

ВЛИЯНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ДАМИНОВА ЛОЛА ТУРГУНПУЛАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2344-3544, докт.мед.наук, профессор кафедры предметов терапевтического направления №2 «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, тел. +99-871-230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

АДЫЛОВА ДУРДОНА ШУХРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5243-1473, самостоятельный соискатель ученой степени доктора философии (PhD) кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа «Ташкентский Педиатрический Медицинский институт», Узбекистан, 100140, Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, 223, тел. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

Реферат. Введение. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что MERS-CoV и SARS-CoV вызывают повреждение паренхиматозных органов, в том числе повреждение печени у больных с COVID-19. Одним из возможных факторов развития печеночной недостаточности рассматривается вирус-индуцированное влияние на гепатоциты и холангиоциты. Прямое вирусное повреждение печени можно обнаружить в инфекционном периоде, воспалительное и токсическое повреждение может развиваться как в остром периоде, так и в постинфекционной фазе на фоне реабилитационного периода. **Целью исследования** явилось изучение влияния различных гепатопротекторов на функциональное состояние печени у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19. **Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 243 больных, перенесших COVID-19. В зависимости от терапии больные были разделены на 4 группы: группа 0 – группа (n=60) – терапия без включения гепатопротекторов; группа урсодезоксихолевая кислота (n=61) – в терапию включена урсодезоксихолевая кислота; группа глицирризиновая кислота и фосфолипиды (n=63) – в терапию включены глицирризиновая кислота и фосфолипиды в виде таблеток «Фосфоглив»; группа адеметеонин (n=59) – в терапию включен адеметеонин. Контрольное обследование проводили через месяц. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Для оценки функционального состояния печени в крови больных определялись ферменты аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма глутамиламинотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфотаза, билирубин общий и прямой, альбумин. **Заключение.** У больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 отмечаются повышения уровня ферментов аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфотазы, и билирубина в крови, что свидетельствует о функциональных нарушениях печени. Применение гепатопротекторов позволяет увеличить положительный эффект реабилитации, снизить выраженность цитолитического и холестатического синдромов. Наиболее значимое влияние на нормализацию уровня аланинаминотрансферазы, общего и прямого билирубина оказывает урсодезоксихолевая кислота.

Ключевые слова: гепатопротекторы, COVID-19, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, фосфолипиды.

Для ссылки: Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Влияние гепатопротекторов на состояние печени у больных, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.22-26. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).22-26.

THE EFFECT OF HEPATOPROTECTORS ON THE STATE OF THE LIVER IN POST COVID-19 PATIENTS

DAMINOVA LOLA T., ORCID ID: 0000-0003-2344-3544, Dr. Med. Sci, Professor of the Department of Internal Medicine Topics No.2, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqyot Street, tel. +99-871-230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

ADILOVA DURDONA SH., ORCID ID: 0000-0002-5243-1473, Doctoral student of the Department of Internal Diseases, Nephrology and Hemodialysis, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol Street, 223, tel. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

Abstract. Introduction. In previous studies, it was found that MERS-CoV and SARS-CoV cause damage to parenchymal organs, including liver damage in patients with COVID-19. Virus-induced influence on hepatocytes and cholangiocytes is considered one of the possible factors of liver failure. Direct viral damage to the liver can be detected in the infectious period, inflammatory and toxic damage can develop both in the acute period and in the post-infectious phase against the background of the rehabilitation period. **Aim.** The aim of the study was to study the effect of various hepatoprotectors on the functional state of the liver in patients in the early rehabilitation period of COVID-19. **Material and methods.** 243 post COVID-19 patients were under observation, depending on the therapy, the patients were divided into 4 groups: group 0 – group (n=60) – therapy without hepatoprotectors; ursodeoxycholic acid group (n=61) – ursodeoxycholic acid was included in therapy; glycyrrhizic acid and phospholipids group (n=63) – glycyrrhizic acid and phospholipids in the form of Phosphogliv tablets are included in therapy; group ademeteonin (n=59) – ademeteonin is included in therapy. The control examination was carried out a month later. The control group consisted of 20 healthy individuals. To assess the functional state of the liver in the blood of patients, the enzymes alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamylaminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, albumin was determined. **Conclusion.** In patients in the early rehabilitation period of COVID-19, there are increase in the levels of enzymes alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and bilirubin in the blood, which indicates functional liver disorders. The use of hepatoprotectors makes it possible to increase the positive effect of rehabilitation on the severity of markers of cytolytic and cholestatic syndromes. Ursodeoxycholic acid has the most pronounced effect on normalization of alanine aminotransferase, total and direct bilirubin levels.

Key words: hepatoprotectors, COVID-19, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, phospholipids.

Введение. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции COVID-19 [1]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что MERS-CoV и SARS-CoV вызывают повреждение паренхиматозных органов, в том числе повреждение печени у больных с COVID-19. Одним из возможных факторов развития печеночной недостаточности рассматривается вирус-индуцированное влияние на гепатоциты и холангиоциты [2,3]. Прямое вирусное повреждение печени можно обнаружить в инфекционном периоде, воспалительное и токсическое повреждение может развиваться как в остром периоде, так и в постинфекционной фазе на фоне реабилитационного периода [4,5].

Цель исследования: изучить влияние различных гепатопротекторов на функциональное состояние печени у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 243 больных, перенесших COVID-19 в возрасте 18-60 лет. Критериями включения в исследование были: перенесенный не ранее 10 дней до включения в исследование ПЦР-верифицированный COVID-19; к моменту включения в исследование ПЦР-верифицированный COVID-19-негативный статус, отрицательные маркеры репликации вирусов гепатитов и ПЦР были отрицательны и ремиссия не менее 6 месяцев аутоиммунных гепатитов. В качестве контрольной группы (КГ) обследованы 20 здоровых добровольцев, не переносивших COVID-19 и без признаков патологии органов дыхания и гепатобилиарной зоны.

Все больные были распределены на терапевтические 4 группы: группа 0 – группа активного наблюдения (n=60) – терапевтическая тактика соответственно компонентам постковидного синдрома, без применения гепатопротекторов; группа урсодезоксихолевая кислота (n=61) – в состав терапии дополнительно включена урсодезоксихолевая кислота в виде капсул в дозе 10мг/кг; группа глицирризиновая кислота и фосфолипиды (n=63) – в состав терапии дополнительно включены глицирризиновая кислота и фосфолипиды в виде таблеток - 6 таблеток в сутки; группа адеметеонин (n=59) – в состав терапии дополнительно включен адеметеонин в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой - 2 таблетки в сутки. Контрольное обследование проводили через месяц.

Ферменты в сыворотке крови аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамил-амино-трансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, билирубин общий и прямой, альбумин определялись на автоматическом анализаторе BS-200. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, занесли в сводные таблицы Excel. После распределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. Динамическое сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Для оценки функционального состояния печени определяли маркеры цитолитического синдрома: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа. Активность этих ферментов у больных была значительно повышена по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Наиболее выраженным была элевация аланинаминотрансфераза – почти в 10 раз превышающая средние значения в контрольной группе. Холестатический синдром оценивался по концентрации билирубина в периферической крови, которая достоверно превышала показатель, регистрируемый в контрольной группе ($p < 0,001$). Увеличение концентрации билирубина отмечалось преимущественно за счет прямой фракции ($14,65 \pm 0,35$ ммоль/л против $1,80 \pm 0,22$ ммоль/л в контрольной группе, $p < 0,001$), которая составила $34,78 \pm 0,62\%$ от общего количества билирубина. Это свидетельствует о выраженном холестатическом синдроме, объясняемом наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента на мембране холангиоцитов, что делает их мишенью для прямого вирусного поражения при коронавирусной инфекции. Наблюдаемая динамика свидетельствует об реверсии патологического синдрома [6,7,8,9]. Также маркерами холестатического синдрома, используемыми в настоящем исследовании были активность в периферической крови щелочной фосфатазы и гамма-глутамил-амино-трансферазы, которые были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Концентрация альбумина в периферической крови у больных, перенесших COVID-19, была снижена ($p < 0,001$ достоверность различия с контрольной группой), что, вероятно, связано с потреблением альбумина в экссудативной фазе воспаления, пропотеванием в межклеточное пространство в связи с увеличением сосудистой проницаемости, связанной с высокой концентрацией противовоспалительных медиаторов и эндотелиальной дисфункцией, а также, помимо «гиперальбуминемии потребления» снижение концентрации альбумина может быть патогенетически связано с нарушением белковосинтезирующей функции печени, как компонента печено-клеточной недостаточности [6,10].

Сравнительный анализ динамики показателей в терапевтических группах (табл.2) показала, что при исходно сопоставимых величинах всех исследуемых биохимических маркеров, которые, как описано выше, достоверно отличались от показателей контрольной группы и демонстрировали наличие цитолитического, холестатического синдромов и гипоальбуминемии, динамика их была хоть одно-

направленной, но для некоторых показателей различалась между группами.

Относительная динамика лактатдегидрогеназы в группе адемтеонин была достоверно ниже, чем в группе 0, в остальных группах изменения были сопоставимыми. Однако, такие различия в динамике, не привели к различию в достигнутых показателях: к концу периода наблюдения активность лактатдегидрогеназы в сыворотке периферической крови у больных всех терапевтических групп была сопоставима.

Динамика аспаратаминотрансферазы во всех терапевтических группах была сопоставима, что привело к достижению сопоставимых результатов в конце периода наблюдения.

Относительная динамика аланинаминотрансферазы у группы 0 была достоверно меньшей, чем в остальных терапевтических группах (достоверность различия с группой урсодезоксихолевая кислота – $p < 0,001$, с группами адемтеонин и глицирризиновая кислота и фосфолипиды – $p < 0,01$). Динамика в группе урсодезоксихолевая кислота достоверно превышала динамику не только в группе 0, но и в группе глицирризиновая кислота и фосфолипиды ($p < 0,05$). В результате к концу периода наблюдения в группе 0 была достигнута максимальная среди всех сравниваемых групп активность фермента ($p < 0,001$ достоверность различия со всеми остальными группами). В группе урсодезоксихолевая кислота был достигнут минимальный уровень показателя (достоверность различия с группой адемтеонин - $p < 0,05$), с группой глицирризиновая кислота и фосфолипиды ($p < 0,001$).

Таким образом, исследование показало меньшую выраженность цитолитического синдрома, достигнутую к концу периода наблюдения, на фоне применения урсодезоксихолевой кислоты, меньшую и сопоставимую – на фоне применения глицирризиновой кислоты и фосфолипидов и адемтеонина. В группе больных, перенесших COVID-19, не принимающих гепатопротекторы, эффективность реабилитации в аспекте цитолитического синдрома была минимальной.

Динамика концентрации прямого билирубина была сопоставимой во всех терапевтических группах. Как и достигнутая к концу периода наблюдения концентрация (табл. 2). Однако концентрация общего билирубина показала различия: в группе урсодезоксихолевая кислота относительная динамика показателя достоверно превышала динамику в остальных группах ($p < 0,001$ достоверность различия с остальными группами). В результате достигнутая концентрация общего билирубина в группе урсодезоксихолевая кислота оказалась достоверно меньшей, чем в остальных группах ($p < 0,01$ достоверность различия с группой 0 и $p < 0,05$ – с группами глицирризиновая кислота и фосфолипиды и адемтеонин).

Относительная динамика активности гамма глутамиламинотрансферазы у больных, не принимавших гепатопротекторы (группа 0), была меньшей, чем в остальных группах ($p < 0,001$ достоверность различия с остальными группами). В результате к концу периода наблюдения активность в перифери-

ческой крови в группах применения гепатопротекторов достигнуты сопоставимые значения активности гамма глутамиламинотрансферазы в периферической крови, которые были ниже, чем в группе 0 ($p < 0,001$ достоверность различия группы 0 со всеми остальными группами). Относительная динамика активности щелочной фосфатазы в периферической крови была максимальной в группе адемтеонин ($p < 0,001$ достоверность различия с группами 0 и глицирризиновая кислота и фосфолипиды и $p < 0,05$ достоверность различия с группой урсодезоксихолевая кислота). В группе урсодезоксихолевая кислота относительная динамика достоверно превышала динамику в группах 0 и глицирризиновая кислота и фосфолипиды ($p < 0,001$), а в группе глицирризиновая кислота и фосфолипиды – большей, чем в группе 0 ($p < 0,001$). В результате, несмотря на статистически достоверные отличия относительной динамики активности щелочной фосфатазы в сыворотки периферической крови, к концу периода наблюдения было достигнуто достоверное различие между группами 0 и урсодезоксихолевая кислота с преимуществом у больных группы урсодезоксихолевая кислота ($p < 0,001$). Таким образом, анализ динамики маркеров холестатического синдрома показал преимущество применения изучаемых гепатопротекторов над наблюдательной тактикой, а среди гепатопротекторов – преимущество урсодезоксихолевая кислота над глицирризиновая кислота и фосфолипиды, и адемтеонин, а также преимущество адемтеонин над глицирризиновая кислота и фосфолипиды.

Таблица 1
Биохимические маркеры функционального состояния печени
в раннем реабилитационном периоде COVID-19
Table 1
Biochemical markers of the functional state of the liver
in the early rehabilitation period COVID-19

Показатель	кг (n=20)	Основная группа (n=243)
Аланинаминотрансфераза, ед/л	26,00±1,82	254,67±7,99***
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	24,85±1,09	83,07±2,04***
Гамма глутамиламинотрансфераза, ед/л	28,10±2,33	88,32±0,93***
Щелочная фосфатаза, ед/л	80,75±4,57	187,84±7,25***
Лактатдегидрогеназа, ед/л	115,70±12,57	472,33±36,46***
билирубин общий, ммоль/л	16,95±0,69	41,78±0,60***
билирубин прямой, ммоль/л	1,80±0,22	14,65±0,35***
Альбумин, г/л	50,20±1,77	33,70±0,48***

Примечание: * - достоверность различия с контрольной группой, один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$
Note: * - the significance of the difference with the control group, one character – $p < 0.05$, two characters – $p < 0.01$, three characters – $p < 0.001$

Таблица 2

Динамика маркеров функционального состояния печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 в различных терапевтических группах
(в числителе – исходные данные, в знаменателе – данные в конце месяца наблюдения)

Table 2

Dynamics of liver functional status markers in the early rehabilitation period of COVID-19 in various therapeutic groups
(in the numerator – initial data, in the denominator – data at the end of the month of observation)

Показатель	Группа 0 (n=60)	Группа урсодезоксихолевая кислота (n=61)	Группа Глицирризиновая кислота и фосфолипиды (n=63)	Группа Адеметеонин (n=59)
Лактатдегидрогеназа, ед/л	372,80±56,80### 319,57±56,82####\$\$	463,11±74,18### 409,37±73,36####\$\$	557,22±91,26### 500,65±91,25####\$\$	492,44±61,65### 437,87±61,96####\$\$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	255,58±15,21### 99,33±2,75####\$\$	235,56±10,33### 58,93±3,00####\$\$	262,79±17,17### 75,22±2,39####\$\$	264,85±19,91### 71,19±2,51####\$\$
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	86,46±3,60### 47,48±2,09####\$\$	77,71±4,01### 40,89±1,99####\$\$	80,91±4,46### 43,33±1,99####\$\$	87,46±4,11### 45,36±1,87####\$\$
Гамма глутамил-аминотрансфераза, ед/л	88,31±1,71### 69,48±2,16####\$\$	87,22±1,90### 51,23±2,26####\$\$	88,62±1,77### 49,61±1,81####\$\$	89,15±2,09### 50,14±2,13####\$\$
Щелочная фосфотаза, ед/л	195,53±15,40### 160,93±15,06####\$\$	165,82±9,16### 98,69±9,36####\$\$	194,27±15,88### 139,65±15,50####\$\$	195,93±16,37### 107,46±16,01####\$\$
Билирубин общий, ммоль/л	41,75±1,21### 25,71±1,37####\$\$	41,96±1,21### 18,81±1,13####\$\$	41,58±1,16### 24,30±1,28####\$\$	41,82±1,22### 23,15±1,13####\$\$
Билирубин прямой, ммоль/л	14,45±0,65### 3,93±0,15####\$\$	14,21±0,73### 3,18±0,14####\$\$	14,56±0,64### 3,78±0,17####\$\$	15,38±0,76### 3,63±0,15####\$\$
Альбумин, г/л	34,53±1,02### 53,68±1,10####\$\$	33,75±1,01### 53,16±1,03####\$\$	33,60±0,88### 53,19±0,95####\$\$	32,92±0,95### 52,34±0,97####\$\$

Примечание: * - достоверность различия с группой 0, ^ - достоверность различия с группой урсодезоксихолевая кислота, @ - достоверность различия с группой глицирризиновая кислота и фосфолипиды, # - достоверность различия с контрольной группой, \$ - достоверность различия с исходными данными. Один знак - p<0,05, два знака - p<0,01, три знака - p<0,001
Note: * - the reliability of the difference with group 0, ^ - the reliability of the difference with the ursodeoxycholic acid group, @ - the reliability of the difference with the glycyrrhizic acid and phospholipids group, # - the reliability of the difference with the control group \$ - the reliability of the difference with the initial data. One character - p<0.05, two characters - p<0.01, three characters - p<0.001

Заключение. У больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 отмечаются повышение уровня ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфотазы и билирубина в крови, что свидетельствует о функциональных нарушениях печени. Применение гепатопротекторов позволяет увеличить положительный эффект реабилитации, снизить выраженность маркеров цитолитического и холестатического синдромов. Наиболее выраженное влияние на нормализацию уровня аланинаминотрансферазы и общего и прямого билирубина оказывает урсодезоксихолевая кислота.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература/ References.

- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архив внутренней медицины [Ilchenko LYu, Nikitin IG, Fedorov IG. COVID-19 i porajenie pecheni [COVID-19 and liver damage]. Arxiv vnutrenney mediciny [Archive of Internal Medicine]. 2020; 10(3): 188-197. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197
- Chen N, Zhou M, Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10224):507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Xu L, Liu J, Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int. 2020;40(5):998-1004. DOI: 10.1111/liv.14435
- El Ouali S, Romero-Marrero C, Regueiro M. Hepatic manifestations of COVID-19. Cleve Clin J Med. 2020. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc061
- Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic

- Strategies. *J ClinTranslHepatol.* 2020; 8:18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018
6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy ClinImmunol.* 2020). 146: 110–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
 7. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, Catana MA, Cargill T, Dhanasekaran R, García-Juárez I, Hagström H, Kennedy JM, Marshall A, Masson S, Mercer CJ, Perumalswami PV, Ruiz I, Thaker S, Ufere NN, Barnes E, Barritt AS 4th, Moon AM. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *LancetGastroenterolHepatol.* 2020; 5: 1008–1016. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30271-5
 8. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, Viazis N, Liatsos C, Mantzaris GJ. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
 9. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, Lv T, Liang J, Zhang Q, Xu W, Xie Y, Wang X, Yuan Z, Zhang R, Lin X. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020; 11: 771–775. DOI: 10.1007/s13238-020-00718-6
 10. Wang Y, Shi L, Wang Y, Yang H. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients. *Am J Emerg Med.* (2021); 40: 208–209. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.063