



Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19

И.В. Маев¹, Р.И. Шабуров^{1,2}, А.И. Павлов³, А.И. Молодова¹, А.Г. Каракозов^{✉1}, С.П. Казаков^{4,5}, Е.Г. Лебедева¹, А.Ф. Иволгин³, М.Н. Еремин¹, О.Б. Левченко¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия;

³ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В статье отражено клиническое значение ранней диагностики токсического гепатита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с определением клинико-лабораторных предикторов ответа на терапию. Представлен динамический анализ эффективности терапии токсического гепатита у пациентов трех опытных групп и группы контроля.

Цель. Повышение эффективности лечения токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. На базе вновь созданных инфекционных центров ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» пролечены 996 пациентов с COVID-19, у которых были выявлены клинико-лабораторные признаки токсического поражения печени (цитолитический и/или холестатический синдромы) на фоне терапии COVID-19.

Результаты. На 14-й день от начала терапии в 3-й группе отмечалось значимое снижение клинических проявлений желтухи у 163 (72,8%) пациентов, на 21-й день лечения данный симптом был купирован у всех пациентов. В 1 и 2-й группах снижение клинических проявлений желтухи было достоверно ниже – 122 (55,2%) и 134 (58,8%); $p < 0,05$. По окончании терапии во всех опытных группах проявления желтухи не наблюдались, в то время как в группе контроля редукция симптома достигнута лишь у 47 (14,5%) пациентов.

Заключение. Применение препаратов с гепатопротективным действием в виде монотерапии в 1-й (урсодезоксихолевая кислота) и 2-й (адemetионин) группах показало невысокий терапевтический эффект с положительной динамикой клинико-лабораторных показателей активности токсического гепатита. Применение комбинированного лечения в 3-й группе (урсодезоксихолевая кислота и адemetионин) продемонстрировало максимальный терапевтический эффект, выраженную положительную динамику в виде нормализации клинико-лабораторных показателей активности токсического гепатита.

Ключевые слова: токсический гепатит, монотерапия, комбинированная терапия, диагностика, предиктор, гепатопротективный, лабораторные показатели, COVID-19

Для цитирования: Маев И.В., Шабуров Р.И., Павлов А.И., Молодова А.И., Каракозов А.Г., Казаков С.П., Лебедева Е.Г., Иволгин А.Ф., Еремин М.Н., Левченко О.Б. Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(12):1413–1420. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202021

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Каракозов Арам Григорьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(925)517-13-47; E-mail: aram_k@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3196-4457

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Шабуров Рафик Исакович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», глав. врач ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». ORCID: 0000-0001-9741-0150

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, доц., зам. нач. госпиталя по медицинской части ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Молодова Алевтина Игоревна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3302-6541

Казаков Сергей Петрович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. медицинской биохимии и иммунопатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, нач. центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-6528-1059

Лебедева Екатерина Геннадиевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9572-1932

Иволгин Александр Федорович – нач. неврологического центра – главный невролог ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского». ORCID: 0000-0002-8849-680X

Еремин Михаил Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8798-5011

✉ **Aram G. Karakozov.** E-mail: aram_k@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3196-4457

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Rafik I. Shaburov. ORCID: 0000-0001-9741-0150

Alexandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Alevtina I. Molodova. ORCID: 0000-0003-3302-6541

Sergey P. Kazakov. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Ekaterina G. Lebedeva. ORCID: 0000-0001-9572-1932

Aleksandr F. Ivolgin. ORCID: 0000-0002-8849-680X

Mikhail N. Eremin. ORCID: 0000-0002-8798-5011

Treatment of toxic hepatitis in COVID-19 patients

Igor V. Maev¹, Rafik I. Shaburov^{1,2}, Alexandr I. Pavlov³, Alevtina I. Molodova¹, Aram G. Karakozov¹, Sergey P. Kazakov^{4,5}, Ekaterina G. Lebedeva¹, Aleksandr F. Ivolgin³, Mikhail N. Eremin¹, Olga B. Levchenko¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital "RZHD-Medicine", Moscow, Russia;

³Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. The article reflects the clinical significance of the early diagnosis of toxic hepatitis in patients who have undergone a new coronavirus infection with the determination of clinical and laboratory predictors of the response to therapy. A dynamic analysis of the effectiveness of toxic hepatitis therapy in patients of three experimental groups and a control group is presented.

Aim. The aim of the present study is to increase the effectiveness of the treatment of toxic hepatitis in patients who have undergone COVID-19.

Materials and methods. On the basis of the newly created infection centers of the Central Clinical Hospital "RZHD-Medicine" and Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital 996 patients with COVID-19, who had clinical and laboratory signs of toxic liver damage (cytolytic and/or cholestatic syndromes) against the background of COVID-19 therapy.

Results. On the 14th day from the start of therapy in group 3, there was a significant decrease in the clinical manifestations of jaundice in 163 (72.8%) patients, on the 21st day of treatment, this symptom was stopped in all patients. In groups 1 and 2, the decrease in clinical manifestations of jaundice was significantly lower – 122 (55.2%) and 134 (58.8%); $p < 0.05$. At the end of therapy, no manifestations of jaundice were observed in all experimental groups, while in the control group, symptom reduction was achieved only in 47 (14.5%) patients.

Conclusion. The use of drugs with hepatoprotective effect in the form of monotherapy in groups 1 (UDCA) and 2 (ademethionine) showed a low therapeutic effect with positive dynamics of clinical and laboratory indicators of toxic hepatitis activity. The use of combined treatment in group 3 (UDCA and ademethionine) demonstrated the maximum therapeutic effect, pronounced positive dynamics in the form of normalization of clinical and laboratory indicators of toxic hepatitis activity.

Keywords: toxic hepatitis, monotherapy, combination therapy, diagnosis, predictor, hepatoprotective, laboratory parameters, COVID-19

For citation: Maev IV, Shaburov RI, Pavlov AI, Molodova AI, Karakozov AG, Kazakov SP, Lebedeva EG, Ivolgin AF, Eremin MN, Levchenko OB. Treatment of toxic hepatitis in COVID-19 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(12):1413–1420.

DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202021

Введение

В декабре 2019 г. в городе Ухань, КНР, выявлена инфекция SARS-CoV-2 [1–5]. Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) имеет широкий спектр клинических проявлений от бессимптомного носительства до вирусной пневмонии, а также различные внелечные проявления, включая поражение печени [1–8].

Гипервоспалительная реакция на COVID-19 может усугубить повреждение печени. Лабораторные тесты показывают повышение уровня цитокинов и других воспалительных реагентов в плазме, что может привести к развитию цитокинового шторма. Это ведет к гепатоцеллюлярному иммунопосредованному повреждению из-за вирус-индуцированных цитотоксических (CD8) Т-клеток и индукции дисрегулируемого врожденного иммунного ответа [9–12]. Другой предполагаемый механизм связан с изменениями сосудистого барьера кишечника и микробиоты. Дополнительно высказано предположение, что нарушение функции печени у пациентов с COVID-19 также может быть связано с побочным (токсическим) действием лекарственных препаратов. Эта теория подтверждена обнаружением умеренного микровезикулярного стеатоза с легким воспалением печени у этих пациентов [1, 2, 4–8].

Отмечено, что многие пациенты, страдающие COVID-19, принимали жаропонижающие средства, в том числе производные парацетамола, передозировка которых является хорошо установленным этиологическим фактором повреждения печени. Противомаларийный препарат гидроксихлорохин является одним из лекарственных средств, предлагавшихся ранее для включения в схемы лечения

COVID-19. Азитромицин используется в комбинированной терапии у пациентов, не переносящих пенициллиновую группу. Это поражение печени носит гепатоцеллюлярный характер [13–15].

Лечение тяжелой формы COVID-19 противовирусными препаратами, входящими в протоколы лечения данной инфекции, также может привести к лекарственному поражению печени. Так, например, ремдесивир, фавипиравир, комбинация лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб и другие препараты могут приводить к появлению лабораторных признаков цитолиза и холестаза [15, 16].

При новой коронавирусной инфекции COVID-19 поражение печени проявляется преимущественно повышением уровня ферментов печени в сыворотке крови. Так, у 14,8–53,1% всех заболевших отмечается повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина. Существуют патоморфологические данные, полученные при анализе биоптатов печени у лиц, умерших от COVID-19, свидетельствующие, что у пациентов отмечался микровезикулярный стеатоз с признаками невыраженного лобулярного воспаления, характерными для лекарственно-индуцированного поражения печени [1–8, 14–17].

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют собой основное бремя болезней во всем мире. Как правило, пациенты с ранее существовавшим ХЗП могут быть более восприимчивы к повреждению печени от COVID-19 [1, 2, 4–8]. Пациенты с ХЗП, в том числе циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, имеют высокий риск тяжелой формы COVID-19 и смертности [14, 17, 18]. Эффективность

Левченко Ольга Борисовна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6594-7006

Olga B. Levchenko. ORCID: 0000-0002-6594-7006

Таблица 1. Распределение пациентов по группам ($M \pm m$)**Table 1. Distribution of patients by group ($M \pm m$)**

	Опытные группы			Контрольная группа
	1-я	2-я	3-я	
Число человек, абс. (%)	221 (22,22)	228 (22,86)	224 (22,44)	323 (32,48)
Пол (муж./жен.), абс. (%)	157 (71)/64 (29)	159 (70)/69 (30)	157 (70)/67 (30)	233 (72)/90 (28)
Средний возраст, лет (муж./жен.)	54,6 \pm 18,2/48,7 \pm 19,2	55,43 \pm 18,6/50,3 \pm 18,6	53,5 \pm 17,7/49,4 \pm 16,6	54,3 \pm 17,9/51,7 \pm 18,4

патогенетической терапии при патологии печени определяется своевременностью и полнотой мероприятий по лечению ХЗП [17–20].

Таким образом, согласно литературным данным, механизмы поражения печени при COVID-19 включают: прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на печень (проникновение вируса в клетку происходит через связывание S-белка вируса с рецепторами ACE2, значительное повышение экспрессии которого выявляется в холагангиоцитах и гепатоцитах), иммунное воспаление (цитокиновый шторм в рамках системного воспалительного ответа) [9–12], лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения для лечения инфекции препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами [1–4, 6, 14–16]. Активированные Т-лимфоциты атакуют инфицированные клетки организма, приводя к их апоптозу и некрозу [11, 12]. Осложнения, связанные с COVID-19, такие как респираторный дистресс-синдром и другие, вызывают гипоксию и шок, которые могут привести к ишемии и реперфузионной дисфункции печени. Последующее увеличение количества активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления может действовать как вторичный посредник, дополнительно усиливая высвобождение множества провоспалительных факторов и повреждение печени [9–12].

Цель исследования – повышение эффективности лечения токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19.

Задачи исследования:

1) разработка оптимальных схем лечения больных с токсическим поражением печени, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с использованием препаратов, обладающих гепатопротективным действием;

2) оценка эффективности схем лечения на основе динамики клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей;

3) определение предикторов ответа на терапию.

Материалы и методы

С июня 2020 по январь 2022 г. на базе вновь созданных инфекционных центров ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» проведено лечение 22 149 пациентов с COVID-19. Из них мужчин было 16 833 человека, женщин – 5316. Состояние всех пациентов оценивалось как средней тяжести. Всем больным проводилась комплексная терапия согласно утвержденным Минздравом России временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в редакциях начиная с версии 7 (03.06.2020) по 14-ю версию (27.12.2021). Всего 996 пациентов (4,5% всех пролеченных в

инфекционном отделении) были направлены на дальнейшее лечение. У всех этих пациентов выявлены клинико-лабораторные признаки токсического поражения печени (цитолитический и холестатический синдромы). Мужчин было 715, женщин – 281, средний возраст мужчин составлял 54,45 \pm 18,01 года, женщин – 49,37 \pm 19,3 года.

Согласно цели и задачам исследования были сформированы 4 группы (1 контрольная и 3 опытные); табл. 1. В опытные группы включены: 1-я группа – 221 человек, 2-я группа – 228 человек, 3-я группа – 224 человека. Группу контроля составили 323 пациента. Часть пациентов воздерживалась от перевода в отделения стационара для проведения реабилитационных лечебных мероприятий, предпочитая восстановительное лечение в амбулаторных условиях, и мы их в дальнейшем не учитывали.

У пациентов всех 4 групп имели место синдромы цитолиза и холестаза без достоверных отличий между группами по клинико-лабораторным показателям.

Больные контрольной группы, находящиеся на лечении в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» и отделения профилактики и восстановительного лечения ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», осознанно отказывались от приема фармакологических препаратов. Им было назначено: диетотерапия, лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, физиотерапевтическое лечение.

Критерии включения в исследование пациентов опытных групп: лица в возрасте от 18 до 75 лет, завершившие лечение COVID-19 в инфекционном отделении и продолжающие лечение в центре гастроэнтерологии и гепатологии с сохраняющейся клинической картиной и лабораторно-инструментальными показателями токсического гепатита.

Критерии невключения опытных групп: вирусные и аутоиммунные гепатиты, злокачественная опухоль (метастазы) печени, токсические гепатиты иного генеза, доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера и др.).

Критерии включения в исследование пациентов группы контроля: лица в возрасте от 18 и до 75 лет, завершившие лечение COVID-19 в инфекционном отделении и переведенные в отделения реабилитации (восстановительного лечения) с сохраняющейся клинической картиной и лабораторно-инструментальными показателями токсического гепатита.

Критерии невключения в группы контроля – аналогичные опытным группам.

Выбор терапии поражения печени с включением препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом, основан на клинических рекомендациях для врачей, разработанных коллективом авторов во главе с главным внештатным специалистом – гастроэнтерологом Минздрава России академиком РАН В.Т. Ивашкиным [9].

Все пациенты в опытных группах получали медикаментозное лечение с включением препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом. Пациентам 1 и 2-й опытных

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от состава терапии**Table 2. Distribution of patients according to the composition of therapy**

	Опытные группы			Контрольная группа
	1-я	2-я	3-я	
Проводимое медикаментозное лечение	УДХК 10 мг/кг в сутки после еды	Адеметионин 800 мг/сут внутривенно капельно 14 дней, с 15-го дня – перорально 800–1600 мг/сут	Адеметионин 800 мг/сут внутривенно капельно 14 дней, с 15-го дня перорально 800–1600 мг/сут + УДХК 10 мг/кг в сутки после еды	Фармакологические препараты не назначались

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований до начала терапии ($p>0,05$)**Table 3. Laboratory results prior to therapy ($p>0.05$)**

Показатель	Норма	Опытные группы			Контрольная группа
		1-я	2-я	3-я	
		ОАК			
Лейкоциты (WBC), $10^9/л$	4,00–11,00	8,53	9,11	7,85	10,31
Эритроциты (RBC), $10^{12}/л$	4,2–6,1	4,31	5,87	4,59	5,19
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	124	158	173	161
Тромбоциты (PLT), $10^9/л$	130–400	147	259	311	273
		Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	218	235	227	231
АСТ, ед/л	5,00–34,00	205	211	218	207
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	357	320	336	342
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	412	435	429	433
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	54,3	56,15	57,7	57,21
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	22,5	26,75	25,1	26,51
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	31,8	29,4	32,6	30,7
Альбумин, г/л	35,00–52,00	34	34	32	33
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	71	75	73	72

Примечание. Здесь и далее в табл. 5 показатели выше и/или ниже референсных значений отмечены полужирным шрифтом, ЩФ – щелочная фосфатаза.

групп назначался только один из препаратов: в 1-й группе назначался препарат урсодезоксиоловой кислоты – УДХК [торговое название Эксхол капсулы (250 мг) в дозе 10 мг/кг в сутки], во 2-й группе – препарат адеметионин (торговое название Самеликс) в дозе 800 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней в составе ступенчатой терапии, с последующим переходом на прием пероральной формы в дозе 800–1600 мг/сут в зависимости от индивидуальных особенностей пациента – возраста, массы тела, степени выраженности токсического поражения печени и др. Пациентам 3-й опытной группы – совместно те же препараты УДХК и адеметионина в вышеуказанных дозировках; 4-я группа (контрольная) фармакологические препараты не получала (табл. 2) [18, 19]. Пациентам всех групп проводились консультации врачей-специалистов (по показаниям).

Результаты и обсуждение

При анализе клинических проявлений токсического поражения печени у пациентов, перенесших COVID-19, среди всех групп исследования выделены следующие преобладающие жалобы и симптомы: общая слабость и снижение работоспособности – 981 (98,5%), кожный зуд – 891 (89,4%), желтуха (желтушность склер и видимых слизистых, кожных покровов) – 956 (96,0%), периодическая головная боль – 684 (68,7%) пациента.

При динамическом обследовании в 3-й группе пациентов уже через 14 дней от начала терапии отмечалось значимое снижение лабораторных показателей и кожных проявлений желтухи – у 163 (72,8%) больных данный симптом был купирован, в то время как в 1 и 2-й опытных группах показатель был достоверно ниже – 122 (55,2%) и 134 (58,8%); $p<0,05$. По окончании терапии во всех опытных группах проявления желтухи не наблюдались, в то время как в группе контроля редукция симптома достигнута лишь у 47 (14,5%) пациентов.

Сходную динамику через 14 дней от начала терапии мы отметили по снижению жалоб на кожный зуд – у 176 (78,5%) пациентов 3-й группы данный симптом не наблюдался, в то время как в 1 и 2-й опытных группах динамика была ниже – купирование симптома достигнуто у 130 (58,8%) и 141 (61,8%) пациента в 1 и 2-й группах соответственно ($p<0,05$). В группе контроля жалобы на кожный зуд по окончании терапии не предъявляли лишь 67 (20,7%) пациентов.

Положительная динамика жалоб на общую слабость и снижение работоспособности получена лишь в опытных группах исследования по окончании терапии: жалоб не предъявляли 68 (30,3%) пациентов 3-й группы, 54 (24,4%) и 63 (27,6%) пациента в 1 и 2-й группах соответственно. Достоверных различий между опытными группами исследования не получено ($p>0,05$). В группе контроля данный симптом продолжал сохраняться у 100% пациентов. При

Таблица 4. Динамика изменения показателей ОАК ($p>0,05$)
Table 4. Dynamics of change of indicators of general blood analysis ($p>0.05$)

Показатель	Норма	Результаты, сут			
		1-е	7-е	14-е	21-е
<i>Опытная группа 1</i>					
Лейкоциты (WBC), 10^9 /л	4,00–11,00	8,53	9,42	9,11	8,75
Эритроциты (RBC), 10^{12} /л	4,2–6,1	4,31	5,17	4,92	5,23
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	124	121	125	122
Тромбоциты (PLT), 10^9 /л	130–400	147	158	153	149
<i>Опытная группа 2</i>					
Лейкоциты (WBC), 10^9 /л	4,00–11,00	9,11	9,51	10,12	9,37
Эритроциты (RBC), 10^{12} /л	4,2–6,1	5,87	5,37	5,21	5,63
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	158	163	159	161
Тромбоциты (PLT), 10^9 /л	130–400	259	268	281	273
<i>Опытная группа 3</i>					
Лейкоциты (WBC), 10^9 /л	4,00–11,00	7,85	8,32	7,92	8,57
Эритроциты (RBC), 10^{12} /л	4,2–6,1	4,59	5,29	5,37	5,49
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	173	171	169	165
Тромбоциты (PLT), 10^9 /л	130–400	311	327	348	331
<i>Контрольная группа</i>					
Лейкоциты (WBC), 10^9 /л	4,00–11,00	10,31	9,54	9,87	9,31
Эритроциты (RBC), 10^{12} /л	4,2–6,1	5,19	5,84	5,67	5,53
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	161	153	159	154
Тромбоциты (PLT), 10^9 /л	130–400	273	311	292	281

анализе динамики жалоб на периодическую головную боль получены схожие результаты.

По результатам проведенного до начала терапии лабораторного исследования все группы пациентов по оцениваемым показателям достоверно не различались между собой ($p>0,05$), что подтверждает правильность проведенной рандомизации (табл. 3).

При динамической оценке показателей общего анализа крови (ОАК) за все время исследования мы не получили достоверной динамики во всех группах пациентов ($p>0,05$); табл. 4.

При оценке показателей биохимического анализа крови лишь в 3-й опытной группе пациентов получена достоверная положительная динамика в виде полного купирования синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ, γ -глутамилтрансфераза – ГГТ),

Таблица 5. Динамика изменения показателей биохимического анализа крови
Table 5. Evolution of blood biochemical analysis

Показатель	Норма	Результаты, сут			
		1-е	7-е	14-е	21-е
<i>Опытная группа 1</i>					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	218	164	101	56
АСТ, ед/л	5,00–34,00	205	134	73	37
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	357	273	205	65
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	312	267	209	147
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	54,3	43,7	31,1	19,23
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	22,5	22,0	17,7	14,23
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	31,8	21,7	13,4	5,0
Альбумин, г/л	35,00–52,00	34	36	39	42
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	71	74	79	82
<i>Опытная группа 2</i>					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	235	178	97	53
АСТ, ед/л	5,00–34,00	211	143	87	35
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	320	269	194	59
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	335	271	214	155
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	56,15	42,2	32,4	22,1
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	26,75	18,7	16,5	14,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	29,4	23,5	15,9	7,2
Альбумин, г/л	35,00–52,00	34	38	43	41
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	75	79	84	91
<i>Опытная группа 3</i>					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	227	153	84	50
АСТ, ед/л	5,00–34,00	218	129	58	31
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	336	247	153	47
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	319	252	189	134
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	57,7	39,5	27,3	16,1
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	25,1	18,9	16,1	11,5

Таблица 5. Динамика изменения показателей биохимического анализа крови (Окончание)
Table 5. Evolution of blood biochemical analysis (End)

Показатель	Норма	Результаты, сут			
		1-е	7-е	14-е	21-е
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	32,6	20,6	11,2	4,6
Альбумин, г/л	35,00–52,00	32	39	44	42
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	73	81	86	92
	<i>Контрольная группа</i>				
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	231	186	130	94
АСТ, ед/л	5,00–34,00	207	154	113	92
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	342	307	231	105
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	333	294	249	178
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	57,21	49,1	39,2	31,5
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	26,51	21,5	16,9	13,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	30,7	27,6	22,3	18,5
Альбумин, г/л	35,00–52,00	33	35	38	36
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	72	74	77	81

который отражает гепатотоксическое воздействие, синдрома холестаза (билирубин) и восстановление белково-синтетической функции печени (альбумин, протромбиновый индекс) по окончании терапии ($p < 0,05$); табл. 5, рис. 1–5.

В 1-й группе пациентов не удалось полностью купировать синдром цитолиза, который по окончании лечения, несмотря на значимую положительную динамику, сохранил минимальную степень активности, а показатели синдрома холестаза и белково-синтетической функции печени снизились до нормальных значений. Во 2-й группе пациентов по окончании терапии сохранялась картина умеренного холестаза, имеющая достоверную положительную динамику в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). Показатели синдрома цитолиза и белково-синтетической функции печени находились в пределах допустимых референсных значений. В контрольной группе пациентов мы отметили наименьший терапевтический эффект с сохранением лабораторных признаков цитолиза и холестаза. Показатели белково-синтетической функции печени достигли минимально допустимых значений (см. табл. 5, рис. 1–5).

Вышеуказанные лабораторные показатели (АЛТ, ГГТ, билирубин, альбумин и протромбиновый индекс), характеризующиеся ранней достоверно положительной динамикой на 7 и 14-е сутки, преимущественно в 3-й опытной группе, можно назвать предикторами ответа на терапию.

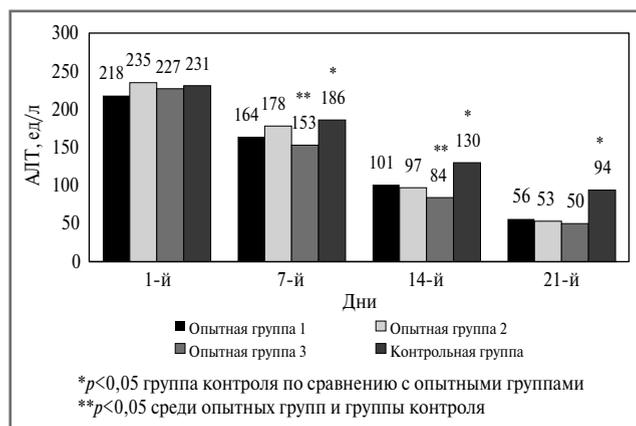


Рис. 1. Динамика изменений показателя АЛТ по группам (ед/л).

Fig. 1. Evolution of the Alanine aminotransferase by Group (Unit/L).

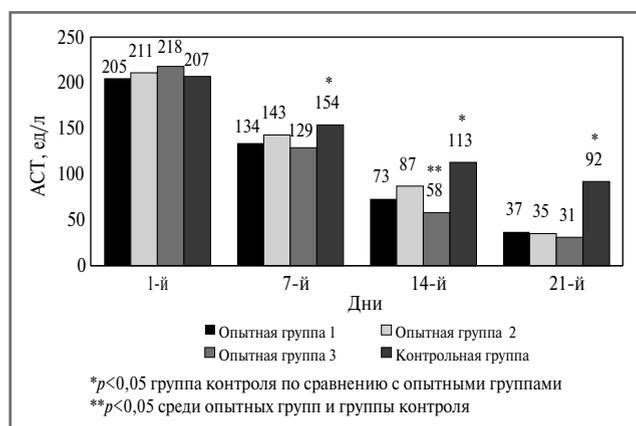


Рис. 2. Динамика изменений показателя АСТ по группам (ед/л).

Fig. 2. Evolution of the Aspartate aminotransferase by Group (Unit/L).

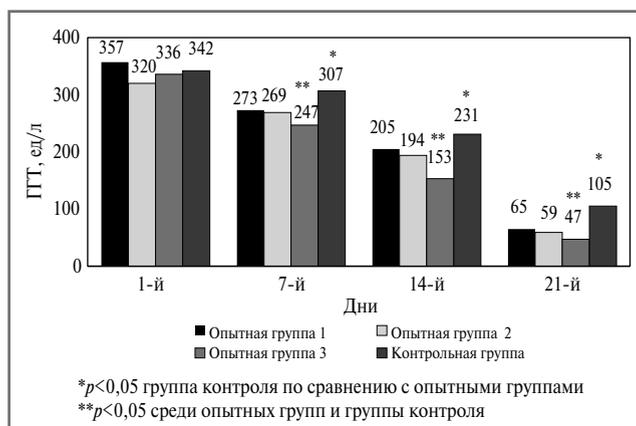


Рис. 3. Динамика изменений показателя ГГТ по группам (ед/л).

Fig. 3. Evolution of γ -glutamyl transferase by group (Unit/L).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости до начала терапии у 287 (61,3%) пациентов выявлена незначительная гепатомегалия за счет увеличения косога вертикального размера правой доли печени до $16,2 \pm 0,4$ см. При контрольном УЗИ печени, по окончании терапии, только в опытных группах у 247

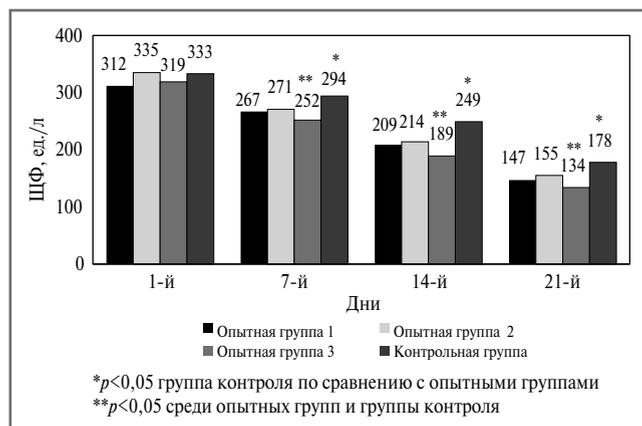


Рис. 4. Динамика изменений показателя ЩФ по группам (ед./л.).

Fig. 4. Evolution of Alkaline phosphatase by group (Unit/L).

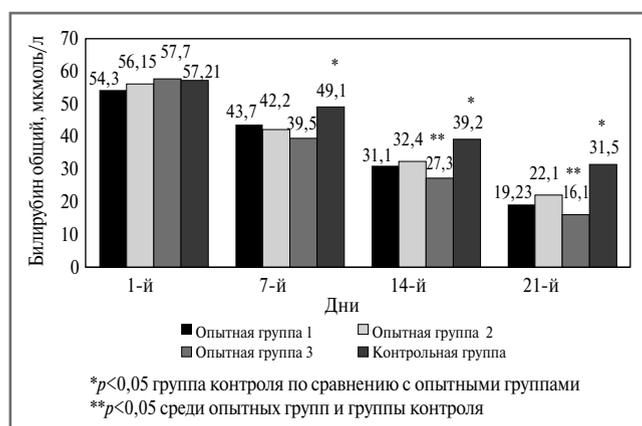


Рис. 5. Динамика изменений показателя общего билирубина по группам (мкмоль/л).

Fig. 5. Evolution of total bilirubin by group (umol/l).

(78,2%) пациентов отмечалась достоверная положительная динамика в виде уменьшения косого вертикального размера правой доли печени до $15,4 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$), не имеющая достоверных различий между опытными группами исследования ($p > 0,05$). Кроме того, по данным УЗИ печени, у 340 (72,6%) пациентов отмечалось умеренное диффузное повышение эхогенности печеночной паренхимы без дополнительных акустических эффектов. При контрольном исследовании по окончании терапии также лишь в опытных группах у 196 (62,0%) пациентов отмечалась недостоверная положительная динамика в виде улучшения состояния паренхимы печени. У 73 (15,6%) пациентов из общего числа больных выявлено обеднение сосудистого рисунка печени, не имеющее динамики на фоне проводимой терапии.

Заключение

У 4,5% пациентов, перенесших COVID-19, диагностируется токсический гепатит. Назначенное лечение (монотерапия в 1-й – УДХК и 2-й – адеметионин) в опытных группах привело к низкому терапевтическому эффекту с умеренно положительной динамикой в виде снижения клинико-лабораторных показателей активности токсического гепатита, при этом достоверных различий между 1 и 2-й опытными группами не наблюдалось.

В 3-й опытной группе (комбинированная терапия) был достигнут максимальный терапевтический эффект – отме-

чена выраженная положительная динамика клинико-лабораторных показателей токсического гепатита.

Самый низкий терапевтический эффект наблюдался у пациентов группы контроля. К 3-й неделе наблюдения определялись незначительные снижения исследуемых лабораторных показателей и сохранялась клиническая картина токсического гепатита. Эти лабораторные показатели имели достоверные различия у пациентов 1, 2 и 3-й групп.

Для лечения пациентов с токсическим гепатитом, перенесших COVID-19, рекомендуется использовать одновременную комбинацию препаратов с гепатопротекторным действием – адеметионин (в нашем исследовании Самеликс) и УДХК (в нашем исследовании Эксхол). Данная схема комбинированной терапии показала наибольшую клиническую эффективность за счет купирования проявлений токсического гепатита: синдромов цитолиза, холестаза и восстановления белково-синтетической функции печени.

В качестве клинических предикторов ответа на проводимую терапию токсического гепатита рекомендуется анализ динамики редукции желтухи и жалоб на кожный зуд. В качестве лабораторных предикторов ответа на проводимую терапию токсического гепатита рекомендуется анализ динамики следующих показателей: АЛТ, билирубина (прямого и непрямого) и ГГТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого», протокол № 12 от 26.05.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital, Protocol №12, 26.05.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
 ОАК – общий анализ крови

УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХЗП – хронические заболевания печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19, and liver disease. *Liver Int*. 2020;40:1278-81. DOI:10.1111/liv.14470
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853-61 [Janushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):853-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200977
5. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., и др. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация*. 2020;24(3):26-36 [Vinokurov AS, Nikiforova MV, Oganesyana AA, et al. COVID-19. Liver damage – visualization features and possible causes. *Medical Imaging*. 2020;24(3):26-36 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0763-2020-3-26-36
6. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): what do we know till now? *Arab J Gastroenterol*. 2020;21:3-8. DOI:10.1016/j.ajg.2020.03.002
7. Nasa P, Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522-32. DOI:10.4254/wjh.v13.i5.522
8. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18-24. DOI:10.14218/JCTH.2020.00018
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet North Am Ed*. 2020;395:1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
11. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9.
12. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-Lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43:648-54. DOI:10.1038/s41440-020-0455-8
13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19) StatPearls, 2020. Available at: <https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/52171>. Accessed: 16.12.2022.
14. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40:1316-20. DOI:10.1111/liv.14465
15. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, et al. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol*. 2020;94:1367-9. DOI:10.1007/s00204-020-02734-1
16. Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:369-76. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.054
17. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85-111 [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85-115 (in Russian)]. DOI:1382-4376-2019-29-1-101-131
18. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., и др. Временные методические рекомендации «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2120-52 [Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Current methodological recommendations “Diseases of the digestive system in the conditions of the new coronavirus epidemic infections (COVID-19)”. *Preventive Medicine*. 2020;23(3):2120-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023032120
19. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(2):41-57 [Ivashkin VT, Shirokova EN, Mayevskaya MV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and Treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Geopathology, Coloproctology*. 2015;25(2):41-57 (in Russian)].
20. Павлов А.И., Иволгин А.Ф., Катенко С.В., и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):890-6 [Pavlov AI, Ivogin AF, Katenko SV, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):890-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200974

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU