

УДК 616.36-08-06

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИНФЕКЦИИ COVID-19

¹Телеш М.А., ^{1,2}Телеш А.А., ^{1,2}Морозова Т.Г.¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск,
e-mail: adm@smolgtmu.ru;²ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», Смоленск, e-mail: Smolensk1KB@yandex.ru

На основании анализа медицинских карт стационарного больного пациентов, находившихся на лечении в инфекционном госпитале, проведено исследование частоты встречаемости, клинических и лабораторных проявлений лекарственного повреждения печени у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Также изучены примененные методы визуализации, приведены примеры возможностей методов лучевой диагностики в визуализации лекарственных поражений печени. Описаны возможности и ограничения метода компьютерной томографии и ультразвукового исследования для оценки состояния печени у пациентов с лекарственными повреждениями печени. Проведен анализ медикаментозной терапии у данной группы пациентов, а также сопоставление ее с тяжестью течения лекарственных повреждений печени. Получены выводы о значительной частоте встречаемости лекарственных повреждений печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней и тяжелой степени тяжести. Установлено, что частота встречаемости лекарственного повреждения печени составила по результатам исследования 10,2% и была чаще ассоциирована с применением двух и более гепатотоксичных препаратов. Даны рекомендации по применению методов лучевой диагностики у пациентов с данным патологическим состоянием. Показана высокая корреляция степени тяжести коронавирусной инфекции и риска развития лекарственных повреждений печени.

Ключевые слова: лекарственное повреждение печени, коронавирусная инфекция, гепатотоксичные лекарственные препараты, компьютерная томография, печень

DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COVID-19

¹Telesh M.A., ^{1,2}Telesh A.A., ^{1,2}Morozova T.G.¹Smolensk State Medical University, Smolensk, e-mail: adm@smolgtmu.ru;²Clinical hospital no. 1, Smolensk, e-mail: Smolensk1KB@yandex.ru

On the basis of the analysis of medical documentation of patients who had treatment in the Infectious Disease Hospital, we conducted the study that shows the frequency, clinical and laboratory findings of drug-induced liver injury in patients with moderate and severe covid-19. We analyzed visual diagnostics methods that were used. Cases of visual diagnostics of drug-induced liver injury are shown. The possibilities and limitations of computed tomography and ultrasound examination for assessing the condition of the liver in patients with drug-induced liver damage are described. Analysis of drug therapy in this group of patients is done, also we studied the relationship between drug therapy and severity of drug-induced liver injury. Conclusions about pretty high frequency of drug-induced liver injury in patients with moderate and severe covid-19 are made. It was found, that the incidence of drug-induced liver injury was 10.2% according to the results of the study and was more often associated with the use of two or more hepatotoxic drugs. Recommendations on using of visual diagnostics methods in patients with this injury are given. We detected a high correlation between severity of coronavirus infection and the risk of drug-induced liver injury.

Keywords: drug-induced liver injury, coronavirus infection, hepatotoxic drugs, computed tomography, liver

Гепатотоксичность является одним из распространенных побочных действий лекарственных препаратов различных групп. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [1]. Риск развития лекарственных повреждений печени широко варьирует в зависимости от возраста, состояния здоровья, генетической предрасположенности человека к развитию подобных реакций (что особенно актуально для патогенеза идиосинкразического типа ЛПП), типа лекарственного препарата, длительности применения и получаемой дозы.

С началом пандемии новой коронавирусной инфекции стали появляться данные о развитии у пациентов клинически и лабораторно выявленных нарушений структуры и функций печени. Более того, опубликованы исследования, показывающие корреляцию высокого риска развития повреждений печени с тяжестью течения коронавирусной инфекции [2, 3].

У пациентов с инфекцией COVID-19 подобные нарушения могут происходить как вследствие прямого цитотоксического действия вируса, так и вследствие других причин, таких как гипоксия, влияние системной воспалительной реакции (цитокинового

пшорма). Воздействие гепатотоксичных лекарственных средств также рассматривается как одна из частых причин повреждения печени у данной категории пациентов [3, 4].

В исследовании проведен комплексный анализ частоты встречаемости ЛПП у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией средней и тяжелой степени, получавших лекарственные препараты, имеющие среди побочных эффектов гепатотоксичность. Проанализированы доступные отечественные и зарубежные источники литературы по вышеуказанной теме, проведена статистическая обработка собственных эмпирических данных, сравнительная оценка их с данными опубликованных зарубежных исследований.

Цель – провести комплексный анализ частоты встречаемости, клинических, лабораторных проявлений и возможности методов визуализации ЛПП у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные медицинских карт стационарного больного 727 пациентов, находившихся на лечении в инфекционном госпитале № 1 на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска в период с января 2021 г. по февраль 2022 г. Была отобрана группа пациентов (n = 74), имевших в заключительном диагнозе заключение о наличии лекарственного повреждения печени, проанализированы их анамнестические, клинические и лабораторные данные, заключения по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) печени. У 18 пациентов оценены данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, имевшие указания на обна-

руженные структурные изменения печени. Для повышения достоверности результатов в исследование не включались пациенты, имевшие ранее установленный диагноз диффузных или очаговых заболеваний печени на момент поступления в стационар.

В исследовании использованы критерии установления степени тяжести ЛПП, разработанные международной рабочей группой экспертов по ЛПП (табл. 1).

Завершающим этапом исследования являлось проведение комплексного статистического анализа результатов, полученных при обследовании пациентов, а также данных лучевых методов исследования. Для статистического анализа использовались статистические пакеты: SPSS, версия 20 и STATISTICA, версия 6.0. Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок (с использованием непараметрических критериев).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 727 пациентов, проходивших стационарное лечение в инфекционном госпитале № 1 на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» в вышеуказанный период, 594 (78%) имели среднетяжелое, а 106 (14%) тяжелое течение коронавирусной инфекции. Легкое течение инфекции имели 8% пациентов. Диагноз лекарственного повреждения печени был выставлен 74 пациентам, что составляет 10,2% от изученной совокупности. Стоит отметить, что среди пациентов с тяжелым течением НКВИ лекарственное повреждение встречалось несколько чаще – в 13%, тогда как в группе пациентов со среднетяжелым течением – в 10%, что коррелирует с данными зарубежных авторов [2, 3].

Таблица 1

Классификация лекарственных повреждений печени по степени тяжести (G.P. Aithal и др.) [5]

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина < 2ВПН
2	Умеренная/средняя	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2ВПН и одно из нижеследующего: МНО ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение. * Клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Анализ лабораторных данных показал, что у большинства пациентов (91 %) ЛПП проявлялось повышением активности АЛТ и ЩФ без наличия существенного повышения уровня общего билирубина. Таким образом, ЛПП у этих пациентов соответствовали критериям легкой степени тяжести.

У 9% (n = 7) исследуемых имелось значимое повышение уровня общего билирубина и клинические симптомы в виде отсутствия аппетита (n = 4), потери массы тела (n = 3), тошноты (n = 5), дискомфорта или боли в животе (n = 6). Этим пациентам было установлено ЛПП средней степени тяжести.

Тяжелое течение ЛПП не было выявлено ни у одного из исследуемых.

Помимо лабораторных и клинических данных, о структурных изменениях в печени могут свидетельствовать результаты ультразвукового исследования. При проведении УЗИ органов брюшной полости у 22 пациентов на фоне проведения терапии гепатотоксичными препаратами и наличия клинических и/или лабораторных признаков ЛПП обнаруживались признаки стеатоза печени, проявлявшиеся гиперэхогенностью и неоднородностью эхосигнала от паренхимы печени, гепатомегалия различной степени выраженности, которые не были обнаружены при проведении УЗИ органов брюшной полости при поступлении в стационар, что может свидетельствовать о связи данных изменений с лекарственным повреждением печени. Наибольшую эффективность УЗИ показало в диагностике ЛПП средней степени.

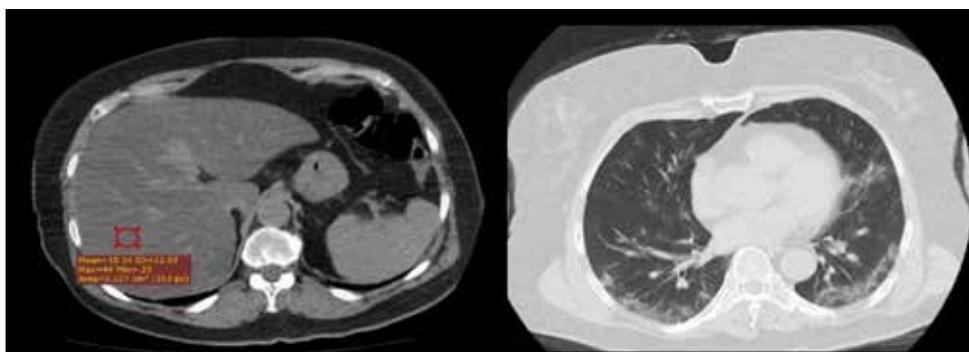
При проведении пациентам с коронавирусной инфекцией КТ органов грудной клетки для оценки характера и выраженности поражения легких, врач-рентгенолог может визуально и количественно (в едини-

цах Хаунсфилда) оценить структуру видимой части печени. Безусловно, КТ органов грудной клетки не может дать информацию об изменениях печени в полной мере, так как печень в этом случае не полностью входит в зону сканирования. Однако в ряде случаев такая оценка оказывается полезной и коррелирует с данными других методов исследования, в частности с наличием изменений в показателях биохимического анализа крови.

При оценке печени при КТ органов грудной клетки в 18 случаях было выявлено гомогенное снижение плотности печени до 40 Н и ниже. Определялся симптом изоденсивности (n = 14) и гиперденсивности (n = 4) внутripеченочных сосудов (рисунок).

При проведении УЗИ у этих пациентов также были обнаружены признаки диффузных изменений плотности печени. Однако определяемые симптомы неспецифичны и требуют обязательного клиничко-лабораторного сопоставления.

В процессе стационарного лечения ряда пациентов (n = 12) с установленным ЛПП и выявленными ранее на КТ изменениями плотности паренхимы печени была проведена контрольная КТ органов грудной клетки в срок от 14 до 25 дня после первичной КТ для оценки динамики изменений в легких. При анализе контрольных КТ у 66% пациентов этой группы была обнаружена нормализация плотностных характеристик печени, что может быть объяснено коррекцией лекарственной терапии, применением гепатопротекторов, уменьшением выраженности патогенетических механизмов развития коронавирусной инфекции (цитотоксическое действие вируса, гипоксия, влияние системной воспалительной реакции) в результате проводимой терапии.



а б
Компьютерная томография органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости у пациентки со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции:
а – мягкотканное окно: определяется диффузное снижение плотности паренхимы печени до 10Н, симптом гиперденсивности внутripеченочных сосудов;
б – легочное окно: участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

Таблица 2

Процентное распределение лекарственной терапии с применением гепатотоксичных препаратов у пациентов с коронавирусной инфекцией с развитием ЛПП и без развития ЛПП

Группа пациентов	COVID-19 + ЛПП (n = 74)	COVID-19 без ЛПП (n = 653)
Примененные гепатотоксичные лекарственные препараты (%)		
Противовирусные+ГКК	42%	57%
Противовирусные+иммунобиологические+ГКК	12,9%	3,9%
Противовирусные+противогрибковые+ГКК	4,1%	6,5%
Противовирусные+иммунобиологические+противогрибковые+ГКК	5,4%	2,8%
Иммунобиологические+ГКК	5,4%	2,1%
Иммунобиологические+противогрибковые+ГКК	5,4%	1,6%
Противогрибковые+ГКК	5,4%	3,2%
ГКК	19,4%	22,2%

Однако в 34% случаев отмечалось сохранение ранее выявленных на КТ структурных изменений в печени. Стоит отметить, что все пациенты этой группы переносили НКВИ в тяжелой форме и на момент проведения контрольной КТ продолжали получать препараты, обладающие гепатотоксичностью.

Из пациентов с сохраняющимися на КТ видимыми изменениями в печени некоторым пациентам (n = 4) лечащим врачом на этапе улучшения клинического состояния была назначена контрольная КТ органов грудной клетки при выписке из стационара для оценки степени поражения легких. Срок контрольного исследования составлял у данной группы пациентов от 24 до 37 дня от проведения первичной КТ.

При оценке изменений печени у двух пациентов была отмечена положительная динамика изменений плотностных характеристик по сравнению с предыдущим исследованием. У двух пациентов выявленные на КТ структурные изменения печени сохранялись на протяжении всего периода стационарного лечения. Важно отметить, что все они имели тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, а также ЛПП среднетяжелой степени.

При сравнительном анализе групп пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКВИ было выявлено, что в группе пациентов с тяжелым течением данной инфекции ЛПП встречались достоверно чаще, чем в группе со среднетяжелым течением (p = 0,036). Был сделан вывод о том, что тяжелое течение НКВИ коррелирует с более высоким риском развития ЛПП.

В проведенном исследовании также проведен анализ лекарственной терапии, на фоне которой возникли признаки ЛПП. Наиболее часто в исследованной группе пациентов применялись препараты с известной гепатотоксичностью, относящиеся к следующим группам: противовирусные препараты (фавипиравир, ремдесивир), иммунобиологические препараты (артлегиа, илсира, актемра, кевзара), глюкокортикостероиды (ГКК) (дексаметазон), противогрибковые препараты (флуконазол).

В табл. 2 представлены результаты анализа лекарственной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией и развившимся ЛПП в сравнении с пациентами с коронавирусной инфекцией без развития данного состояния.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ЛПП существенно чаще наблюдалось применение иммунобиологических препаратов; особенно большая разница определяется в количестве пациентов, получавших комплексное лечение противовирусными, иммунобиологическими и гормональными препаратами. Также в группе пациентов с ЛПП существенно чаще наблюдалось применение противогрибковых препаратов.

Заключение

Применение лекарственных препаратов из групп иммунобиологических и противогрибковых, особенно в сочетании их с противовирусными и гормональными препаратами, способствует развитию лекарственного повреждения печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Частота встречаемости ЛПП составила по результатам исследования 10,2% и была чаще ассоциирована с применением двух и более гепатотоксичных препаратов.

Диагностика ЛПП основана на анализе клинических и лабораторных данных, может быть дополнена проведением лучевых методов исследования, в частности УЗИ, которое более эффективно для диагностики ЛПП средней степени тяжести, чем легкой; УЗИ выявляет неспецифические симптомы, которые требуют обязательного клинико-лабораторного сопоставления для постановки диагноза.

При выявлении изменений структуры и плотности печени при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки рекомендуется проведение дополнительных клинических, лабораторных, лучевых (УЗИ) исследований с целью поиска возможных причин данных изменений и назначения соответствующей терапии.

Тяжелое течение НКВИ коррелирует с более высоким риском развития ЛПП, а также, при развитии ЛПП, способствует более тяжелому его течению.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Вести, 2002. 416 с.
2. Mao R., Qiu Y., He J-S., Tan J-Y., Li X-H., Liang J. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020. No. 6. P. 667–678.
3. Wong Y.J., Tan M., Zheng Q., Li J.W., Kumar R., Fock K.M. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Annals of Hepatology*. 2020. No. 19. P. 627–634.
4. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины // *Медицинская визуализация*. 2020. № 3. С. 26–36.
5. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011. No. 6. P. 806–815.
6. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019. № 29. С. 101–131.
7. Sodeifan F., Seyedalhosseini Z.S., Kian N., Eftekhari M., Najari S., Mirsaeidi M., Farsi Y., Nasiri M.J. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 1–15.