, обнаружено снижение смертности при использовании ремдесивира только в подгруппах, получавших кислород с

низким потоком и не получавших кислород, но не для тех, кто находится на высокопоточной оксигенации или искусственной вентиляции легких [65].

Хотя первоначально между различными руководствами по клинической практике существовали разногласия относительно использования ремдесивира, нынешние международные рекомендации в целом совпадают [69]. Так Национальный институт здравоохранения (National Institutes of Health) рекомендует ремдесивир госпитализированным пациентам высокого риска, не нуждающимся в дополнительном кислороде и всем пациентам, получающим минимальную кислородную поддержку. Для пациентов с более выраженной дыхательной недостаточностью, которым требуется НИВЛ и ИВЛ, рекомендуются альтернативные препараты. В Российской Федерации временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)» включают ремдесивир как этиотропный препарат для госпитализированных пациентов с COVID-19 всех степеней тяжести [13].

1.3.1 Фармакокинетика ремдесивира

Ремдесивир доступен в форме лиофилизированного порошка. Порошковый состав разводят либо 0,9% физиологическим раствором, либо 5% раствором глюкозы. Предпочтительный путь введения — внутривенная инфузия в течение 30–120 мин. Взрослым ремдесивир вводят в виде нагрузочной дозы 200 мг внутривенно в первый день с последующими ежедневными дозами 100 мг внутривенно либо в течение 2–5 дней, либо до 10 дней глюкозы [113].

Абсорбция

Пиковая концентрация ремдесивира отмечается в конце инфузии независимо от дозы и после этого быстро снижается с периодом полувыведения около 1 часа. Максимальная концентрация метаболита GS-441524 отмечается через 1.5-2 часа от начала инфузии. Пероральное введение не показано, так как препарат подвергается гидролизу при первом прохождении через желудочно-

кишечный тракт, что приводит к ограниченной абсорбции и системной концентрации [24]. Ремдесивир был разработан как пролекарство для увеличения клеточной концентрации активного метаболита - ремдесивир трифосфата. Внутримышечное введение также приводит к субтерапевтическим уровням, поскольку ремдесивир медленно высвобождается из мышц, что приводит к низким концентрациям в крови и выходит за пределы терапевтического диапазона. Ингаляционный путь введения ремдесивира в настоящее время изучается, поскольку SARS-CoV-2 сначала поражает легкие, и предполагается, что абсорбции будет достаточно для доставки препарата прямо в первичную зараженную область [126].

Помимо лекарственной формы и пути введения, на абсорбцию ремдесивира могут влиять транспортеры. Ремдесивир является субстратом транспортеров Р-гликопротеина и органических анионов, транспортирующих полипептиды 1В1 (OATP1B1). Аланиновый метаболит ремдесивира также является субстратом для OATP1B1 и OATP1B3. Увеличение экспрессии Р-гликопротеина в клеточной мембране может усиливать удаление ремдесивира из клеточного компартмента, что приводит к снижению внутриклеточных уровней и эффективности препарата [24].

Распределение

После внутривенного введения препарат проникает в клетки по средствам пассивной диффузии. Ремдесивир связывается с белками плазмы человека на 88,0–93,6%, тогда как его метаболиты GS-441524 и GS-704277 имеют связывание с белками 2% и 1% соответственно. Ремдесивир имеет низкое распределение из-за его нестабильности в тканях, активный метаболит же напротив активно накапливается в клетках [113]. Этот эффект обусловлен тем, что после медленной инфузии пролекарство ремдесивира диффундирует через клеточную мембрану и подвергается серии реакций гидролиза в цитозоле. При этом образуется более водорастворимая форма монофосфата, что препятствует дальнейшему выходу молекулы из клетки [107].

Метаболизм

После внутривенного введения большая часть (>90%) ремдесивира (GS-5734), который является пролекарством, быстро гидролизуется эстеразами печени до промежуточного метаболита GS-704277, при этом небольшая часть препарата (7,4–9,9%) выводится в неизменном виде [109]. In vitro исследования также показали, что карбоксиэстераза 1 (CES1) является основным ферментом начальной стадии гидролиза ремдесивира, с дополнительным вкладом катепсина А [93]. Затем GS-704277 метаболизируется внутриклеточными фосфорамидами и фосфотрансферазами до активной формы препарата – GS-441524 [98].

Выведение

Основанная часть дозы ремдесивира выводится с мочой в виде метаболита GS-441524 (49%) и лишь 10% в виде исходного препарата. Таким образом биотрансформация является основным путем экскреции исходного ремдесивира и GS-704277 (метаболита аланина), тогда как GS-441524 элиминируется почечными механизмами, такими как клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. Ремдесивир и метаболит аланина (GS-704277) не были обнаружены в кале. Менее 1% дозы выводилось в виде метаболита с нуклеозидным ядром (GS-441524) с калом [24]. GS-441524 имеет период полувыведения 27 часов по сравнению с 1 часом и 1,3 часами для ремдесивира и GS-704277 соответственно. Период полувыведения внутриклеточного нуклеозидтрифосфата составляет от 14 до 24 часов, а период полувыведения из плазмы — около 1 часа. Нуклеозидтрифосфат остается в клеточном компартменте в течение более длительного периода благодаря анионному заряду молекулы. Период полувыведения нуклеозидтрифосфата ремдесивира позволяет принимать его один раз в сутки [49, 99, 126].

1.3.2 Фармакогенетика ремдесивира

Варианты генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, и мембранные транспортеры, могут существенно влиять

на фармакокинетические и фармакодинамические свойства лекарств, а также на нежелательные реакции при терапии различных заболеваний [96].

Сообщается, что ремдесивир на 80% метаболизируется карбоксистеразами (CES 1 и 2), а также Cathepsin A (10 %) и CYP3A (10 %). Отмечается некоторая роль CYP2C8 и CYP2D6. Ремдесивир также является субстратом транспортеров OATP1B1 и P-гликопротеида [24]. In silico исследования предсказывают важную роль CYP3A в метаболизме ремдесивира (GS-5734) до промежуточного метаболита GS-704277. Компьютерное моделирование также показывает, что ремдесивир является субстратом OATP1B1, OATP1B3, P-gp. Метаболит GS-44524, в свою очередь, вероятно субстрат транспортеров OATP1B3, OCT1, OAT3 и P-gp [49].

Данные о влиянии фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность ремдесивира ограничены. Однако известно, что варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма ремдесивира, могли влиять на метаболизм других препаратов-субстратов. Так, полиморфизмы CES1 влияли на метаболизм клопидогрела [5, 32] и дабигатрана [3, 48]. До 85% пролекарства клопидогрела, поступающего в организм, быстро гидролизуются в неактивные метаболиты под действием CES1, и только 15% клопидогрела могут оказывать лекарственное действие. Варианты гена CES1 ассоциируются с повышением уровня активного метаболита клопидогрела и лучшим терапевтическим ответом [132]. В метаанализе 10 исследований (n = 2 777) было показано, что пациенты, несущие по крайней мере один аллель CES1 rs2244613 G, имели сниженную минимальную концентрацию дабигатрана и более низкий риск кровотечения по сравнению с лицами, не являющимися носителями, т. е. с генотипом T/T [27]. Генетически варианты CYP3A4 ассоциировались с изменением фармакокинетики такролимуса [83]. Определение генотипов CYP2D6 используется для дозирования трициклических антидепрессантов [38] и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [37]. Полиморфизмы гена SLCO1B1, кодирующего белок переносчик OATP1B1, ассоциированы с увеличенным риском миопатии при приёме аторвастатина и симвастатина [129].

Отмечалось, что у носителей полиморфизма G143E *CES1* может наблюдаться значительное снижение внутреннего клиренса ремдесивира по сравнению с не носителями. Показано, что внутренний клиренс ремдесивира потенциально может быть снижен до 14% у неносителей. По оценкам, общий клиренс ремдесивира снижается до 22% у неносителей, а площадь под кривой увеличивается в 4,6 раза по сравнению с неносителями [139].

Единственным опубликованным исследованием влияния фармакогенетических факторов на безопасность терапии ремдесивиром был ретроспективный анализ 1697 пациентов с COVID-19. Выявлено, что в одной из этнических подгрупп, которые были промежуточными/медленными метаболизаторами *CYP2C19* пиковые значения АЛТ были выше на 9% по сравнению с нормальными/быстрыми/сверхбыстрыми метаболизаторами по данному гену. Не было выявлено ассоциаций с другими фармакогенетическими маркерами [77].

1.3.3 Безопасность ремдесивира

Наиболее распространенные нежелательные явления при терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19, включают тошноту, рвоту, диарею и повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ [66]. Сообщалось о более серьезных и потенциально фатальных нежелательных реакциях, включая брадикардию [115] и почечную недостаточность [102].

До COVID-19, клиническое исследование по изучению ремдесивира для лечения Эболы, не выявило какой-либо тяжелой гепатотоксичности [22]. В первом сообщении о применении ремдесивира у 61 госпитализированного пациента с тяжелой формой заболевания COVID-19, повышения уровня печеночных ферментов наблюдалось у 23% пациентов. Все они были легкой или средней степени тяжести [40]. В другой работе сообщалось о еще более высоких частотах гипертрансаминаземии (43%) [39]. Аналогичные показатели

гепатотоксичности были зафиксированы при применении ремдесивира у беременных [41]

В Нидерландах было проведено ретроспективное одноцентровое обсервационное исследование с участием 103 госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир. У пациентов с исходно нормальными уровнями АСТ и АЛТ, после лечения ремдесивиром уровни трансаминаз повышались незначительно (степень 1) у 39% и 35% пациентов, а повышение 2 степени отмечалось у 3% и 6% пациентов, соответственно. Только у одного пациента была зафиксирована 3-я степень нежелательной реакции (увеличение более чем в 5 раз от нормы). Авторы отмечают, что включили 11 пациентов, имеющих как минимум одно противопоказание, связанное с функцией почек или печени. Из них 9 пациентов получили полную дозу препарата в течение 5 дней. У 1 пациента лечение ремдесивиром было прекращено при выписке из больницы, а у 1 пациента лечение было прекращено из-за гепатита, предположительно вирусного или вызванного ципрофлоксацином. Однако ни у одного из этих пациентов токсичность, вызванная ремдесивиром, не стала причиной прекращения лечения [85].

Учитывая наблюдательный характер этих исследований, затруднительно определить, что именно вызвало гепатотоксичность: ремдесивир или повреждение печени вызванное COVID-19. Wang и его коллеги провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, в котором приняли участие 236 госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19 [106]. Пациенты с циррозом печени, уровнем АЛТ или АСТ, превышающим верхнюю границу нормы более чем в пять раз, были исключены из исследования. Около 66% пациентов одновременно получали кортикостероидную терапию. Частота повышения уровня общего билирубина была одинакова в группах ремдесивира (10%) и плацебо (9%). Зафиксировано только одно повышение уровня билирубина 3 степени у пациента, получавшего ремдесивир. Частота повышения уровня АСТ была ниже в группе ремдесивира (5%) по сравнению с группой

плацебо (12%). Не было зафиксировано значительно повышения АСТ (3 степени) в обеих группах. Об изменениях АЛТ в данном исследовании не сообщалось. Только два пациента прекратили лечение из-за повышения уровня ферментов печени, и оба были в группе ремдесивира. Больше пациентов в группе плацебо получали инвазивную искусственную вентиляцию легких по сравнению с группой ремдесивира, что может объяснить более высокий уровень повышения АЛТ в этой группе из-за более высокой тяжести COVID-19.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании АСТТ-1 было включено 1062 госпитализированных пациентов с COVID-19 умеренной (15%) или тяжелой (85%) степени. Пациенты с уровнем АЛТ или АСТ, более чем в пять раз превышающим верхнюю границу нормы не включались в исследование. Около 23% пациентов также получали кортикостероиды. Увеличение АСТ отмечалось у 18 (3.4%) пациентов в группе ремдесивира и 33 (6.4%) в группе плацебо. Уровни АЛТ повышались у 12 (2.3%) и 24 (4.7%) пациентов в группах ремдесивира и плацебо, соответственно [105].

В открытом многоцентровом исследовании SIMPLE-2 сравнивали 5 и 10 дневный курсы ремдесивира у 584 госпитализированных пациентов с умеренным течением COVID-19, из которого были исключены пациенты с изначальным повышением печеночных ферментов выше 5 норм [63]. В исследование также была включена третья группа, которая получала стандартную терапию без ремдесивира. Около 17% пациентов одновременно получали кортикостероиды. Уровень повышения АЛТ более чем в пять раз превышающий верхний предел нормы был одинаковым в группах 10-дневного и 5-дневного лечения и немного выше в группе стандартного лечения (3%, 2% и 6% соответственно). Эти результаты позволяют предположить, что даже при умеренной форме COVID-19 у пациентов, не получающих ремдесивир, вероятно, будут повышены ферменты печени.

Важным инструментом определения безопасности препаратов при COVID-19 являются

Важную роль в исследованиях безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, играет фармаконадзор [7]. По данным исследований фармаконадзора наиболее распространенными нежелательными реакциями при терапии ремдесивиром также были нарушения со стороны печени (34%). Они проявлялись повышением трансаминаз (61%) и билирубина (3%). В других случаях сообщалось о печеночной недостаточности или гепатите. По сравнению с другими препаратами, назначаемыми в тот момент пандемии COVID-19 (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб), ремдесивир ассоциировался с повышенным шансом сообщения о нарушениях функции печени [90]. Еще в одном исследовании фармаконадзора оценивалась частота нежелательных реакций со стороны гепатобиллиарной системы при применении ремдесивира по сравнению с всеми другими препаратами, внесенными в базу данных. Выявлены ассоциации использования ремдесивира с повышением сывороточных трансаминаз, билирубина, а также развитием острой печеночной недостаточности [78]. По данным анализа спонтанных сообщений, повышение трансаминаз также было самым частым нежелательным явлением при использовании ремдесивира в Российской Федерации [2].

Значительное расхождение в частоте гепатотоксичности между исследованиями фармаконадзора и клиническими испытаниями может быть связано с двумя факторами. Во-первых, из всех клинических исследований были исключены пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью при включении в исследование и принят протокол прекращения лечения для тех, у кого наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ >5 раз выше верхнего предела нормы) во время приема ремдесивира. Эти протоколы, возможно, помешали выяснению истинной частоты повреждения печени, вызванного ремдесивиром. Во-вторых, в клинических исследованиях использовался небольшой размер выборки со строгими критериями исключения. Таким образом, клинические исследования не выявили статистически значимых нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта из-за низкого уровня статистической мощности [78].

1.4 Фавипиравир. Клинико-фармакологическая характеристика

Фавипиравир – пролекарство, которое в результате внутриклеточного фосфорилирования и рибозилирования, образует активный метаболит рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира (Т-705-RTP). Т-705-RTP конкурирует с пуриновыми нуклеозидами и препятствует вирусной репликации путем встраивания в РНК вируса и ингибирования РНК зависимой РНК полимеразы РНК-вирусов. Благодаря широкому спектру *in vitro* активности против различных РНК вирусов и пероральной форме приема было предложено использовать его против SARS-CoV-2. В *in vivo* исследованиях на моделях животных была показана его способность снижать легочные титры и сокращать передачу вируса SARS-CoV-2 [70, 76, 100].

В мета-анализе 11 клинических исследований показано, что фавипиравир индуцирует элиминацию вируса на 7 день и способствует клиническому улучшению на 14 день терапии [71]. В другом мета-анализе, включавшем 827 пациентов из 7 исследований, было показано, что в группе фавипиравира отмечалось клиническое улучшение через 7 дней после госпитализации по сравнению с контрольной группой. Остальные показатели, включая влияние на смертность, частоту переводов в отделение интенсивной терапии не достигли статической значимости. Частота нежелательных реакций в группе фавипиравира и контрольной группе также не различались. Авторы предполагают, что низкая эффективность фавипиравира могла быть связана с поздним началом его приема [131].

Однако в другом плацебоконтролируемом исследовании проверялось раннее (менее 5 дней от начала симптомов) назначение фавипиравира, которое также не приводило к снижению времени до вирусологического излечения, времени до исчезновения симптомов и риска смерти [72].

В другом исследовании напрямую сравнивалось раннее и позднее назначение фавипиравира. Препарат в первой группе назначения назначался в первый же день симптомов по сравнению с 6 днем в другой. При сравнении

времени элиминации вируса, времени до снижения температуры, исчезновение симптомов и риска смерти между двумя группами не было обнаружено статистически значимых различий [21].

В крупное открытое исследование фавипиравира PIONEER было включено 503 пациента госпитализированных с подтвержденным или подозреваемым COVID-19. Пациенты были рандомизированы в группу перорального фавипиравира и стандартного лечения ($n=251$) и группу только стандартного лечения ($n=248$). Не было найдено статистически значимой разницы между двумя группами в первичной конечной точке – времени до выздоровления. Апостериорный анализ показал более высокую скорость выздоровления у пациентов моложе 60 лет, получавших фавипиравир и стандартную помощь, по сравнению с теми, кто получал только стандартную помощь [73].

Фавипиравир был зарегистрирован в Российской Федерации в конце мая 2020. Согласно 18 версии ВМР препарат остается одной из терапевтических опций при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 всех степеней тяжести [13]. Также препарат входит клинические протоколы лечения COVID-19 в Японии, Саудовской Аравии, Таиланде, Кении и некоторых штатах Индии [73]. Из-за недоказанного эффекта на смертность и другие твердые конечные точки препарат не был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским Медицинским Агентством (EMA).

Фавипиравир в Российской Федерации доступен в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой и в формах для парентерального применения (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; концентрат для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий). Препарат в таблетированной форме может использоваться как амбулаторно, так и в условиях стационара. Фавипиравир в парентеральных формах используется только в стационарных условиях. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной

инфекции (COVID-19) фавипиравир в стационарных условиях может использоваться в качестве этиотропного препарата у больных всех степеней тяжести. Путь введения выбирается исходя из тяжести состояния пациента: пациентам тяжелого и крайне тяжелого течения препарат вводится только парентерально. У пациентов легкого и среднетяжелого течения препарат может использоваться как перорально, так и парентерально [13].

Режим дозирования фавипиравира в таблетированной форме зависит от веса пациента: для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг два раза в день в первые сутки, далее 600 мг 2 раза в день. Для пациентов с массой тела более 75 кг по 1800 мг два раза в день в первые сутки, далее 800 мг 2 раза в сутки. Внутривенно препарат вводится независимо от веса пациента: по 1600 мг два раза в день в первые сутки, далее 600 мг 2 раза в день. Общая длительность терапии составляет 10 дней [13].

1.4.1 Фармакокинетика фавипиравира

Исследования, проведенные на здоровых японских добровольцах, показали, что максимальная концентрация фавипиравира в плазме крови достигается через 2 часа после перорального приема, а затем быстро снижается с коротким периодом полувыведения в 2-5,5 часа [60]. Связывание с белками плазмы составляет 54% [53]. На 65% фавипиравир связывается с альбумином и на 6.5% с кислым альфа1-гликопротеином.

1.4.2 Фармакогенетика

Фавипиравир, являясь пролекарством, подвергается фосфорилированию и рибозилированию и образует активный метаболит рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира, который блокирует РНК-зависимую РНК полимеразу [119]. Дальнейшее превращение в неактивный метаболит осуществляется альдегид оксидазой и ксантиноксидазой [60]. Совместный прием фавипиравира с

ингибиторами альдегидоксидазы может увеличить риск нежелательных реакций [108], что может указывать на важную роль этого фермента в метаболизме препарата. Фармакогенетика препарата также не изучалась. Однако, примечательно, что варианты гена альдегид оксидазы (*AOX1*) влияли на клинический эффект препаратов-субстратов: на исходы при терапии азатиоприном [92] и на дозу аллопуринола при лечении подагры [29].

Во время клинических исследований фавипиравира в США у американских пациентов наблюдалась на 50% более низкая концентрация препарата в плазме по сравнению с японскими пациентами [59]. Это может быть обусловлено генетической разнородностью населения этих стран. Приведенные данные позволяют предположить потенциальное влияние полиморфизмов гена альдегид оксидазы на фармакологические параметры фавипиравира.

1.4.3 Безопасность фавипиравира

Наиболее частым нежелательным явлением при терапии фавипиравиром считается гепатотоксичность [33, 135]. Анализ данных спонтанных сообщений в информационной системе «Фармаконадзор 2.0» Росздравнадзора с 1 января 2020 по 31 мая 2022 года выявил 453 записи и 747 нежелательных явления связанных с фавипиравиром. Ведущим проявлением были признаки лекарственного поражения печени (253 проявления; 35,43%), абсолютное большинство из которых было представлено повышением уровня печеночных трансаминаз. Различные аллергические реакции, в т.ч. тяжелые и жизнеугрожающие (ангионевротический отек с отеком гортани, анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз) отмечались в 102 (14,29%) случаях. Гиперурикемия, которая считается некоторыми авторами ведущим по частоте осложнением терапии фавипиравиром, встречалась только в 3,64% (26 НР) случаев, однако в одном извещении сообщалось о развитии подагры.

Особое отмечается группа сообщений о НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, а именно о нарушении ритма (22). Со стороны крови НЯ (18

проявлений) развивались в виде цитопении, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, лейкоцитоза, моноцитоза, тромбоцитоза. Наблюдались и извещения о проявлениях расстройств коагуляции (10). Также были зарегистрированы проявления, не указанные в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата фавипиравира на момент его регистрации в РФ, в т.ч. нарушения психической сферы – сомнолентность, спутанность сознания, тревожность (по два случая), тремор (два случая), алоpecia (два случая), а так-же со стороны других органов и систем – панкреатит (один случай), неуточненное повреждение почек (один случай), неуточненное расстройство зрения и уменьшение остроты зрения (по одному случаю). Улучшение состояния пациентов после нежелательных явлений наблюдалось в 205 случаях, выздоровление без последствий – в 108, состояние без изменений отмечено в 58 случаях и в 76 извещениях исход события был определен как «неизвестно». Эти данные были опубликованы в научной статье «Безопасность ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы COVID-19 по данным спонтанных сообщений» в рецензируемом издании «Вестник Росздравнадзора» в 2023 году [1]. В другом исследовании фармаконадзора, со схожими результатами, отдельно отмечается развитие гиперкреатининемии [11].

Одной из возможных причин вариабельности профиля безопасности ремдесивира и фавипиравира могут быть фармакогенетические особенности, не учитывавшийся в ранее проведенных исследованиях. На настоящее время не проводилось исследований о влиянии фармакогенетических маркеров на безопасность применения ремдесивира и фавипиравира у пациентов с COVID-19 [17].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая информация об исследовании

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №15 от 16.11.2021). Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800321-2).

Для достижения поставленных цели и задач исследования, оно выполнялось в два этапа. Первый этап: отбор генов кандидатов, в том числе методом компьютерного моделирования. Второй этап: Клиническое ретроспективное исследование безопасности этиотропной терапии COVID-19 в зависимости от носительства различных полиморфизмов генов-кандидатов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Общая схема исследования

2.2 Методология проведения компьютерного моделирования биотрансформации ксенобиотиков

Этот этап исследования был проведен в Лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств под руководством профессора Поройкова В.В. в ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАН. Компьютерное моделирование *in silico* проводилось с помощью программы Prediction of Activity Spectra of Substances – PASS [88]. Программа позволяет смоделировать родство субстрата с ферментом системы CYP на основе обучающей выборки из сотен субстратов с известным путем биотрансформации. Для проведения анализа в программе PASS требуется химическая формула лекарственного средства, которую в системе представляют как MNA-дескриптор (Multilevel Neighborhoods of Atoms). Затем исследуемое вещество сопоставляется с базой знаний и данных связей «структура-активность» веществ с известной биологической активности. Средняя точность прогнозирования спектра биологической активности в системе PASS – 85% [88].

2.3 Дизайн клинического исследования ассоциации генетических полиморфизмов и безопасности противовирусной терапии COVID-19

Набор пациентов в клиническую часть исследования проводился на базе Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы».

Критерии включения и невключения из клинической части исследования

Критерии включения:

- Установленный диагноз COVID-19 (U07.1; U07.2) по истории болезни
- Прием препаратов фавипиравир или ремдесивир
- Наличие согласие пациента

Критерии невключения в клиническую часть исследования: наличие противопоказаний к применению по официальной инструкции к лекарственному препарату.

Для ремдесивира:

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата
- масса тела менее 40 кг
- почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин/1,73 м²)
- уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше 5 верхних границ нормы
- беременность
- период грудного вскармливания

Для фавипиравира:

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата,
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью)
- почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин/1,73 м²)
- беременность или планирование беременности
- период грудного вскармливания

В исследование были включены 137 пациентов, получавших ремдесивир и 87 пациентов, получавших фавипиравир. Ремдесивир использовался в стандартной дозировке: 200 мг в/в в первые сутки, затем 100 мг раз в сутки в течение 5–10 дней.

Режим дозирования фавипиравира подбирался в зависимости от массы пациента, согласно инструкции к лекарственному препарату: для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг два раза в день в первые сутки, далее 600 мг 2 раза в день. Для пациентов с массой тела более 75 кг по 1800 мг два раза в день в первые сутки, далее 800 мг 2 раза в сутки.

В результате ретроспективного анализа истории болезни отмечалась частота брадикардий (которые определялись как снижение ЧСС менее 60 ударов в минуту). Также оценивались различные лабораторные параметры (уровни АЛТ,

АСТ, интерлейкина, ферритина, д-димера, лейкоцитов и лимфоцитов), также ЧСС. Данные параметры оценивались дважды: до начала и после окончания курса терапии. Для АЛТ, АСТ и ЧСС дополнительно рассчитывались дельты показателей до и после терапии, выраженные в абсолютных и процентных значениях. Для АЛТ и АСТ определялась частота повышения уровня ферментов в 2 и 3 раза выше уровня нормы. Также отмечались сопутствующие заболевания и другие препараты, принимаемые пациентом.

Вначале исследуемые параметры сравнивались между носители полиморфной аллели и гетеро- и гомозиготном состоянии с «дикиими» гомозиготами (например, для *CES1* rs2244614 (G>A): GG vs GA+AA). Затем сравнивались гомозиготные носители полиморфного аллеля с носителями аллеля «дикого» типа (для *CES1* rs2244614 (G>A): AA vs GA+GG).

Дизайн исследования также описывался в научных статьях «Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5** 3 и *CYP3A4** 22 на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и химиотерапия» в 2022 году [4]; «Оценка ассоциации полиморфизмов *CES1* (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Медицинский совет» в 2022 году [12]; «Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и Химиотерапия» в 2023 году [18].

2.4 Методология проведения фармакогенетического тестирования

Исследования проводились на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. От каждого пациента, соответствующего критериям включения, было взято 9 мл венозной крови. Забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3.

Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA).

Носительство полиморфных вариантов гена *CES1* выявлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «ГенТест CES1» (ООО «Номотек», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа амплификации включала предварительную инкубацию при 95 °С в течение 3 мин, затем в течение 50 циклов денатурация при 95 °С – 10 сек и отжиг при 60 °С – 30 сек. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и HEX.

Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *AOX1* (A>G rs55754655, A>G rs10931910) проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США) согласно инструкции производителя. В каждую пробу вносилось 20 нг очищенной геномной ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°С в течение 10 минут, затем денатурация при 95°С – 15 секунд и отжиг при 60°С – 1 минута в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Определение носительства полиморфного маркера C>A rs762551 гена *CYP1A2*F1* проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием набора реагентов для амплификации ДНК в молекулярно-генетических исследованиях (ООО «ТестГен», Россия) согласно инструкции производителя. В каждую пробу вносилось 30 нг очищенной

геномной ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 2 минут, затем денатурация при 94°C – 10 секунд и отжиг при 60°C – 30 секунд в течение 40 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Определение носительства однонуклеотидного полиморфизма C>T гена *CYP3A4**22 (rs35599367) проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческого набора «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Согласно инструкции производителя, применялся «TaqMan®SNP Genotyping Assays» 0,5 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG и 9,5 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 минут, затем денатурация при 95°C – 15 секунд и отжиг при 60°C – 1 минута в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Носительство полиморфного маркера A>G гена *CYP3A5**3 (rs776746) определялось с помощью коммерческого набора реагентов (ООО «Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Согласно инструкции производителя в каждую пробу вносилось: 2.5×Реакционная смесь – 10 мкл, 2.5×Разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл и по 5 мкл ДНК исследуемого образца.

Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем повтор этапов денатурации при 95°C – 15 секунд и отжига при 60°C – 40 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: ROX и HEX.

Методология проведения генотипирования также описывалась в научных статьях «Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5** 3 и *CYP3A4** 22 на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и химиотерапия» в 2022 году [4]; «Оценка ассоциации полиморфизмов *CES1* (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Медицинский совет» в 2022 году [12]; «Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и Химиотерапия» в 2023 году [18].

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 22.0 (IBM, USA) и программе StatTech v. 4.0.2 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось

от нормального, в двух связанных группах (до и после терапии), использовался критерий Уилкоксона.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошагового исключения с использованием статистики Вальда. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты проведения компьютерного моделирования биотрансформации ксенобиотиков

Для прогноза профилей биологической активности ремдесивира и фавипиравира была использована компьютерная программа PASS 2022, которая по структурной формуле лекарственно-подобного органического соединения предсказывает профиль его биологической активности с применением оригинального алгоритма анализа взаимосвязей «структура-активность». Нами была использована специализированная обучающая выборка, с использованием которой можно предсказывать принадлежность молекул к одному из 3 классов активности (ингибитор, индуктор, субстрат) одного из 10 ферментов (CYP1A1; CYP1A2; CYP2A6; CYP2B6; CYP2C19; CYP2C8; CYP2C9; CYP2D6; CYP2E1; CYP3A4).

Выходная информация с результатами прогноза, представленная ниже, содержит наименования вероятных видов активности и оценки двух вероятностей: P_a – вероятность наличия активности и P_i – вероятность отсутствия активности.

Для ремдесивира вероятность наличие активности было выше вероятности отсутствия активности в следующих случаях:

P_a (0,592) P_i (0,180) CYP2C9 индюсер

P_a (0,526) P_i (0,160) CYP3A4 индюсер

P_a (0,543) P_i (0,275) CYP2C8 индюсер

P_a (0,363) P_i (0,259) CYP3A4 субстрат

P_a (0,401) P_i (0,395) CYP1A2 индюсер

Для остальных проанализированных ферментов вероятность отсутствия активности была выше:

P_a (0,325) P_i (0,414) CYP2C9 субстрат

P_a (0,244) P_i (0,394) CYP1A1 индюсер

P_a (0,338) P_i (0,503) CYP2B6 ингибитор

Pa (0,242) Pi (0,454) CYP1A2 субстрат
 Pa (0,303) Pi (0,527) CYP2C8 ингибитор
 Pa (0,209) Pi (0,516) CYP2C19 субстрат
 Pa (0,225) Pi (0,532) CYP2C8 субстрат
 Pa (0,297) Pi (0,605) CYP2C19 индьюсер
 Pa (0,195) Pi (0,578) CYP2B6 индьюсер
 Pa (0,202) Pi (0,600) CYP3A4 ингибитор
 Pa (0,148) Pi (0,622) CYP2D6 ингибитор
 Pa (0,112) Pi (0,656) CYP1A2 ингибитор
 Pa (0,100) Pi (0,680) CYP1A1 субстрат
 Pa (0,144) Pi (0,726) CYP2C19 ингибитор
 Pa (0,116) Pi (0,722) CYP2A6 ингибитор
 Pa (0,088) Pi (0,720) CYP2E1 субстрат
 Pa (0,082) Pi (0,718) CYP2C9 ингибитор
 Pa (0,080) Pi (0,790) CYP2A6 индьюсер
 Pa (0,037) Pi (0,826) CYP2B6 субстрат
 Pa (0,061) Pi (0,877) CYP2E1 ингибитор
 Pa (0,030) Pi (0,878) CYP2D6 субстрат
 Pa (0,076) Pi (0,932) CYP2E1 индьюсер
 Pa (0,024) Pi (0,890) CYP2A6 субстрат
 Pa (0,013) Pi (0,928) CYP1A1 ингибитор

Для фавипиравира вероятность наличие активности было выше вероятности отсутствия активности в следующих случаях:

Pa (0,614) Pi (0,126) CYP2C19 индьюсер
 Pa (0,533) Pi (0,111) CYP2E1 индьюсер
 Pa (0,558) Pi (0,153) CYP2E1 субстрат
 Pa (0,508) Pi (0,292) CYP2C9 индьюсер
 Pa (0,447) Pi (0,247) CYP1A2 субстрат
 Pa (0,442) Pi (0,251) CYP2A6 ингибитор

Pa (0,416) Pi (0,348) CYP2E1 ингибитор

Pa (0,430) Pi (0,389) CYP2C8 индьюсер

Для остальных проанализированных ферментов вероятность отсутствия активности была выше:

Pa (0,356) Pi (0,381) CYP2B6 индьюсер

Pa (0,336) Pi (0,371) CYP2A6 субстрат

Pa (0,233) Pi (0,268) CYP1A1 ингибитор

Pa (0,339) Pi (0,394) CYP2C9 субстрат

Pa (0,327) Pi (0,386) CYP2C19 субстрат

Pa (0,221) Pi (0,376) CYP2A6 индьюсер

Pa (0,275) Pi (0,446) CYP1A1 субстрат

Pa (0,226) Pi (0,435) CYP1A1 индьюсер

Pa (0,313) Pi (0,526) CYP1A2 индьюсер

Pa (0,292) Pi (0,541) CYP2B6 ингибитор

Pa (0,230) Pi (0,524) CYP2C8 субстрат

Pa (0,185) Pi (0,485) CYP3A4 субстрат

Pa (0,206) Pi (0,510) CYP3A4 индьюсер

Pa (0,141) Pi (0,487) CYP2B6 субстрат

Pa (0,137) Pi (0,544) CYP2D6 субстрат

Pa (0,149) Pi (0,604) CYP1A2 ингибитор

Pa (0,150) Pi (0,735) CYP2C8 ингибитор

Pa (0,083) Pi (0,716) CYP2C9 ингибитор

Pa (0,077) Pi (0,765) CYP2D6 ингибитор

Pa (0,097) Pi (0,792) CYP2C19 ингибитор

Pa (0,052) Pi (0,870) CYP3A4 ингибитор

В результате компьютерного моделирования установлено, что ремдесивир наиболее вероятно является субстратом фермента CYP3A4, а фавипиравир – CYP1A2.

3.2 Результаты клинического ретроспективного фармакогенетического исследования безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов

3.2.1 Общая характеристика выборки

В исследование ремдесивира были включены 137 пациентов, соответствующих критериям включения. 53 (38,7%) были мужчинами. Средний возраст составлял 71 (63 – 83) год. Кроме этиотропной терапии ремдесивиром, часть пациентов получала патогенетическую, антикоагулянтную, антибактериальную и статинотерапию. 116 пациентов (84,7%) получали препараты, блокирующие янус-киназы, 120 (87,6%) получали блокаторы интерлейкина-6. 40 (29,2%) принимали статины. Также почти все пациенты (99,2%) получали антикоагулянтную терапию (таблица 1).

Таблица 1 – Сопутствующая терапия пациентов, получавших ремдесивир

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Глюкокортикостероиды	нет	108	78,8	71,0 – 85,3
	да	29	21,2	14,7 – 29,0
Ингибиторы янус-киназ	нет	21	15,3	9,7 – 22,5
	да	116	84,7	77,5 – 90,3
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	17	12,4	7,4 – 19,1
	да	120	87,6	80,9 – 92,6
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	96	70,1	61,7 – 77,6
	да	41	29,9	22,4 – 38,3
Антикоагулянты	нет	1	0,7	0,0 – 4,0
	да	136	99,3	96,0 – 100,0
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1	1,5	0,2 – 5,2
	лечебная	28	20,4	14,0 – 28,2
	промежуточная	41	29,9	22,4 – 38,3
	профилактическая	66	48,2	39,6 – 56,9
Антибактериальная терапия	да	83	60,6	51,9 – 68,8
	нет	54	39,4	31,2 – 48,1
Статинотерапия	да	40	29,2	21,7 – 37,6
	нет	97	70,8	62,4 – 78,3

Фоновыми заболеваниями у 114 (83,2%) пациентов были различные патологии сердечно-сосудистой системы. Диабет и ожирение были у 49 (35,8%) и

51 (37,2%) участника исследования, соответственно. Другие сопутствующие заболевания пациентов, получавших ремдесивир представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Коморбидность пациентов, получавших ремдесивир

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Сердечно-сосудистые заболевания	да	114	83,2	75,9 – 89,0
	нет	23	16,8	11,0 – 24,1
Диабет	да	49	35,8	27,8 – 44,4
	нет	88	64,2	55,6 – 72,2
Ожирение	да	51	37,2	29,1 – 45,9
	нет	86	62,8	54,1 – 70,9
ХОБЛ/БА	да	3	2,2	0,5 – 6,3
	нет	134	97,8	93,7 – 99,5
ХБП	да	21	15,3	9,7 – 22,5
	нет	116	84,7	77,5 – 90,3
Активный рак	да	17	12,4	7,4 – 19,1
	нет	120	87,6	80,9 – 92,6

В таблице 3 представлены изменения клинико-лабораторных показателей пациентов до и после терапии ремдесивиром. Отмечается статистически значимое увеличение уровня АЛТ, интерлейкина-6, ферритина, D-димера и снижение ЧСС после применения ремдесивира.

Таблица 3 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов до и после терапии ремдесивиром

	До терапии		После терапии		Р (критерий Уилкоксона)
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
АЛТ (ЕД/л)	27 (n=137)	17,00 – 41,00	45 (n=137)	30– 76	< 0,001*
АСТ (ЕД/л)	42 (n=136)	30 – 58	41 (n=136)	29 – 58	0.198
ЧСС (уд/мин)	86 (n=137)	79 – 94	64 (n=137)	59 – 69	< 0,001*
Интерлейкин-6 (нг/мл)	61 (n=89)	29 – 151	112 (n=89)	49 – 364	0,017*
Ферритин (мг/моль)	642 (n=127)	371 – 762	707 (n=127)	448 – 1092	< 0,001*
D-димер (нг/мл)	1140 (n=98)	606 – 1641	1487 (n=98)	811 – 2563	< 0,001*

Продолжение таблицы 3

	До терапии		После терапии		Р (критерий Уилкоксона)
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Креатинин (мкмоль/л)	96 (n=135)	79 – 113	91 (n=135)	78 – 108	0,017*
Глюкоза (ммоль/л)	7 (n=103)	6 – 8	6 (n=103)	5 – 8	< 0,001*
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7 (n=135)	5 – 10	9 (n=135)	6 – 12	< 0,001*
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1 (n=125)	1 – 1	1 (n=125)	1 – 2	0,033*

3.2.2 Ассоциации CES1 (rs2244614) с безопасностью терапии ремдесивиром

Среди участников исследования было выявлено 46 (34,1%) пациентов с генотипом GG, 68 (48,59%) гетерозигот GA и 23 (17,31%) – с генотипом AA. Статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга не выявлено ($p=0,80$) (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов с расчетом соответствия равновесию Харди-Вайнберга у пациентов, получавших ремдесивир

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов абс. (%)		Р
			п	%	
CES1	rs2244613	AA	96	65,65	0,0008
		AC	30	30,75	
		CC	11	3,6	
	rs2244614	GG	46	34,1	0,80
		GA	68	48,59	
		AA	23	17,31	
	rs8192950	TT	52	37,15	0,691
		TG	63	47,6	
		GG	22	15,25	
	rs8192935	AA	22	14,41	0,412
		AG	60	47,1	
		GG	55	38,49	
	rs2307240	CC	82	59,85	0,0033
		CT	55	40,15	
		TT	0	0	

Продолжение таблицы 4

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов абс. (%)		p
			n	%	
CES2	rs11075646	CC	125	91,24	0,591
		CG	12	8,76	
		GG	0	0	
CYP3A4*22	rs35599367	CC	130	94,89	0,592
		CT	7	5,11	
		TT	0	0	
CYP3A5*3	rs776746	GG	117	85,4	0,357
		AG	20	14,6	
		AA	0	0	

В соответствии с представленной таблицей 5 при сопоставлении абсолютных значений дельт АЛТ в зависимости от CES1 rs2244614 (AA vs GA+GG), были выявлены статистически значимые различия (таблица 5). Значения АЛТ (ЕД/л) после терапии и дельта процентов были также выше у носителей генотипа AA, но не достигли статистической значимости ($p=0,08$ и $p=0,09$, соответственно).

Таблица 5 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	GA+GG	26	17 – 44	91	0,823
	AA	28	17 – 41	46	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	GA+GG	41	29 – 68	91	0,080
	AA	52	32 – 87	46	
Δ АЛТ абс.	GA+ GG	14	3 – 27	91	0,043*
	AA	18	9 – 45	46	
Δ АЛТ %	GA+ GG	71	14 – 123	91	0,093
	AA	99	29 – 161	46	
АСТ до терапии (ЕД/л)	GA+ GG	42	31 – 62	90	0,329
	AA	42	28 – 54	46	
АСТ после терапии (ЕД/л)	GA+ GG	40	30 – 52	91	0,428
	AA	45	28 – 64	46	
Δ АСТ абс.	GA+ GG	-3	-20 – 9	90	0,102
	AA	2	-14 – 13	46	

Продолжение таблицы 5

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Δ АСТ %	GA+ GG	-8	-38 – 26	90	0,113
	AA	6	-29 – 38	46	
ЧСС до терапии (уд/мин)	GA+ GG	86	79 – 94	91	0,839
	AA	86	79 – 95	46	
ЧСС после терапии (уд/мин)	GA+ GG	64	59 – 69	91	0,176
	AA	62	56 – 69	46	
Δ ЧСС абс.	GA+ GG	23	16 – 30	91	0,433
	AA	24	16 – 32	46	
Δ ЧСС %	GA+ GG	26	19 – 32	91	0,337
	AA	27	19-36	46	

В группе генотипа AA дельта АЛТ составляла 18 (9-45) против 13 (3-27) в группе генотипов GA+ GG ($p = 0,043$) (рисунок 2).

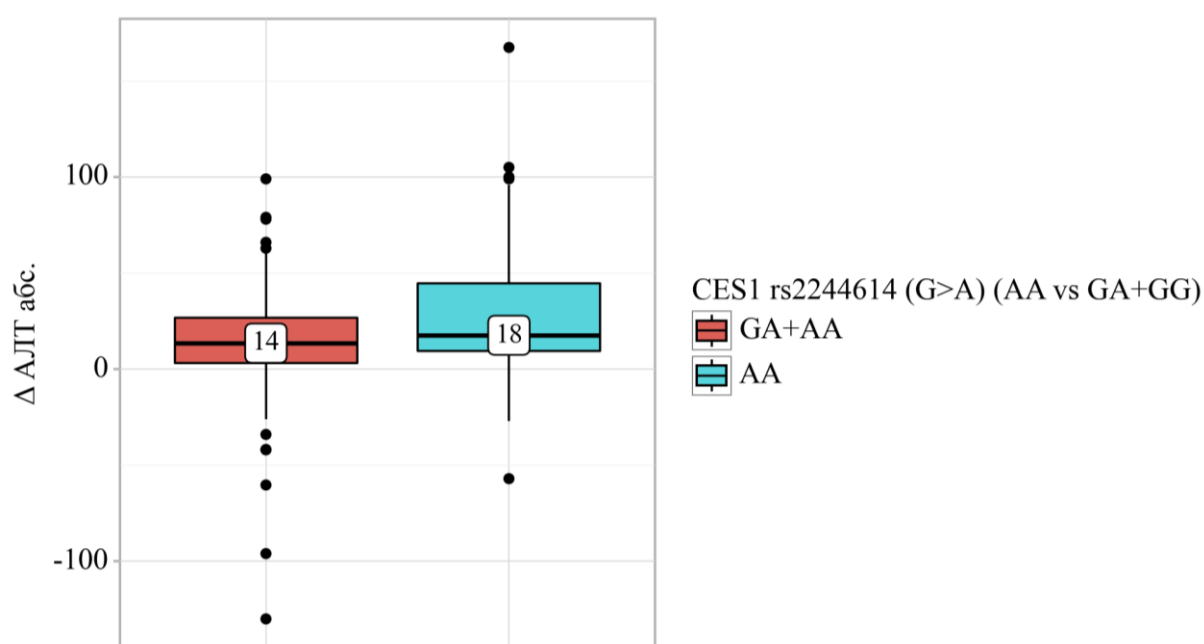


Рисунок 2 – Анализ Δ АЛТ абс. в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Шансы увеличения АСТ в 3 раза от нормы в группе с генотипом AA были выше в 5,427 раза, по сравнению с группой GA+GG ($p=0,042$, 95% ДИ: 1,010 – 29,148) (рисунок 3).

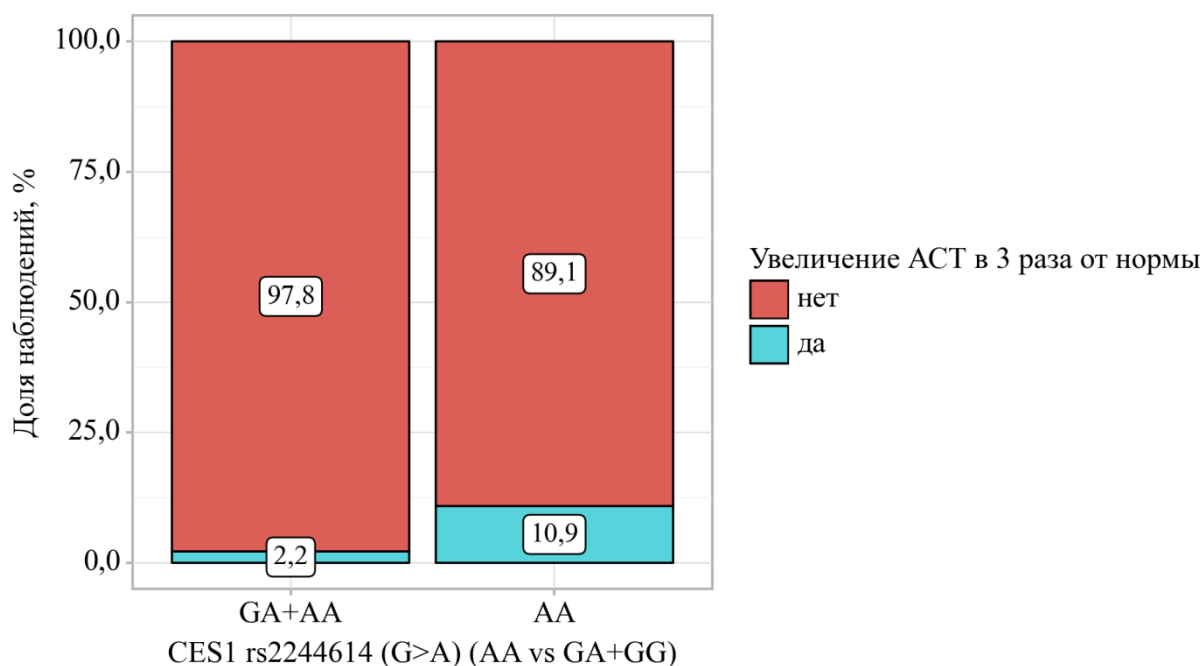


Рисунок 3 – Анализ увеличения АСТ в 3 раза от нормы в зависимости от *CES1* rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Также среди носителей генотипа AA были повышены шансы на увеличение АСТ в 2 раза от нормы и увеличение АЛТ в 3 раза от нормы, хотя результаты и не достигли уровня статической значимости ($p=0,075$ и $p=0,071$, соответственно) (таблица 6).

Таблица 6 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Показатели	Категории	<i>CES1</i> rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)		p
		GA+GG	AA	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	67 (73,6)	28 (60,9)	0,126
	да	24 (26,4)	18 (39,1)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	85 (93,4)	38 (82,6)	0,071
	да	6 (6,6)	8 (17,4)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	80 (87,9)	35 (76,1)	0,075
	да	11 (12,1)	11 (23,9)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	89 (97,8)	41 (89,1)	0,042*
	да	2 (2,2)	5 (10,9)	
Брадикардия после терапии	нет	61 (67,0)	25 (54,3)	0,147
	да	30 (33,0)	21 (45,7)	

Не было выявлено отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа АА и GА+GG (Приложение А. Таблица А.1-3).

Не было выявлено отличий в исследуемых показателях при сравнении носителей GG с носителями генотипа GА и АА гена *CES1* rs2244614 (Приложение А. Таблица А.4-8).

3.2.3 Ассоциации *CES1* (rs8192950) с безопасностью терапии ремдесивиром

Генотип ТТ выявлен у 52 (37.15%) участников исследования, генотип TG – у 63 (47.6%) пациентов, а генотип GG – у 22 (15.25%). Не выявлено статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга ($p=0.691$) (таблица 4).

При сравнении значений печеночных ферментов не было выявлено статистически значимых отличий между носителями генотипа GG и TG+TT (таблица 7).

Таблица 7 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)

Показатели	Категории	<i>CES1</i> rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	TG+TT	27	18 – 46	85	0,444
	GG	26	17 – 40	52	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	TG+TT	42	30 – 69	85	0,404
	GG	48	30 – 82	52	
Δ АЛТ абс.	TG+TT	14	3 – 27	85	0,146
	GG	16	6 – 44	52	
Δ АЛТ %	TG+TT	71	16 – 123	85	0,182
	GG	93	25 – 157	52	
АСТ до терапии (ЕД/л)	TG+TT	42	31 – 61	84	0,452
	GG	42	28 – 54	52	
АСТ после терапии (ЕД/л)	TG+TT	41	31 – 53	85	0,776
	GG	39	27 – 63	52	
Δ АСТ абс.	TG+TT	-2	-20 – 10	84	0,366
	GG	1	-14 – 11	52	

Продолжение таблицы 7

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Δ АСТ %	TG+TT	-7	-37 – 29	84	0,392
	GG	2	-33 – 32	52	
ЧСС до терапии (уд/мин)	TG+TT	85	78 – 92	85	0,393
	GG	87	80 – 96	52	
ЧСС после терапии (уд/мин)	TG+TT	64	59 – 69	85	0,190
	GG	62	58 – 68	52	
Δ ЧСС абс.	TG+TT	22	15 – 28	85	0,088
	GG	26	17 – 33	52	
Δ ЧСС %	TG+TT	26	19 – 32	85	0,078
	GG	28	20 – 36	52	

Шансы увеличения АСТ в 3 раза от нормы в группе GG были выше в 10,957 раза, по сравнению с группой TG+TT, различия шансов были статистически значимыми ($p=0,012$, 95% ДИ: 1,280 – 93,808) (рисунок 4).

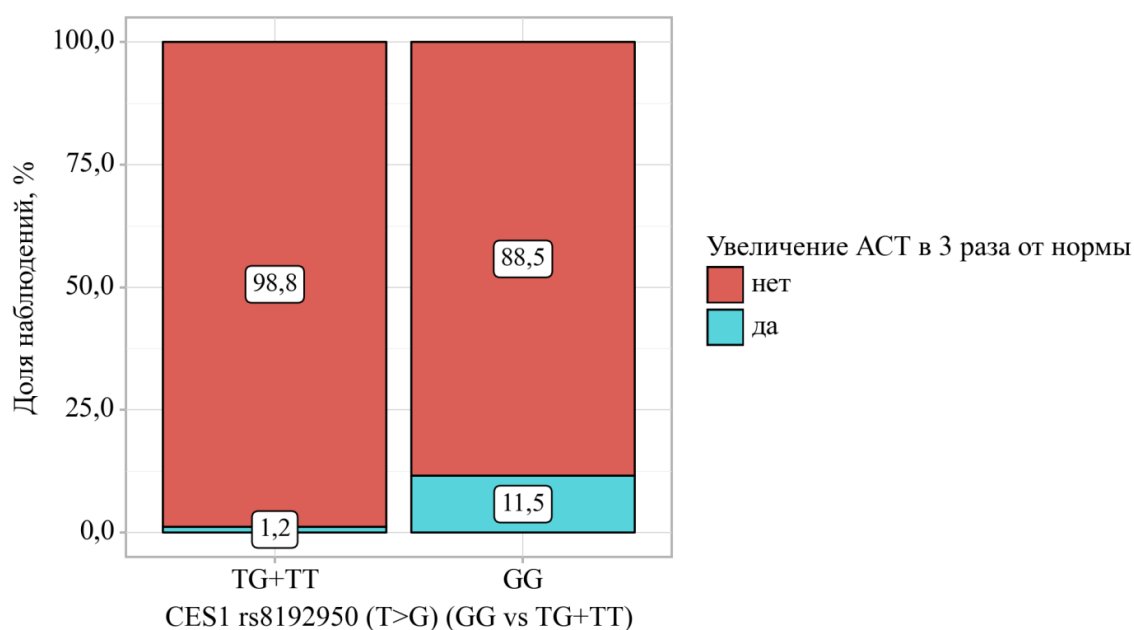


Рисунок 4 – Анализ увеличения АСТ в 3 раза от нормы в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)

Шансы увеличения АСТ в 2 раза от нормы в группе GG были также выше в 2,250 раза, но не достигли статистической значимости ($p=0,08$, 95% ДИ: 0,894 – 5,662) (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)

Показатели	Категории	<i>CES1</i> rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)		p
		TG+TT	GG	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	62 (72,9)	33 (63,5)	0,243
	да	23 (27,1)	19 (36,5)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	79 (92,9)	44 (84,6)	0,149
	да	6 (7,1)	8 (15,4)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	75 (88,2)	40 (76,9)	0,080
	да	10 (11,8)	12 (23,1)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	84 (98,8)	46 (88,5)	0,012*
	да	1 (1,2)	6 (11,5)	
Брадикардия после терапии	нет	57 (67,1)	29 (55,8)	0,185
	да	28 (32,9)	23 (44,2)	

Не было выявлено отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа GG и TG+TT (Приложение А. Таблица А. 9-1)

Не было выявлено отличий в исследуемых показателях при сравнении носителей генотипа TT с носителями генотипа TG и GG гена *CES1* rs8192950 (Приложение А. Таблица А. 12-16).

3.2.4 Ассоциации *CES1* (rs8192935) с безопасностью терапии ремдесивиром

Среди участников исследования было выявлено 22 (14.41%) пациентов с генотипом AA, 60 (47.1%) гетерозигот AG и 55 (38.49%) пациентов с генотипом GG. Статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга не выявлено ($p=0.412$) (таблица 4).

При сравнении количественных показателей между носителями генотипа GG и AG+AA были выявлены статистически значимые отличия только в дельте ЧСС (таблица 9).

Таблица 9 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	<i>CES1</i> rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AG+AA	26	18 – 46	82	0,654
	GG	27	17 – 40	55	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AG+AA	42	30 – 68	82	0,293
	GG	48	30 – 84	55	
Δ АЛТ абс.	AG+AA	14	3 – 27	82	0,203
	GG	15	6 – 40	55	
Δ АЛТ %	AG+AA	73	17 – 127	82	0,317
	GG	86	23 – 151	55	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AG+AA	42	31 – 60	81	0,643
	GG	42	29 – 56	55	
АСТ после терапии (ЕД/л)	AG+AA	41	31 – 53	82	0,698
	GG	40	28 – 64	55	
Δ АСТ абс.	AG+AA	-2	-20 – 11	81	0,632
	GG	0	-17 – 10	55	
Δ АСТ %	AG+AA	-6	-36 – 29	81	0,602
	GG	1	-33 – 28	55	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AG+AA	85	78 – 91	82	0,139
	GG	88	80 – 97	55	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AG+AA	64	59 – 69	82	0,366
	GG	62	58 – 69	55	
Δ ЧСС абс.	AG+AA	22	15 – 28	82	0,037*
	GG	26	18 – 33	55	
Δ ЧСС %	AG+AA	25	18 – 31	82	0,053
	GG	28	22 – 36	55	

Разница между значениями ЧСС до и после терапии ремдесивиром была больше у носителей генотипа GG – 26 (18-33) против 22 (15-28) у носителей аллели А (p=0,037) (рисунок 5).

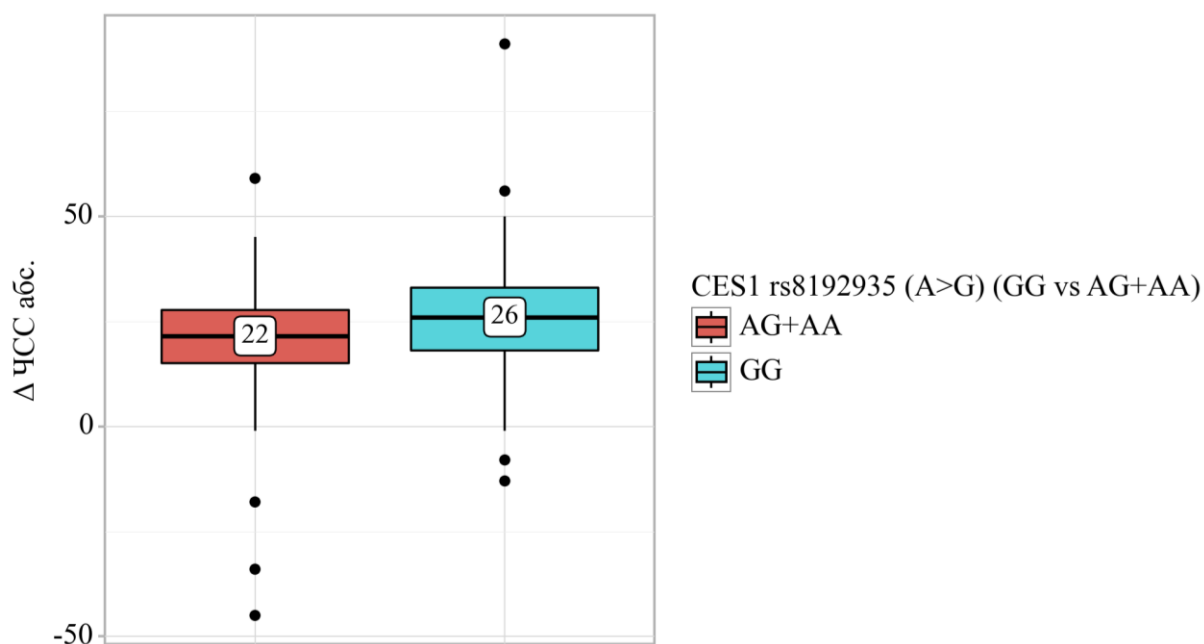


Рисунок 5 – Анализ $\Delta \text{ЧСС абс.}$ в зависимости от *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

При сравнении частот кратного повышения печеночных трансаминаз также были найдены статистически значимые ассоциации (таблица 10).

Таблица 10 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	<i>CES1</i> rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)		p
		AG+AA	GG	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	61 (74,4)	34 (61,8)	0,118
	да	21 (25,6)	21 (38,2)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	76 (92,7)	47 (85,5)	0,249
	да	6 (7,3)	8 (14,5)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	73 (89,0)	42 (76,4)	0,048*
	да	9 (11,0)	13 (23,6)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	81 (98,8)	49 (89,1)	0,017*
	да	1 (1,2)	6 (10,9)	
Брадикардия после терапии	нет	54 (65,9)	32 (58,2)	0,363
	да	28 (34,1)	23 (41,8)	

Шансы увеличения АСТ в 2 раза от нормы в группе GG были выше в 2,511 раза, при пороговых значениях статистической значимости ($p=0,048$, 95% ДИ: 0,990 – 6,368) (рисунок 6).

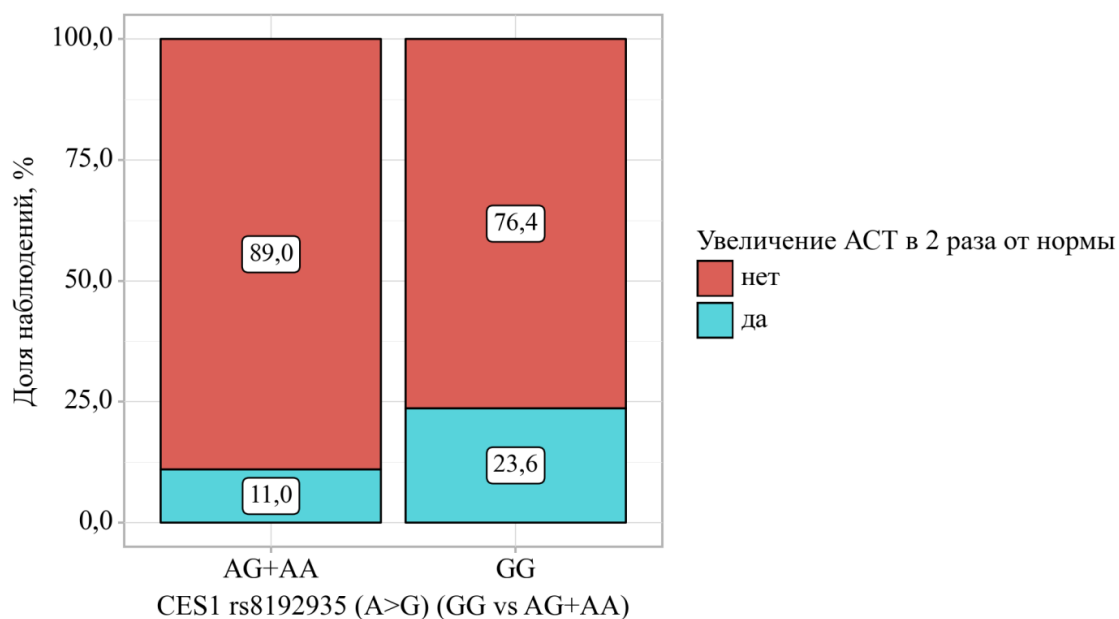


Рисунок 6 – Анализ увеличения АСТ в 2 раза от нормы в зависимости от *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Шансы увеличения АСТ в 3 раза от нормы в группе GG также были выше в 9,918 раза, по сравнению с группой AG+AA ($p=0,017$, 95% ДИ: 1,159 – 84,852) (рисунок 7).

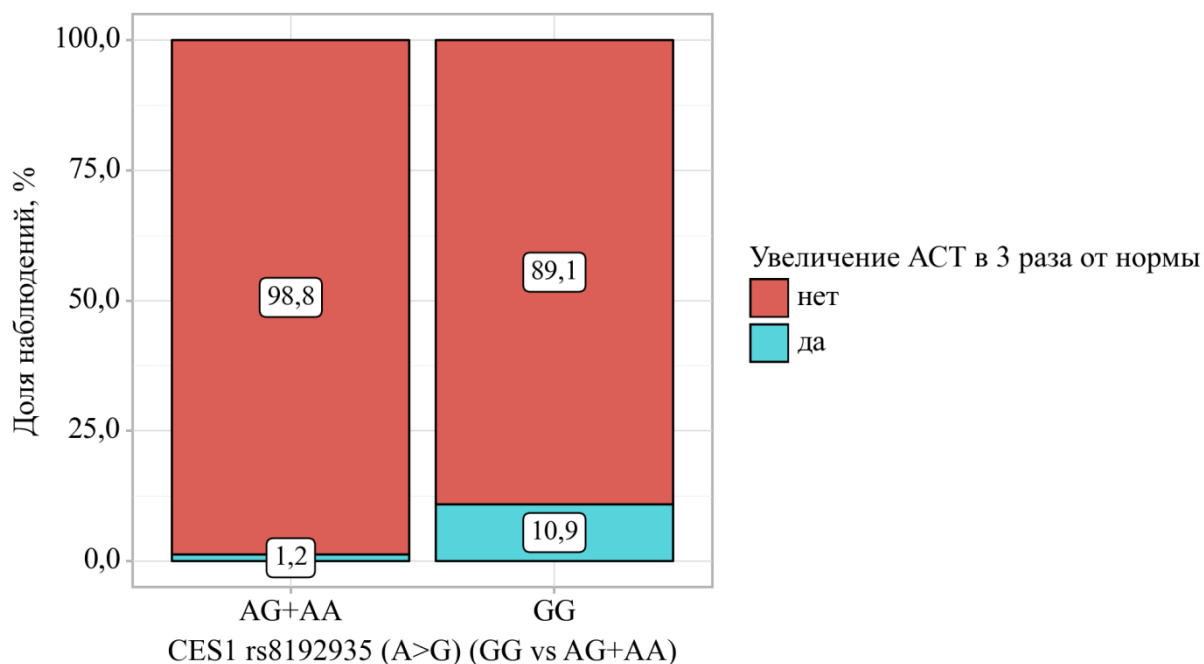


Рисунок 7 – Анализ увеличения АСТ в 3 раза от нормы в зависимости от *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Ожирение встречалось чаще у носителей варианта GG гена *CES1* rs8192935 ($p=0.046$) (рисунок 8). Не было найдено других отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа GG и AG+AA *CES1* rs8192935 (Приложение А. Таблица А.17-19).

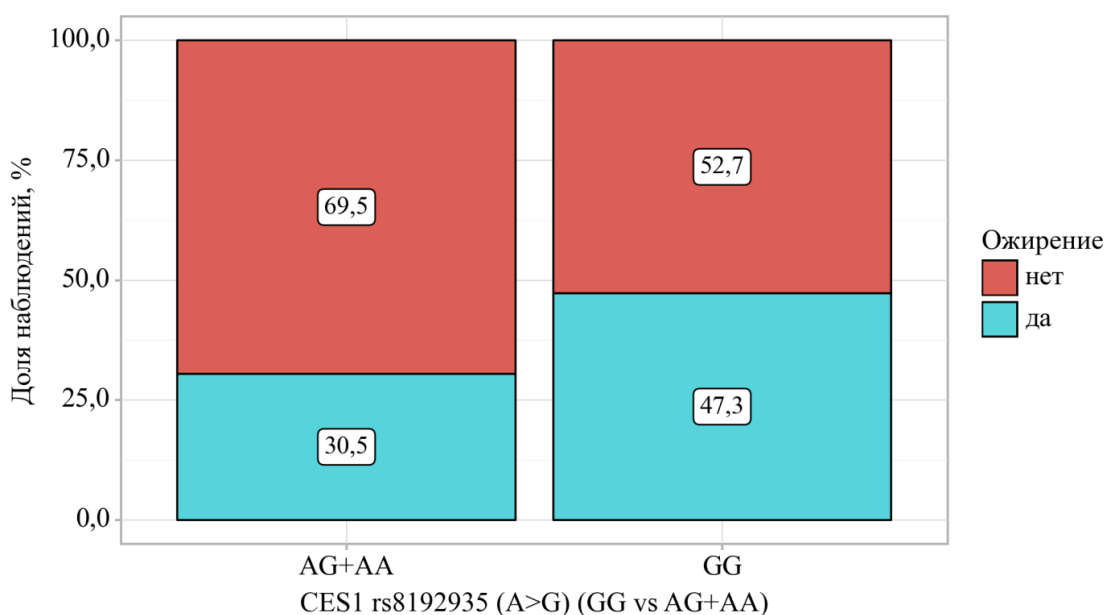


Рисунок 8 – Анализ ожирения в зависимости от *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Не было выявлено различий в исследуемых показателях при сравнении носителей генотипа AA с носителями генотипа AG и GG гена *CES1* rs8192935 (Приложение А. Таблица А.20-24).

3.2.5 Ассоциации *CES1* (rs2307240) с безопасностью терапии ремдесивиром

Фармакогенетическое тестирование выявило, что носителями генотипа CC были 82 (59.85%) пациента, а носителями гетерозиготного варианта CT – 55 (40.14%). Среди участников исследования не выявлено гомозигот TT. Распределение аллелей статистически значимо отличалось от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга ($p=0.0033$) (таблица 4).

При сравнении количественных показателей была обнаружена статистически значимая ассоциация (таблица 11).

Таблица 11 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs2307240

Показатели	Категории	<i>CES1</i> rs2307240			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	СТ	28	20 – 46	55	0,195
	СС	25	16 – 40	82	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	СТ	42	29 – 74	55	0,407
	СС	46	30 – 78	82	
Δ АЛТ абс.	СТ	13	-1 – 26	55	0,061
	СС	17	7 – 30	82	
Δ АЛТ %	СТ	38	-4 – 119	55	0,049*
	СС	85	30 – 130	82	
АСТ до терапии (ЕД/л)	СТ	45	31 – 59	54	0,321
	СС	42	28 – 56	82	
АСТ после терапии (ЕД/л)	СТ	40	30 – 58	55	0,558
	СС	42	29 – 58	82	
Δ АСТ абс.	СТ	-6	-20 – 10	54	0,326
	СС	0	-16 – 10	82	
Δ АСТ %	СТ	-10	-40 – 26	54	0,178
	СС	1	-32 – 31	82	
ЧСС до терапии (уд/мин)	СТ	90	80 – 95	55	0,109
	СС	85	78 – 90	82	
ЧСС после терапии (уд/мин)	СТ	65	59 – 70	55	0,233
	СС	62	57 – 69	82	
Δ ЧСС абс.	СТ	26	14 – 32	55	0,552
	СС	23	16 – 29	82	
Δ ЧСС %	СТ	27	17 – 35	55	0,921
	СС	27	19 – 32	82	

Было выявлено, что дельты АЛТ, выраженной в процентах, была статистически значимо больше у носителей генотипа СС (p=0,049) (рисунок 9).

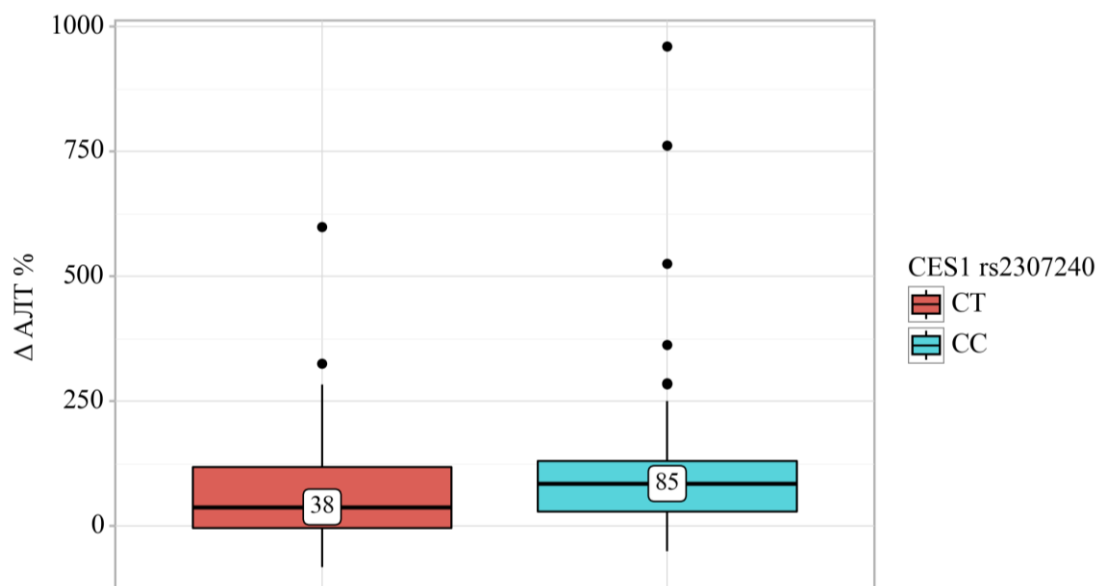


Рисунок 9 – Анализ Δ АЛТ % в зависимости от *CES1* rs2307240

Не было выявлено ассоциаций носительства различных генотипов *CES1* (rs2307240) с увеличением печеночных ферментов в 2-3 раза выше нормы или развитием брадикардии (таблица 12).

Таблица 12 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES1* rs2307240

Показатели	Категории	CES1 rs2307240		p
		CT	CC	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	38 (69,1)	57 (69,5)	0,958
	да	17 (30,9)	25 (30,5)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	51 (92,7)	72 (87,8)	0,403
	да	4 (7,3)	10 (12,2)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	48 (87,3)	67 (81,7)	0,384
	да	7 (12,7)	15 (18,3)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	54 (98,2)	76 (92,7)	0,242
	да	1 (1,8)	6 (7,3)	
Брадикардия после терапии	нет	37 (67,3)	49 (59,8)	0,372
	да	18 (32,7)	33 (40,2)	

Ожирение встречалось чаще у носителей варианта CC гена *CES1* rs2307240 ($p=0.020$) (рисунок 10). Не было найдено других отличий в структуре коморбидности и сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа CC и CT *CES1* rs2307240 (Приложение А. Таблица А.25-27).

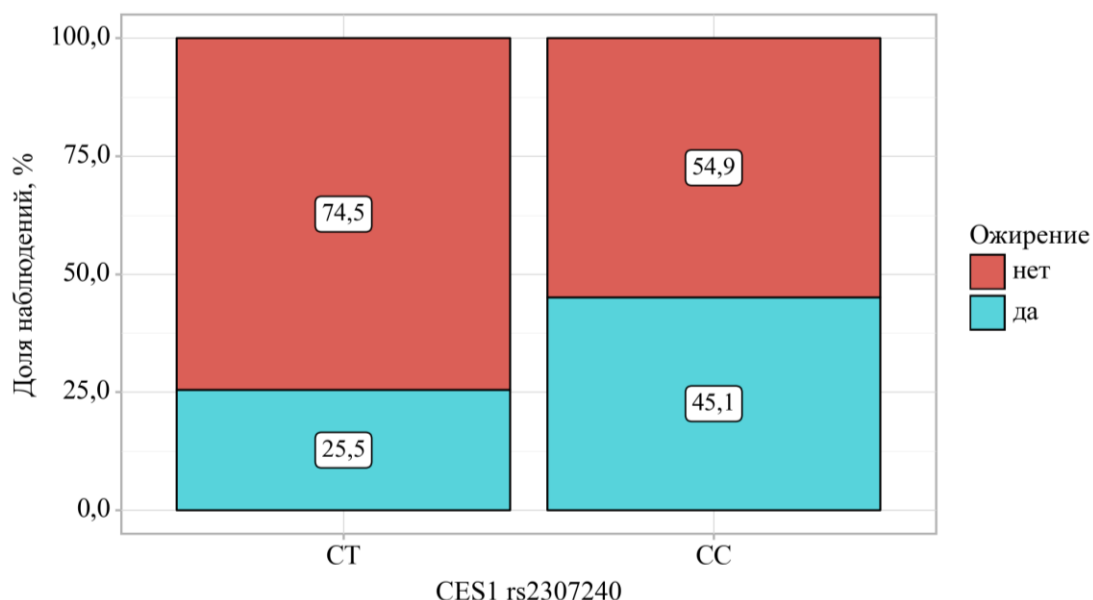


Рисунок 10 – Анализ ожирения в зависимости от *CES1* rs2307240

3.2.5 Ассоциации *CES1* (rs2244613) с безопасностью терапии ремдесивиром

Генотип AA был выявлен у 96 (65,65%) пациентов, генотип AC – у 30 (30,75%) пациентов, а генотип CC – у 11 (3,6%). Распределение аллелей не соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p=0,0008$) (таблица 4).

Проведенный анализ не выявил значимых различий в клинико-лабораторных показателях при сравнении как носителей полиморфной аллели (генотипы AC и CC) с гомозиготами AA, так и при сравнении носителей аллели A (генотипы AC и AA) с гомозиготами CC. Также не было выявлено ассоциаций с риском брадикардии и элевацией печеночных ферментов (Приложение А. Таблица А28-А37). Результаты этой части исследования были опубликованы в научной статье «Оценка ассоциации полиморфизмов *CES1* (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Медицинский совет» в 2022 году [12].

3.2.6 Ассоциации *CES2* (rs11075646) с безопасностью терапии ремдесивиром

Среди участников исследования было выявлено 125 (91,24%) пациентов с генотипом CC и 12 (8,76%) гетерозигот CG. Не обнаружено ни одного носителя

генотипа GG. Статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга не выявлено ($p=0,591$) (таблица 4).

При оценке ассоциации шанса развития брадикардии между различными генотипами *CES2* (rs11075646) с помощью точного критерия Фишера, были выявлены статистически значимые различия ($p=0,032$) (таблица 13). Однако, при расчете отношения шансов доверительный интервал включал в себя единицу (95% ДИ: 0,918 – 58,591), что указывает на недостоверность полученных данных. Также при оценке таблиц сопряженности с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса значение p составило 0,064, что также указывает на недостоверность первичного результата. Вероятно, это объясняется всего одним пациентом с брадикардией с генотипом CG и малым количеством ожидаемых наблюдений. Не было выявлено ассоциаций носительства различных вариантов *CES2* rs11075646 с элевацией печеночных ферментов в 2-3 раза выше нормы.

Таблица 13 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CES2* rs11075646

Показатели	Категории	CES2 rs11075646		p
		CG	CC	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	8 (66,7)	87 (69,6)	1,000
	да	4 (33,3)	38 (30,4)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	10 (83,3)	113 (90,4)	0,440
	да	2 (16,7)	12 (9,6)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	9 (75,0)	106 (84,8)	0,377
	да	3 (25,0)	19 (15,2)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	11 (91,7)	119 (95,2)	0,482
	да	1 (8,3)	6 (4,8)	
Брадикардия после терапии	нет	11 (91,7)	75 (60,0)	0,032* (точный критерий Фишера) 0,064 (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса)
	да	1 (8,3)	50 (40,0)	

Не было найдено отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа CC и CG *CES2* rs11075646 (Приложение А. А.38-42).

3.2.7 Ассоциации CYP3A4*22 (rs35599367) с безопасностью терапии ремдесивиром

Фармакогенетическое тестирование на носительство вариантов гена CYP3A4*22 выявило 130 (94.89%) пациентов с генотипом CC и 7 (5.11%) пациентов с генотипом CT. Среди участников исследования не было выявлено носителей варианта TT. Не выявлено статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,592$) (таблица 4).

Также как и с вышеописанным геном, ассоциации вариантов гена от CYP3A4*22 rs35599367 с брадикардией не достигли статистической значимости при использовании поправки Йейтса. Не было выявлено ассоциаций носительства различных вариантов CYP3A4*22 rs35599367 с элевацией печеночных ферментов в 2-3 раза (таблица 14).

Таблица 14 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)

Показатели	Категории	CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)		p
		CT	CC	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	5 (71,4)	90 (69,2)	1,000
	да	2 (28,6)	40 (30,8)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	7 (100,0)	116 (89,2)	1,000
	да	0 (0,0)	14 (10,8)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	6 (85,7)	109 (83,8)	1,000
	да	1 (14,3)	21 (16,2)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	7 (100,0)	123 (94,6)	1,000
	да	0 (0,0)	7 (5,4)	
Брадикардия после терапии	нет	7 (100,0)	79 (60,8)	0,046* (точный критерий Фишера) 0,064 (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса)
	да	0 (0,0)	51 (39,2)	

Не было найдено отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа CC и CT CYP3A4*22 rs35599367 (Приложение А. Таблица А43-А46). Результаты этой

части исследования были опубликованы в научной статье «Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5*3* и *CYP3A4*22* на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и химиотерапия» в 2022 году [4].

3.2.8 Ассоциации *CYP3A5*3* (rs776746) с безопасностью терапии ремдесивиром

Среди участников исследования генотип GG был детектирован у 117 (85,4%) пациентов, а генотип AG – у 20 (14,6%) пациентов. Не было выявлено носителей генотипа AA. Не выявлено статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,357$) (таблица 4).

При сравнении количественных показателей, было установлено, что носители гетерозиготного генотипа GA имели более высокие значения АЛТ, а также дельты между значениями АЛТ до и после терапии ремдесивиром, выраженные в абсолютных и процентных значениях. Уровни АСТ после терапии были также выше у носителей GA. Однако, у носителей генотипа GA, АСТ был повышен также и до терапии (таблица 15).

Таблица 15 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от *CYP3A5*3* rs776746 (A>G)

Показатели	Категории	<i>CYP3A5*3</i> rs776746 (A>G)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	GA	30	21 – 53	20	0,514
	GG	27	17 – 40	117	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	GA	69	45 – 98	20	0,005*
	GG	41	29 – 69	117	
Δ АЛТ абс.	GA	34	20 – 57	20	< 0,001*
	GG	13	3 – 27	117	
Δ АЛТ %	GA	102	77 – 186	20	0,031*
	GG	57	16 – 129	117	
АСТ до терапии (ЕД/л)	GA	60	39 – 75	19	0,010*
	GG	40	29 – 52	117	

Продолжение таблицы 15

АСТ после терапии (ЕД/л)	GA	66	44 – 86	20	< 0,001*
	GG	36	28 – 53	117	
Δ АСТ абс.	GA	2	-13 – 13	19	0,393
	GG	-2	-18 – 9	117	
Δ АСТ %	GA	4	-20 – 26	19	0,340
	GG	-6	-36 – 29	117	
ЧСС до терапии (уд/мин)	GA	88	79 – 94	20	0,760
	GG	86	79 – 94	117	
ЧСС после терапии (уд/мин)	GA	60	57 – 66	20	0,261
	GG	64	59 – 69	117	
Δ ЧСС абс.	GA	26	19 – 34	20	0,146
	GG	23	15 – 29	117	
Δ ЧСС %	GA	30	25 – 34	20	0,176
	GG	26	19 – 33	117	

При оценке отношения шансов на кратное повышение печеночных ферментов после терапии также были найдены статистические значимые отличия. Носительство генотипа GA ассоциировалось с увеличением АЛТ и АСТ в 2 и 3 раза от нормы после терапии ремдесивиром (таблица 16).

Таблица 16 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Показатели	Категории	CYP3A5*3 rs776746 (A>G)		p
		GA	GG	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	10 (50,0)	85 (72,6)	0,042*
	да	10 (50,0)	32 (27,4)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	15 (75,0)	108 (92,3)	0,018*
	да	5 (25,0)	9 (7,7)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	11 (55,0)	104 (88,9)	< 0,001*
	да	9 (45,0)	13 (11,1)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	16 (80,0)	114 (97,4)	0,009*
	да	4 (20,0)	3 (2,6)	
Брадикардия после терапии	нет	10 (50,0)	76 (65,0)	0,201
	да	10 (50,0)	41 (35,0)	

Шансы увеличения АЛТ в 2 раза от нормы в группе GA были выше в 2,656 раза, по сравнению с группой GG (p=0,042, 95% ДИ: 1,011 – 6,980) (рисунок 11).

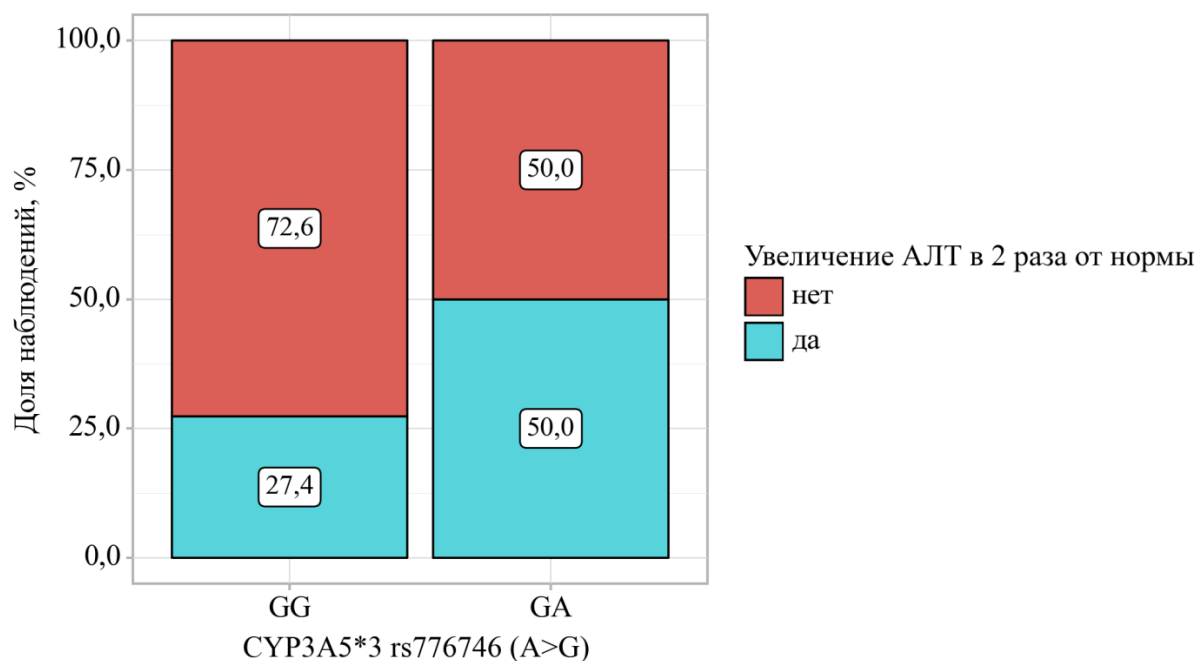


Рисунок 11 – Анализ увеличения АЛТ в 2 раза от нормы в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Шансы увеличения АЛТ в 3 раза от нормы в группе GA были выше в 4,000 раза, ($p=0,018$, 95% ДИ: 1,182 – 13,540) (рисунок 12).

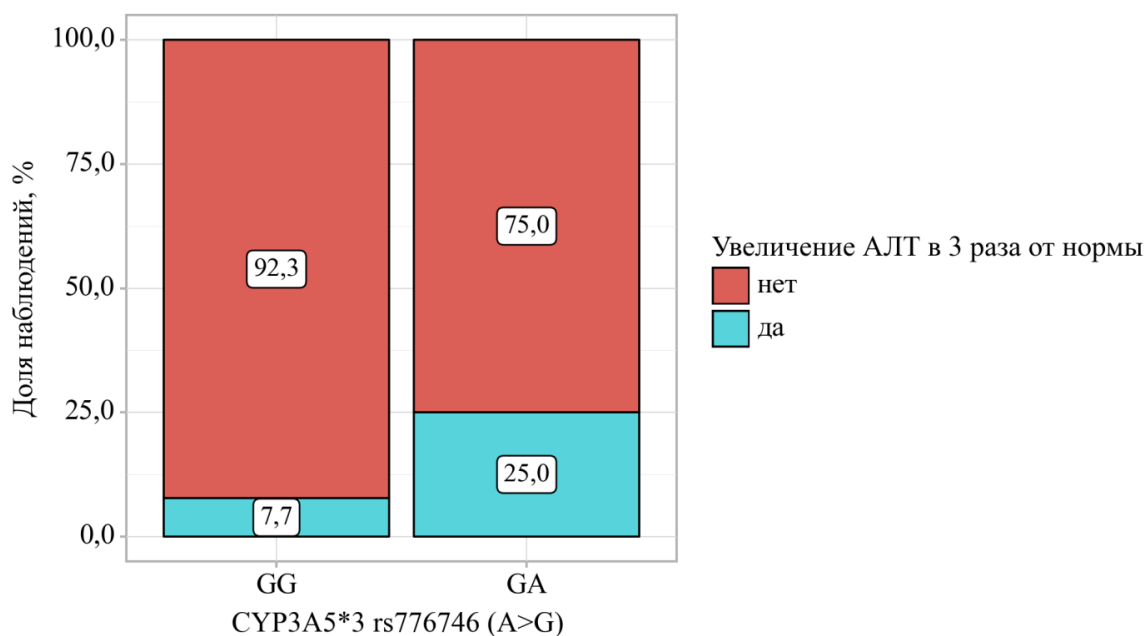


Рисунок 12 – Анализ увеличения АЛТ в 3 раза от нормы в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Среди носителей генотипа GA были повышены шансы на увеличение АСТ в 2 раза ($p < 0,001$, ОШ 6,545; 95% ДИ: 2,284 – 18,758) (рисунок 13).

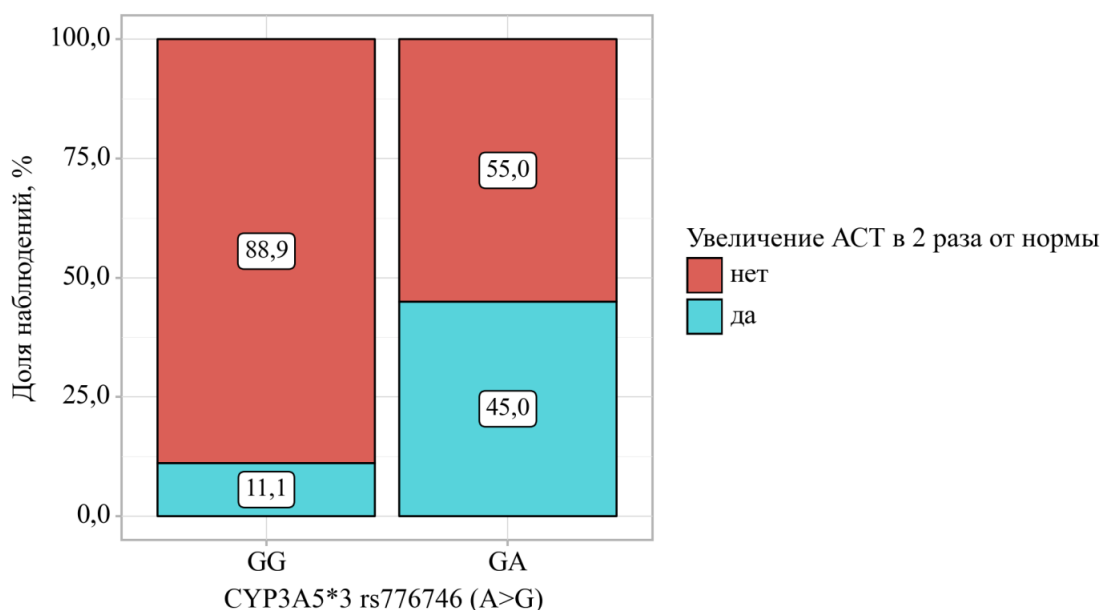


Рисунок 13 – Анализ увеличения АСТ в 2 раза от нормы в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Также среди носителей генотипа GA были повышены шансы на увеличение АСТ в 3 раза ($p = 0,009$, ОШ 9,500; 95% ДИ: 1,946 – 46,389) (рисунок 14).

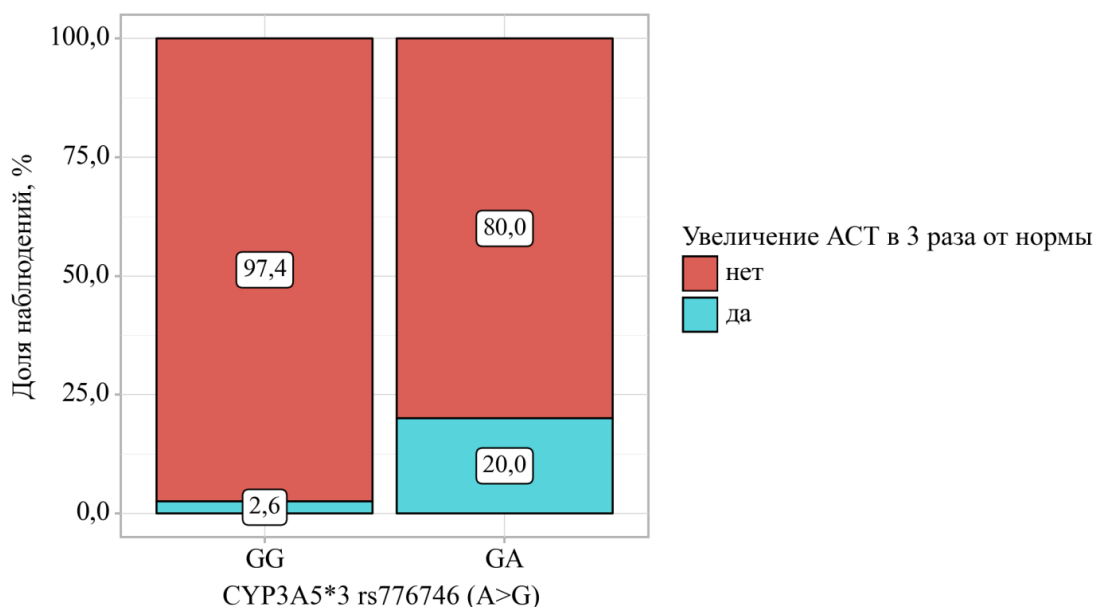


Рисунок 14 – Анализ увеличения АСТ в 3 раза от нормы в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Уровень интерлейкина-6 до терапии ремдесивиром был выше у носителей генотипа GG CYP3A5*3 rs776746 (58 (30-162) против 27 (16-79) у носителей GA (Приложение Таблица A47). Не было выявлено других отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и лабораторными параметрами между носителями генотипа GA и GG CYP3A5*3 (Приложение А. Таблица A47-A49) Результаты этой части исследования были опубликованы в научной статье «Влияние носительства полиморфных вариантов CYP3A5*3 и CYP3A4*22 на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и химиотерапия» в 2022 году [4].

3.2.9 Анализ ассоциации негенетических параметров и гепатотоксичности у пациентов, получавших терапию ремдесивиром

Также был проведен анализ ассоциаций негенетических факторов с увеличением АЛТ и АСТ в 2 и 3 раза. Негенетические факторы включали в себя сопутствующую терапию, структуру коморбидности, а также лабораторные параметры пациентов.

Шансы на увеличение АЛТ в 2 раза были выше у пациентов, получавших ингибиторы янус-киназ ($p=0,022$. ОШ 5,00 (95% ДИ: 1,108 – 22,554)) и ингибиторы интерлейкина-6 ($p=0,018$. ОШ 8,304 (95% ДИ: 1,063 – 64,840)) (Приложение Б. Таблица Б.1). Также наличие ожирения увеличивало шансы на повышение АЛТ в 2 раза от нормы ($p=0,005$. ОШ 2,897 (95% ДИ: 1,367 – 6,137) (Приложение Б. Таблица Б.2). Кроме этого, у пациентов с увеличением АЛТ 2 раза от нормы были выше значения ферритина до терапии ремдесивиром (736 (565-767) против 498 (336-735) $p=0,005$). Значения ферритина после терапии также оставались статистически значимо выше у пациентов с элевацией АЛТ (Приложение Б. Таблица Б.3).

Шансы увеличения АЛТ в 3 раза от нормы были выше у мужчин ($p = 0,046$. ОШ 3,232 (95% ДИ: 1,020 – 10,245)). Медианные значения лейкоцитов до терапии ремедсивиром были статистически значимо выше у пациентов с повышением

АЛТ в 3 раза (9,4 (7,75 – 11,82 против 6,40 (4,90 – 9,20)) (Приложение Б. Таблица Б.4). Также не достигли уровня статистической значимости шансы на увеличение АЛТ в 3 раза у пациентов, получавших ингибитры янус-киназ ($p=0,093$. ОШ 6,083 (95% ДИ: 0,349 – 105,928) (Приложение Б. Таблица Б.5). Не было найдено ассоциаций увеличения АЛТ в 3 раза с сопутствующими заболеваниями (Приложение Б. Таблица Б.6).

Уровень лейкоцитов до терапии ремдесивиром были статистически значимо выше у пациентов с повышением АСТ в 2 раза (8,75 (7,00 – 11,00) vs 6,40 (4,80 – 9,20)). Уровень D-димера до терапии был выше у пациентов с повышением АСТ в 2 раза от нормы, хотя разница и не достигла уровня статистической значимости ($p=0,072$). Также уровень D-димера оставался статистически значимо выше и после терапии ремдесивиром у пациентов с подъемом АСТ в 2 раза ($p=0,013$) (Приложение Б. Таблица Б.7). Не было найдено ассоциаций увеличения АСТ в 2 раза с сопутствующей терапией и коморбидностью (Приложение Б. Таблица Б.8-9).

У пациентов с подъемом АСТ в 3 раза уровень D-димера до терапии ремдесивиром был выше ($p=0,011$. 2399 (1569 – 5075) против 1153 (628 – 1720) (Приложение Б. Таблица Б.10). Не было найдено ассоциаций подъема АСТ в 2 раза с сопутствующей терапией и коморбидностью пациентов, получавших ремдесивир (Приложение Б. Таблица Б.11-12).

3.2.10 Прогностическое моделирование гепатотоксичности ремдесивира

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности увеличения АСТ в 3 раза от нормы в зависимости от генетических и негенетических факторов методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 137. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (1)$$

$$z = -5,515 + 2,704X_{GG} + 2,683X_{GA}$$

где Р – вероятность увеличения АСТ в 3 раза от нормы, XGG – *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA) (0 – AG+AA, 1 – GG), XGA – *CYP3A5**3 rs776746 (A>G) (0 – GG, 1 – GA).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 32,2% наблюдаемой дисперсии увеличения АСТ в 3 раза от нормы.

При оценке *CES1* rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA) шансы увеличения АСТ в 3 раза от нормы увеличивались при носительстве генотипа GG в 14,938 раза. При оценке *CYP3A5**3 rs776746 (A>G) шансы увеличения АСТ в 3 раза от нормы увеличивались при носительстве генотипа GA в 14,632 раза (таблица 17, рисунок 14).

Таблица 17 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления увеличения АСТ в 3 раза от нормы

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
<i>CES1</i> rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA): GG	9,918; 1,160 – 84,860	0,036*	14,938; 1,530 – 145,911	0,020*
<i>CYP3A5</i> *3 rs776746 (A>G) : GA	9,500; 1,946 – 46,386	0,005*	14,632; 2,507 – 85,370	0,003*
Примечание: * влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).				

При оценке зависимости вероятности увеличения АСТ в 3 раза от нормы от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 15).

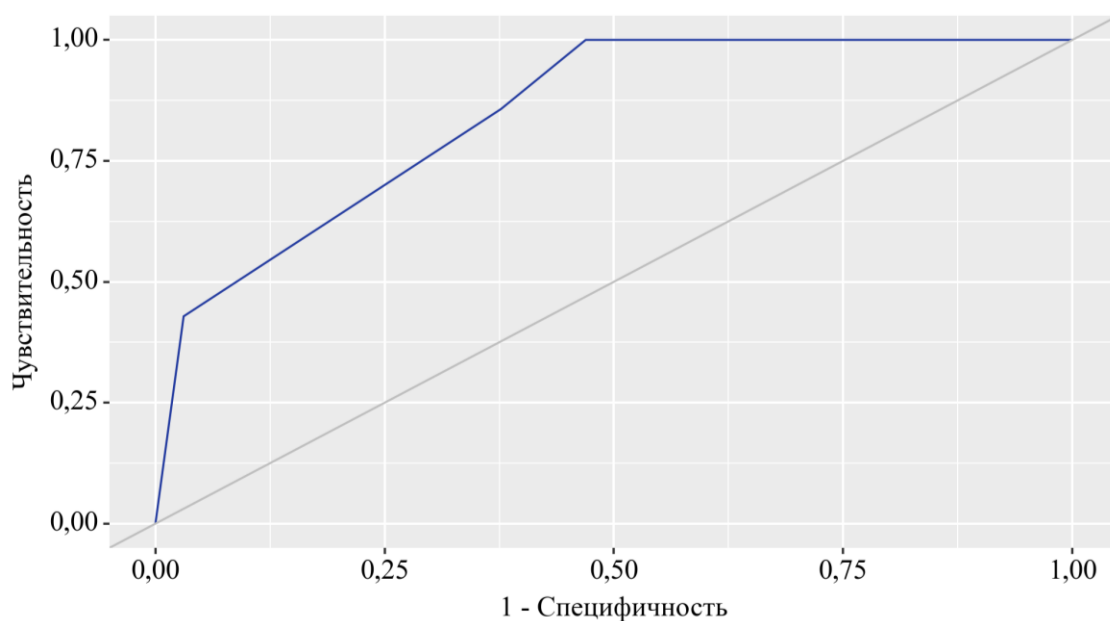


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения АСТ в 3 раза от нормы от значения логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой составила $0,846 \pm 0,093$ с 95% ДИ: 0,662 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

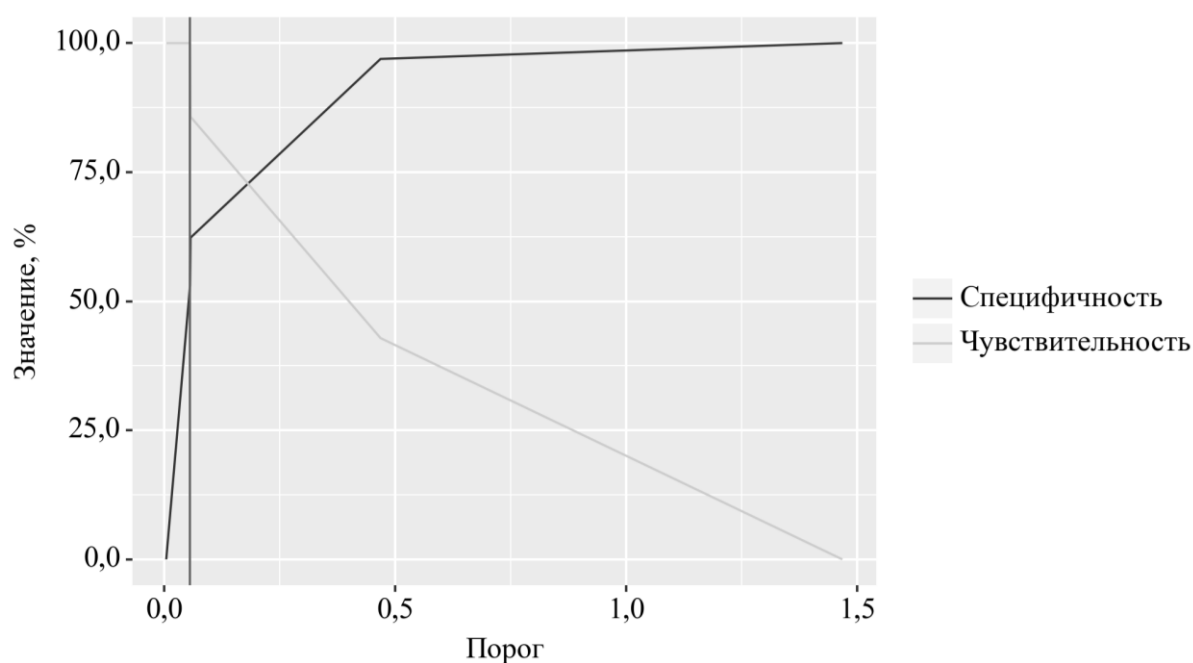


Рисунок 16 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,056. да прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 53,1%, соответственно (рисунок 16, таблица 18).

Таблица 18 – Пороговые значения логистической функции Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,057	85,7	62,3	69,5	81,3
0,056	100,0	53,1	68,1	100,0

Не удалось построить статистически достоверной модели увеличения АСТ 2 раза выше нормы и увеличения АЛТ в 2 и 3 раза выше нормы.

3.3 Результаты клинического ретроспективного фармакогенетического исследования безопасности фавипиравира у госпитализированных пациентов

3.3.1 Общая характеристика выборки

В исследование были включены 86 пациентов, получавших фавипиравир в качестве этиотропной терапии COVID-19. 35 (40,7%) были мужчинами. Средний возраст составлял 70 (59 – 78) лет. Кроме фавипиравира часть пациентов получала патогенетическую, антикоагулянтную, антибактериальную терапию (таблица 19).

Таблица 19 – Сопутствующая терапия пациентов, получавших фавипиравир

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Глюкокортикостероиды	да	59	68,6	57,7 – 78,2
	нет	27	31,4	21,8 – 42,3
Ингибиторы янус-киназ	да	43	50,0	39,0 – 61,0
	нет	43	50,0	39,0 – 61,0
Ингибиторы интерлейкина-6	да	55	64,0	52,9 – 74,0
	нет	31	36,0	26,0 – 47,1

Продолжение таблицы 19

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	да	5	5,8	1,9 – 13,0
	нет	81	94,2	87,0 – 98,1
Антикоагулянты	да	85	98,8	93,7 – 100,0
	нет	1	1,2	0,0 – 6,3
Антибактериальная терапия	да	42	48,8	37,9 – 59,9
	нет	44	51,2	40,1 – 62,1
Статиноterapia	да	27	31,4	21,8 – 42,3
	нет	59	68,6	57,7 – 78,2

64 (74,4%) пациента также имели сердечно-сосудистые заболевания, а 28 (32,6%) страдали ожирением. Другие сопутствующие заболевания представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Коморбидность пациентов, получавших фавипиравир

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Сердечно-сосудистые заболевания	да	64	74,4	63,9 – 83,2
	нет	22	25,6	16,8 – 36,1
Диабет	да	19	22,1	13,9 – 32,3
	нет	67	77,9	67,7 – 86,1
Ожирение	да	28	32,6	22,8 – 43,5
	нет	58	67,4	56,5 – 77,2
ХОБЛ/БА	да	9	10,5	4,9 – 18,9
	нет	77	89,5	81,1 – 95,1
ХБП	да	9	10,5	4,9 – 18,9
	нет	77	89,5	81,1 – 95,1
Активный рак	да	11	12,8	6,6 – 21,7
	нет	75	87,2	78,3 – 93,4

В таблице 21 представлены изменение клинко-лабораторных показателей пациентов до и после терапии фавипиравиром. Отмечается статистически значимое увеличение уровня АЛТ, АСТ, ферритина, D-димера и снижение ЧСС после применения фавипиравира.

Таблица 21 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов до и после терапии фавипиравиром

	до терапии		после терапии		Р (критерий Уилкоксона)
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
АЛТ (ЕД/л)	23	17 – 33	45	28 – 95	0,001*
АСТ (ЕД/л)	33	25 – 47	45	30 – 79	0,003*
ЧСС (уд/мин)	87	79 – 96	62	55 – 68	0,001*
Интерлейкин-6 (нг/мл)	79	15 – 153	71	24 – 276	0,507
Ферритин (мг/моль)	376	190 – 734	551	256 – 980	0,010*
Д-димер (нг/мл)	551	256 – 1014	887	677 – 2281	0,001*
Креатинин (мкмоль/л)	98	88 – 114	95	84 – 119	0,747
Глюкоза (ммоль/л)	7	6 – 8	5	4 – 8	0,044*
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6	4 – 8	8	5 – 10	0,015*
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1	1 – 2	1	1 – 2	0,065

Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов с расчетом соответствия равновесию Харди-Вайнберга у пациентов, получавших фавипиравир представлено в таблице 22.

Таблица 22 – Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов с расчетом соответствия равновесию Харди-Вайнберга у пациентов, получавших фавипиравир

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов абс. (%)		Р
			п	%	
AOX1	rs55754655	AA	72	83,7	0,411
		AG	14	16,3	
		GG	0	0	
	rs10931910	AA	25	29,1	0,434
		AG	46	53,5	
		GG	15	17,4	
CYP1A2*F1	rs762551	AA	46	53,5	0,621
		AC	35	40,7	
		CC	5	5,8	

3.3.2 Ассоциации AOX1 (rs10931910) с безопасностью терапии фавипиравиром

Среди участников исследования генотип AA был обнаружен у 25 (29,1%) пациентов, генотип AG – у 46 (53,5%). Носителями генотипа GG были 15 (17,4%) пациентов.

При анализе сопутствующей терапии было выявлено, что стероиды применялись чаще у носителей генотипа AA ($p=0,049$) (Приложение В. Таблица В.3). Не было выявлено других статистически значимых отличий при сравнении носителей генотипа AA и AG+GG гена AOX1 (rs10931910) (Приложение В. Таблица В.1-5).

При сравнении носителей генотипа GG и AG+AA, выявлено, что дельты АСТ, выраженные в абсолютных и процентных значениях, были выше у носителей генотипа GG гена AOX1 (rs10931910) ($p=0,017$ и $p=0,014$, соответственно) (таблица 23).

Таблица 23 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	GG	21	18 – 43	15	0,741
	AG+AA	23	17 – 32	71	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	GG	45	35 – 156	10	0,430
	AG+AA	45	28 – 82	40	
Δ АЛТ абс.	GG	18	14 – 108	10	0,084
	AG+AA	15	6 – 36	38	
Δ АЛТ %	GG	130	91 – 204	10	0,054
	AG+AA	55	20 – 222	38	
АСТ до терапии (ЕД/л)	GG	26	22 – 47	15	0,423
	AG+AA	33	27 – 47	70	
АСТ после терапии (ЕД/л)_1	GG	58	39 – 98	10	0,244
	AG+AA	44	27 – 79	39	
Δ АСТ абс.	GG	22	14 – 52	10	0,017*
	AG+AA	6	-15 – 25	37	
Δ АСТ %	GG	74	57 – 126	10	0,014*
	AG+AA	13	-35 – 91	37	

Продолжение таблицы 23

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ЧСС до терапии (уд/мин)	GG	87	78 – 92	15	0,802
	AG+AA	87	79 – 96	71	
ЧСС после терапии (уд/мин)	GG	62	54 – 72	15	0,887
	AG+AA	61	56 – 67	71	
Δ ЧСС абс.	GG	26	12 – 31	15	0,964
	AG+AA	23	16 – 32	71	
Δ ЧСС %	GG	26	15 – 38	15	0,923
	AG+AA	27	19 – 36	71	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

При анализе сопутствующих заболеваний, выявлено, что носители генотипа GG также чаще страдали сахарным диабетом (p=0,012) (таблица 24).

Таблица 24 – Анализ коморбидности в зависимости от AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)		P
		GG	AG+AA	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	13 (86,7)	51 (71,8)	0,231
	нет	2 (13,3)	20 (28,2)	
Диабет	да	7 (46,7)	12 (16,9)	0,012*
	нет	8 (53,3)	59 (83,1)	
Ожирение	да	6 (40,0)	22 (31,0)	0,498
	нет	9 (60,0)	49 (69,0)	
ХОБЛ/БА	да	3 (20,0)	6 (8,5)	0,187
	нет	12 (80,0)	65 (91,5)	
ХБП	да	2 (13,3)	7 (9,9)	0,653
	нет	13 (86,7)	64 (90,1)	
Активный рак	да	4 (26,7)	7 (9,9)	0,095
	нет	11 (73,3)	64 (90,1)	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

Не было выявлено ассоциаций данных генотипов с риском увеличения печеночных ферментов, брадикардии и другой лекарственной терапией (Приложение В. Таблица В.6-8).

3.3.3 Ассоциации AOX1 (rs55754655) с безопасностью терапии фавипиравиром

Фармакогенетическое тестирование на носительство вариантов гена AOX1 (rs55754655) выявило 72 (83,7%) носителей генотипа AA и 14 (16,3%) – генотипа AG. Не было выявлено пациентов с генотипом GG. Статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга не выявлено ($p=0.411$).

При сравнении уровней ферритина между носителями различных генотипов AOX1 (rs55754655) было показано, что пациенты с генотипом AA имели статистически значимо более высокий уровень ферритина до терапии фавипиравиром ($p=0,026$) (таблица 25).

Таблица 25 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от AOX1 (rs55754655)

Показатели	Категории	AOX1 (rs55754655)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AA	97	86 – 111	71	0,231
	AG	104	89 – 119	14	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AA	95	84 – 115	45	0,695
	AG	92	84 – 128	11	
Глюкоза до терапии (ммоль/л)	AA	7	6 – 8	72	0,721
	AG	7	6 – 8	14	
Глюкоза после терапии (ммоль/л)	AA	5	4 – 8	27	0,733
	AG	5	4 – 6	7	
Лейкоциты до терапии ($10^9/л$)	AA	6	4 – 8	71	0,181
	AG	8	5 – 10	14	
Лейкоциты после терапии ($10^9/л$)	AA	8	5 – 11	72	0,586
	AG	7	5 – 9	14	
Лимфоциты до терапии ($10^9/л$)	AA	1	1 – 3	71	0,181
	AG	1	1 – 2	13	
Лимфоциты после терапии ($10^9/л$)	AA	2	1 – 3	70	0,053
	AG	1	1 – 2	13	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AA	97	17 – 162	25	0,230
	AG	42	9 – 77	6	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AA	111	48 – 550	25	0,080
	AG	24	19 – 28	6	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AA	426	216 – 746	47	0,026*
	AG	190	172 – 230	9	

Продолжение таблицы 25

Показатели	Категории	AOX1 (rs55754655)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AA	618	346 – 1014	41	0,058
	AG	290	178 – 501	8	
D-димер до терапии (нг/мл)	AA	618	346 – 1023	41	0,058
	AG	290	178 – 501	8	
D-димер после терапии (нг/мл)	AA	879	684 – 2994	27	0,915
	AG	910	678 – 1778	7	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Не было выявлено отличий в структуре коморбидности, сопутствующей терапии и другими лабораторными параметрами между носителями генотипа AA и AG (Приложение В. Таблица В.9-12).

3.3.4 Ассоциации *CYP1A2*F1* (rs762551) с безопасностью терапии фавипиравиром

Генотип ТТ выявлен у 46 (53,5%) участников исследования, генотип ТG – у 35 (40,7%) пациентов, а генотип GG – у 5 (5,8%). Не выявлено статистически значимых отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно равновесию Харди-Вайнберга (p=0.621).

Не было выявлено достоверных различий в исследуемых параметрах между носителями генотипов AA и AC+CC гена *CYP1A2*F1* (Приложение В. Таблица В.13-17). При сравнении генотипов CC и AC+AA, было выявлено, что носители аллеля А в гомо- и гетерозиготном положениях чаще получали терапию глюкокортикостероидами (таблица 26). Не было выявлено ассоциаций данных генотипов с риском увеличения печеночных ферментов, брадикардии, другой лекарственной терапией и сопутствующими заболеваниями пациентов (Приложение В. Таблица В.18-21).

Таблица 26 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от *CYP1A2*F1* (rs762551) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)		p
		CC	AC+AA	
Применение ГКС	да	1 (20,0)	58 (71,6)	0,032*
	нет	4 (80,0)	23 (28,4)	
Ингаляционные ГКС	да	1 (20,0)	30 (37,0)	0,650
	нет	4 (80,0)	51 (63,0)	
Ингибиторы янус киназ	да	3 (60,0)	40 (49,4)	1,000
	нет	2 (40,0)	41 (50,6)	
Биологическая терапия	да	1 (20,0)	54 (66,7)	0,055
	нет	4 (80,0)	27 (33,3)	
Повторное введение	да	0 (0,0)	5 (6,2)	1,000
	нет	5 (100,0)	76 (93,8)	
Антикоагулянты	да	5 (100,0)	80 (98,8)	1,000
	нет	0 (0,0)	1 (1,2)	
Антибактериальная терапия	да	3 (60,0)	39 (48,1)	0,673
	нет	2 (40,0)	42 (51,9)	
Статинотерапия	да	2 (40,0)	25 (30,9)	0,647
	нет	3 (60,0)	56 (69,1)	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

Таким образом, не было выявлено клинически значимых ассоциаций носительства полиморфных вариантов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) с безопасностью терапии фавипиравиром. Результаты этой части исследования были опубликованы в научной статье «Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19» в рецензируемом издании «Антибиотики и Химиотерапия» в 2023 году [18].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описывается несколько основных механизмов, объясняющих печеночное повреждение ассоциированного с COVID-19: 1) прямое цитотоксическое действие из-за репликации вируса в печени; 2) системное воспаление, цитокиновый шторм и гипоксия, особенно у пациентов в критическом состоянии; 3) токсическое действие лекарств [84].

Для проникновения в клетку человека SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ2). SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 через рецептор-связывающий домен шиповидного (spike-s) белка. Рецептор АПФ2 подвергается конформационным изменениям, что в итоге приводит к слиянию вируса и клеточной мембраны клетки-хозяина [31]. Иммуногистохимические исследования тканей человека показали высокую экспрессию белка рецептора ACE2 в сосудистом эндотелии мелких и крупных артерий и вен. В легких ACE2 высоко экспрессируется в альвеолярных клетках 2 типа. Экспрессия ACE2 в печени неравномерна. Он более высоко экспрессируется в холангиоцитах (59,7%), чем в гепатоцитах (2,6%). Уровень экспрессии ACE2 в холангиоцитах был аналогичен таковому в альвеолярных клетках легких 2-го типа, что указывает на то, что печень может быть потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 [121]. Учитывая низкое количество рецепторов АПФ2 на поверхности гепатоцитов, повреждение печени при COVID-19, вероятнее всего, является непрямым [42, 61]. Гепатоцеллюлярный, а не холестатический характер повреждения печени также подтверждается данными о том, что у большинства пациентов повышаются уровни АСТ и АЛТ, а уровни щелочной фосфатазы остаются в норме [23, 86]. При этом уровни трансаминаз обычно повышены минимально (в 1-2 раза выше нормы) [23].

Сложности в дифференциации гепатотоксичности, вызванной лекарственными средствами, от повреждений печени, связанных с COVID-19, представляют собой серьезную проблему в клинической практике и исследованиях. Такая неоднозначность усложняет задачу установления прямой

причинно-следственной связи между применением ремдесивира и возникновением поражения печени [69]. На клеточном уровне ремдесивир может быть напрямую токсичным для гепатоцитов человека, хотя точный механизм неизвестен [55]. Также ремдесивир может влиять на митохондрии в гепатоцитах, что приводит к окислительному стрессу и повреждению клеток [25]. Кроме того, усиление выработки провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 в сочетании с фармакологическими эффектами ремдесивира может усугублять воспаление печени, тем самым усиливая гепатотоксичность [77].

В нашем исследовании мы дополнительно оценивали влияние негенетических факторов (сопутствующая терапия, коморбидность, маркеры воспаления) на риск развития гепатотоксичности. Также эти факторы сравнивались между носителями изучаемых генотипов, чтобы учесть их влияние на риск развития нежелательных явлений.

Будучи сложноэфирным пролекарством, ремдесивир главным образом гидролизруется карбоксилэстеразой-1. Кроме того, ремдесивир является мощным ингибитором карбоксилэстеразы-2 [79, 118]. CYP3A также играет роль в метаболизме ремдесивира [24]. С начала пандемии предлагалось исследовать фармакогенетические маркеры для персонализации терапии COVID-19 [95, 97].

Карбоксилэстераза 1 (CES1) является основной гидролазой у человека, на нее приходится 80–95% общей гидролитической активности печени. Карбоксилэстераза 2 (CES2) также участвующая в метаболизме лекарств, отвечает за остаточные 5–20% гидролитической активности печени [34].

Субсемейство CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43) располагаются на 7-й хромосоме и участвуют в метаболизме большого количества ксенобиотиков. CYP3A5 и CYP3A4 на 85% гомологичны и имеют схожую аффинность субстратов. Хотя некоторые препараты, такие как такролимус и мидазолам, имеют большую аффинность к CYP3A5 [137]. Наиболее распространённый среди вариантов CYP3A5 — аллель CYP3A5*3 — характеризуется изменением в 3 интроне, которое ведёт к аберрации сплайсинга и нарушению синтеза фермента [137]. Также рекомендации CPIC (Clinical

Pharmacogenetics Implementation Consortium) содержат инструкцию по подбору стартовой дозы такролимуса в зависимости от носительства аллельных вариантов *CYP3A5* [36].

*CYP3A4**22 характеризуется заменой С>Т в 6 интроне (rs35599367), что приводит к значительному снижению экспрессии м-РНК с *CYP3A4* [137]. Полиморфизмы данного гена ассоциировались со снижением клиренса такролимуса и циклоспорина А у пациентов с трансплантированной почкой [62, 133] В другом исследовании среди пациентов, получавших статинотерапию, носительство *CYP3A4**1/*22 ассоциировалось с меньшей дозой препарата [47].

В настоящее время нет клинических данных о влиянии вариантов *CES1* на эффективность и безопасность терапии ремдесивиром [17], но отмечается возможность межлекарственных взаимодействий, опосредованных ингибированием *CES1* [54]. In vitro модель предсказывала, что у носителей полиморфизма G143E *CES1* может наблюдаться значительное снижение внутреннего клиренса ремдесивира по сравнению с неносителями. Общий клиренс ремдесивира снижается до 22%, а площадь под кривой увеличивается в 4,6 раза по сравнению с неносителями [139]. Этот же вариант гена ассоциировался с повышением концентрации клопидогрела у пациентов с ИБС [132].

Единственным опубликованным исследованием ассоциации фармакогенетических факторов и безопасность терапии ремдесивиром был ретроспективный анализ 1697 пациентов с COVID-19. Выявлено, что в одной из этнических подгрупп, которые были промежуточными/медленными метаболизаторами *CYP2C19* пиковые значения АЛТ были выше на 9% по сравнению с нормальными/быстрыми/сверхбыстрыми метаболизаторами по данному гену. Не было выявлено ассоциаций с другими фармакогенетическими маркерами [94]. Мы не исследовали данный ген, т.к. на момент исследования не было доступных данных о влиянии *CYP2C19* на метаболизм ремдесивира.

Наше исследование было первой попыткой оценить клиническое влияние носительства полиморфизмов *CES1*, *CES2* и *CYP3A* на безопасность терапии ремдесивиром.

В контролируемых исследованиях повышения печеночных трансаминаз в группе ремдесивира была сопоставима с частотой в контрольной группе. Более того, в ряде исследований показано снижение частоты элевации АЛТ в группе ремдесивира [106, 63, 105]. На основании этого, FakhriRavar and Malakouti предполагают, что противовирусная активность ремдесивира может снижать вероятность печеночного повреждения, связанное с COVID-19 [69]. В нашем исследовании носительства полиморфных вариантов *CES 1* (rs2244614, rs8192950, rs8192935) и *CYP3A5*3* (rs776746) было ассоциировано с кратным повышением печеночных ферментов. Можно предположить, что носительство этих генотипов снижает образование активного метаболита ремдесивира и уменьшает его противовирусную активность.

Сопутствующая терапия такими препаратами как статины и тоцилизумаб, также может вызывать транзиторную элевацию печеночных ферментов [64, 122]. В тоже время было показано, что использование ГКС совместно с ремдесивиром может снижать частоту повышения ферментов печени [50]. В нашем исследовании мы дополнительно сравнили частоту назначений различных препаратов между разными генотипами и не нашли значимых различий. Однако, при оценке влияния сопутствующей терапии на риск гепатотоксичности, было выявлено, что назначение препаратов из групп ингибиторов янус-киназ и блокаторов рецептора интерлейкина-6 ассоциированы с кратным повышением печеночных ферментов у пациентов с COVID-19.

Данные о влиянии фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность терапии фавипиравиром в настоящий момент отсутствуют [17]. Известно лишь, что он метаболизируется альдегид оксидазой и ксантиноксидазой [60]. Гены, кодирующие данные ферменты могли влиять на влияли на клинический эффект препаратов-субстратов: на исходы при терапии азатиоприном [92] и на дозу аллопуринола при лечении подагры [29].

Примечательно, что совместный прием фавипиравира с ингибиторами альдегидоксидазы может увеличить риск нежелательных реакций [108], что может указывать на важную роль этого фермента в метаболизме препарата. Также во время клинических исследований фавипиравира в США у американских пациентов наблюдалась на 50% более низкая концентрация препарата в плазме по сравнению с японскими пациентами [59]. Это может быть обусловлено генетической разнородностью населения этих стран. Приведенные данные позволяют предположить потенциальное влияние полиморфизмов гена альдегидоксидазы на фармакологические параметры фавипиравира. Однако, в нашем исследовании не было найдено ассоциаций вариантов генов *AOX1* с гепатотоксичностью фавипиравира у пациентов с COVID-19. Выявлены лишь статистически значимые отличия в дельтах АСТ, выраженные в абсолютных и процентных значениях между носителями генотипов GG и AG+AA *AOX1* (rs10931910). Однако, эти отличия вряд ли можно считать клинически значимыми. Не было выявлено ассоциаций изученных генетических вариантов с кратным повышением печеночных ферментов при терапии фавипиравиром.

Построенная модель прогнозирования гепатотоксичности ремдесивира в зависимости от генетических и негенетических факторов. В результате построения бинарной логистической регрессии было выявлено, что носительство генотипа GG по полиморфизму rs8192935 гена *CES1* и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5**3 являются предикторами увеличения АСТ в 3 раза выше нормы. Пациентам с COVID-19 перед началом противовирусной терапии может быть предложено фармакогенетическое тестирование на носительство данных полиморфизмов. При обнаружении данных полиморфизмов рекомендуется использовать отличный от ремдесивира противовирусный препарат (молнупирпвир, нирматрелвир+ритонавир) для уменьшения вероятности гепатотоксичности.

ВЫВОДЫ

1. По данным компьютерного моделирования в программе PASS, наиболее вероятным изоферментом, метаболизирующим ремдесивир, является CYP3A4 (P_a – 0,363; P_i – 0,259). Фавипиравир наиболее вероятно метаболизируется CYP1A2 (P_a – 0,447; P_i – 0,247).

2. У пациентов с COVID-19, принимавших ремдесивир в качестве этиотропной терапии, увеличение АСТ в 3 раза выше уровня нормы ассоциировалось с носительством генотипа AA по полиморфизму rs2244614 ($p=0,042$; ОШ 5,427; 95% ДИ: 1,010 – 29,148), генотипа GG по полиморфизму rs8192950 ($p=0,012$; ОШ 10,957; 95% ДИ: 1,280 – 93,808) и генотипа GG по полиморфизму rs8192935 ($p=0,017$; ОШ в 9,918; 95% ДИ: 1,159 – 84,852) гена *CES1*.

3. У пациентов с COVID-19, принимавших ремдесивир в качестве этиотропной терапии, носительство генотипа GA по полиморфизму *CYP3A5**3 (rs776746) ассоциировано с увеличением АЛТ в 2 раза выше уровня нормы ($p=0,042$; ОШ 2,656; 95% ДИ: 1,011 – 6,980), АЛТ в 3 раза выше уровня нормы ($p=0,018$; ОШ 4,0; 95% ДИ: 1,182 – 13,540), АСТ в 2 раза выше уровня нормы ($p<0,001$, ОШ 6,545; 95% ДИ: 2,284 – 18,758), АСТ в 3 раза выше уровня нормы ($p=0,009$; ОШ 9,5; 95% ДИ: 1,946 – 46,389) по сравнению с носительством генотипа AA.

4. Не было обнаружено значимых ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) с риском развития нежелательных реакций при терапии фавипиравиром, что ставит под сомнение их значимость как предикторов безопасности этиотропной фармакотерапии COVID-19.

5. Независимым предикторами увеличения АСТ в 3 раза выше уровня нормы при терапии ремдесивиром было носительство генотипа GG по полиморфизму rs8192935 гена *CES1* ($p=0,020$; ОШ 14,938; ДИ 1,530 – 145,911) и генотипа GA полиморфизма *CYP3A5**3 ($p=0,003$; ОШ 14,632; ДИ 2,507 – 85,370).

Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 53,1%, соответственно (PPV 68,1; NPV 100,0).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с COVID-19 перед началом противовирусной терапии может быть рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования по полиморфизмам *CES1* (rs8192935) и *CYP3A5**3 (rs776746), что может позволить снизить риск развития гепатотоксичности, путем выделения группы пациентов, которым не рекомендуется назначение ремдесивира.

Не рекомендуется использование фармакогенетического тестирования по полиморфизмам *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) для прогнозирования развития нежелательных реакций при терапии фавипиравиром.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 -
коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 - короновирусная инфекция 2019

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК - Рибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

ЧСС - Частота сердечных сокращений

Me [Q1; Q3] – медиана [первый и третий квартили]

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

АПФ2 - ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

АСТТ-1 - Adaptive Covid-19 Treatment Trial - адаптивное исследование лечения
короновирусной инфекции

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

БА – бронхиальная астма

ХБП – хроническая болезнь почек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безопасность ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы COVID-19 по данным спонтанных сообщений / А.В. Матвеев, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2022. – № 6. – С. 11.
2. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы / А.В. Крюков, А.С. Жирякова, Ю.В. Шевчук [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 326-344.
3. Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ / Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, П.О. Бочков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 699-705.
4. Влияние носительства полиморфных вариантов CYP3A5* 3 и CYP3A4* 22 на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19 / И.И. Темирбулатов, А.В. Крюков, К.Б. Мирзаев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 7-8. – С. 45-50.
5. Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора P2Y₁₂ рецепторов клопидогрела / К.Б. Мирзаев, Д.В. Осипова, Е.Ю. Китаева // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 96-100.
6. Вступительное слово Генерального директора на пресс брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. // Всемирная Организация Здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. – Текст : электронный.
7. Зырянов, С.К. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора / С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина, А.С. Казаков // Общественное здоровье. – 2022. – Т. 2, №. 3. – С. 25-34.
8. Зырянов, С.К. Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19 / Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А. //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2023. - Т. 25, № 4. - С. 350-357.

9. Колбин, А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 / А.С. Колбин // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, №. 2. – С. 277-286.

10. Лазарева, Н.Б. Актуальные вопросы межлекарственного взаимодействия лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва, А.Ю. Рязанова // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 96-103.

11. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир / С.А. Мишинова, Г.И. Сыраева, А.С. Колбин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 26-33.

12. Оценка ассоциации полиморфизмов CES1 (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 / И.И. Темирбулатов, А.В. Крюков, К.Б. Мирзаев [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 23. – С. 304-309.

13. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023) / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2023. – 250 с.

14. Регистрация лекарственного препарата «Ремдесивир» // Государственный реестр лекарственных средств. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f28c3aa2-bbea-4a18-8787-fd06d636494c. – Текст : электронный.

15. Регистрация лекарственного препарата «Фавипиравир» // Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%84%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageS>

ize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=2&token=9be736c2-20ff-4b43-9b03-754b8dd5b140. – Текст : электронный.

16. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, Ю.М. Гомон [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2020. – № 1. – С. 35-44.

17. Темирбулатов, И.И. Фармакогенетика противовирусных средств для лечения COVID-19: перспективы для клинической практики / И.И. Темирбулатов, А.В. Крюков, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 1. – С. 38-41.

18. Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 / И.И. Темирбулатов, А.В. Крюков, К.Б. Мирзаев [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 5-6. – С. 55-61.

19. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. Lou Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273.

20. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: a preliminary report / F. Falcão, E. Viegas, I. Carmo [et al.] // European Journal of Hospital Pharmacy. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 248-253.

21. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19 / Y. Doi, M. Hibino, R. Hase [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2020. – Vol. 64, № 12. – P. 18-20.

22. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics / S. Mulangu, L. E. Dodd, R. T. J. Davey [et al.] // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 381, № 24. – P. 2293-2303.

23. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network / M. A. Hundt, Y. Deng, M. M. Ciarleglio [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2020. – Vol. 72, № 4. – P. 1169-1176.

24. ADME and Pharmacokinetic Properties of Remdesivir: Its Drug Interaction Potential / S. Deb, A. A. Reeves, R. Hopefl, R. Bejusca // *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 14, № 7. – P. 655.
25. Akbari, H. COVID-19 induced liver injury from a new perspective: Mitochondria / H. Akbari, F. Taghizadeh-Hesary // *Mitochondrion*. – 2023. – Vol. 70. – P. 103-110.
26. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers / S. F. Lumley, D. O'Donnell, N. E. Stoesser [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 6. – P. 533-540.
27. Association between CES1 rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis / H. Li, Z. Zhang, H. Weng [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article 959916.
28. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test with Risk of Future Infection / R. A. Harvey, J. A. Rassen, C. A. Kabelac [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2021. – Vol. 181, № 5. – P. 672-679.
29. Beedham, C. Aldehyde oxidase; new approaches to old problems / C. Beedham // *Xenobiotica*. – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 34-50.
30. Biomarkers and outcomes in hospitalised patients with COVID-19: a prospective registry / R. S. Khedar, R. Gupta, K. Sharma [et al.] // *BMJ open*. – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. e067430.
31. Borczuk, A. C. The pathogenesis of coronavirus-19 disease / A. C. Borczuk, R. K. Yantiss // *Journal of Biomedical Science*. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 1-15.
32. Carboxylesterase 1 as a Determinant of Clopidogrel Metabolism and Activation / H.-J. Zhu, X. Wang, B. E. Gawronski [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2013. – Vol. 344, № 3. – P. 665-672.
33. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition / H. Takahashi, Y. Iwasaki, T. Watanabe [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 100. – P. 283-285.

34. CES1 genetic variation affects the activation of angiotensin-converting enzyme inhibitors / X. Wang, G. Wang, J. Shi [et al.] // The pharmacogenomics journal. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 220-230.
35. Clinical course and management of COVID-19 in the era of widespread population immunity / E. A. Meyerowitz, J. Scott, A. Richterman [et al.] // Nature reviews. Microbiology. – 2024. – Vol. 22, № 2. – P. 75-88.
36. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing / K. A. Birdwell, B. Decker, J. M. Barbarino // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2015. – Vol. 98, № 1. – P. 19-24.
37. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / J. K. Hicks, J. R. Bishop, K. Sangkuhl [et al.] // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2015. – Vol. 98, № 2. – P. 127-134.
38. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update / J. K. Hicks, K. Sangkuhl, J. J. Swen [et al.] // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2017. – Vol. 102, № 1. – P. 37-44.
39. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status / S. Antinori, M. V. Cossu, A. L. Ridolfo [et al.] // Pharmacological research. – 2020. – Vol. 158. – P. 104899.
40. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 / J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2327-2336.
41. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019 / R. M. Burwick, S. Yawetz, K. E. Stephenson [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2021. – Vol. 73, № 11. – P. e3996-e4004.

42. COVID-19 and the liver / D. Jothimani, R. Venugopal, M. F. Abedin [et al.] // Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1231-1240.
43. COVID-19 Dashboard by WHO // WHO. – URL: <https://covid19.who.int/>. – Текст : электронный.
44. COVID-19 pandemic: A review of the global lockdown and its far-reaching effects. Vol. 104 / H. Onyeaka, C. K. Anumudu, Z. T. Al-Sharify [et al.] // Sci Prog. – 2021. – Vol. 104(2). – Article 368504.
45. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far / M. Khan, S. F. Adil, H. Z. Alkhathlan [et al.] // Molecules, 2021. – Vol. 26(1). – P. 39.
46. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z. L. Shi // Nat Rev Microbiol. – 2019. – Vol. 17(3). – P. 181-192.
47. CYP3A4/5 combined genotype analysis for predicting statin dose requirement for optimal lipid control / J. P. Kitzmiller, D. M. Sullivan, M. A. Phelps [et al.] // Drug Metabolism and Drug Interactions. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 59-63.
48. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender / J. Shi, X. Wang, J. H. Nguyen [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 2016. – Vol. 119. – P. 76-84.
49. Deb, S. Simulation of remdesivir disposition and its drug interactions / S. Deb, A. A. Reeves // Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Vol. 24. – P. 277-291.
50. Dexamethasone mitigates remdesivir-induced liver toxicity in human primary hepatocytes and COVID-19 patients / K. Liu, S. Stern, E. L. Heil [et al.] // Hepatology communications. – 2023. – Vol. 7, № 3. – P. e0034.
51. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections / G. Rijkers, J.-L. Murk, B. Wintermans [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2020. – Vol. 222, № 8. – P. 1265-1269.
52. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and

Emerging Viruses / D. Siegel, H. C. Hui, E. Doerffler [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60, № 5. – P. 1648-1661.

53. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease / F. Mentré, A. M. Taburet, J. Guedj [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 150-151.

54. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview / H. Rezaee, F. Pourkarim, S. Pourtaghi-Anvarian [et al.] // Pharmacology research & perspectives. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. e00705.

55. Drug-induced Liver Injury in a Patient with Coronavirus Disease 2019: Potential Interaction of Remdesivir With P-Glycoprotein Inhibitors / E. Leegwater, A. Strik, E. B. Wilms [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2021. – Vol. 72, № 7. – P. 1256-1258.

56. Du, Y. X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection / Y. X. Du, X. P. Chen // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2020. – Vol. 108, № 2. – P. 242-247.

57. Dutta, N. K. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: a Target for Vaccine Development / N. K. Dutta, K. Mazumdar, J. T. Gordy // J Virol. – 2020. – Vol. 94(13). – P. e00647-20.

58. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection / K. H. D. Crawford, A. S. Dingens, R. Eguia [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2021. – Vol. 223, № 2. – P. 197-205.

59. Ebola Virus Infection: a review on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials / V. Madelain, T. H. T. Nguyen, A. Olivo [et al.] // Clinical Pharmacokinetics. – 2016. – Vol. 55, № 8. – P. 907.

60. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials / V. Madelain, T. H. T. Nguyen, A. Olivo [et al.] // Clinical pharmacokinetics. – 2016. – Vol. 55, № 8. – P. 907-923.

61. Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know? / P. Sharma, A. Kumar, S. Anikhindi [et al.] // Journal of clinical and experimental hepatology. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 484-493.

62. Effect of CYP3A4*22, CYP3A5*3, and CYP3A combined genotypes on cyclosporine, everolimus, and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplantation / D. J. A. R. Moes, J. J. Swen, J. Den Hartigh [et al.] // CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. e100.

63. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial / C. D. Spinner, R. L. Gottlieb, G. J. Criner [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 11. – P. 1048-1057.

64. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial / C. Salvarani, G. Dolci, M. Massari [et al.] // JAMA internal medicine. – 2021. – Vol. 181, № 1. – P. 24-31.

65. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials / A. Amstutz, B. Speich, F. Mentré [et al.] // The Lancet. Respiratory medicine. – 2023. – Vol. 11, № 5. – P. 453-464.

66. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis / H. K. Elsayah, M. A. Elsokary, M. S. Abdallah, A. H. ElShafie // Reviews in medical virology. – 2021. – Vol. 31, № 4. – P. e2187.

67. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis / R. M. Barber, R. J. D. Sorensen, D. M. Pigott [et al.] // Lancet (London, England). – 2022. – Vol. 399, № 10344. – P. 2351-2380.

68. Evaluation of various blood biomarkers associated with the outcomes of patients with COVID-19 treated in intensive care units / S. Genc, A. Taghizadehghalehjoughi, M. E. Naldan [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2024. – Vol. 27, № 2. – P. 82.

69. FakhriRavari, A. Remdesivir and the Liver: A Concise Narrative Review of Remdesivir-Associated Hepatotoxicity in Patients Hospitalized Due to COVID-19 / A. FakhriRavari, M. Malakouti // *Pharmacoepidemiology*. – 2024. – Vol. 3(1). – P. 69-81.
70. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity / S. J. F. Kaptein, S. Jacobs, L. Langendries [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117, № 43. – P. 26955-26965.
71. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Manabe, D. Kambayashi, H. Akatsu, K. Kudo // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 489.
72. Favipiravir in early symptomatic COVID-19, a randomised placebo-controlled trial / J. H. McMahon, J. S. Y. Lau, A. Coldham [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 54. – P. 101703.
73. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial of early intervention versus standard care / P. L. Shah, C. M. Orton, B. Grinsztejn [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2023. – Vol. 11, № 5. – P. 415-424.
74. FDA Approval of Remdesivir – A Step in the Right Direction / D. Rubin, K. Chan-Tack, J. Farley, A. Sherwat // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 27. – P. 2598-2600.
75. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19 / L. B. Rodda, J. Netland, L. Shehata [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, № 1. – P. 169-183.
76. Furuta, Y. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase / Y. Furuta, T. Komeno, T. Nakamura // *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*. – 2017. – Vol. 93, № 7. – P. 449-463.
77. Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with COVID-19 illness / A. Aleem, G. Mahadevaiah, N. Shariff, J. P. Kothadia // *Taylor & Francis*. – 2021. – Vol. 34(4). – P. 473-477.

78. Hepatobiliary Adverse Drug Reactions Associated with Remdesivir: The WHO International Pharmacovigilance Study / M. S. Kim, S. Y. Jung, S. W. Lee [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2021. – Vol. 19, № 9. – P. 1970-1972.
79. Human carboxylesterases: a comprehensive review / D. Wang, L. Zou, Q. Jin [et al.] // *Acta pharmaceutica Sinica. B*. – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 699-712.
80. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection / J. M. Dan, J. Mateus, Y. Kato [et al.] // *Science (New York, N.Y.)*. – 2021. – Vol. 371. – № 6529.
81. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System / J. Sun, X. Deng, X. Chen [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2020. – Vol. 108, № 4. – P. 791-797.
82. Incidence of Suspected Serious Adverse Drug Reactions in Corona Virus Disease-19 Patients Detected by a Pharmacovigilance Program by Laboratory Signals in a Tertiary Hospital in Spain: Cautionary Data / E. Ramírez, M. Urroz, A. Rodríguez [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 602841.
83. Influence of Cytochrome P450 (CYP) 3A4*1G Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus, Probability of Acute Cellular Rejection, and mRNA Expression Level of CYP3A5 Rather than CYP3A4 in Living-Donor Liver Transplant Patients / M. Uesugi, M. Hosokawa, H. Shinke [et al.] // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2013. – Vol. 36, № 11. – P. 1814-1821.
84. Li J. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease / J. Li, J.-G. Fan // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 13-17.
85. Liver and kidney function in patients with Covid-19 treated with remdesivir / S. A. van Laar, M. G. J. de Boer, K. B. Gombert-Handoko [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 2021. – Vol. 87, № 11. – P. 4450-4454.

86. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19 / P. P. Bloom, E. A. Meyerowitz, Z. Reinus [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 890-900.

87. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity / K. L. Lynch, J. D. Whitman, N. P. Lacanienta [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 72, № 2. – P. 301-308.

88. Metabolism site prediction based on xenobiotic structural formulas and PASS prediction algorithm / A. V Rudik, A. V Dmitriev, A. A. Lagunin [et al.] // *Journal of chemical information and modeling*. – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 498-507.

89. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review / S. P. Singh, M. Pritam, B. Pandey, T. P. Yadav // *J Med Virol*, 2021. – Vol. 93(1). – P. 275-299.

90. Montastruc, F. Hepatic Disorders with the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019 / F. Montastruc, S. Thuriot, G. Durrieu // *Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2020. – Vol. 18, № 12. – P. 2835-2836.

91. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection / Z. Wang, F. Muecksch, D. Schaefer-Babajew [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 595, № 7867. – P. 426-431.

92. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease / M. A. Smith, A. M. Marinaki, M. Arenas [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 375-384.

93. Pashaei, Y. Analytical methods for the determination of remdesivir as a promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic / Y. Pashaei // *Drug discoveries & therapeutics*. – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 273-281.

94. Pharmacogenetic variants and risk of remdesivir-associated liver enzyme elevations in Million Veteran Program participants hospitalized with COVID-19 / S. Tuteja, Z. Yu, O. Wilson [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2022. – Vol. 15, № 8. – P. 1880-1886.

95. Pharmacogenetics and Precision Medicine Approaches for the Improvement of COVID-19 Therapies / M. Biswas, N. Sawajan, T. Rungrotmongkol [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 326.
96. Pharmacogenomics / D. M. Roden, H. L. McLeod, M. V Relling [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2019. – Vol. 394, № 10197. – P. 521-532.
97. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies / T. Takahashi, J. A. Luzum, M. R. Nicol, P. A. Jacobson // *Nature Research*. – 2020. – Vol. 5. – P. 35.
98. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor / R. Humeniuk, A. Mathias, B. J. Kirby [et al.] // *Clinical pharmacokinetics*. – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. 569-583.
99. Pharmacokinetics of remdesivir and GS-441524 in two critically ill patients who recovered from COVID-19 / M. Tempestilli, P. Caputi, V. Avataneo [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2020. – Vol. 75, № 10. – P. 2977-2980.
100. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis / A. Shannon, B. Selisko, N.-T.-T. Le [et al.] // *Nature communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 4682.
101. Rehman, S. U. COVID-19 challenges and its therapeutics / S. U. Rehman, S. U. Rehman, H. H. Yoo // *Biomed Pharmacother*. – 2021. – Vol. 142. – Article 112015.
102. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal from Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database / A. O. Gérard, A. Laurain, A. Fresse [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 109, № 4. – P. 1021-1024.
103. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang [et al.] // *Cell Res*. – 2020. – Vol. 30(3). – P. 269-271.
104. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 / J. D. Goldman, D. C. B. Lye, D. S. Hui [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1827-1837.

105. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report / J.H. Beigel, K. M. Tomashek, L.E. Dodd [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1813-1826.
106. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10236. – P. 1569-1578.
107. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19 / R. T. Eastman, J. S. Roth, K. R. Brimacombe [et al.] // ACS central science. – 2020. – Vol. 6, № 5. – P. 672-683.
108. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 / S. Joshi, J. Parkar, A. Ansari [et al.] // Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. – 2021. – Vol. 102. – P. 501-508.
109. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects / R. Humeniuk, A. Mathias, H. Cao [et al.] // Clinical and translational science. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 896-906.
110. Sarkar, M. Structural insight into the role of novel SARS-CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies / M. Sarkar, S. Saha // PloS one. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0237300.
111. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280.
112. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans / J. S. Turner, W. Kim, E. Kalaidina [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 595, № 7867. – P. 421-425.
113. SARS-CoV-2: Repurposed Drugs and Novel Therapeutic Approaches- Insights into Chemical Structure-Biological Activity and Toxicological Screening / C. A. Dehelean, V. Lazureanu, D. Coricovac [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 7. – P. 1-41.

114. Satarker S. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 / S. Satarker, M. Nampoothiri // Archives of medical research. – 2020. – Vol. 51, № 6. – P. 482-491.

115. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns / A. Touafchia, H. Bagheri, D. Carrié [et al.] // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 791.e5-8.

116. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020 / F. P. Havers, C. Reed, T. Lim [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Vol. 180, № 12. – P. 1776-1786.

117. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study / S. Stringhini, A. Wisniak, G. Piumatti [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10247. – P. 313-319.

118. Shen, Y. Remdesivir potently inhibits carboxylesterase-2 through covalent modifications: signifying strong drug-drug interactions / Y. Shen, W. Eades, B. Yan // Fundamental & clinical pharmacology. – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. 432-434.

119. Shiraki, K. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections / K. Shiraki, T. Daikoku // Pharmacology & therapeutics. – 2020. – Vol. 209. – P. 107512.

120. Singh Tomar, P. P. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine / P. P. Singh Tomar, I. T. Arkin // Biochemical and biophysical research communications. – 2020. – Vol. 530, № 1. – P. 10-14.

121. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang [et al.] // Biorxiv. – 2020. – Vol. 2020. – Article 931766.

122. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review / L. D. Averbukh, A. Turshudzhyan, D. C. Wu, G. Y. Wu // Journal of clinical and translational hepatology. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 543-552.

123. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19 / Y. Huang, C. Yang, X. Xu [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2020. – Vol. 41, № 9. – P. 1141-1149.
124. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 / J. Shang, G. Ye, K. Shi [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 581, № 7807. – P. 221-224.
125. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y.-J. Park, M. A. Tortorici [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 281-292.e6.
126. Sun, D. Remdesivir for Treatment of COVID-19: Combination of Pulmonary and IV Administration May Offer Additional Benefit / D. Sun // *The AAPS Journal*. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 77.
127. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals / A. Grifoni, D. Weiskopf, S. I. Ramirez [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 7. – P. 1489-1501.e15.
128. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study / K. K.-W. To, O. T.-Y. Tsang, W.-S. Leung [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2020. – Vol. 2, № 5. – P. 565-574.
129. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update / L. B. Ramsey, S. G. Johnson, K. E. Caudle [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol. 96(4). – P. 423-428.
130. The development of COVID-19 treatment / Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1125246.
131. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / S. Hassanipour, M. Arab-Zozani, B. Amani [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 11022.
132. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response / J. P.

Lewis, R. B. Horenstein, K. Ryan [et al.] // Pharmacogenetics and genomics. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 1-8.

133. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients / I. Lunde, S. Bremer, K. Midtvedt [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2014. – Vol. 70, № 6. – P. 685-693.

134. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.] // Nature Publishing Group. 2020. – Vol. 5. – P. 536-544.

135. Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug / E. Mishima, N. Anzai, M. Miyazaki, T. Abe // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 251, № 2. – P. 87-90.

136. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 581, № 7809. – P. 465-469.

137. Werk, A. N. Functional gene variants of CYP3A4 / A. N. Werk, I. Cascorbi // Clin Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 96(3). – P. 340-348.

138. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2 / S. H. Hodgson, K. Mansatta, G. Mallett [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2021. – Vol. 21(2). – P. e26-e35.

139. Zhang, Q. In vitro evaluation of the impact of Covid-19 therapeutic agents on the hydrolysis of the antiviral prodrug remdesivir / Q. Zhang, P. W. Melchert, J. S. Markowitz // Chemico-biological interactions. – 2022. – Vol. 365. – P. 110097.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Ремдесивир

CES1 rs2244614

Таблица А.1 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	GA+AA	55	29 – 127	81	0,991
	AA	49	24 – 266	36	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	GA+AA	106	53 – 381	67	0,905
	AA	118	49 – 350	32	
Ферритин до терапии (мг/моль)	GA+AA	616	364 – 761	89	0,834
	AA	614	389 – 758	45	
Ферритин после терапии (мг/моль)	GA+AA	712	437 – 1079	87	0,748
	AA	714	468 – 1107	42	
D-димер до терапии (нг/мл)	GA+AA	1234	709 – 1831	85	0,515
	AA	1140	568 – 1594	38	
D-димер после терапии (нг/мл)	GA+AA	1487	820 – 2632	72	0,653
	AA	1685	936 – 3481	34	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	GA+AA	96	77 – 114	91	0,704
	AA	97	80 – 110	46	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	GA+AA	90	71 – 108	89	0,555
	AA	92	81 – 101	46	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	GA+AA	6,90	6,00 – 8,00	85	0,124
	AA	7,40	6,40 – 9,00	41	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	GA+AA	6,20	4,90 – 8,10	70	0,473
	AA	6,10	4,50 – 8,50	37	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	GA+AA	6,60	4,70 – 9,30	89	0,369
	AA	6,90	5,00 – 10,45	46	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	GA+AA	8,95	6,03 – 12,20	90	0,619
	AA	8,65	6,12 – 12,57	46	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	GA+AA	1,00	0,70 – 1,32	88	0,988
	AA	0,95	0,70 – 1,40	42	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	GA+AA	1,10	0,69 – 1,52	88	0,928
	AA	1,10	0,65 – 1,60	43	

Таблица А.2 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)		p
		GA+AA	AA	
Глюкокортикостероиды	нет	75 (82,4)	33 (71,7)	0,148
	да	16 (17,6)	13 (28,3)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	15 (16,5)	6 (13,0)	0,598
	да	76 (83,5)	40 (87,0)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	13 (14,3)	4 (8,7)	0,349
	да	78 (85,7)	42 (91,3)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	64 (70,3)	32 (69,6)	0,926
	да	27 (29,7)	14 (30,4)	
Антикоагулянты	нет	1 (1,1)	0 (0,0)	1,000
	да	90 (98,9)	46 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	2 (2,2)	0 (0,0)	0,678
	лечебная	17 (18,7)	11 (23,9)	
	промежуточная	27 (29,7)	14 (30,4)	
	профилактическая	45 (49,5)	21 (45,7)	
Антибактериальная терапия	да	51 (56,0)	32 (69,6)	0,126
	нет	40 (44,0)	14 (30,4)	
Статинотерапия	да	27 (29,7)	13 (28,3)	0,864
	нет	64 (70,3)	33 (71,7)	

Таблица А.3 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (AA vs GA+GG)		p
		GA+AA	AA	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	76 (83,5)	38 (82,6)	0,893
	нет	15 (16,5)	8 (17,4)	
Диабет	да	31 (34,1)	18 (39,1)	0,559
	нет	60 (65,9)	28 (60,9)	
Ожирение	да	29 (31,9)	22 (47,8)	0,068
	нет	62 (68,1)	24 (52,2)	
ХОБЛ/БА	да	3 (3,3)	0 (0,0)	0,551
	нет	88 (96,7)	46 (100,0)	
ХБП	да	16 (17,6)	5 (10,9)	0,303
	нет	75 (82,4)	41 (89,1)	
Активный рак	да	10 (11,0)	7 (15,2)	0,478
	нет	81 (89,0)	39 (84,8)	

Таблица А.4 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	GA+AA	26	17 – 40	114	0,158
	GG	32	24 – 47	23	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	GA+AA	44	30 – 74	114	0,541
	GG	65	35 – 79	23	
Δ АЛТ абс.	GA+AA	14	4 – 29	114	0,872
	GG	18	2 – 30	23	
Δ АЛТ %	GA+AA	80	19 – 129	114	0,631
	GG	38	6 – 159	23	
АСТ до терапии (ЕД/л)	GA+AA	42	30 – 57	113	0,882
	GG	43	28 – 66	23	
АСТ после терапии (ЕД/л)	GA+AA	41	29 – 58	114	0,773
	GG	37	29 – 56	23	
Δ АСТ абс.	GA+AA	0	-18 – 10	113	0,910
	GG	-1	-13 – 10	23	
Δ АСТ %	GA+AA	0	-36 – 29	113	0,821
	GG	-4	-33 – 29	23	
ЧСС до терапии (уд/мин)	GA+AA	86	79 – 94	114	0,970
	GG	86	79 – 93	23	
ЧСС после терапии (уд/мин)	GA+AA	64	59 – 69	114	0,225
	GG	62	56 – 66	23	
Δ ЧСС абс.	GA+AA	23	16 – 30	114	0,493
	GG	23	18 – 33	23	
Δ ЧСС %	GA+AA	27	19 – 33	114	0,459
	GG	28	23 – 35	23	

Таблица А.5 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)		p
		GA+AA	GG	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	81 (71,1)	14 (60,9)	0,334
	да	33 (28,9)	9 (39,1)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	102 (89,5)	21 (91,3)	0,791
	да	12 (10,5)	2 (8,7)	

Продолжение таблицы А.5

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)		p
		GA+AA	GG	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	95 (83,3)	20 (87,0)	0,666
	да	19 (16,7)	3 (13,0)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	108 (94,7)	22 (95,7)	1,000
	да	6 (5,3)	1 (4,3)	
Брадикардия после терапии	нет	74 (64,9)	12 (52,2)	0,249
	да	40 (35,1)	11 (47,8)	

Таблица А.6 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	GA+AA	52	28 – 127	95	0,447
	GG	74	28 – 295	22	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	GA+AA	122	51 – 370	84	0,751
	GG	83	54 – 406	15	
Ферритин до терапии (мг/моль)	GA+AA	616	366 – 756	111	0,404
	GG	605	417 – 922	23	
Ферритин после терапии (мг/моль)	GA+AA	712	457 – 1083	107	0,898
	GG	680	450 – 1095	22	
D-димер до терапии (нг/мл)	GA+AA	1247	640 – 2267	101	0,187
	GG	1054	614 – 1494	22	
D-димер после терапии (нг/мл)	GA+AA	1640	864 – 3598	89	0,162
	GG	1056	811 – 1956	17	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	GA+AA	96	80 – 115	114	0,608
	GG	99	74 – 110	23	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	GA+AA	91	75 – 108	113	0,967
	GG	90	80 – 106	22	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	GA+AA	7,20	6,10 – 8,83	104	0,020*
	GG	6,50	6,03 – 7,07	22	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	GA+AA	6,20	4,80 – 8,50	89	0,629
	GG	5,90	4,90 – 7,32	18	
Лейкоциты до терапии (10^9/л)	GA+AA	6,40	4,90 – 9,22	112	0,194
	GG	7,30	5,30 – 10,25	23	
Лейкоциты (10^9/л)	GA+AA	8,60	6,00 – 12,20	113	0,450
	GG	9,90	7,40 – 12,60	23	
Лимфоциты до терапии (10^9/л)	GA+AA	1,00	0,70 – 1,40	109	0,553
	GG	1,10	0,80 – 1,20	21	
Лимфоциты после терапии (10^9/л)	GA+AA	1,10	0,70 – 1,60	109	0,730
	GG	1,20	0,62 – 1,80	22	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица А.7 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)		p
		GA+AA	GG	
Глюкокортикостероиды	нет	92 (80,7)	16 (69,6)	0,233
	да	22 (19,3)	7 (30,4)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	18 (15,8)	3 (13,0)	0,739
	да	96 (84,2)	20 (87,0)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	13 (11,4)	4 (17,4)	0,427
	да	101 (88,6)	19 (82,6)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	81 (71,1)	15 (65,2)	0,577
	да	33 (28,9)	8 (34,8)	
Антикоагулянты	нет	0 (0,0)	1 (4,3)	0,168
	да	114 (100,0)	22 (95,7)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (0,9)	1 (4,3)	0,358
	лечебная	25 (21,9)	3 (13,0)	
	промежуточная	32 (28,1)	9 (39,1)	
	профилактическая	56 (49,1)	10 (43,5)	
Антибактериальная терапия	да	70 (61,4)	13 (56,5)	0,662
	нет	44 (38,6)	10 (43,5)	
Статинотерапия	да	34 (29,8)	6 (26,1)	0,719
	нет	80 (70,2)	17 (73,9)	

Таблица А.8 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244614 (G>A) (GG vs GA+AA)		p
		GA+AA	GG	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	97 (85,1)	17 (73,9)	0,191
	нет	17 (14,9)	6 (26,1)	
Диабет	да	44 (38,6)	5 (21,7)	0,124
	нет	70 (61,4)	18 (78,3)	
Ожирение	да	41 (36,0)	10 (43,5)	0,497
	нет	73 (64,0)	13 (56,5)	
ХОБЛ/БА	да	1 (0,9)	2 (8,7)	0,073
	нет	113 (99,1)	21 (91,3)	
ХБП	да	18 (15,8)	3 (13,0)	0,739
	нет	96 (84,2)	20 (87,0)	
Активный рак	да	14 (12,3)	3 (13,0)	0,919
	нет	100 (87,7)	20 (87,0)	

CES1 (rs8192950)

Таблица А.9 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	TG+TT	55	30 – 127	75	0,955
	GG	49	23 – 229	42	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	TG+TT	125	56 – 398	61	0,396
	GG	114	34 – 327	38	
Ферритин до терапии (мг/моль)	TG+TT	641	378 – 762	83	0,634
	GG	609	358 – 758	51	
Ферритин после терапии (мг/моль)	TG+TT	712	475 – 1102	81	0,819
	GG	714	449 – 1070	48	
D-димер до терапии (нг/мл)	TG+TT	1218	697 – 1722	80	0,953
	GG	1234	602 – 1998	43	
D-димер после терапии (нг/мл)	TG+TT	1484	818 – 2516	67	0,521
	GG	1730	1060 – 3468	39	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	TG+TT	96	75 – 114	85	0,452
	GG	97	81 – 111	52	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	TG+TT	90	72 – 108	83	0,458
	GG	92	81 – 106	52	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	TG+TT	6,90	6,05 – 8,00	79	0,351
	GG	7,20	6,35 – 8,90	47	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	TG+TT	6,20	4,90 – 7,80	66	0,668
	GG	6,10	4,70 – 8,60	41	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	TG+TT	6,60	4,65 – 9,25	83	0,404
	GG	6,75	5,00 – 9,77	52	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	TG+TT	9,15	6,17 – 12,20	84	0,785
	GG	8,60	5,95 – 12,32	52	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	TG+TT	1,00	0,70 – 1,40	82	0,929
	GG	1,00	0,70 – 1,40	48	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	TG+TT	1,10	0,62 – 1,50	82	0,730
	GG	1,20	0,70 – 1,60	49	

Таблица А.10 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)		p
		TG+TT	GG	
Глюкокортикостероиды	нет	69 (81,2)	39 (75,0)	0,390
	да	16 (18,8)	13 (25,0)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	14 (16,5)	7 (13,5)	0,635
	да	71 (83,5)	45 (86,5)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	11 (12,9)	6 (11,5)	0,809
	да	74 (87,1)	46 (88,5)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	59 (69,4)	37 (71,2)	0,829
	да	26 (30,6)	15 (28,8)	
Антикоагулянты	нет	1 (1,2)	0 (0,0)	1,000
	да	84 (98,8)	52 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	2 (2,4)	0 (0,0)	0,659
	лечебная	16 (18,8)	12 (23,1)	
	промежуточная	25 (29,4)	16 (30,8)	
	профилактическая	42 (49,4)	24 (46,2)	
Антибактериальная терапия	да	49 (57,6)	34 (65,4)	0,368
	нет	36 (42,4)	18 (34,6)	
Статинотерапия	да	26 (30,6)	14 (26,9)	0,647
	нет	59 (69,4)	38 (73,1)	

Таблица А.11 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (GG vs TG+TT)		p
		TG+TT	GG	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	72 (84,7)	42 (80,8)	0,550
	нет	13 (15,3)	10 (19,2)	
Диабет	да	30 (35,3)	19 (36,5)	0,883
	нет	55 (64,7)	33 (63,5)	
Ожирение	да	27 (31,8)	24 (46,2)	0,091
	нет	58 (68,2)	28 (53,8)	
ХОБЛ/БА	да	3 (3,5)	0 (0,0)	0,288
	нет	82 (96,5)	52 (100,0)	
ХБП	да	15 (17,6)	6 (11,5)	0,335
	нет	70 (82,4)	46 (88,5)	
Активный рак	да	8 (9,4)	9 (17,3)	0,174
	нет	77 (90,6)	43 (82,7)	

Таблица А.12 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	TG+GG	26	17 – 40	115	0,153
	TT	32	24 – 47	22	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	TG+GG	45	30 – 74	115	0,662
	TT	57	34 – 80	22	
Δ АЛТ абс.	TG+GG	14	4 – 29	115	0,664
	TT	17	2 – 23	22	
Δ АЛТ %	TG+GG	81	19 – 129	115	0,451
	TT	38	5 – 149	22	
АСТ до терапии (ЕД/л)	TG+GG	42	30 – 57	114	0,972
	TT	42	26 – 67	22	
АСТ после терапии (ЕД/л)	TG+GG	41	30 – 58	115	0,552
	TT	36	29 – 51	22	
Δ АСТ абс.	TG+GG	0	-18 – 12	114	0,675
	TT	-2	-15 – 8	22	
Δ АСТ %	TG+GG	0	-35 – 29	114	0,630
	TT	-6	-34 – 25	22	
ЧСС до терапии (уд/мин)	TG+GG	86	78 – 94	115	0,842
	TT	87	80 – 94	22	
ЧСС после терапии (уд/мин)	TG+GG	64	59 – 69	115	0,375
	TT	62	57 – 66	22	
Δ ЧСС абс.	TG+GG	23	16 – 30	115	0,565
	TT	23	18 – 34	22	
Δ ЧСС %	TG+GG	27	19 – 33	115	0,590
	TT	27	23 – 35	22	

Таблица А.13 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)		p
		TG+GG	TT	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	81 (70,4)	14 (63,6)	0,526
	да	34 (29,6)	8 (36,4)	

Продолжение таблицы А.13

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)		p
		TG+GG	TT	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	103 (89,6)	20 (90,9)	0,849
	да	12 (10,4)	2 (9,1)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	95 (82,6)	20 (90,9)	0,331
	да	20 (17,4)	2 (9,1)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	109 (94,8)	21 (95,5)	1,000
	да	6 (5,2)	1 (4,5)	
Брадикардия после терапии	нет	74 (64,3)	12 (54,5)	0,384
	да	41 (35,7)	10 (45,5)	

Таблица А.14 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	TG+GG	51	28 – 127	96	0,363
	TT	82	28 – 299	21	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	TG+GG	122	51 – 370	84	0,751
	TT	83	54 – 406	15	
Ферритин до терапии (мг/моль)	TG+GG	615	367 – 756	112	0,352
	TT	663	376 – 1001	22	
Ферритин после терапии (мг/моль)	TG+GG	712	460 – 1083	108	0,856
	TT	701	424 – 1102	21	
D-димер до терапии (нг/мл)	TG+GG	1240	637 – 2261	102	0,326
	TT	1095	661 – 1498	21	
D-димер после терапии (нг/мл)	TG+GG	1640	864 – 3598	89	0,162
	TT	1056	811 – 1956	17	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	TG+GG	96	80 – 115	115	0,392
	TT	96	74 – 110	22	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	TG+GG	91	76 – 108	114	0,745
	TT	89	79 – 102	21	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	TG+GG	7,20	6,10 – 8,80	105	0,022*
	TT	6,30	6,00 – 7,10	21	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	TG+GG	6,20	4,80 – 8,50	89	0,629
	TT	5,90	4,90 – 7,32	18	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	TG+GG	6,40	4,90 – 9,30	113	0,264
	TT	7,15	5,10 – 10,38	22	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	TG+GG	8,60	6,00 – 12,17	114	0,456
	TT	10,00	7,20 – 12,80	22	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	TG+GG	1,00	0,70 – 1,40	110	0,826
	TT	1,05	0,78 – 1,20	20	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	TG+GG	1,10	0,70 – 1,60	110	0,955
	TT	1,10	0,60 – 1,50	21	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица А.15 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)		p
		TG+GG	TT	
Глюкокортикостероиды	нет	93 (80,9)	15 (68,2)	0,182
	да	22 (19,1)	7 (31,8)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	18 (15,7)	3 (13,6)	0,810
	да	97 (84,3)	19 (86,4)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	13 (11,3)	4 (18,2)	0,370
	да	102 (88,7)	18 (81,8)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	82 (71,3)	14 (63,6)	0,472
	да	33 (28,7)	8 (36,4)	
Антикоагулянты	нет	0 (0,0)	1 (4,5)	0,161
	да	115 (100,0)	21 (95,5)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (0,9)	1 (4,5)	0,302
	лечебная	25 (21,7)	3 (13,6)	
	промежуточная	32 (27,8)	9 (40,9)	
	профилактическая	57 (49,6)	9 (40,9)	
Антибактериальная терапия	да	70 (60,9)	13 (59,1)	0,876
	нет	45 (39,1)	9 (40,9)	
Статинотерапия	да	35 (30,4)	5 (22,7)	0,466
	нет	80 (69,6)	17 (77,3)	

Таблица А.16 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192950 (T>G) (TT vs TG+GG)		p
		TG+GG	TT	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	98 (85,2)	16 (72,7)	0,151
	нет	17 (14,8)	6 (27,3)	
Диабет	да	44 (38,3)	5 (22,7)	0,164
	нет	71 (61,7)	17 (77,3)	
Ожирение	да	42 (36,5)	9 (40,9)	0,697
	нет	73 (63,5)	13 (59,1)	
ХОБЛ/БА	да	1 (0,9)	2 (9,1)	0,067
	нет	114 (99,1)	20 (90,9)	
ХБП	да	18 (15,7)	3 (13,6)	0,810
	нет	97 (84,3)	19 (86,4)	
Активный рак	да	14 (12,2)	3 (13,6)	0,849
	нет	101 (87,8)	19 (86,4)	

CES1 rs8192935

Таблица А.17 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AG+AA	57	29 – 127	72	0,996
	GG	49	24 – 176	45	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AG+AA	116	55 – 411	60	0,431
	GG	117	36 – 316	39	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AG+AA	628	383 – 762	80	0,688
	GG	612	358 – 758	54	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AG+AA	712	476 – 1104	78	0,695
	GG	707	448 – 1074	51	
D-димер до терапии (нг/мл)	AG+AA	1227	718 – 1727	78	0,830
	GG	1153	569 – 1753	45	
D-димер после терапии (нг/мл)	AG+AA	1490	822 – 2588	65	0,751
	GG	1640	811 – 3443	41	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AG+AA	95	75 – 114	82	0,409
	GG	97	81 – 112	55	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AG+AA	90	71 – 108	80	0,338
	GG	92	81 – 104	55	
Глюкоза до терапии (ммоль/л)	AG+AA	6,90	6,00 – 8,00	76	0,274
	GG	7,20	6,40 – 8,95	50	
Глюкоза после терапии (ммоль/л)	AG+AA	6,30	4,90 – 7,80	63	0,606
	GG	5,90	4,65 – 8,62	44	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AG+AA	6,50	4,67 – 9,20	80	0,304
	GG	6,80	5,00 – 10,30	55	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	AG+AA	9,20	6,20 – 12,20	81	0,705
	GG	8,60	5,90 – 12,45	55	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AG+AA	1,00	0,70 – 1,40	79	0,741
	GG	1,00	0,70 – 1,40	51	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	AG+AA	1,10	0,69 – 1,55	79	0,849
	GG	1,10	0,67 – 1,60	52	

Таблица А.18 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)		p
		AG+AA	GG	
Глюкокортикостероиды	нет	66 (80,5)	42 (76,4)	0,562
	да	16 (19,5)	13 (23,6)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	13 (15,9)	8 (14,5)	0,835
	да	69 (84,1)	47 (85,5)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	11 (13,4)	6 (10,9)	0,663
	да	71 (86,6)	49 (89,1)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	58 (70,7)	38 (69,1)	0,837
	да	24 (29,3)	17 (30,9)	
Антикоагулянты	нет	1 (1,2)	0 (0,0)	1,000
	да	81 (98,8)	55 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	2 (2,4)	0 (0,0)	0,689
	лечебная	16 (19,5)	12 (21,8)	
	промежуточная	24 (29,3)	17 (30,9)	
	профилактическая	40 (48,8)	26 (47,3)	
Антибактериальная терапия	да	47 (57,3)	36 (65,5)	0,339
	нет	35 (42,7)	19 (34,5)	
Статинотерапия	да	25 (30,5)	15 (27,3)	0,685
	нет	57 (69,5)	40 (72,7)	

Таблица А.19 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (GG vs AG+AA)		p
		AG+AA	GG	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	69 (84,1)	45 (81,8)	0,721
	нет	13 (15,9)	10 (18,2)	
Диабет	да	28 (34,1)	21 (38,2)	0,629
	нет	54 (65,9)	34 (61,8)	
Ожирение	да	25 (30,5)	26 (47,3)	0,046*
	нет	57 (69,5)	29 (52,7)	
ХОБЛ/БА	да	3 (3,7)	0 (0,0)	0,274
	нет	79 (96,3)	55 (100,0)	
ХБП	да	14 (17,1)	7 (12,7)	0,489
	нет	68 (82,9)	48 (87,3)	
Активный рак	да	8 (9,8)	9 (16,4)	0,250
	нет	74 (90,2)	46 (83,6)	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица А.20 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AG+GG	25	17 – 40	115	0,134
	AA	32	25 – 47	22	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AG+GG	45	30 – 75	115	0,765
	AA	57	34 – 76	22	
Δ АЛТ абс.	AG+GG	14	4 – 29	115	0,606
	AA	17	2 – 23	22	
Δ АЛТ %	AG+GG	81	19 – 129	115	0,390
	AA	38	5 – 149	22	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AG+GG	42	30 – 57	114	0,736
	AA	44	26 – 67	22	
АСТ после терапии (ЕД/л)	AG+GG	41	30 – 58	115	0,606
	AA	36	29 – 51	22	
Δ АСТ абс.	AG+GG	0	-18 – 12	114	0,675
	AA	-2	-15 – 8	22	
Δ АСТ %	AG+GG	0	-35 – 29	114	0,589
	AA	-6	-34 – 25	22	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AG+GG	86	79 – 94	115	0,729
	AA	86	78 – 92	22	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AG+GG	64	59 – 69	115	0,324
	AA	62	56 – 66	22	
Δ ЧСС абс.	AG+GG	23	16 – 30	115	0,736
	AA	23	18 – 32	22	
Δ ЧСС %	AG+GG	27	19 – 33	115	0,697
	AA	27	23 – 35	22	

Таблица А.21 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)		p
		AG+GG	AA	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	81 (70,4)	14 (63,6)	0,526
	да	34 (29,6)	8 (36,4)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	102 (88,7)	21 (95,5)	0,338
	да	13 (11,3)	1 (4,5)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	96 (83,5)	19 (86,4)	0,736
	да	19 (16,5)	3 (13,6)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	109 (94,8)	21 (95,5)	1,000
	да	6 (5,2)	1 (4,5)	
Брадикардия после терапии	нет	74 (64,3)	12 (54,5)	0,384
	да	41 (35,7)	10 (45,5)	

Таблица А.22 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AG+GG	51	28 – 127	96	0,363
	AA	82	28 – 299	21	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AG+GG	119	49 – 364	85	0,972
	AA	88	55 – 428	14	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AG+GG	628	367 – 757	112	0,517
	AA	602	376 – 1001	22	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AG+GG	716	460 – 1088	108	0,936
	AA	659	424 – 1075	21	
D-димер до терапии (нг/мл)	AG+GG	1240	637 – 2261	102	0,336
	AA	1095	661 – 1498	21	
D-димер после терапии (нг/мл)	AG+GG	1603	832 – 3572	90	0,319
	AA	1154	811 – 1980	16	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AG+GG	96	80 – 115	115	0,783
	AA	99	75 – 111	22	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AG+GG	91	76 – 107	114	0,966
	AA	89	79 – 107	21	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	AG+GG	7,20	6,10 – 8,80	105	0,032*
	AA	6,70	6,10 – 7,10	21	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	AG+GG	6,15	4,80 – 8,43	90	0,772
	AA	6,00	4,90 – 7,60	17	
Лейкоциты до терапии (10^9/л)	AG+GG	6,40	4,90 – 9,20	113	0,244
	AA	7,15	5,10 – 10,38	22	
Лейкоциты (10^9/л)	AG+GG	8,60	6,00 – 12,17	114	0,551
	AA	9,80	7,20 – 12,80	22	
Лимфоциты до терапии (10^9/л)	AG+GG	1,00	0,70 – 1,40	110	0,778
	AA	1,05	0,78 – 1,20	20	
Лимфоциты после терапии (10^9/л)	AG+GG	1,10	0,70 – 1,60	109	0,730
	AA	1,20	0,62 – 1,80	22	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица А.23 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)		p
		AG+GG	AA	
Глюкокортикостероиды	нет	92 (80,0)	16 (72,7)	0,444
	да	23 (20,0)	6 (27,3)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	18 (15,7)	3 (13,6)	0,810
	да	97 (84,3)	19 (86,4)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	13 (11,3)	4 (18,2)	0,370
	да	102 (88,7)	18 (81,8)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	82 (71,3)	14 (63,6)	0,472
	да	33 (28,7)	8 (36,4)	
Антикоагулянты	нет	0 (0,0)	1 (4,5)	0,161
	да	115 (100,0)	21 (95,5)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (0,9)	1 (4,5)	0,302
	лечебная	25 (21,7)	3 (13,6)	
	промежуточная	32 (27,8)	9 (40,9)	
	профилактическая	57 (49,6)	9 (40,9)	
Антибактериальная терапия	да	70 (60,9)	13 (59,1)	0,876
	нет	45 (39,1)	9 (40,9)	
Статинотерапия	да	34 (29,6)	6 (27,3)	0,828
	нет	81 (70,4)	16 (72,7)	

Таблица А.24 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	CES1 rs8192935 (A>G) (AA vs AG+GG)		p
		AG+GG	AA	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	97 (84,3)	17 (77,3)	0,416
	нет	18 (15,7)	5 (22,7)	
Диабет	да	44 (38,3)	5 (22,7)	0,164
	нет	71 (61,7)	17 (77,3)	
Ожирение	да	41 (35,7)	10 (45,5)	0,384
	нет	74 (64,3)	12 (54,5)	
ХОБЛ/БА	да	1 (0,9)	2 (9,1)	0,067
	нет	114 (99,1)	20 (90,9)	
ХБП	да	18 (15,7)	3 (13,6)	0,810
	нет	97 (84,3)	19 (86,4)	
Активный рак	да	14 (12,2)	3 (13,6)	0,849
	нет	101 (87,8)	19 (86,4)	

CES1 (rs2307240)

Таблица А.25 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs2307240

Показатели	Категории	CES1 rs2307240			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	СТ	60	26 – 143	49	0,989
	СС	51	29 – 130	68	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	СТ	104	46 – 280	38	0,350
	СС	119	53 – 450	61	
Ферритин до терапии (мг/моль)	СТ	688	406 – 762	55	0,515
	СС	606	350 – 758	79	
Ферритин после терапии (мг/моль)	СТ	699	475 – 1067	53	0,447
	СС	748	437 – 1169	76	
D-димер до терапии (нг/мл)	СТ	1218	678 – 1745	50	0,831
	СС	1234	640 – 1729	73	
D-димер после терапии (нг/мл)	СТ	1339	812 – 2103	42	0,138
	СС	1720	898 – 3741	64	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	СТ	95	75 – 111	55	0,432
	СС	97	80 – 115	82	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	СТ	88	75 – 108	54	0,852
	СС	91	78 – 103	81	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	СТ	7,10	6,05 – 8,15	51	0,658
	СС	7,00	6,15 – 8,45	75	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	СТ	6,00	4,95 – 8,00	43	0,939
	СС	6,15	4,57 – 8,53	64	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	СТ	6,80	4,83 – 10,30	54	0,553
	СС	6,40	5,00 – 9,20	81	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	СТ	8,60	6,05 – 11,70	55	0,446
	СС	9,00	6,10 – 13,00	81	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	СТ	1,00	0,80 – 1,40	53	0,396
	СС	0,90	0,70 – 1,40	77	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	СТ	1,20	0,80 – 1,60	53	0,115
	СС	1,00	0,60 – 1,50	78	

Таблица А.26 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs2307240

Показатели	Категории	CES1 rs2307240		p
		СТ	СС	
Глюкокортикостероиды	нет	43 (78,2)	65 (79,3)	0,879
	да	12 (21,8)	17 (20,7)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	8 (14,5)	13 (15,9)	0,835
	да	47 (85,5)	69 (84,1)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	10 (18,2)	7 (8,5)	0,093
	да	45 (81,8)	75 (91,5)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	39 (70,9)	57 (69,5)	0,861
	да	16 (29,1)	25 (30,5)	
Антикоагулянты	нет	1 (1,8)	0 (0,0)	0,401
	да	54 (98,2)	82 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (1,8)	1 (1,2)	0,063
	лечебная	6 (10,9)	22 (26,8)	
	промежуточная	22 (40,0)	19 (23,2)	
	профилактическая	26 (47,3)	40 (48,8)	
Антибактериальная терапия	да	32 (58,2)	51 (62,2)	0,637
	нет	23 (41,8)	31 (37,8)	
Статинотерапия	да	16 (29,1)	24 (29,3)	0,982
	нет	39 (70,9)	58 (70,7)	

Таблица А.27 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs2307240

Показатели	Категории	CES1 rs2307240		p
		СТ	СС	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	43 (78,2)	71 (86,6)	0,197
	нет	12 (21,8)	11 (13,4)	
Диабет	да	19 (34,5)	30 (36,6)	0,807
	нет	36 (65,5)	52 (63,4)	
Ожирение	да	14 (25,5)	37 (45,1)	0,020*
	нет	41 (74,5)	45 (54,9)	
ХОБЛ/БА	да	3 (5,5)	0 (0,0)	0,063
	нет	52 (94,5)	82 (100,0)	
ХБП	да	8 (14,5)	13 (15,9)	0,835
	нет	47 (85,5)	69 (84,1)	
Активный рак	да	4 (7,3)	13 (15,9)	0,135
	нет	51 (92,7)	69 (84,1)	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

CES1 rs2244613 (A>C)

Таблица А.28 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AC+AA	26	17 – 40	126	0,095
	CC	34	27 – 68	11	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AC+AA	44	30 – 74	126	0,322
	CC	65	37 – 80	11	
Δ АЛТ абс.	AC+AA	14	4 – 29	126	0,449
	CC	13	2 – 21	11	
Δ АЛТ %	AC+AA	80	19 – 130	126	0,342
	CC	38	4 – 97	11	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AC+AA	42	30 – 57	125	0,523
	CC	45	30 – 90	11	
АСТ после терапии (ЕД/л)	AC+AA	42	30 – 58	126	0,371
	CC	35	29 – 42	11	
Δ АСТ абс.	AC+AA	0	-17 – 11	125	0,342
	CC	-3	-26 – 4	11	
Δ АСТ %	AC+AA	0	-36 – 29	125	0,475
	CC	-8	-30 – 8	11	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AC+AA	86	79 – 94	126	0,283
	CC	82	78 – 90	11	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AC+AA	64	59 – 69	126	0,571
	CC	62	57 – 69	11	
Δ ЧСС абс.	AC+AA	24	16 – 31	126	0,490
	CC	22	18 – 24	11	
Δ ЧСС %	AC+AA	27	19 – 34	126	0,585
	CC	25	23 – 28	11	

Таблица А.29 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)		P
		AC+AA	CC	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	89 (70,6)	6 (54,5)	0,312
	да	37 (29,4)	5 (45,5)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	112 (88,9)	11 (100,0)	0,603
	да	14 (11,1)	0 (0,0)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	106 (84,1)	9 (81,8)	0,690
	да	20 (15,9)	2 (18,2)	

Продолжение таблицы А.29

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)		p
		AC+AA	CC	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	120 (95,2)	10 (90,9)	0,451
	да	6 (4,8)	1 (9,1)	
Брадикардия после терапии	нет	80 (63,5)	6 (54,5)	0,538
	да	46 (36,5)	5 (45,5)	

Таблица А.30 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AC+AA	52	28 – 134	107	0,595
	CC	74	32 – 234	10	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AC+AA	118	52 – 370	92	0,764
	CC	60	38 – 406	7	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AC+AA	609	366 – 758	123	0,178
	CC	755	466 – 1219	11	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AC+AA	701	457 – 1078	119	0,236
	CC	1071	562 – 1209	10	
D-димер до терапии (нг/мл)	AC+AA	1234	621 – 1962	112	0,512
	CC	1095	900 – 1421	11	
D-димер после терапии (нг/мл)	AC+AA	1566	813 – 3494	97	0,475
	CC	1056	1033 – 2050	9	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AC+AA	96	79 – 113	126	0,563
	CC	100	92 – 112	11	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AC+AA	91	77 – 108	125	0,987
	CC	90	85 – 105	10	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	AC+AA	7,10	6,07 – 8,43	116	0,257
	CC	6,70	6,20 – 7,28	10	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	AC+AA	6,10	4,78 – 8,27	100	0,395
	CC	6,50	6,05 – 8,55	7	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AC+AA	6,60	4,90 – 9,60	124	0,702
	CC	6,90	4,75 – 8,75	11	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	AC+AA	8,60	6,00 – 12,20	125	0,313
	CC	10,30	9,10 – 13,50	11	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AC+AA	1,00	0,70 – 1,40	121	0,456
	CC	1,10	0,90 – 1,10	9	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	AC+AA	1,10	0,66 – 1,60	120	0,917
	CC	1,00	0,74 – 1,35	11	

Таблица А.31 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)		p
		AC+AA	CC	
Глюкокортикостероиды	нет	100 (79,4)	8 (72,7)	0,700
	да	26 (20,6)	3 (27,3)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	20 (15,9)	1 (9,1)	1,000
	да	106 (84,1)	10 (90,9)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	17 (13,5)	0 (0,0)	0,359
	да	109 (86,5)	11 (100,0)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	91 (72,2)	5 (45,5)	0,086
	да	35 (27,8)	6 (54,5)	
Антикоагулянты	нет	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
	да	125 (99,2)	11 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	2 (1,6)	0 (0,0)	0,920
	лечебная	25 (19,8)	3 (27,3)	
	промежуточная	38 (30,2)	3 (27,3)	
	профилактическая	61 (48,4)	5 (45,5)	
Антибактериальная терапия	да	77 (61,1)	6 (54,5)	0,752
	нет	49 (38,9)	5 (45,5)	
Статинотерапия	да	37 (29,4)	3 (27,3)	1,000
	нет	89 (70,6)	8 (72,7)	

Таблица А.32 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (CC vs AC+AA)		p
		AC+AA	CC	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	103 (81,7)	11 (100,0)	0,210
	нет	23 (18,3)	0 (0,0)	
Диабет	да	46 (36,5)	3 (27,3)	0,746
	нет	80 (63,5)	8 (72,7)	
Ожирение	да	45 (35,7)	6 (54,5)	0,329
	нет	81 (64,3)	5 (45,5)	
ХОБЛ/БА	да	3 (2,4)	0 (0,0)	1,000
	нет	123 (97,6)	11 (100,0)	
ХБП	да	19 (15,1)	2 (18,2)	0,676
	нет	107 (84,9)	9 (81,8)	
Активный рак	да	16 (12,7)	1 (9,1)	1,000
	нет	110 (87,3)	10 (90,9)	

CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)

Таблица А.33 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AC+CC	28	16 – 47	41	0,875
	AA	26	17 – 40	96	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AC+CC	41	30 – 69	41	0,632
	AA	46	30 – 76	96	
Δ АЛТ абс.	AC+CC	16	4 – 27	41	0,655
	AA	14	4 – 34	96	
Δ АЛТ %	AC+CC	79	16 – 129	41	0,916
	AA	78	19 – 130	96	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AC+CC	40	27 – 61	40	0,429
	AA	43	32 – 57	96	
АСТ после терапии (ЕД/л)	AC+CC	39	30 – 52	41	0,527
	AA	41	29 – 59	96	
Δ АСТ абс.	AC+CC	2	-17 – 12	40	0,806
	AA	-2	-18 – 9	96	
Δ АСТ %	AC+CC	4	-33 – 30	40	0,652
	AA	-7	-36 – 28	96	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AC+CC	85	78 – 90	41	0,341
	AA	87	79 – 95	96	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AC+CC	64	59 – 70	41	0,371
	AA	63	59 – 68	96	
Δ ЧСС абс.	AC+CC	21	14 – 26	41	0,091
	AA	24	16 – 32	96	
Δ ЧСС %	AC+CC	25	18 – 29	41	0,119
	AA	27	19 – 35	96	

Таблица А.34 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)		P
		AC+CC	AA	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	30 (73,2)	65 (67,7)	0,525
	да	11 (26,8)	31 (32,3)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	39 (95,1)	84 (87,5)	0,229
	да	2 (4,9)	12 (12,5)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	37 (90,2)	78 (81,2)	0,189
	да	4 (9,8)	18 (18,8)	

Продолжение таблицы А.34

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)		p
		AC+CC	AA	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	40 (97,6)	90 (93,8)	0,674
	да	1 (2,4)	6 (6,2)	
Брадикардия после терапии	нет	28 (68,3)	58 (60,4)	0,383
	да	13 (31,7)	38 (39,6)	

Таблица А.35 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AC+CC	62	31 – 127	38	0,494
	AA	49	25 – 142	79	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AC+CC	94	52 – 411	28	0,950
	AA	119	52 – 351	71	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AC+CC	602	266 – 765	40	0,754
	AA	628	390 – 758	94	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AC+CC	853	394 – 1196	38	0,566
	AA	699	476 – 1037	91	
D-димер до терапии (нг/мл)	AC+CC	1220	685 – 2068	39	0,767
	AA	1194	634 – 1716	84	
D-димер после терапии (нг/мл)	AC+CC	1916	978 – 3194	31	0,326
	AA	1434	801 – 2625	75	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AC+CC	89	74 – 109	41	0,114
	AA	97	81 – 119	96	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AC+CC	86	76 – 99	40	0,098
	AA	92	78 – 111	95	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	AC+CC	6,60	5,70 – 7,47	38	0,010*
	AA	7,20	6,38 – 8,93	88	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	AC+CC	5,90	4,93 – 7,75	30	0,914
	AA	6,30	4,70 – 8,50	77	
Лейкоциты до терапии (10^9/л)	AC+CC	6,60	4,83 – 9,20	40	0,834
	AA	6,60	4,90 – 9,65	95	
Лейкоциты (10^9/л)	AC+CC	9,80	6,60 – 13,15	40	0,521
	AA	8,60	6,00 – 12,20	96	
Лимфоциты до терапии (10^9/л)	AC+CC	1,05	0,80 – 1,20	39	0,555
	AA	1,00	0,70 – 1,40	91	
Лимфоциты после терапии (10^9/л)	AC+CC	1,05	0,60 – 1,42	40	0,563
	AA	1,10	0,70 – 1,60	91	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица А.36 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)		p
		AC+CC	AA	
Глюкокортикостероиды	нет	34 (82,9)	74 (77,1)	0,443
	да	7 (17,1)	22 (22,9)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	6 (14,6)	15 (15,6)	0,883
	да	35 (85,4)	81 (84,4)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	3 (7,3)	14 (14,6)	0,237
	да	38 (92,7)	82 (85,4)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	28 (68,3)	68 (70,8)	0,766
	да	13 (31,7)	28 (29,2)	
Антикоагулянты	нет	1 (2,4)	0 (0,0)	0,299
	да	40 (97,6)	96 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	2 (4,9)	0 (0,0)	0,061
	лечебная	10 (24,4)	18 (18,8)	
	промежуточная	8 (19,5)	33 (34,4)	
	профилактическая	21 (51,2)	45 (46,9)	
Антибактериальная терапия	да	23 (56,1)	60 (62,5)	0,483
	нет	18 (43,9)	36 (37,5)	
Статинотерапия	да	12 (29,3)	28 (29,2)	0,990
	нет	29 (70,7)	68 (70,8)	

Таблица А.37 – Анализ коморбидности в зависимости от CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CES1 rs2244613 (A>C) (AA vs AC+CC)		p
		AC+CC	AA	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	35 (85,4)	79 (82,3)	0,659
	нет	6 (14,6)	17 (17,7)	
Диабет	да	13 (31,7)	36 (37,5)	0,517
	нет	28 (68,3)	60 (62,5)	
Ожирение	да	14 (34,1)	37 (38,5)	0,626
	нет	27 (65,9)	59 (61,5)	
ХОБЛ/БА	да	1 (2,4)	2 (2,1)	1,000
	нет	40 (97,6)	94 (97,9)	
ХБП	да	8 (19,5)	13 (13,5)	0,374
	нет	33 (80,5)	83 (86,5)	
Активный рак	да	6 (14,6)	11 (11,5)	0,606
	нет	35 (85,4)	85 (88,5)	

CES2 rs11075646

Таблица А.38 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CES2 rs11075646

Показатели	Категории	CES2 rs11075646			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	CG	29	19 – 38	12	0,945
	CC	27	17 – 43	125	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	CG	44	33 – 75	12	0,897
	CC	45	30 – 76	125	
Δ АЛТ абс.	CG	5	-1 – 28	12	0,281
	CC	15	5 – 29	125	
Δ АЛТ %	CG	26	-0 – 160	12	0,415
	CC	81	20 – 129	125	
АСТ до терапии (ЕД/л)	CG	36	29 – 70	12	0,602
	CC	42	30 – 57	124	
АСТ после терапии (ЕД/л)	CG	47	26 – 64	12	0,761
	CC	40	29 – 57	125	
Δ АСТ абс.	CG	-0	-20 – 13	12	0,851
	CC	-0	-18 – 10	124	
Δ АСТ %	CG	-13	-41 – 51	12	0,988
	CC	-2	-35 – 29	124	
ЧСС до терапии (уд/мин)	CG	90	86 – 99	12	0,151
	CC	86	78 – 93	125	
ЧСС после терапии (уд/мин)	CG	66	62 – 68	12	0,284
	CC	63	58 – 69	125	
Δ ЧСС абс.	CG	24	21 – 30	12	0,555
	CC	23	15 – 30	125	
Δ ЧСС %	CG	28	24 – 30	12	0,738
	CC	27	19 – 35	125	

Таблица А.39 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CES2 rs11075646

Показатели	Категории	CES2 rs11075646			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	CG	36	27 – 121	10	0,842
	CC	55	28 – 142	107	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	CG	191	71 – 372	8	0,969
	CC	112	52 – 374	91	
Ферритин до терапии (мг/моль)	CG	558	356 – 738	12	0,610
	CC	615	365 – 763	122	
Ферритин после терапии (мг/моль)	CG	739	412 – 1105	12	0,827
	CC	707	464 – 1083	117	
D-димер до терапии (нг/мл)	CG	1172	720 – 1275	11	0,249
	CC	1234	639 – 1962	112	

Продолжение таблицы А.39

Показатели	Категории	CES2 rs11075646			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
D-димер после терапии (нг/мл)	CG	1147	704 – 1488	10	0,087
	CC	1686	854 – 3520	96	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	CG	99	80 – 102	12	0,446
	CC	96	79 – 115	125	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	CG	92	76 – 101	12	0,591
	CC	91	78 – 108	123	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	CG	6,80	6,07 – 7,70	12	0,621
	CC	7,10	6,10 – 8,45	114	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	CG	5,30	4,85 – 6,15	11	0,270
	CC	6,25	4,78 – 8,50	96	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	CG	6,45	4,00 – 8,62	12	0,562
	CC	6,60	4,95 – 9,60	123	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	CG	7,50	5,03 – 12,40	12	0,445
	CC	8,85	6,17 – 12,20	124	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	CG	1,40	0,90 – 1,60	11	0,235
	CC	1,00	0,70 – 1,34	119	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	CG	1,50	1,30 – 1,72	11	0,038*
	CC	1,05	0,60 – 1,60	120	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица А.40 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CES2 rs11075646

Показатели	Категории	CES2 rs11075646		p
		CG	CC	
Глюкокортикостероиды	нет	10 (83,3)	98 (78,4)	1,000
	да	2 (16,7)	27 (21,6)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	2 (16,7)	19 (15,2)	0,893
	да	10 (83,3)	106 (84,8)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	1 (8,3)	16 (12,8)	0,654
	да	11 (91,7)	109 (87,2)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	9 (75,0)	87 (69,6)	1,000
	да	3 (25,0)	38 (30,4)	
Антикоагулянты	нет	1 (8,3)	0 (0,0)	0,088
	да	11 (91,7)	125 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (8,3)	1 (0,8)	0,064
	лечебная	0 (0,0)	28 (22,4)	
	промежуточная	4 (33,3)	37 (29,6)	
	профилактическая	7 (58,3)	59 (47,2)	
Антибактериальная терапия	да	4 (33,3)	79 (63,2)	0,062
	нет	8 (66,7)	46 (36,8)	
Статинотерапия	да	3 (25,0)	37 (29,6)	1,000
	нет	9 (75,0)	88 (70,4)	

Таблица А.41 – Анализ коморбидности в зависимости от CES2 rs11075646

Показатели	Категории	CES2 rs11075646		p
		CG	CC	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	7 (58,3)	107 (85,6)	0,030*
	нет	5 (41,7)	18 (14,4)	
Диабет	да	3 (25,0)	46 (36,8)	0,537
	нет	9 (75,0)	79 (63,2)	
Ожирение	да	4 (33,3)	47 (37,6)	1,000
	нет	8 (66,7)	78 (62,4)	
ХОБЛ/БА	да	0 (0,0)	3 (2,4)	1,000
	нет	12 (100,0)	122 (97,6)	
ХБП	да	1 (8,3)	20 (16,0)	0,481
	нет	11 (91,7)	105 (84,0)	
Активный рак	да	2 (16,7)	15 (12,0)	0,640
	нет	10 (83,3)	110 (88,0)	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

CYP3A4*22 rs35599367

Таблица А.42 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности ремдесивира в зависимости от CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)

Показатели	Категории	CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	СТ	37	21 – 68	7	0,233
	СС	26	17 – 41	130	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	СТ	51	30 – 71	7	0,945
	СС	45	30 – 76	130	
Δ АЛТ абс.	СТ	9	1 – 16	7	0,321
	СС	15	4 – 29	130	
Δ АЛТ %	СТ	38	15 – 42	7	0,321
	СС	82	19 – 130	130	
АСТ до терапии (ЕД/л)	СТ	45	37 – 80	7	0,253
	СС	42	29 – 57	129	
АСТ после терапии (ЕД/л)	СТ	29	28 – 54	7	0,622
	СС	41	30 – 58	130	
Δ АСТ абс.	СТ	-5	-52 – 10	7	0,532
	СС	0	-16 – 10	129	
Δ АСТ %	СТ	-15	-63 – 23	7	0,411
	СС	0	-35 – 29	129	
ЧСС до терапии (уд/мин)	СТ	85	78 – 88	7	0,642
	СС	86	79 – 94	130	
ЧСС после терапии (уд/мин)	СТ	64	63 – 68	7	0,417
	СС	64	58 – 69	130	

Продолжение таблицы А.42

Показатели	Категории	СYP3A4*22 rs35599367 (C>T)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Δ ЧСС абс.	СТ	21	8 – 25	7	0,431
	СС	23	16 – 31	130	
Δ ЧСС %	СТ	25	10 – 28	7	0,466
	СС	27	19 – 34	130	

Таблица А.43 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от СYP3A4*22 rs35599367 (C>T)

Показатели	Категории	СYP3A4*22 rs35599367 (C>T)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	СТ	104	30 – 222	7	0,895
	СС	52	28 – 137	110	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	СТ	299	174 – 631	5	0,110
	СС	106	50 – 364	94	
Ферритин до терапии (мг/моль)	СТ	766	602 – 1054	7	0,146
	СС	609	362 – 758	127	
Ферритин после терапии (мг/моль)	СТ	759	566 – 1205	7	0,600
	СС	704	454 – 1081	122	
D-димер до терапии (нг/мл)	СТ	1264	1172 – 1324	7	0,674
	СС	1194	621 – 1782	116	
D-димер после терапии (нг/мл)	СТ	1468	1310 – 1954	5	0,970
	СС	1566	811 – 2791	101	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	СТ	114	95 – 165	7	0,078
	СС	96	79 – 112	130	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	СТ	86	68 – 112	6	0,737
	СС	91	78 – 107	129	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	СТ	7,60	6,75 – 10,50	7	0,406
	СС	7,00	6,05 – 8,25	119	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	СТ	7,00	7,00 – 7,30	5	0,152
	СС	6,05	4,72 – 8,43	102	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	СТ	5,70	5,20 – 6,50	7	0,481
	СС	6,65	4,90 – 9,60	128	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	СТ	14,00	8,10 – 16,95	7	0,156
	СС	8,60	6,00 – 12,20	129	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	СТ	0,95	0,62 – 1,50	6	0,916
	СС	1,00	0,70 – 1,40	124	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	СТ	1,10	0,84 – 1,55	7	0,751
	СС	1,10	0,66 – 1,60	124	

Таблица А.44 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)

Показатели	Категории	CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)		p
		СТ	СС	
Глюкокортикостероиды	нет	5 (71,4)	103 (79,2)	0,639
	да	2 (28,6)	27 (20,8)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	0 (0,0)	21 (16,2)	0,595
	да	7 (100,0)	109 (83,8)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	0 (0,0)	17 (13,1)	0,596
	да	7 (100,0)	113 (86,9)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	4 (57,1)	92 (70,8)	0,427
	да	3 (42,9)	38 (29,2)	
Антикоагулянты	нет	0 (0,0)	1 (0,8)	1,000
	да	7 (100,0)	129 (99,2)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	0 (0,0)	2 (1,5)	0,542
	лечебная	0 (0,0)	28 (21,5)	
	промежуточная	3 (42,9)	38 (29,2)	
	профилактическая	4 (57,1)	62 (47,7)	
Антибактериальная терапия	да	6 (85,7)	77 (59,2)	0,245
	нет	1 (14,3)	53 (40,8)	
Статинотерапия	да	1 (14,3)	39 (30,0)	0,673
	нет	6 (85,7)	91 (70,0)	

Таблица А.45 – Анализ коморбидности в зависимости от CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)

Показатели	Категории	CYP3A4*22 rs35599367 (C>T)		p
		СТ	СС	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	7 (100,0)	107 (82,3)	0,601
	нет	0 (0,0)	23 (17,7)	
Диабет	да	3 (42,9)	46 (35,4)	0,700
	нет	4 (57,1)	84 (64,6)	
Ожирение	да	4 (57,1)	47 (36,2)	0,424
	нет	3 (42,9)	83 (63,8)	
ХОБЛ/БА	да	0 (0,0)	3 (2,3)	1,000
	нет	7 (100,0)	127 (97,7)	
ХБП	да	3 (42,9)	18 (13,8)	0,073
	нет	4 (57,1)	112 (86,2)	
Активный рак	да	1 (14,3)	16 (12,3)	1,000
	нет	6 (85,7)	114 (87,7)	

CYP3A5*3 (rs776746)

Таблица А.46 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Показатели	Категории	CYP3A5*3 rs776746 (A>G)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	GA	27	16 – 79	15	0,041*
	GG	58	30 – 162	102	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	GA	103	50 – 244	12	0,499
	GG	119	52 – 392	87	
Ферритин до терапии (мг/моль)	GA	646	404 – 759	20	0,854
	GG	615	359 – 760	114	
Ферритин после терапии (мг/моль)	GA	754	550 – 1284	18	0,341
	GG	707	418 – 1083	111	
D-димер до терапии (нг/мл)	GA	1312	853 – 2868	18	0,327
	GG	1217	599 – 1720	105	
D-димер после терапии (нг/мл)	GA	1779	1155 – 2972	16	0,771
	GG	1513	812 – 2740	90	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	GA	92	79 – 112	20	0,876
	GG	97	80 – 113	117	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	GA	88	76 – 110	20	0,874
	GG	91	78 – 106	115	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	GA	7,00	6,20 – 7,85	19	0,725
	GG	7,10	6,05 – 8,45	107	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	GA	6,40	4,70 – 9,70	17	0,664
	GG	6,10	4,90 – 8,10	90	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	GA	6,80	5,80 – 11,00	19	0,289
	GG	6,60	4,88 – 9,20	116	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	GA	10,45	7,65 – 16,85	20	0,177
	GG	8,60	6,00 – 12,12	116	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	GA	1,00	0,88 – 1,42	20	0,637
	GG	1,00	0,70 – 1,40	110	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	GA	1,05	0,83 – 1,60	18	0,791
	GG	1,10	0,60 – 1,60	113	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица А.47 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Показатели	Категории	CYP3A5*3 rs776746 (A>G)		p
		GA	GG	
Глюкокортикостероиды	нет	16 (80,0)	92 (78,6)	0,890
	да	4 (20,0)	25 (21,4)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	2 (10,0)	19 (16,2)	0,474
	да	18 (90,0)	98 (83,8)	

Продолжение таблицы А.47

Показатели	Категории	CYP3A5*3 rs776746 (A>G)		p
		GA	GG	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	4 (20,0)	13 (11,1)	0,265
	да	16 (80,0)	104 (88,9)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	15 (75,0)	81 (69,2)	0,603
	да	5 (25,0)	36 (30,8)	
Антикоагулянты	нет	0 (0,0)	1 (0,9)	1,000
	да	20 (100,0)	116 (99,1)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	0 (0,0)	2 (1,7)	0,890
	лечебная	5 (25,0)	23 (19,7)	
	промежуточная	6 (30,0)	35 (29,9)	
	профилактическая	9 (45,0)	57 (48,7)	
Антибактериальная терапия	да	14 (70,0)	69 (59,0)	0,351
	нет	6 (30,0)	48 (41,0)	
Статинотерапия	да	5 (25,0)	35 (29,9)	0,655
	нет	15 (75,0)	82 (70,1)	

Таблица А.48 – Анализ коморбидности в зависимости от CYP3A5*3 rs776746 (A>G)

Показатели	Категории	CYP3A5*3 rs776746 (A>G)		p
		GA	GG	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	18 (90,0)	96 (82,1)	0,379
	нет	2 (10,0)	21 (17,9)	
Диабет	да	9 (45,0)	40 (34,2)	0,351
	нет	11 (55,0)	77 (65,8)	
Ожирение	да	7 (35,0)	44 (37,6)	0,824
	нет	13 (65,0)	73 (62,4)	
ХОБЛ/БА	да	1 (5,0)	2 (1,7)	0,379
	нет	19 (95,0)	115 (98,3)	
ХБП	да	1 (5,0)	20 (17,1)	0,165
	нет	19 (95,0)	97 (82,9)	
Активный рак	да	2 (10,0)	15 (12,8)	0,724
	нет	18 (90,0)	102 (87,2)	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Анализ негенетических факторов риска гепатотоксичности

Таблица Б.1 – Анализ ассоциаций сопутствующей терапии с увеличением АЛТ в 2 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы		p
		нет	да	
Глюкокортикостероиды	нет	74 (77,9)	34 (81,0)	0,686
	да	21 (22,1)	8 (19,0)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	19 (20,0)	2 (4,8)	0,022*
	да	76 (80,0)	40 (95,2)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	16 (16,8)	1 (2,4)	0,018*
	да	79 (83,2)	41 (97,6)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	69 (72,6)	27 (64,3)	0,325
	да	26 (27,4)	15 (35,7)	
Антикоагулянты	нет	1 (1,1)	0 (0,0)	1,000
	да	94 (98,9)	42 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (1,1)	0 (0,0)	0,177
	лечебная	17 (17,9)	11 (26,2)	
	промежуточная	25 (26,3)	16 (38,1)	
	профилактическая	52 (54,7)	15 (35,7)	
Антибактериальная терапия	да	61 (64,2)	22 (52,4)	0,191
	нет	34 (35,8)	20 (47,6)	
Статинотерапия	да	31 (32,6)	9 (21,4)	0,184
	нет	64 (67,4)	33 (78,6)	

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица Б.2 – Анализ ассоциаций коморбидности с увеличением АЛТ в 2 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы		p
		нет	да	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	82 (86,3)	32 (76,2)	0,144
	нет	13 (13,7)	10 (23,8)	
Диабет	да	35 (36,8)	14 (33,3)	0,693
	нет	60 (63,2)	28 (66,7)	
Ожирение	да	28 (29,5)	23 (54,8)	0,005*
	нет	67 (70,5)	19 (45,2)	
ХОБЛ/БА	да	1 (1,1)	2 (4,8)	0,222
	нет	94 (98,9)	40 (95,2)	

Продолжение таблицы Б.2

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы		р
		нет	да	
ХБП	да	17 (17,9)	4 (9,5)	0,210
	нет	78 (82,1)	38 (90,5)	
Активный рак	да	15 (15,8)	2 (4,8)	0,071
	нет	80 (84,2)	40 (95,2)	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

Таблица Б.3 – Сравнение лабораторных показателей в зависимости от увеличения АЛТ в 2 раза от нормы

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	нет	61	32 – 147	83	0,146
	да	43	23 – 112	34	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	нет	132	60 – 463	69	0,115
	да	80	32 – 296	30	
Ферритин до терапии (мг/моль)	нет	498	336 – 735	93	0,005*
	да	736	565 – 767	41	
Ферритин после терапии (мг/моль)	нет	669	323 – 1040	87	0,006*
	да	766	580 – 1209	42	
D-димер до терапии (нг/мл)	нет	1240	647 – 1772	84	0,333
	да	1122	536 – 1598	39	
D-димер после терапии (нг/мл)	нет	1674	876 – 2967	72	0,383
	да	1389	815 – 2563	34	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	нет	96	78 – 115	95	0,980
	да	98	81 – 109	42	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	нет	90	70 – 107	93	0,215
	да	92	83 – 107	42	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	нет	7,35	6,10 – 8,85	88	0,093
	да	6,70	6,03 – 7,47	38	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	нет	6,25	4,97 – 8,53	72	0,253
	да	5,70	4,40 – 7,35	35	
Лейкоциты до терапии (10^9/л)	нет	6,40	4,80 – 9,07	94	0,068
	да	7,90	5,80 – 10,60	41	
Лейкоциты (10^9/л)	нет	8,55	6,12 – 12,07	94	0,550
	да	9,10	6,03 – 13,75	42	
Лимфоциты до терапии (10^9/л)	нет	0,95	0,70 – 1,20	90	0,013*
	да	1,10	0,88 – 1,52	40	
Лимфоциты после терапии (10^9/л)	нет	1,00	0,60 – 1,50	91	0,011*
	да	1,30	0,90 – 1,81	40	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица Б.4 – Сравнение лабораторных показателей в зависимости от увеличения АЛТ в 3 раза от нормы

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	нет	59	29 – 158	107	0,058
	да	34	23 – 48	10	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	нет	125	54 – 387	89	0,150
	да	46	19 – 208	10	
Ферритин до терапии (мг/моль)	нет	602	358 – 757	120	0,116
	да	734	606 – 766	14	
Ферритин после терапии (мг/моль)	нет	707	410 – 1083	115	0,331
	да	766	580 – 1093	14	
D-димер до терапии (нг/мл)	нет	1153	632 – 1724	111	0,392
	да	1284	1183 – 2878	12	
D-димер после терапии (нг/мл)	нет	1490	818 – 2466	95	0,459
	да	2588	960 – 4196	11	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	нет	96	79 – 114	123	0,738
	да	104	81 – 111	14	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	нет	91	75 – 105	121	0,115
	да	102	88 – 114	14	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	нет	7,10	6,10 – 8,45	114	0,291
	да	6,55	5,88 – 7,62	12	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	нет	6,10	4,90 – 8,50	95	0,374
	да	5,05	4,00 – 7,27	12	
Лейкоциты до терапии (10^9/л)	нет	6,40	4,90 – 9,20	121	0,017*
	да	9,40	7,75 – 11,82	14	
Лейкоциты (10^9/л)	нет	8,60	6,03 – 12,17	122	0,269
	да	11,55	6,32 – 16,95	14	
Лимфоциты до терапии (10^9/л)	нет	1,00	0,70 – 1,39	117	0,073
	да	1,10	0,90 – 1,50	13	
Лимфоциты после терапии (10^9/л)	нет	1,10	0,60 – 1,60	119	0,479
	да	1,20	0,88 – 1,66	12	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица Б.5 – Анализ ассоциаций коморбидности с увеличением АЛТ в 3 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы		p
		нет	да	
Глюкокортикостероиды	нет	96 (78,0)	12 (85,7)	0,506
	да	27 (22,0)	2 (14,3)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	21 (17,1)	0 (0,0)	0,093
	да	102 (82,9)	14 (100,0)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	17 (13,8)	0 (0,0)	0,137
	да	106 (86,2)	14 (100,0)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	86 (69,9)	10 (71,4)	1,000
	да	37 (30,1)	4 (28,6)	

Продолжение таблицы Б.5

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы		р
		нет	да	
Антикоагулянты	нет	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
	да	122 (99,2)	14 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (0,8)	0 (0,0)	0,901
	лечебная	26 (21,1)	2 (14,3)	
	промежуточная	36 (29,3)	5 (35,7)	
	профилактическая	60 (48,8)	7 (50,0)	
Антибактериальная терапия	да	75 (61,0)	8 (57,1)	0,780
	нет	48 (39,0)	6 (42,9)	
Статинотерапия	да	37 (30,1)	3 (21,4)	0,757
	нет	86 (69,9)	11 (78,6)	

Таблица Б.6 – Анализ ассоциаций сопутствующей терапии с увеличением АЛТ в 3 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы		р
		нет	да	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	104 (84,6)	10 (71,4)	0,213
	нет	19 (15,4)	4 (28,6)	
Диабет	да	42 (34,1)	7 (50,0)	0,253
	нет	81 (65,9)	7 (50,0)	
Ожирение	да	44 (35,8)	7 (50,0)	0,383
	нет	79 (64,2)	7 (50,0)	
ХОБЛ/БА	да	2 (1,6)	1 (7,1)	0,278
	нет	121 (98,4)	13 (92,9)	
ХБП	да	20 (16,3)	1 (7,1)	0,370
	нет	103 (83,7)	13 (92,9)	
Активный рак	да	17 (13,8)	0 (0,0)	0,137
	нет	106 (86,2)	14 (100,0)	

Таблица Б.7 – Сравнение лабораторных показателей в зависимости от увеличения АСТ в 2 раза от нормы

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 2 раза от нормы			р
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	нет	59	29 – 143	101	0,403
	да	38	26 – 101	16	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	нет	106	51 – 362	85	0,361
	да	247	81 – 428	14	
Ферритин до терапии (мг/моль)	нет	605	359 – 757	113	0,193
	да	733	528 – 762	21	
Ферритин после терапии (мг/моль)	нет	669	392 – 1083	107	0,029*
	да	781	688 – 1284	22	
D-димер до терапии	нет	1122	599 – 1720	105	0,072

Продолжение таблицы Б.7

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 2 раза от нормы			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
(нг/мл)	да	1330	1237 – 3122	18	0,013*
D-димер после терапии (нг/мл)	нет	1430	811 – 2358	90	
	да	2466	1638 – 3960	16	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	нет	95	78 – 114	115	0,265
	да	102	88 – 110	22	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	нет	90	75 – 105	113	0,127
	да	92	87 – 120	22	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	нет	7,10	6,00 – 8,55	104	0,683
	да	6,85	6,45 – 7,57	22	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	нет	6,10	4,90 – 7,90	88	0,997
	да	6,30	4,15 – 9,20	19	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	нет	6,40	4,80 – 9,20	113	0,037*
	да	8,75	7,00 – 11,00	22	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	нет	8,60	6,12 – 12,07	114	0,349
	да	9,45	5,88 – 17,90	22	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	нет	1,00	0,70 – 1,30	109	0,156
	да	1,10	0,80 – 1,50	21	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	нет	1,10	0,60 – 1,60	111	0,530
	да	1,15	0,88 – 1,52	20	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Таблица Б.8 – Анализ ассоциаций сопутствующей терапии с увеличением АСТ в 2 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 2 раза от нормы		p
		нет	да	
Глюкокортикостероиды	нет	89 (77,4)	19 (86,4)	0,345
	да	26 (22,6)	3 (13,6)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	18 (15,7)	3 (13,6)	0,810
	да	97 (84,3)	19 (86,4)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	16 (13,9)	1 (4,5)	0,222
	да	99 (86,1)	21 (95,5)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	82 (71,3)	14 (63,6)	0,472
	да	33 (28,7)	8 (36,4)	
Антикоагулянты	нет	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000
	да	114 (99,1)	22 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (0,9)	0 (0,0)	0,762
	лечебная	22 (19,1)	6 (27,3)	
	промежуточная	34 (29,6)	7 (31,8)	
	профилактическая	58 (50,4)	9 (40,9)	
Антибактериальная терапия	да	69 (60,0)	14 (63,6)	0,749
	нет	46 (40,0)	8 (36,4)	
Статинотерапия	да	34 (29,6)	6 (27,3)	0,828
	нет	81 (70,4)	16 (72,7)	

Таблица Б.9 – Анализ ассоциаций коморбидности с увеличением АСТ в 2 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 2 раза от нормы		p
		нет	да	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	94 (81,7)	20 (90,9)	0,292
	нет	21 (18,3)	2 (9,1)	
Диабет	да	41 (35,7)	8 (36,4)	0,949
	нет	74 (64,3)	14 (63,6)	
Ожирение	да	40 (34,8)	11 (50,0)	0,176
	нет	75 (65,2)	11 (50,0)	
ХОБЛ/БА	да	3 (2,6)	0 (0,0)	1,000
	нет	112 (97,4)	22 (100,0)	
ХБП	да	20 (17,4)	1 (4,5)	0,125
	нет	95 (82,6)	21 (95,5)	
Активный рак	да	16 (13,9)	1 (4,5)	0,222
	нет	99 (86,1)	21 (95,5)	

Таблица Б.10 – Сравнение лабораторных показателей в зависимости от увеличения АСТ в 3 раза от нормы

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 3 раза от нормы			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	нет	57	29 – 142	114	0,190
	да	24	24 – 36	3	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	нет	114	52 – 364	94	0,848
	да	199	6 – 450	5	
Ферритин до терапии (мг/моль)	нет	614	366 – 760	127	0,984
	да	733	330 – 762	7	
Ферритин после терапии (мг/моль)	нет	704	430 – 1083	122	0,349
	да	761	634 – 1274	7	
D-димер до терапии (нг/мл)	нет	1153	628 – 1720	117	0,011*
	да	2399	1569 – 5075	6	
D-димер после терапии (нг/мл)	нет	1551	815 – 2784	102	0,791
	да	1669	1204 – 4187	4	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	нет	96	79 – 113	130	0,491
	да	101	90 – 113	7	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	нет	91	75 – 106	128	0,109
	да	103	89 – 122	7	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	нет	7,00	6,10 – 8,25	119	0,936
	да	7,00	6,20 – 8,20	7	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	нет	6,10	4,90 – 8,50	101	0,473
	да	5,65	4,08 – 7,07	6	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	нет	6,60	4,90 – 9,33	128	0,755
	да	8,30	4,30 – 11,15	7	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	нет	8,70	6,10 – 12,20	129	0,813
	да	9,10	5,40 – 13,30	7	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	нет	1,00	0,70 – 1,40	124	0,713
	да	1,05	0,75 – 1,35	6	

Продолжение таблицы Б.10

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 3 раза от нормы			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	нет	1,10	0,60 – 1,60	124	0,213
	да	1,30	1,00 – 1,82	7	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица Б.11 – Анализ ассоциаций сопутствующей терапии с увеличением АСТ в 3 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 3 раза от нормы		p
		нет	да	
Глюкокортикостероиды	нет	101 (77,7)	7 (100,0)	0,345
	да	29 (22,3)	0 (0,0)	
Ингибиторы янус-киназ	нет	21 (16,2)	0 (0,0)	0,595
	да	109 (83,8)	7 (100,0)	
Ингибиторы интерлейкина-6	нет	16 (12,3)	1 (14,3)	1,000
	да	114 (87,7)	6 (85,7)	
Повторное введение ингибиторов интерлейкина-6	нет	91 (70,0)	5 (71,4)	1,000
	да	39 (30,0)	2 (28,6)	
Антикоагулянты	нет	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
	да	129 (99,2)	7 (100,0)	
Режим дозирования антикоагулянта	без антикоагулянтов	1 (0,8)	0 (0,0)	0,722
	лечебная	26 (20,0)	2 (28,6)	
	промежуточная	38 (29,2)	3 (42,9)	
	профилактическая	65 (50,0)	2 (28,6)	
Антибактериальная терапия	да	79 (60,8)	4 (57,1)	1,000
	нет	51 (39,2)	3 (42,9)	
Статинотерапия	да	38 (29,2)	2 (28,6)	1,000
	нет	92 (70,8)	5 (71,4)	

Таблица Б.12 – Анализ ассоциаций коморбидности с увеличением АСТ в 3 раза от нормы после терапии ремдесивиром

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 3 раза от нормы		p
		нет	да	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	107 (82,3)	7 (100,0)	0,601
	нет	23 (17,7)	0 (0,0)	
Диабет	да	46 (35,4)	3 (42,9)	0,700
	нет	84 (64,6)	4 (57,1)	
Ожирение	да	47 (36,2)	4 (57,1)	0,424
	нет	83 (63,8)	3 (42,9)	
ХОБЛ/БА	да	3 (2,3)	0 (0,0)	1,000
	нет	127 (97,7)	7 (100,0)	
ХБП	да	21 (16,2)	0 (0,0)	0,595
	нет	109 (83,8)	7 (100,0)	

Продолжение таблицы Б.12

Показатели	Категории	Увеличение АСТ в 3 раза от нормы		р
		нет	да	
Активный рак	да	17 (13,1)	0 (0,0)	0,596
	нет	113 (86,9)	7 (100,0)	

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Фавипиравир

Таблица В.1 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AA	25	16 – 32	25	0,838
	AG+GG	23	18 – 33	61	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AA	57	42 – 118	15	0,125
	AG+GG	39	28 – 87	35	
Δ АЛТ абс.	AA	16	10 – 51	13	0,569
	AG+GG	16	6 – 36	35	
Δ АЛТ %	AA	72	37 – 251	13	0,651
	AG+GG	62	24 – 204	35	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AA	29	25 – 37	25	0,183
	AG+GG	34	25 – 52	60	
АСТ после терапии (ЕД/л)_1	AA	54	38 – 79	14	0,382
	AG+GG	44	28 – 79	35	
Δ АСТ абс.	AA	10	7 – 31	12	0,608
	AG+GG	7	-10 – 44	35	
Δ АСТ %	AA	29	19 – 107	12	0,442
	AG+GG	16	-30 – 86	35	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AA	80	77 – 90	25	0,209
	AG+GG	88	80 – 96	61	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AA	61	56 – 65	25	0,394
	AG+GG	64	55 – 72	61	
Δ ЧСС абс.	AA	23	17 – 26	25	0,693
	AG+GG	24	15 – 33	61	
Δ ЧСС %	AA	28	19 – 32	25	0,917
	AG+GG	26	18 – 38	61	

Таблица В.2 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)		P
		AA	AG+GG	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	8 (53,3)	25 (71,4)	0,329
	да	7 (46,7)	10 (28,6)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	11 (73,3)	28 (80,0)	0,713
	да	4 (26,7)	7 (20,0)	

Продолжение таблицы В.2

Показатели	Категории	АОХ1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)		p
		AA	AG+GG	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	9 (64,3)	24 (68,6)	1,000
	да	5 (35,7)	11 (31,4)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	13 (92,9)	28 (80,0)	0,410
	да	1 (7,1)	7 (20,0)	
Брадикардия после терапии	да	12 (48,0)	27 (44,3)	0,752
	нет	13 (52,0)	34 (55,7)	

Таблица В.3 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от АОХ1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)		p
		AA	AG+GG	
Применение ГКС	да	21 (84,0)	38 (62,3)	0,049*
	нет	4 (16,0)	23 (37,7)	
Ингаляционные ГКС	да	11 (44,0)	20 (32,8)	0,325
	нет	14 (56,0)	41 (67,2)	
Ингибиторы янус киназ	да	14 (56,0)	29 (47,5)	0,476
	нет	11 (44,0)	32 (52,5)	
Биологическая терапия маб	да	17 (68,0)	38 (62,3)	0,617
	нет	8 (32,0)	23 (37,7)	
Повторное введение маб	да	2 (8,0)	3 (4,9)	0,625
	нет	23 (92,0)	58 (95,1)	
Антикоагулянты_да_нет	да	24 (96,0)	61 (100,0)	0,291
	нет	1 (4,0)	0 (0,0)	
антибактериальная_терапия	да	12 (48,0)	30 (49,2)	0,921
	нет	13 (52,0)	31 (50,8)	
Статинотерапия	да	9 (36,0)	18 (29,5)	0,556
	нет	16 (64,0)	43 (70,5)	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

Таблица В.4 – Анализ коморбидности в зависимости от АОХ1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	АОХ1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)		p
		AA	AG+GG	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	17 (68,0)	47 (77,0)	0,382
	нет	8 (32,0)	14 (23,0)	
Диабет	да	6 (24,0)	13 (21,3)	0,785
	нет	19 (76,0)	48 (78,7)	
Ожирение	да	9 (36,0)	19 (31,1)	0,663
	нет	16 (64,0)	42 (68,9)	
ХОБЛ/БА	да	1 (4,0)	8 (13,1)	0,274
	нет	24 (96,0)	53 (86,9)	

Продолжение таблицы В.4

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)		p
		AA	AG+GG	
ХБП	да	1 (4,0)	8 (13,1)	0,274
	нет	24 (96,0)	53 (86,9)	
Активный рак	да	4 (16,0)	7 (11,5)	0,723
	нет	21 (84,0)	54 (88,5)	

Таблица В.5 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (AA vs AG+GG)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AA	100	96 – 119	24	0,308
	AG+GG	93	85 – 114	61	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AA	92	84 – 108	17	0,487
	AG+GG	97	84 – 121	39	
Глюкоза до терапии (ммоль/л)	AA	6	6 – 7	25	0,604
	AG+GG	7	6 – 8	61	
Глюкоза после терапии (ммоль/л)	AA	5	5 – 7	8	0,761
	AG+GG	5	4 – 8	26	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AA	6	4 – 8	24	0,770
	AG+GG	6	4 – 8	61	
Лейкоциты после терапии (10 ⁹ /л)	AA	8	5 – 11	25	0,746
	AG+GG	8	5 – 9	61	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AA	1	1 – 3	25	0,784
	AG+GG	1	1 – 2	59	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	AA	2	1 – 2	25	0,390
	AG+GG	1	1 – 2	58	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AA	82	16 – 179	8	0,821
	AG+GG	79	15 – 152	23	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AA	175	28 – 430	11	0,509
	AG+GG	65	25 – 142	20	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AA	504	213 – 751	18	0,545
	AG+GG	366	190 – 689	38	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AA	806	489 – 997	15	0,083
	AG+GG	470	224 – 893	34	
D-димер до терапии (нг/мл)	AA	806	489 – 997	15	0,091
	AG+GG	470	224 – 964	34	
D-димер после терапии (нг/мл)	AA	704	567 – 1426	10	0,151
	AG+GG	995	737 – 3846	24	

Таблица В.6 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)		p
		GG	AG+AA	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	6 (60,0)	27 (67,5)	0,717
	да	4 (40,0)	13 (32,5)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	7 (70,0)	32 (80,0)	0,671
	дп	3 (30,0)	8 (20,0)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	6 (60,0)	27 (69,2)	0,709
	да	4 (40,0)	12 (30,8)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	7 (70,0)	34 (87,2)	0,333
	да	3 (30,0)	5 (12,8)	
Брадикардия после терапии	да	7 (46,7)	32 (45,1)	1,000
	нет	8 (53,3)	39 (54,9)	

Таблица В.7 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	AOX1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)		p
		GG	AG+AA	
Применение ГКС	да	10 (66,7)	49 (69,0)	0,859
	нет	5 (33,3)	22 (31,0)	
Ингаляционные ГКС	да	8 (53,3)	23 (32,4)	0,147
	нет	7 (46,7)	48 (67,6)	
Ингибиторы янус киназ	да	7 (46,7)	36 (50,7)	1,000
	нет	8 (53,3)	35 (49,3)	
Биологическая терапия маб	да	8 (53,3)	47 (66,2)	0,384
	нет	7 (46,7)	24 (33,8)	
Повторное введение маб	да	0 (0,0)	5 (7,0)	0,582
	нет	15 (100,0)	66 (93,0)	
Антикоагулянты_да_нет	да	15 (100,0)	70 (98,6)	1,000
	нет	0 (0,0)	1 (1,4)	
антибактериальная_терапия	да	9 (60,0)	33 (46,5)	0,402
	нет	6 (40,0)	38 (53,5)	
Статинотерапия	да	7 (46,7)	20 (28,2)	0,161
	нет	8 (53,3)	51 (71,8)	

Таблица В.8 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от АОХ1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)

Показатели	Категории	АОХ1 (rs10931910) (GG vs AG+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	GG	100	88 – 135	15	0,251
	AG+AA	97	87 – 111	70	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	GG	110	87 – 123	12	0,239
	AG+AA	94	83 – 112	44	
Глюкоза до терапии (ммоль/л)	GG	8	6 – 10	15	0,051
	AG+AA	6	6 – 8	71	
Глюкоза после терапии (ммоль/л)	GG	5	4 – 6	9	0,218
	AG+AA	5	5 – 8	25	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	GG	8	4 – 10	15	0,294
	AG+AA	6	4 – 8	70	
Лейкоциты после терапии (10 ⁹ /л)	GG	8	6 – 11	15	0,325
	AG+AA	7	5 – 10	71	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	GG	1	1 – 3	15	0,788
	AG+AA	1	1 – 2	69	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	GG	1	1 – 2	15	0,578
	AG+AA	1	1 – 3	68	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	GG	66	23 – 116	6	0,726
	AG+AA	95	15 – 162	25	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	GG	27	18 – 1000	5	1,000
	AG+AA	84	30 – 226	26	
Ферритин до терапии (мг/моль)	GG	319	190 – 648	11	0,734
	AG+AA	377	190 – 741	45	
Ферритин после терапии (мг/моль)	GG	516	254 – 892	10	0,882
	AG+AA	551	281 – 997	39	
D-димер до терапии (нг/мл)	GG	516	254 – 964	10	0,921
	AG+AA	551	281 – 997	39	
D-димер после терапии (нг/мл)	GG	1733	996 – 4838	6	0,206
	AG+AA	812	665 – 2124	28	

Таблица В.9 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от АОХ1 (rs55754655)

Показатели	Категории	АОХ1 (rs55754655)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AA	24	17 – 33	72	0,912
	AG	21	18 – 35	14	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AA	46	28 – 99	40	0,560
	AG	39	34 – 50	10	
Δ АЛТ абс.	AA	16	7 – 51	38	0,879
	AG	16	12 – 19	10	
Δ АЛТ %	AA	60	26 – 270	38	0,859
	AG	94	39 – 142	10	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AA	33	26 – 47	71	0,455
	AG	29	23 – 46	14	

Продолжение таблицы В.9

Показатели	Категории	AOX1 (rs55754655)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АСТ после терапии (ЕД/л) 1	AA	45	30 – 79	39	0,843
	AG	45	32 – 80	10	
Δ АСТ абс.	AA	7	-5 – 38	37	0,237
	AG	17	8 – 45	10	
Δ АСТ %	AA	21	-24 – 91	37	0,145
	AG	74	26 – 142	10	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AA	88	79 – 96	72	0,516
	AG	84	79 – 88	14	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AA	61	56 – 68	72	0,656
	AG	65	56 – 68	14	
Δ ЧСС абс.	AA	24	15 – 33	72	0,419
	AG	21	17 – 27	14	
Δ ЧСС %	AA	28	19 – 37	72	0,423
	AG	24	21 – 30	14	

Таблица В.10 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от AOX1 (rs55754655)

Показатели	Категории	AOX1 (rs55754655)		p
		AA	AG	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	25 (62,5)	8 (80,0)	0,461
	да	15 (37,5)	2 (20,0)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	31 (77,5)	8 (80,0)	1,000
	дп	9 (22,5)	2 (20,0)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	27 (69,2)	6 (60,0)	0,709
	да	12 (30,8)	4 (40,0)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	33 (84,6)	8 (80,0)	0,659
	да	6 (15,4)	2 (20,0)	
Брадикардия после терапии	да	34 (47,2)	5 (35,7)	0,561
	нет	38 (52,8)	9 (64,3)	

Таблица В.11 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от AOX1 (rs55754655)

Показатели	Категории	AOX1 (rs55754655)		p
		AA	AG	
Применение ГКС	да	51 (70,8)	8 (57,1)	0,353
	нет	21 (29,2)	6 (42,9)	
Ингаляционные ГКС	да	26 (36,1)	5 (35,7)	1,000
	нет	46 (63,9)	9 (64,3)	
Ингибиторы янус киназ	да	37 (51,4)	6 (42,9)	0,771
	нет	35 (48,6)	8 (57,1)	
Биологическая терапия маб	да	46 (63,9)	9 (64,3)	1,000
	нет	26 (36,1)	5 (35,7)	

Продолжение таблицы В.11

Показатели	Категории	АОХ1 (rs55754655)		p
		AA	AG	
Повторное введение маб	да	5 (6,9)	0 (0,0)	0,586
	нет	67 (93,1)	14 (100,0)	
Антикоагулянты_да_нет	да	71 (98,6)	14 (100,0)	1,000
	нет	1 (1,4)	0 (0,0)	
антибактериальная_терапия	да	36 (50,0)	6 (42,9)	0,772
	нет	36 (50,0)	8 (57,1)	
Статинотерапия	да	22 (30,6)	5 (35,7)	0,757
	нет	50 (69,4)	9 (64,3)	

Таблица В.12 – Анализ коморбидности в зависимости от АОХ1 (rs55754655)

Показатели	Категории	АОХ1 (rs55754655)		p
		AA	AG	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	51 (70,8)	13 (92,9)	0,084
	нет	21 (29,2)	1 (7,1)	
Диабет	да	14 (19,4)	5 (35,7)	0,179
	нет	58 (80,6)	9 (64,3)	
Ожирение	да	22 (30,6)	6 (42,9)	0,370
	нет	50 (69,4)	8 (57,1)	
ХОБЛ/БА	да	8 (11,1)	1 (7,1)	1,000
	нет	64 (88,9)	13 (92,9)	
ХБП	да	6 (8,3)	3 (21,4)	0,159
	нет	66 (91,7)	11 (78,6)	
Активный рак	да	10 (13,9)	1 (7,1)	0,683
	нет	62 (86,1)	13 (92,9)	

Таблица В.13 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	AA	24	17 – 36	46	0,694
	AC+CC	23	18 – 31	40	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	AA	43	28 – 124	29	0,753
	AC+CC	47	34 – 86	21	
Δ АЛТ абс.	AA	12	7 – 55	28	0,397
	AC+CC	19	13 – 41	20	
Δ АЛТ %	AA	52	31 – 294	28	0,794
	AC+CC	85	24 – 167	20	
АСТ до терапии (ЕД/л)	AA	32	25 – 47	46	0,795
	AC+CC	33	27 – 46	39	
АСТ после терапии (ЕД/л)_1	AA	44	30 – 79	29	0,496
	AC+CC	53	34 – 87	20	

Продолжение таблицы В.13

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Δ АСТ абс.	AA	7	-10 – 22	27	0,360
	AC+CC	17	1 – 51	20	
Δ АСТ %	AA	21	-30 – 74	27	0,420
	AC+CC	48	2 – 107	20	
ЧСС до терапии (уд/мин)	AA	86	79 – 97	46	0,862
	AC+CC	88	78 – 93	40	
ЧСС после терапии (уд/мин)	AA	62	56 – 70	46	0,739
	AC+CC	61	55 – 67	40	
Δ ЧСС абс.	AA	24	15 – 29	46	0,700
	AC+CC	23	18 – 34	40	
Δ ЧСС %	AA	26	18 – 35	46	0,562
	AC+CC	26	19 – 38	40	

Таблица В.14 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)		p
		AA	AC+CC	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	20 (69,0)	13 (61,9)	0,763
	да	9 (31,0)	8 (38,1)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	21 (72,4)	18 (85,7)	0,319
	да	8 (27,6)	3 (14,3)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	20 (69,0)	13 (65,0)	1,000
	да	9 (31,0)	7 (35,0)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	25 (86,2)	16 (80,0)	0,700
	да	4 (13,8)	4 (20,0)	
Брадикардия после терапии	да	20 (43,5)	19 (47,5)	0,709
	нет	26 (56,5)	21 (52,5)	

Таблица В.15 – Анализ сопутствующей терапии в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)		p
		AA	AC+CC	
Применение ГКС	да	33 (71,7)	26 (65,0)	0,502
	нет	13 (28,3)	14 (35,0)	
Ингаляционные ГКС	да	18 (39,1)	13 (32,5)	0,523
	нет	28 (60,9)	27 (67,5)	
Ингибиторы янус киназ	да	20 (43,5)	23 (57,5)	0,195
	нет	26 (56,5)	17 (42,5)	

Продолжение таблицы В.15

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)		p
		AA	AC+CC	
Биологическая терапия маб	да	28 (60,9)	27 (67,5)	0,523
	нет	18 (39,1)	13 (32,5)	
Повторное введение маб	да	1 (2,2)	4 (10,0)	0,179
	нет	45 (97,8)	36 (90,0)	
Антикоагулянты_да_нет	да	46 (100,0)	39 (97,5)	0,465
	нет	0 (0,0)	1 (2,5)	
антибактериальная_терапия	да	23 (50,0)	19 (47,5)	0,817
	нет	23 (50,0)	21 (52,5)	
Статинотерапия	да	15 (32,6)	12 (30,0)	0,795
	нет	31 (67,4)	28 (70,0)	

Таблица В.16 – Анализ коморбидности в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)		p
		AA	AC+CC	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	33 (71,7)	31 (77,5)	0,541
	нет	13 (28,3)	9 (22,5)	
Диабет	да	11 (23,9)	8 (20,0)	0,663
	нет	35 (76,1)	32 (80,0)	
Ожирение	да	13 (28,3)	15 (37,5)	0,362
	нет	33 (71,7)	25 (62,5)	
ХОБЛ/БА	да	3 (6,5)	6 (15,0)	0,293
	нет	43 (93,5)	34 (85,0)	
ХБП	да	6 (13,0)	3 (7,5)	0,494
	нет	40 (87,0)	37 (92,5)	
Активный рак	да	5 (10,9)	6 (15,0)	0,748
	нет	41 (89,1)	34 (85,0)	

Таблица В.17 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	AA	101	88 – 119	45	0,353
	AC+CC	96	85 – 112	40	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	AA	95	84 – 117	31	0,856
	AC+CC	92	84 – 119	25	
Глюкоза до терапии (мМоль/л)	AA	7	6 – 8	46	0,303
	AC+CC	6	6 – 8	40	
Глюкоза после терапии (мМоль/л)	AA	5	4 – 8	21	0,958
	AC+CC	5	5 – 6	13	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AA	6	4 – 9	45	0,371
	AC+CC	5	4 – 8	40	

Продолжение таблицы В.17

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (AA vs AC+CC)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Лейкоциты после терапии (10 ⁹ /л)	AA	8	5 – 10	46	0,619
	AC+CC	7	5 – 9	40	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	AA	1	1 – 2	46	0,808
	AC+CC	1	1 – 8	38	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	AA	1	1 – 2	44	0,529
	AC+CC	2	1 – 11	39	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	AA	69	16 – 239	18	0,810
	AC+CC	113	14 – 145	13	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	AA	67	12 – 175	21	0,331
	AC+CC	115	37 – 552	10	
Ферритин до терапии (мг/моль)	AA	415	190 – 736	32	0,830
	AC+CC	352	188 – 708	24	
Ферритин после терапии (мг/моль)	AA	551	326 – 928	31	0,950
	AC+CC	571	231 – 1027	18	
D-димер до терапии (нг/мл)	AA	551	326 – 928	31	0,917
	AC+CC	571	231 – 1051	18	
D-димер после терапии (нг/мл)	AA	794	700 – 1262	18	0,448
	AC+CC	1344	556 – 4136	16	

Таблица В.18 – Анализ количественных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
АЛТ до терапии (ЕД/л)	CC	18	18 – 22	5	0,371
	AC+AA	24	17 – 33	81	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	CC	34	30 – 55	3	0,450
	AC+AA	46	29 – 100	47	
Δ АЛТ абс.	CC	16	16 – 37	3	0,580
	AC+AA	16	7 – 51	45	
Δ АЛТ %	CC	155	122 – 238	3	0,241
	AC+AA	59	25 – 205	45	
АСТ до терапии (ЕД/л)	CC	33	33 – 37	5	0,985
	AC+AA	32	25 – 48	80	
АСТ после терапии (ЕД/л) _1	CC	52	45 – 55	3	0,917
	AC+AA	45	30 – 82	46	
Δ АСТ абс.	CC	17	12 – 21	3	0,586
	AC+AA	8	-4 – 51	44	
Δ АСТ %	CC	75	46 – 78	3	0,514
	AC+AA	25	-16 – 107	44	
ЧСС до терапии (уд/мин)	CC	97	92 – 99	5	0,175
	AC+AA	86	79 – 95	81	
ЧСС после терапии (уд/мин)	CC	67	62 – 73	5	0,181
	AC+AA	61	55 – 68	81	

Продолжение Таблицы В.18

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Δ ЧСС абс.	CC	25	21 – 26	5	0,719
	AC+AA	23	15 – 32	81	
Δ ЧСС %	CC	26	22 – 27	5	0,985
	AC+AA	27	19 – 37	81	

Таблица В.19 – Анализ категориальных маркеров гепатотоксичности и кардиотоксичности фавипиравира в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)		p
		CC	AC+AA	
Увеличение АЛТ в 2 раза от нормы	нет	2 (66,7)	31 (66,0)	1,000
	да	1 (33,3)	16 (34,0)	
Увеличение АЛТ в 3 раза от нормы	нет	3 (100,0)	36 (76,6)	1,000
	да	0 (0,0)	11 (23,4)	
Увеличение АСТ в 2 раза от нормы	нет	3 (100,0)	30 (65,2)	0,541
	да	0 (0,0)	16 (34,8)	
Увеличение АСТ в 3 раза от нормы	нет	3 (100,0)	38 (82,6)	1,000
	да	0 (0,0)	8 (17,4)	
Брадикардия после терапии	да	1 (20,0)	38 (46,9)	0,371
	нет	4 (80,0)	43 (53,1)	

Таблица В.20 – Анализ коморбидности в зависимости от новой колонки CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)		p
		CC	AC+AA	
Сердечно-сосудистые заболевания	да	3 (60,0)	61 (75,3)	0,599
	нет	2 (40,0)	20 (24,7)	
Диабет	да	2 (40,0)	17 (21,0)	0,305
	нет	3 (60,0)	64 (79,0)	
Ожирение	да	1 (20,0)	27 (33,3)	1,000
	нет	4 (80,0)	54 (66,7)	
ХОБЛ/БА	да	2 (40,0)	7 (8,6)	0,083
	нет	3 (60,0)	74 (91,4)	
ХБП	да	1 (20,0)	8 (9,9)	0,433
	нет	4 (80,0)	73 (90,1)	
Активный рак	да	2 (40,0)	9 (11,1)	0,121
	нет	3 (60,0)	72 (88,9)	

Таблица В.21 – Анализ других лабораторных показателей в зависимости от CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)

Показатели	Категории	CYP1A2*F1 (rs762551) (CC vs AC+AA)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Креатинин до терапии (мкмоль/л)	CC	94	88 – 101	5	0,779
	AC+AA	98	87 – 115	80	
Креатинин после терапии (мкмоль/л)	CC	92	82 – 100	5	0,429
	AC+AA	95	84 – 119	51	
Глюкоза до терапии (ммоль/л)	CC	8	5 – 9	5	0,580
	AC+AA	7	6 – 8	81	
Глюкоза после терапии (ммоль/л)	CC	6	5 – 6	3	0,761
	AC+AA	5	4 – 8	31	
Лейкоциты до терапии (10 ⁹ /л)	CC	8	5 – 13	5	0,218
	AC+AA	6	4 – 8	80	
Лейкоциты после терапии (10 ⁹ /л)	CC	8	6 – 8	5	0,934
	AC+AA	8	5 – 10	81	
Лимфоциты до терапии (10 ⁹ /л)	CC	1	1 – 1	5	0,443
	AC+AA	1	1 – 2	79	
Лимфоциты после терапии (10 ⁹ /л)	CC	2	1 – 2	5	0,752
	AC+AA	1	1 – 3	78	
Интерлейкин-6 до терапии (нг/мл)	CC	539	309 – 770	2	0,228
	AC+AA	70	14 – 145	29	
Интерлейкин-6 после терапии (нг/мл)	CC	40	29 – 51	2	0,376
	AC+AA	96	27 – 309	29	
Ферритин до терапии (мг/моль)	CC	331	254 – 738	3	0,841
	AC+AA	377	190 – 733	53	
Ферритин после терапии (мг/моль)	CC	633	420 – 846	2	0,960
	AC+AA	551	281 – 954	47	
D-димер до терапии (нг/мл)	CC	633	420 – 846	2	0,960
	AC+AA	551	281 – 997	47	
D-димер после терапии (нг/мл)	CC	2323	1303 – 3343	2	0,942
	AC+AA	887	692 – 2236	32	