

COVID-19

И

ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Шалаева И.В., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица, к.мед.н.

Фоменко П.Г., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица, к.мед.н.

Крюк М.А., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица, к.мед.н.

Воронин К.А., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица, к.мед.н.

Голубова О.А., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица, к.мед.н.

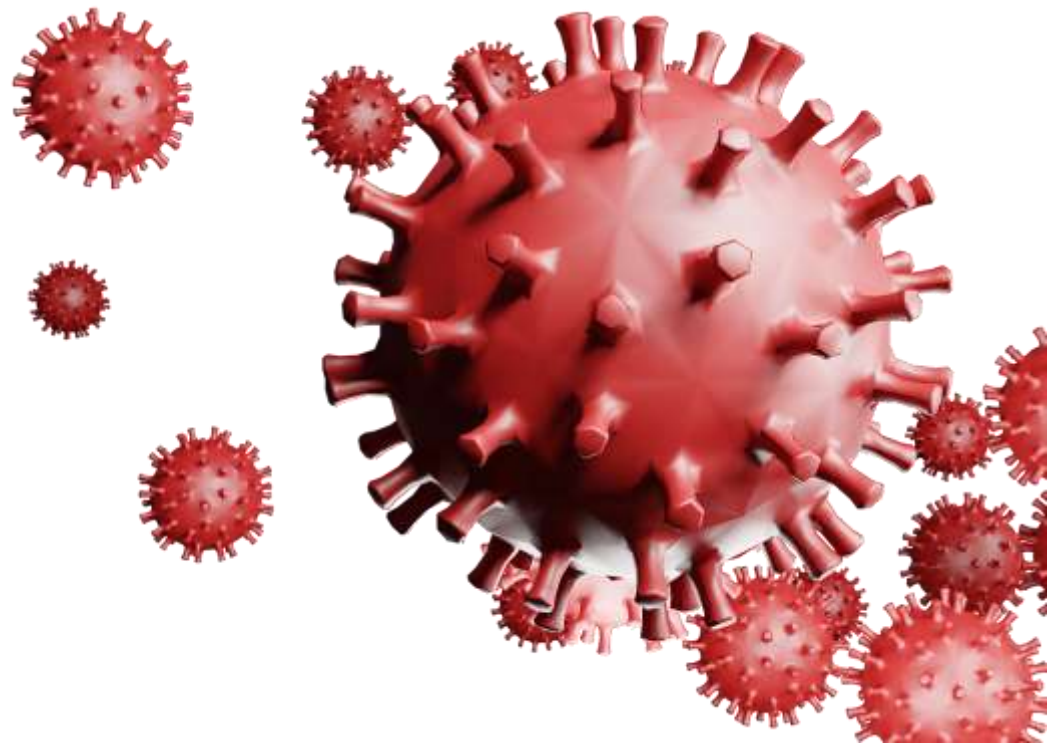
В конце декабря 2019 г. в Китае началась вспышка неизвестной ранее пневмонии, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus).

Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции, — COVID-19 («Corona Virus Disease 2019»).



Поражение легких является ведущей клинической формой COVID-19.

Наблюдаются поражения со стороны других органов и систем (в том числе система пищеварения).



ЖКТ может служить начальными «входными воротами инфекции».

Зарегистрированные клинические симптомы поражения пищеварительной системы:

- ✓ диарея (1,25–10,10 %),
- ✓ тошнота и рвота (1–10,1 %),
- ✓ потеря аппетита (43 %),
- ✓ нарушение функции печени (16–53 %).

Возможные факторы повреждения печени:

- вирусиндуцированное влияние,
- системное воспаление («цитокиновый шторм»),
- лекарственная гепатотоксичность,
- ГИПОКСИЯ,
- ГИПОВОЛЕМИЯ,
- гипотония при шоке и др.

Вопрос, требующий решения:

***Какова роль лекарственной
гепатотоксичности и
межлекарственных взаимодействий
при COVID-19?***

У 14-53% пациентов с COVID-19 отмечаются изменения биохимических показателей, не требующие медикаментозной коррекции.

Наиболее распространено изолированное повышение уровня трансаминаз и ЛДГ.

Острый гепатит редко развивается.

Пациенты группы риска:

- ✓ перенесшие трансплантацию печени,
- ✓ получающие иммуносупрессанты,
- ✓ декомпенсация цирроза и других хронических заболеваний печени,
- ✓ развитие острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карциномы, при проведении противовирусной терапии.

Хронические заболевания печени

1. Пациенты с вирусной этиологией ХЗП более склонны к развитию повреждения печени, что, связано с усилением репликации вирусов гепатитов В и С во время SARS-CoV-инфекции.
2. Иммуносупрессивные препараты, предположительно обладают некоторым защитным эффектом от иммунопатологических процессов, которые вызывают повреждение легких в случаях тяжелого течения COVID-19.

Хронические заболевания печени

3. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированным с сопутствующими заболеваниями (диабетом, артериальной гипертонией, сердечно-сосудистыми нарушениями), подвержены высокому риску заражения SARS-CoV и развитию тяжелой формы COVID-19.

Хронические заболевания печени

Для пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и пациентов, имеющих повышенные уровни трансаминаз до лечения, необходимо учитывать риск повреждения печени и своевременно принимать меры для предотвращения лекарственного повреждения печени

Лекарственная гепатотоксичность и межлекарственные взаимодействия

Одна из важных функций печени — детоксикация лекарственных средств.

Применяемые лекарственные вещества, могут усилить повреждение печени вследствие потенциальной гепатотоксичности.

Лекарственная гепатотоксичность и межлекарственные взаимодействия

Вторичное повреждение печени у пациентов с COVID-19 чаще всего является *гепатоцеллюлярным*, а не *холестатическим* и проявляется повышением уровней АЛТ, АСТ и ЛДГ

Типы поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛПП).

1. Гепатоцеллюлярный

- повышение активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы
- соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5
- отличает более тяжелая степень поражения печени
- сочетание с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени, высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов)
- типично острое течение.

2. Холестатический

- типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ < 2
- как правило, хроническое течение.

3. Смешанный

- свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$
- характерно хроническое течение.

Лекарственная гепатотоксичность и межлекарственные взаимодействия

Учитывая симптоматику COVID-19, большая часть пациентов имеет историю применения жаропонижающих препаратов, большинство из которых содержат парацетамол, прямая гепатотоксичность которого широко известна.

Препараты, наиболее часто вызывающие ЛПП с летальным исходом

Группы препаратов, препараты	n (%)
Парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
Антиретровирусные	303 (16,8)
Противоопухолевые:	223 (12,3)
флутамид	59 (3,3)
циклофосфамид	56 (3,1)
метотрексат	55 (3,0)
цитарабин	53 (2,9)
Противосудорожные (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
Антибиотики:	
тровофлоксацин	57 (3,2)
триметроприм	52 (2,9)
Противотуберкулезные (изониазид)	57 (3,2)
Нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак)	57 (3,2)
Анестетики (галотан)	56 (3,1)
Опиоиды (оксикодон)	56 (3,1)

Гепатотоксичность некоторых препаратов, применяемых для лечения больных COVID-19

Азитромицин может вызывать идиосинкразическое острое повреждение печени.

Клиническая картина – холестатический гепатит, возникающий в течение 1-3 недель после начала лечения.

Азитромицин также ассоциировался с гепатоцеллюлярным повреждением с коротким латентным периодом (несколько дней)

Гепатотоксичность некоторых препаратов, применяемых для лечения больных COVID-19

Бета-интерфероны вызывают повреждение печени, хотя большинство случаев протекает бессимптомно и в легкой форме.

В большинстве случаев проявления носят временный характер с умеренным повышением уровня aminotransferases в сыворотке крови

Лопинавир и ритонавир ранее применялись для лечения пациентов с ОРВИ. Однако использование указанных препаратов у пациентов с COVID-19 было связано с 4-кратным увеличением риска повреждения печени.

Гепатотоксичность некоторых препаратов, применяемых для лечения больных COVID-19

Иматиниб, связан с обычным повышением уровней сывороточных аминотрансфераз, но значительное повышение уровня АЛТ наблюдалось у 2-4% пациентов, получавших лечение в течение 6 месяцев или более.

Кроме того, может наблюдаться небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

Эти нарушения обычно легкие, бессимптомные и проходят, несмотря на продолжающуюся терапию.

Гепатотоксичность некоторых препаратов, применяемых для лечения больных COVID-19

Фивипиравир – при проведении клинических исследований повышение активности АЛТ наблюдалось у 17,3% пациентов, АСТ – у 12,5% пациентов, креатинфосфокиназы – у 0,9% пациентов.

Противопоказанием для назначения препарата является наличие печеночной недостаточности тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Профилактика повреждения печени у пациентов с COVID-19

У всех пациентов с COVID-19 для выявления повреждения печени должны контролироваться следующие биохимические показатели:

- ✓ АЛТ, АСТ (учитывать повреждение скелетных мышц или миокарда, а не повреждение печени),
- ✓ билирубин и его фракции,
- ✓ протеинограмма (в первую очередь альбумин),
- ✓ коагулограмма,
- ✓ ГГТ, ЩФ, ЛДГ.

Учитывать, что хронические заболевания печени являются одними из самых распространенных фоновых заболеваний пациентов с COVID-19, обращая внимание на степень активности ранее существовавшей болезни печени.

При лечении хронического гепатита В избегать прекращения применения противовирусных препаратов, чтобы предотвратить реактивацию гепатита В, если для лечения инфекции COVID-19 у пациентов с вирусным гепатитом В также рассматривать необходимость их стартового назначения в случае, зуются системные глюкокортикостероиды.

Лечение повреждения печени у пациентов с COVID-19

Терапия COVID-19 –это комплекс мероприятий, таких как интенсивная терапия, коррекция гипоксемии путем поддержки оксигенации или искусственной вентиляции легких, непрерывная заместительная почечная терапия при синдроме цитокинового шторма и поддержание эффективного кровообращения, необходимых для профилактики и лечения полиорганной недостаточности, включая повреждение печени.

Повреждения печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, часто являются преходящими и обратимыми без специального лечения, а о печеночной недостаточности сообщается редко.

Лечение повреждения печени у пациентов с COVID-19

У пациентов с подозрением на *лекарственное повреждение печени* следует рассмотреть возможность быстрой отмены или снижения доз гепатотоксичных препаратов.

Терапия пациентов с *НАЖБП* в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных *плейотропных* препаратов урсодезоксихолевой кислоты с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий.

У больных с *хронической алкогольной болезнью печени* доказано эффективным оказывается адеметионин.

Выводы:

Механизмы поражения печени при коронавирусной инфекции до конца не изучены, тем не менее, предполагается, что наиболее значимыми являются лекарственное повреждение и вторичное повреждение, вызванное синдромом системного воспалительного ответа или гипоксией.



**Спасибо за
внимание!**