

Doi: 10.52341/20738080\_2025\_137\_4\_23

## ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ФОКУС НА ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ



**ПРОКОФЬЕВА Н.А.,**

заведующая отделением терапии № 2 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, *Natalya.Prokofeva@szgmu.ru*



**НЕМЦОВА Е.Г.,**

к.м.н., помощник директора Института фундаментальной медицины по 6 курсу, секретарь ученого совета Института терапии, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, *neg-85@yandex.ru*



**БАКУЛИН И.Г.,**

д.м.н., профессор, директор Института терапии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Ленинградской области, заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в запасе, *igbakulin@yandex.ru*



**КОРОЛЕВА Н.Г.,**

к.пед.н., доцент, директор Центра международной обработки иностранных языков ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, *Nataliya.Koroleva@szgmu.ru*

**Последствия новой коронавирусной инфекции продолжают оставаться серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире, и настоящее исследование посвящено выработке лечебно-диагностических мероприятий для пациентов с поражением печени после перенесенного COVID.**

**Ключевые слова:** поражения печени после COVID-19, гипераммониемия после COVID-19, дисфункция печени, урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

### POST-COVID-19 LIVER DAMAGE: FOCUS ON DIAGNOSTIC, TREATMENT AND REHABILITATION PROCEDURES

Prokofeva N., Nemtsova E., Bakulin I., Koroleva N.

Consequences of the new coronavirus infection remain a serious healthcare problem all over the world and this study is dedicated to elaboration of treatment and diagnostic procedures for the patients with post-COVID liver damage.

**Key words:** post-COVID-19 liver damage, post-COVID-19 hyperammoniemia, liver dysfunction, ursodeoxycholic acid.

#### Введение

Новая коронавирусная инфекция стала одной из важнейших проблем медицины и здравоохранения последних лет. Несмотря на то, что в настоящее время инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2, не имеет статуса пандемии, ее последствия продолжают оставаться серьезной проблемой для большого количества людей [1].

По данным отечественной и мировой литературы, в настоящее время более 50% насе-

ления, перенесшего новую коронавирусную инфекцию в различных странах мира, отмечает проявления так называемого постковидного синдрома. Данный термин включает в себя как поражения респираторного тракта, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, так и различные нейropsychологические и неврологические проявления [2].

ВОЗ разработала определение состояния после COVID-19 (post COVID-19 condition): *«Последствия после перенесенного COVID-19 возникают у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 месяца от начала COVID-19 в виде симптомов, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут возникнуть впервые после выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени»* [3]. Наиболее часто пациенты отмечают утомляемость, одышку, снижение памяти и концентрации внимания.

Одним из проявлений течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стали симптомы поражения органов пищеварения, в том числе гастроэнтероколита, гепатита, поражения нескольких органов и систем вплоть до развития тяжелой полиорганной недостаточности [4, 16, 18]. По мнению экспертов, механизм поражений печени при COVID-19 чаще всего обусловлен прямым цитопатическим воздействием вируса, синдромом иммунного воспаления, лекарственно-индуцированным поражением печени или комбинацией факторов [5]. Согласно данным мировой и отечественной литературы среди лабораторных проявлений поражений печени чаще всего у пациентов с COVID-19 отмечался синдром цитолиза [6], причем его выраженность коррелировала со степенью тяжести новой коронавирусной инфекции [7].

Кроме того, риски поражения печени повышались в связи с применением для лечения COVID-19 различных препаратов или их комбинаций, что приводило к лекарственно-индуцированному поражению печени [8, 17].

С учётом всех полученных данных неоднократно обсуждались вопросы возможных лечебно-профилактических мероприятий у больных с поражением печени после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В качестве одной из мер фарма-

кологической поддержки рассматривалось применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая является эндогенной гидрофильной желчной кислотой, обладающей мощным антиапоптотическим и плейотропным средством воздействия на клетки, сохраняет потенциал митохондриальной мембраны, снижает количество активных форм кислорода, ингибируя транслокацию проапоптотического белка BAX (Bcl-2-ассоциированного X-белка) на митохондриальную мембрану, уменьшая высвобождение цитохрома, ингибируя активацию каспазы [8, 12].

Стабилизация мембран митохондрий приводит к улучшению метаболической активности клеток, снижению в них окислительного стресса и защите их от апоптоза, а также от других процессов, участвующих в гибели клеток [9]. Приводятся данные, что УДХК является не только мощным антиапоптотическим средством, но и индуктором аутофагии, что рассматривается как один из основных механизмов выживания клеток в условиях гипоксии, стресса, вирусной инфекции и т.д. [10, 13]. Кроме того, для УДХК доказаны цитопротективный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, что позволило использовать этот фармакоагент для коррекции последствий перенесенной коронавирусной инфекции, связанных с поражением печени [11].

### **Цели исследования**

Разработать лечебно-диагностические мероприятия для пациентов с поражением печени после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Оценить эффективность УДХК для данной категории больных.

### **Материалы и методы**

В проспективное исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 28 до 83 лет (средний возраст –  $53,48 \pm 12,69$  лет) с подтвержденным диагнозом «пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2», у которых в период госпитализации по поводу COVID-19 выявлялись лабораторные признаки поражения печени.

Из включенных в исследование пациентов было 25 мужчин (50%), средний возраст которых составил  $53,4 \pm 11,87$  года, и 25 женщин (50%), средний возраст которых был  $53,56 \pm 13,69$  года (различия

по возрасту статистически незначимы).

Все больные ранее проходили стационарное лечение в Центре по лечению больных новой коронавирусной инфекцией на базе Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздрава России.

Согласно дизайну исследования пациентам через 12–14 недель (визит 1) после выписки из стационара (ранний постковидный период) был проведен  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ), а также оценка показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови (общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, СРБ, ГГТП, ЩФ, ферритин, ЛДГ), коагулограммы (МНО, протромбиновый индекс, Д-димер, фибриноген), анализа крови на аммиак.

Кроме того, оценивались жалобы пациентов, проводилось психометрическое исследование с помощью госпитальной шкалы тревоги и стресса (HADS), шкалы психологического стресса (PSM-25), шкалы усталости (шкала FAS), теста связи чисел.

В дальнейшем на основании данных  $^{13}\text{C}$ -МДТ авторами была выделена группа из 31 чел. с дисфункцией печени различной степени тяжести, которым были назначены препараты УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки длительностью 12 недель и выполнением клинико-лабораторных и психометрических исследований в динамике (визит 2).

*Критерии включения в исследование:*

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет;

- выявленная РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК либо выявленный антиген SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов;

- КТ-картина вирусной пневмонии;

- лабораторные признаки поражения печени в период госпитализации по поводу COVID-19;

- наличие подписанного информационного листа пациента (формы информированного согласия) на участие в исследовании.

*Критерии невключения в исследование:*

- невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования;

- наличие хронических заболеваний органов пищеварения в фазе обострения;

- психические заболевания, в том числе ранее перенесенные, которые, по мнению исследователя, делают неприемлемым участие пациента в исследовании;

- наркозависимость;

- беременность или период лактации;

- склонность к отказу от исследования и выполнения предписаний врача.

Микросомальное окисление в печени и ее функциональный резерв оценивались при помощи  $^{13}\text{C}$ -МДТ, который выполнялся по стандартной методике [14]. В процессе выполнения было получено десять дыхательных проб:

- 1 исходная – до приема тестового завтрака в виде 75 мг  $^{13}\text{C}$ -метацетина, растворённого в 200 мл воды;

- 6 проб в течение первого часа (каждые 10 мин.);

- 3 пробы в течение второго часа (каждые 20 мин.).

Анализ образцов проводился с использованием инфракрасной масс-спектрометрии с помощью ИК-газоанализатора (IRIS, Германия), а результаты были представлены в графической форме, отражающей прирост  $^{13}\text{C}$ -метацетина в выдыхаемом воздухе.

Уровень аммиака оценивался в капиллярной крови с помощью аппарата Pocketchem BA.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ SPSS 26 с оценкой соответствия распределений количественных показателей нормальному закону, с определением средних значений, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений.

Для изучения взаимосвязи между качественными признаками был применен критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Количественные показатели с распределением, близким к нормальному закону, представлены как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

Достоверность различий двух относительных величин оценивали по t-критерию Стьюдента ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ).

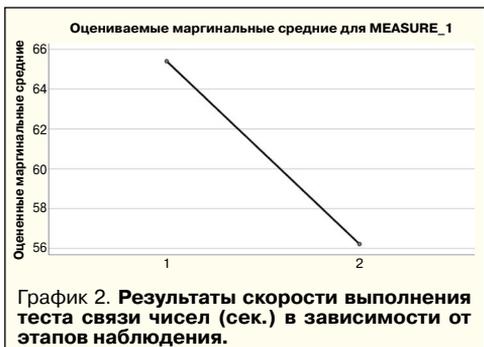
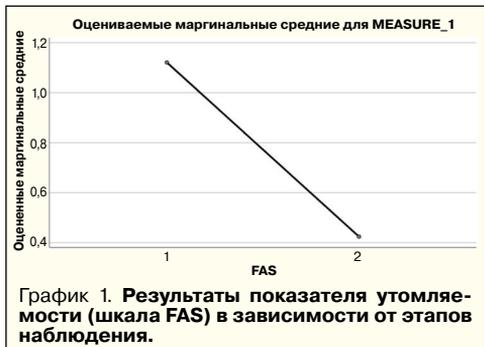
## Результаты и обсуждение

Полученные результаты обследования показали, что в раннем постковидном периоде,

Таблица 1

**Сравнительный анализ психометрических тестов**

Шкала	Визит 1 (n=50)	Визит 2 (n=32)	F	p
HADS	11,04±6,26	8,03±4,19	15,694	0,043
PSM-25	80,18±28,37	74,53±24,37	4,47	0,0001



по данным шкалы HADS, пациенты имели субклинически и клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии, а по результатам опросника PSM-25 все имели признаки среднего или низкого уровня стресса. Оценка указанных признаков в динамике с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) показала статистически значимое улучшение изучаемых показателей (табл. 1).

Исследование показателя усталости F (шкала FAS) показало, что исходно (ви-

зит 1) у всех пациентов отмечалась *существенная* (22–34 балла) или *чрезмерная* (более 35 баллов) усталость. Оценка данного показателя в динамике с применением ANOVA показала статистически значимое уменьшение усталости (F=124,97, p=0,0001), см. график 1.

При оценке теста связи чисел отмечались снижение когнитивной деятельности в раннем постковидном периоде и положительная динамика изучаемого показателя после 12–16-недельного курса УДХК (F=10,35, p=0,009), см. график 2.

Авторами проведено исследование уровня аммиака в капиллярной крови. По данным исследования, у пациентов с КТ 1–2 уровень аммиака крови – 99,74±4,69 ммоль/л, а с КТ 3–4 – 126,81±9,91 ммоль/л (p=0,003) соответственно. Полученные данные показали, что в раннем постковидном периоде уровень гипераммониемии коррелировал с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции, что было расценено как возможное звено патологического процесса при COVID-19 [15].

Исследование функционального резерва печени у пациентов с помощью <sup>13</sup>C-МДТ (табл. 2) также показало, что его снижение было более выраженным у больных с особо тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (поражение легких КТ 3–4 по сравнению с КТ 1–2). При этом выявились статистически значимые различия в функциональном состоянии печени (по данным <sup>13</sup>C-МДТ) – в зависимости от тяжести течения COVID-19 (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты <sup>13</sup>C-метацетинового дыхательного теста у пациентов с разной степенью тяжестью пневмонии**

Показатели	КТ 1–2	КТ 3–4	p
DOB-60, ‰	6,1±0,51	7,66±0,59	0,032
DOB-80, ‰	4,39±0,44	5,81±0,54	0,033
DOB-100, ‰	3,37±0,36	4,36±0,43	0,049
Cum.dose-60, %	9,2±0,66	11,75±0,82	0,021
Cum.dose-80, %	6,53±0,57	9,2±0,87	0,013
Cum.dose-100, %	5,0±0,48	6,89±0,70	0,028

Таблица 3

**Сравнительный анализ уровня аммиака в зависимости от этапов исследования**

Показатель	Визит 1 (n=50)	Визит 2 (n=32)	F	p
Аммиак	117,3±40,4	78,5±51,9	20,6	0,0001

Таблица 4

**Сравнительный анализ показателей функционального резерва печени (по данным <sup>13</sup>C-МДТ)**

Показатели	Визит 1 (n=47)	Визит 2 (n=31)	F	p
DOSE-60, %	9,9±3,59	9,67±3,8	177,85	0,0001
DOB-120, %	4,65±2,78	5,04±2,3	0,541	0,468
Cum.dose-60, ‰	11,75±4,61	13,06±4,52	254,55	0,0001
Cum.dose-120, ‰	18,54±7,08	20,29±6,5	6,76	0,014



Полученные результаты позволили считать показатели функционального резерва печени дополнительными диагностическими инструментами, а также предположить возможные точки приложения для препаратов УДХК с целью профилактики и лечения патологии печени у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

При анализе уровня аммиака крови для раннего постковидного периода была характерна гипераммониемия. Однако после курса УДХК в динамике было выявлено статистически значимое снижение уровня аммиака, что может указывать на наличие гипоаммониемического действия у данного фармако-агента (табл. 3, график 3).

При анализе показателей функционального резерва печени в раннем постковидном периоде (исходно) была выявлена дисфункция печени от легкой до тяжелой степени. Проведенный статистический анализ после курса УДХК с применением ANOVA показал, что имело место статистически значимое улучшение показателей функционального состояния печени по данным <sup>13</sup>C-МДТ, см. табл. 4.

**Заключение**

У пациентов с лабораторными проявлениями поражений печени после перенесенной новой коронавирусной инфекции в раннем постковидном периоде выявлены гипераммониемия и снижение функционального резерва печени различной степени выраженности, а также субклинические признаки и клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии, средний или низкий уровень стресса.

Кроме того, в период госпитального этапа COVID-19 и в раннем постковидном периоде были выявлены показатели, указывающие на существенный или чрезмерный уровень усталости. Применение 12–16-недельного курса УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела у пациентов с поражениями печени после перенесенной новой коронавирусной инфекции привело к статистически значимому снижению гипераммониемии, способствовало статистически значимому улучшению функционального состояния печени, а также уменьшению проявлений когнитивной дисфункции, улучшению показателей психометрических тестов, что позволяет рассматривать применение УДХК в качестве компонента лечебно-реабилитационных мероприятий при поражениях печени после COVID-19.

Литература

