Оригінальні дослідження
Original Researches

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

Патологія печінки і жовчовивідної системи / Pathology of Liver and Biliary Excretion System

УДК 615.244:616.36-031.3 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431*

Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Попок Д.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Ефективність урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні постковідного й медикаментозного ураження печінки

For citation: Gastroenterologìa. 2021;55(1):14-20. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431

Резюме. ***Актуальність.*** *За даними світових досліджень вірусної інфекції COVID-19, у 14–76 % пацієнтів спостерігаються біохімічні ознаки ураження печінки. Вони є як наслідком прямої дії вірусу, так і результатом загальної запальної реакції і пошкодження, індукованого ліками, що використовуються при лікуванні інфекції.* ***Мета:*** *вивчити вплив перенесеної коронавірусної інфекції на функціональний стан печінки й ефективність корекції виявлених порушень.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено 16 хворих (6 жінок і 10 чоловіків) віком (48,5 ± 10,2) року, які мали коронавірусну інфекцію в анамнезі й приймали азитроміцин. Усім пацієнтам проводилось біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну й міжнародного нормалізованого співвідношення, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з наступною статистичною обробкою даних. Визначали тип ураження печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний) і його ступінь (мінімальний, помірний і виражений).* ***Результати.*** *Пошкодження печінки, індуковане азитроміцином при лікуванні COVID-19, характеризувались скаргами на біль і відчуття тяжкості в правому підребер'ї в усіх пацієнтів і диспептичними проявами у вигляді нудоти, здуття живота — у більшості з них. Ураження печінки характеризувалось переважно холестатичним і змішаним типом пошкодження. Хворим призначався препарат урсодезоксихолевої кислоти в добовій дозі 10–15 мг/кг упродовж 4–6 тижнів. У динаміці лікування встановлено зниження частоти й інтенсивності больового синдрому, вираженості диспептичних та астенічних проявів, покращання показників цитолізу й холестазу.* ***Висновки.*** *Урсодезоксихолева кислота в лікуванні постковідного й медикаментозного ураження печінки є ефективним і безпечним засобом, що дозволяє як покращити суб'єктивний стан пацієнтів, так і нормалізувати біохімічні показники крові.*

Ключові слова: *гепатит; коронавірусна хвороба; азитроміцин; урсодезоксихолева кислота*

Вступ

З початку грудня 2019 року коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом-2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), уже призвела до значної всесвітньої економічної кризи й кризи системи охорони здоров'я. За даними світової статистики, на початок лютого 2021 року зареєстровані близько 104 млн випадків хвороби з понад 2,2 млн смертельних випадків у 219 країнах [1–3].

Патогенність SARS-CoV-2 обумовлена його тропністю до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). На рис. 1 наведено життєвий цикл вірусу в клітинах хазяїна [4].

Прикріплення SARS-CoV-2 до клітин (наприклад, гепатоцитів) може бути опосередкованим взаємодією особливого білка Spike (S) з рецепторами АПФ-2. Білок S розщеплюється за допомогою ферменту TMPRSS2, що дозволяє вірусу проникнути в клітину. У подальшому відбувається вивільнення вірусного геному

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Степанов Юрій Миронович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastrodnepr@i.ua
For correspondence: Yu. Stepanov, MD, PhD, Professor, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@i.ua
Full list of author information is available at the end of the article.

(+) vgRNA і його транслювання рибосомою у pp1a і pp1ab, які надалі розщеплюються до 16 неструктурних білків (nsps). Після складання комплексу вірусної реплікації/транскрипції (vRTC) nsp6 індукує формування автофагосом. Реплікація вірусу може відбуватись як в автофагосомах, так і у двомембранних везикулах (ДМВ) (чорні пунктирні лінії). В ендоплазматичному ретикулумі вірусні білки збираються, утворюючи нуклеокапсид і вірусну оболонку. Потім зрілі віріони вивільняються шляхом експлуатації везикулярної системи хазяїна (вгорі праворуч). ДМВ та автофагосоми можуть також використовуватися вірусом для екзоцитозу й вивільнення зрілих віріонів (чорні пунктирні лінії) [4].

Здебільше рецептори АПФ-2 експресовані на судинних ендотеліальних клітинах, тому фатальність хвороби насамперед обумовлена ураженням судин і легеневим мікротромбозом у тяжкохворих пацієнтів. Але, за даними Американського товариства гематологів, справжня поширеність венозного тромбоемболізму при COVID-19 остаточно ще не з'ясована, крім того, залишається невирішеним питання, чи є випадки тромбозів вторинними у тяжкохворих, чи вірус сам спричиняє тромбози завдяки його специфічній дії на систему коагуляції [5, 6].

Хоча SARS-CoV-2 переважно вражає респіраторну систему, є докази впливу інфекції й на інші органи, що обумовлено поширеністю розподілу вірусного рецептора входу АПФ-2. Зокрема, цим пояснюється залучення в патологічний процес кишечника, нирок, серця, підшлункової залози, печінки й нервової системи [4].

Асоційоване з SARS-CoV-2 печінкове ураження визначається як будь-яке пошкодження печінки, що відбулось протягом прогресування й лікування COVID-19 у пацієнтів незалежно від попереднього існування в них патології печінки. Підвищення печінкових ферментів у госпіталізованих хворих, за різними оцінками, становить від 14 до 53 %. Статистики щодо випадків гострої декомпенсації печінкової недостатності ще немає, але відомо, що значне зниження альбуміну є маркером тяжкої інфекції і несприятливого прогнозу [7, 8].

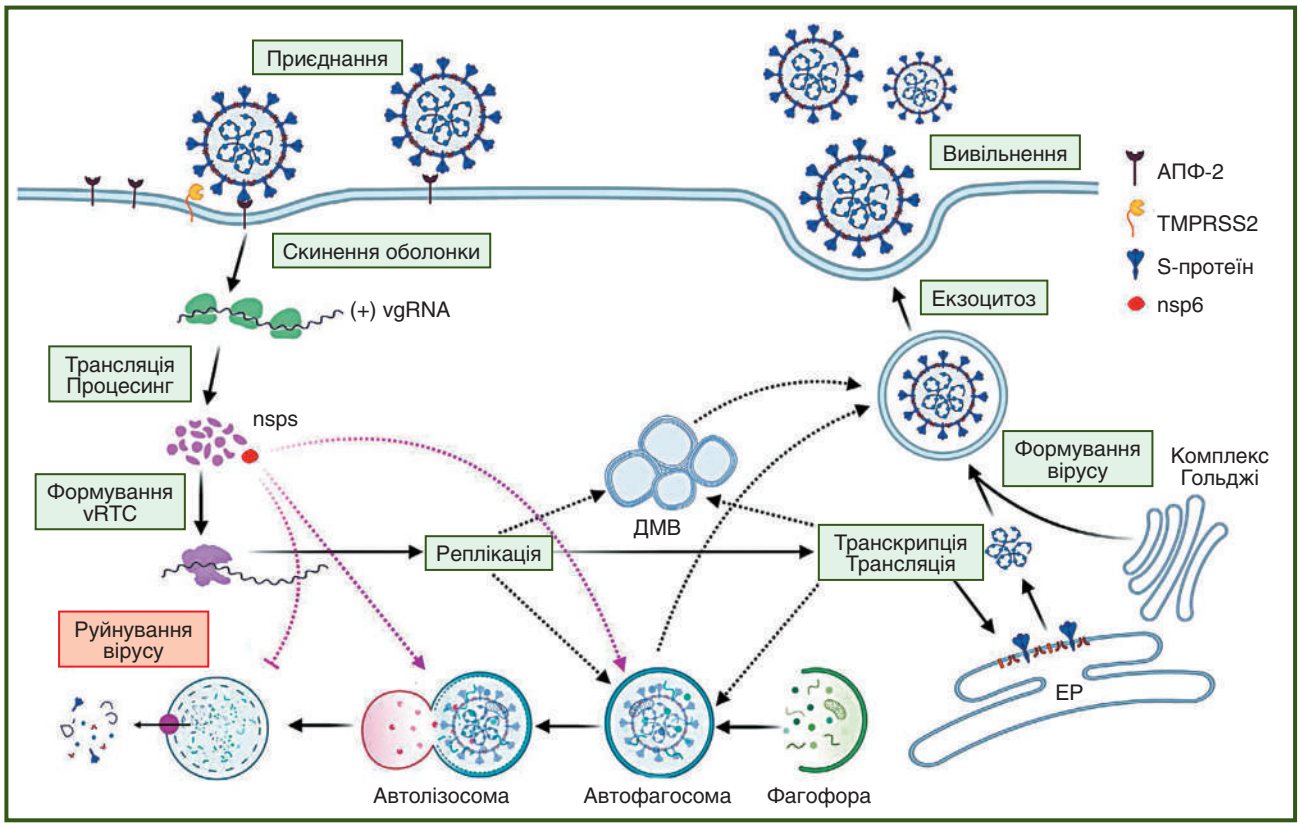
Морфологічне дослідження печінкових біоптатів від пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 виявляє помірний мікроваскулярний стеатоз і мінімальну часточкову й портальну активність запалення. Це може бути як наслідком самої інфекції, так і результатом індукованого ліками ураження печінки. Запропоновано декілька механізмів:

1. Імуноопосередковане ураження в результаті вираженої запальної відповіді на інфекцію. Доказами цього є підвищення таких маркерів запалення, як С-реактивний білок, феритин, D-димер, IL-6, IL-2 у тяжкохворих пацієнтів.

2. Пряма цитотоксичність у результаті активної вірусної реплікації в гепатоцитах через рецептори АПФ-2 (рис. 1).

3. Гіпоксичне ураження гепатоцитів унаслідок респіраторної недостатності.

4. Пошкодження печінки ліками, що є потенційно гепатотоксичними. Серед них — рекомендовані рані-



***Примітки:** ДМВ — двомембранні везикули; ЕР — ендоплазматичний ретикулум.*

Рисунок 1 — Життєвий цикл SARS-CoV-2 у клітинах хазяїна

ше анти-COVID-19 агенти: лопінавір/ритонавір, ремдесивір, хлорохінін, тоцилізумаб, китайські традиційні ліки. Для деяких з них уже доведена неефективність при COVID-19.

5. Реактивація раніше існуючої патології печінки. Так, наприклад, відомо, що біологічні ліки на кшталт тоцилізумабу й барицитинібу здатні спричинити реактивацію вірусу гепатиту В у носіїв [8, 9].

За даними метааналізу міжнародних даних, що був проведений сьома медичними установами, які входять до Американської гастроентерологічної асоціації, майже кожен десятий пацієнт з COVID-19 мав шлунково-кишкові прояви й ознаки запалення печінки [13].

Отже, наявність пандемії COVID-19, як надзвичайно поширеного ураження населення на значних територіях, обумовлює також велику кількість позалегеневих ускладнень як від самого вірусу, так і від наслідків терапії інфекції. При цьому патологія органів травлення на даний час і в майбутньому може становити значну медичну й соціальну проблему.

Метою нашої роботи стало вивчення впливу перенесеної коронавірусної інфекції на функціональний стан печінки й ефективності корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 16 хворих, які мали інфекцію SARS-CoV-2 в анамнезі, віком від 38 до 59 років: 6 жінок (37,5 %) і 10 чоловіків (62,5 %).

Критерієм включення в дослідження було підвищення біохімічних маркерів цитолітичного й холестатичного синдромів у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі, які одержували під час хвороби антибактеріальну терапію, а саме азитроміцин у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів.

Критерієм виключення була наявність хронічних вірусних гепатитів, хвороб накопичення й алкогольної хвороби печінки.

Усім пацієнтам проводилось біохімічне дослідження сироватки крові.

Таблиця 1 — Основні показники досліджених пацієнтів

Загальна кількість пацієнтів (n = 16)	
Жінки, n (%)	6 (37,5)
Чоловіки, n (%)	10 (62,5)
Вік, роки (M ± SD)	48,5 ± 10,2
Вага тіла, кг (Me (нижній квартиль/верхній квартиль))	72 (60/95)
Зріст, м (Me (нижній квартиль/верхній квартиль))	1,70 (1,65/1,80)
ІМТ, кг/м^2 (Me (нижній квартиль/верхній квартиль))	28,7 (26,1/32,4)
Тривалість інфекції COVID-19, тижні (M ± SD)	1,4 ± 0,2
Тривалість прийому азитроміцину, дні (M ± SD)	7,8 ± 2,2

Оцінка патерну ураження печінки як гепатоцелюлярного, холестатичного або змішаного проводилась при підрахунку коефіцієнта R, визначеного як відношення рівнів сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) до рівня лужної фосфатази (ЛФ). При R > 5 ураження печінки вважали гепатоцелюлярним, при R < 2 — холестатичним, при R від 2 до 5 — змішаним. Індуковане ліками ураження вважали мінімальним за умови підвищення рівня АЛТ і/або аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну < 25 мкмоль/л і міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) < 1,5. Помірним ураження було при таких змінах показників: підвищення АЛТ і/або АСТ, загального білірубіну ≥ 25 мкмоль/л або МНС ≥ 1,5 [10]. Тяжкого ураження, яке б визначалось, крім змінених показників, ще й клінічними проявами енцефалопатії або портальної гіпертензії, у досліджених хворих не спостерігалось.

Активність АЛТ, АСТ, ЛФ сироватки крові визначали стандартним методом ультрафіолетової кінетики, рекомендованим Міжнародною федерацією клінічної хімії (IFCC), згідно з інструкціями до наборів фірми EliTech (Франція).

Активність АЛТ визначали методом ALT/GPT, АСТ — AST/GOT. Концентрацію загального білірубіну і його фракцій у сироватці крові досліджували колориметричним діазометодом за Єндрашиком, Клеггорном, Грофом [11].

МНС — відношення протромбінового часу пацієнта до протромбінового часу нормальної плазми, піднесене до степеня міжнародного індексу чутливості реагенту, вказаного виробником [11].

З метою вивчення структурних особливостей печінки усім пацієнтам вранці натще проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Дослідження проводилося на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Японія) з використанням датчиків 7,0 і 3,5 Гц у В-режимі.

Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Обчислювались основні параметри дескриптивної статистики, серед яких показник M — середнє арифметичне значення, стандартне відхилення — SD, медіана — Me, нижній і верхній квартилі.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Відмінності вважали вірогідними при вірогідності помилки p < 0,05 [12].

Результати

Основні демографічні, антропометричні й анамнестичні характеристики досліджених хворих наведені в табл. 1.

При первинному огляді всі 16 обстежених (100,0 %) скаржились на біль у правому підребер'ї і відчуття тяжкості в цій ділянці, 9 хворих (56,3 %) — на нудоту. 15 пацієнтів (93,8 %) турбувало здуття живота, 7 (43,8 %) — гіркота в роті, 7 (43,8 %) — послаблення випорожнень. У 12 обстежених (75,0 %) були астеновегетативні прояви — скарги на помірну загальну слабкість і дратівливість.

При фізикальному огляді в 4 хворих (25,0 %) визначалась крайова іктеричність склер. Незначна гепатомегалія встановлена у 5 випадках (31,3 %).

За типом уражень печінки, згідно з даними біохімічного дослідження крові, переважав холестатичний патерн (рис. 2) — він становив понад дві третини випадків, із цитолітичним (гепатоцелюлярним) типом не було жодного хворого, змішаний тип ураження був у 5 хворих (31,3 %).

За результатами показників трансаміназ, білірубіну та МНС мінімальний ступінь ураження печінки реєструвався в 10 (62,5 %) хворих, помірний — у 6 (37,5 %). Тяжкого пошкодження в досліджених пацієнтів не було.

За даними УЗД, збільшення правої частки печінки до (160,3 ± 3,2) мм спостерігалось у 6 (37,5 %) пацієнтів, лівої — до (90,5 ± 5,9) мм — у 3 (18,8 %). Розміри селезінки були збільшеними в одного хворого. Це був пацієнт із ожирінням 2-го ступеня з метаболічною хворобою печінки. Сонографічні ознаки портальної гіпертензії були відсутні.

У табл. 2 наведені дані, що характеризують активність трансаміназ і маркерів холестазу в пацієнтів до початку лікування.

Як видно з наведених у табл. 2 даних, ЛФ максимально підвищувалась майже в 5 разів при відносно помірному збільшенні активності АЛТ — максимально до 3 норм. Найбільший рівень білірубіну не перевищував 31 мкмоль/л. Активність АСТ була підвищена меншою мірою і корелювала з рівнем АЛТ.

Як монотерапія був застосований препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) **Урсохол** вітчизняного виробника («Дарниця», Україна) у добовій дозі 10–15 мг/кг маси тіла. Пацієнти приймали препарат три рази на день після їжі впродовж 4–6 тижнів. За результатами контрольних досліджень показаний позитивний вплив лікувального курсу.

Так, у динаміці лікування встановлено зниження частоти скарг на біль у правому підребер'ї у 2 рази ($p < 0,05$), відчуття тяжкості й розпирання в цій ділянці — в 1,6 раза. Хворі, у яких ще зберігався больовий синдром, відмічали зменшення його інтенсивності.

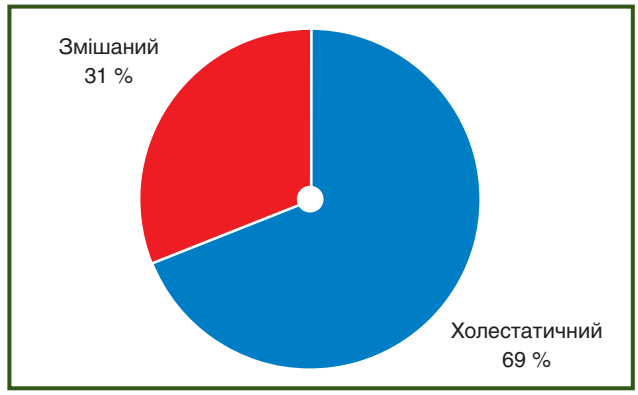


Рисунок 2 — Частота різних типів уражень печінки

Прояви диспептичного синдрому також зменшились у більшості випадків: в 1,9 раза рідше турбувало здуття живота ($p < 0,05$), у 3,4 раза — нудота ($p > 0,05$), у 2,6 раза — гіркота в роті. Вираженість диспептичного синдрому після лікування також значно знизилась в усіх випадках.

Помірна загальна слабкість, що на початку лікування турбувала 75,0 % обстежених, зберігалась у 7 (43,8 %) хворих.

Дані фізикального обстеження також продемонстрували позитивний ефект **Урсохолу** на больовий синдром і розміри печінки. Болючість у правому підребер'ї визначалась вірогідно рідше — у 2,7 раза ($p < 0,05$).

Дані щодо впливу 6-тижневого курсу лікування на біохімічні показники, що характеризують ушкодження печінки, наведені на рис. 3.

Рівень АЛТ знизився з (82,8 ± 47,1) Од/л до початку лікування до (39,3 ± 16,2) Од/л; ЛФ — з (299,4 ± 128,8) Од/л до (150,1 ± 87,4) Од/л (рис. 3). У 62,5 % пацієнтів ЛФ досягла норми; підвищені значення максимум до 400,0 Од/л спостерігались ще в 6 (37,5 %) хворих.

Переносимість препарату була доброю, побічних явищ не встановлено в жодному випадку.

Обговорення

У нашій роботі вивчалась ефективність корекції запалення печінки після перенесеної COVID-19. За даними світових досліджень, зміни біохімічних показників, що характеризують запалення печінки у хворих на COVID-19, спостерігаються з частотою від 14 до 76 % і в більшості випадків є безсимптомними. Переважно це збільшення трансаміназ, на другому місці — підвищення гамма-глутамілтрансферази й помірне підвищення білірубіну [13, 14].

Таблиця 2 — Показники біохімічного аналізу крові в досліджених хворих до лікування

Показники, одиниці виміру	M ± SD	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
ЛФ, Од/л	299,4 ± 128,8	277,5	147,0	541,0	179,0	389,5
АЛТ, Од/л	82,8 ± 47,1	76,3	35,2	240,0	56,0	89,5
АСТ, Од/л	47,1 ± 17,8	45,2	25,0	89,3	33,0	65,5
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,8 ± 5,3	20,5	15,0	31,0	17,0	26,0

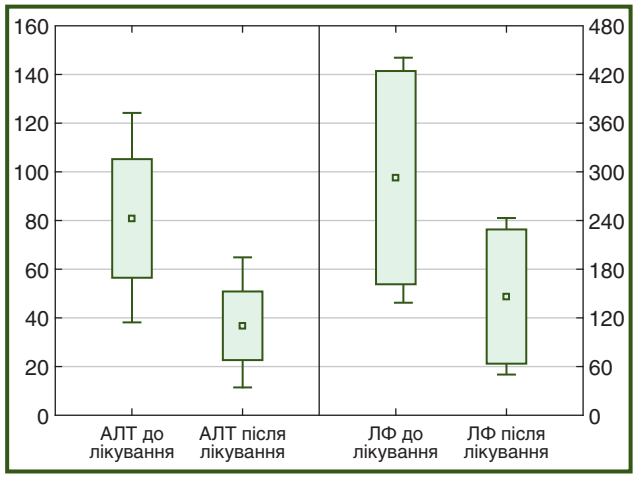


Рисунок 3 — Показники біохімічного аналізу крові обстежених хворих у динаміці лікування

Хоча, за даними щодо патофізіології вірусу, вхідними воротами для нього є рецептори АПФ-2, що більше експресовані в жовчних протоках, ніж у гепатоцитах, ЛФ підвищується доволі рідко [6]. Досі залишається невідомим, чи посилюється холестаз при інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів, які вже мають хронічні холестатичні хвороби печінки [8].

Відомо, що чинників запалення печінки при COVID-19 може бути декілька — від прямої дії вірусу на гепатоцити, імуноопосередкованого ураження через так званий цитокіновий шторм до загострення існуючої до цього хронічної патології печінки й індукованого ліками пошкодження печінкової паренхіми. Досі вважається малоймовірним пряме ураження печінки цим вірусом, хоча існують дослідження, у яких COVID-19 презентується як гострий гепатит ще до появи респіраторних ознак [15], і навіть описаний випадок гострого гепатиту після трансплантації інфікованої вірусом печінки [16]. Більша ймовірність ушкодження при системній запальній відповіді й унаслідок побічної дії препаратів, що застосовуються при симптоматичному й етіологічному лікуванні цієї інфекції [4, 17]. За даними американської гастроентерологічної асоціації, частота змін біохімічних показників, що характеризують ураження печінки, сягає 15,0 % (95% ДІ 13,6–16,5 %).

Рівень трансаміназ, за даними попередніх досліджень, при інфекції SARS-CoV-2 рідко перевищував три норми, що збігається і з нашими даними. Пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, більше демонстрували холестатичний або змішаний патерн пошкодження, що нетипове для прямої дії вірусу на паренхіму. Спільним в анамнезі для всіх обстежених було використання азитроміцину, отже, всі зміни можна приписати патологічній дії на печінку саме цього антибіотика.

Азитроміцин належить до групи макролідів і вважається досить безпечним, із загальною часткою побічних наслідків близько 5 %. На сьогодні вже наявні дослідження, у яких відзначалися нечисленні ураження печінки як цитолітичного, так і холестатичного характеру [18, 19]. Гепатотоксичність зазвичай не пов'язана з дозою, а залежить від концентрації препарату і його метаболітів саме в паренхімі печінки [19]. Організація з вивчення індукованих ліками уражень печінки опублікувала результати ініційованого у 2004 році проспективного когортного дослідження, у якому азитроміцин посідає сьоме місце за частотою чинників токсичного ураження серед антибактеріальних і протимікробних засобів [20].

У проведеному дослідженні ми оцінювали дані щодо ефективності лікування холестатичного ураження печінки препаратом **Урсохол** («Дарниця», Україна), діючою речовиною якого є урсодезоксихолева кислота. Остання має численні позитивні властивості, які дозволяють використовувати її саме при холестазі. Серед переваг, по-перше, відзначається стимуляція біліарного потоку в гепатоцитах і холангіоцитах завдяки індукції транспортних білків. По-друге, це цитопротекторна й антиапоптична дія, по-третє, УДХК зменшує гідрофобність жовчі, роблячи її менш токсичною для біліарного дерева. Нарешті, препарати УДХК зміцнюють бікарбонатний захисний шар на апікальній поверхні холангіоцитів, так звану біліарну бікарбонатну парасольку, що захищає гепатоцити й холангіоцити від дії жовчних кислот [21–23].

Вибірка хворих у нашому дослідженні мала переважно холестатичний тип ураження печінки, при якому найбільш доцільне використання як гепатопротектора саме УДХК. У результаті 6-тижневого курсу лікування покращився суб'єктивний стан пацієнтів: зменшились частота й інтенсивність скарг на біль і тяжкість у правому підребер'ї, прояви астенічного синдрому. Також знизилась активність маркерів як холестазу, так і гепатоцелюлярного пошкодження. Ці дані збігаються з даними попередніх досліджень, у яких УДХК зменшує тривалість холестазу, спричиненого амоксицилін-клавуланатом, і запобігає розвитку синдрому зникаючої жовчної протоки [24]. Uraz та співавт. в експериментах показали, що УДХК запобігає гепатоцелюлярному ураженню метотрексатом [25]. A. Wree та співавт. [26] повідомили про успішне використання цієї жовчної кислоти разом з преднізолоном у 15 пацієнтів з тяжким токсичним пошкодженням печінки [27].

Висновки

За даними світових досліджень вірусної інфекції SARS-CoV-2, у певної частини пацієнтів (від 14 до 76 %) спостерігаються біохімічні ознаки ураження печінки. Вони є як наслідком прямої дії вірусу, так і результатом загальної запальної реакції і пошкодження, індукованого ліками, що використовуються при лікуванні.

Випадки пошкодження печінки, індукованого азитроміцином при терапії COVID-19, характеризувались скаргами на біль і відчуття тяжкості в правому підребер'ї у всіх пацієнтів і диспептичними проявами у вигляді нудоти, здуття живота — у більшості.

Урсодезоксихолева кислота в терапії медикаментозного ураження печінки після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 є ефективним і безпечним засобом, що дозволяє як покращити суб'єктивний стан пацієнтів, так і нормалізувати біохімічні показники крові.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.

2. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int J Infect Dis. 2020 May;94:119-124. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.071.

3. Coronavirus disease COVID-19. Available from: https://news.google.com/covid19/map?hl=ru&gl=RU&ceid=RU%3Aru. (in Russian).

4. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver Int. 2021 Jan;41(1):20-32. doi:10.1111/liv.14730.

5. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. J Clin Transl Hepatol. 2020 Mar 28;8(1):13-17. doi:10.14218/JCTH.2020.00019.

6. Hamid S, Alvares da Silva MR, Burak KW, et al. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. J Clin Gastroenterol. 2021 Jan;55(1):1-11. doi:10.1097/MCG.0000000000001459.

7. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. Biorxiv. 2020 Feb 04. doi:10.1101/2020.02.03.931766.

8. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. Liver Int. 2020 Jun;40(6):1278-1281. doi:10.1111/liv.14470.

9. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. Gastroenterology. 2020 Aug;159(2):768-771.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064.

10. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009;32(1):55-68. doi:10.2165/00002018-200932010-00005.

11. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoi laboratornoi diagnostike. Tom 2 [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Vol 2]. Minsk: Belarus'; 2009. 465 p. (in Russian).

12. Basovskaia MT, editor. Meditsinskaia statistika: uchebnoe posobie [Medical statistics: textbook]. Rostov-on-Don: Feniks; 2017. 324 p. (in Russian).

13. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):320-334.e27. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001.

14. Dong ZY, Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2021 Jan;55(1):67-76. doi:10.1097/MCG.0000000000001424.

15. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. Am J Gastroenterol. 2020 Jun;115(6):941-942. doi:10.14309/ajg.0000000000000660.

16. Lagana SM, De Michele S, Lee MJ, Emond JC, Griesemer AD, Tulin-Silver SA, Verna EC, Martinez M, Lefkowitch JH. COVID-19 Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr 17. doi:10.5858/arpa.2020-0186-SA.

17. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. World J Gastroenterol. 2020 May 21;26(19):2323-2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323.

18. Han B, Sheng Y, Wang L, Feng H, Hou X, Li Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy or azithromycin-induced intrahepatic cholestasis: A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(52):e9346. doi:10.1097/MD.0000000000009346.

19. Maggioli C, Santi L, Zaccherini G, Bevilacqua V, Giunchi F, Caraceni P. A case of prolonged cholestatic hepatitis induced by azithromycin in a young woman. Case Reports Hepatol. 2011;2011:314231. doi:10.1155/2011/314231.

20. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.006.

21. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. J Hepatol. 2015 Nov;63(5):1285-1287. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.031.

22. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. Hepatology. 2017 Apr;65(4):1393-1404. doi:10.1002/hep.28991.

23. Chapman RW. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. Br J Hosp Med (Lond). 2018 Aug 2;79(8):460-464. doi:10.12968/hmed.2018.79.8.460.

24. Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxycillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;12(3):365-368. doi:10.1097/00042737-200012030-00017.

25. Uraz S, Tahan V, Aygun C, et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. Dig Dis Sci. 2008 Apr;53(4):1071-1077. doi:10.1007/s10620-007-9949-3.

26. Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84(1):54-59. doi:10.1159/000322298.

27. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10(4):517-536. doi:10.1586/17474124.2016.1127756.

Отримано/Received 15.01.2021
Рецензовано/Revised 02.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 11.02.2021

Information about authors

Yu. M.Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; http://orcid.org/0000-0002-6721-2468.

V. B. Yahmur, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; http://orcid.org/0000-0002-1738-4624.

S.L. Melanich, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; http://orcid.org/0000-0003-3756-8882.

D.V. Popok, Head of Liver and Pancreas Deseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; http://orcid.org/ 0000-0001-5152-9893.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Contribution of authors: *Stepanov Yu.M.* — concept and design of research, text editing; *Yagmur V.B.* — collection of material, statistical data processing, writing text; *Melanych S.L.* — collection of material, writing text; Popok D.V. - collection of material.

Y.M. Stepanov, V.B. Yagmur, S.L. Melanich, D.V. Popok
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage

Abstract. ***Background.*** According to the global studies of viral infection COVID-19, 14–76 % of patients have biochemical signs of liver damage. They are the result of both the direct action of the virus and a general inflammatory reaction and damage induced by the drugs used to treat the infection. The purpose was to study the effect of coronavirus infection on the functional state of the liver and the effectiveness of correction of detected disorders. ***Materials and methods.*** We examined 16 patients (6 women and 10 men) aged (48.5 ± 10.2) years who had a history of coronavirus infection and received azithromycin. All patients underwent serum biochemical examination with determination of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, and international normalized ratio, ultrasound examination of abdominal organs followed by statistical data processing. The type of liver damage (hepatocellular, cholestatic, and mixed) and its degree (minimal, moderate, and severe) were determined. ***Results.*** Hepatic impairment induced by azithromycin in the treatment of COVID-19 was characterized by complaints of pain and heaviness in the right hypochondrium in all patients and dyspeptic manifestations in the form of nausea, bloating — in most patients. Liver damage was characterized mainly by cholestatic and mixed types of damage. Patients have been prescribed the drug of ursodeoxycholic acid in a daily dose of 10–15 mg/kg for 4–6 weeks. The dynamics of treatment revealed a decrease in the frequency and intensity of pain, the severity of dyspeptic and asthenic manifestations, improved cytolysis and cholestasis. ***Conclusions.*** The use of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage is an effective and safe tool that can improve both the subjective condition of patients and normalize blood biochemical parameters.
Keywords: hepatitis; coronavirus disease; azithromycin; ursodeoxycholic acid

Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Меланич С.Л., Попок Д.В.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении постковидного и медикаментозного поражения печени

Резюме. ***Актуальность.*** По данным мировых исследований вирусной инфекции COVID-19, у 14–76 % пациентов наблюдаются биохимические признаки поражения печени. Они являются как следствием прямого действия вируса, так и результатом общей воспалительной реакции и повреждения, индуцированного лекарствами, использующимися при лечении инфекции. ***Цель:*** изучить влияние перенесенной коронавирусной инфекции на функциональное состояние печени и эффективность коррекции выявленных нарушений. ***Материалы и методы.*** Обследовано 16 больных (6 женщин и 10 мужчин) в возрасте (48,5 ± 10,2) года, имеющих коронавирусную инфекцию в анамнезе и получавших азитромицин. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование сыворотки крови с определением аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и международного нормализованного соотношения, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с последующей статистической обработкой данных. Определяли тип поражения печени (гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный) и его степень (минимальная, умеренная и выраженная). ***Результаты.*** Повреждения печени, индуцированные азитромицином при лечении COVID-19, характеризовались жалобами на боль и чувство тяжести в правом подреберье у всех пациентов и диспептическими проявлениями в виде тошноты, вздутия живота — у большинства. Поражение печени характеризовалось преимущественно холестатическим и смешанным типом повреждения. Больным назначался препарат урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг в течение 4–6 недель. В динамике лечения установлено снижение частоты и интенсивности болевого синдрома, выраженности диспептических и астенических проявлений, улучшение показателей цитолиза и холестаза. ***Выводы.*** Использование урсодезоксихолевой кислоты в лечении постковидного и медикаментозного поражения печени является эффективным и безопасным средством, позволяющим как улучшить субъективное состояние пациентов, так и нормализовать биохимические показатели крови.
Ключевые слова: гепатит; коронавирусная болезнь; азитромицин; урсодезоксихолевая кислота