

Исследование гематологических, биохимических и коагулологических маркеров, их диагностической эффективности при токсическом гепатите у пациентов с COVID-19

А. И. Молодова¹, А. И. Павлов², С. П. Казаков^{3,4}, А. Г. Каракозов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А. А. Вишневского» Минобороны России, Москва

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассмотрены гематологические, биохимические и коагулологические маркеры для диагностики токсического гепатита у пациентов с COVID-19. Проведенный анализ эффективности этих маркеров на большой выборке пациентов позволил подтвердить их важное значение для раннего выявления токсического гепатита у пациентов с COVID-19. Проводился анализ таких показателей крови как: тромбоциты, АЛТ, АСТ, билирубин, а также коагулограммы и маркеры обмена белка (альбумин) проведенных среди пациентов, разделенных на контрольную и опытные группы. Установлено, что у пациентов с сопутствующим токсическим гепатитом с COVID-19 в клиническом анализе крови наиболее часто встречаются тенденция тромбоцитопении. Среди биохимических показателей крови повышения маркеров печени (АЛТ, ГГТ, ЩФ и др.). Следует отметить, что у 1/3 пациентов нарастает активность печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы и аспартата минотрансферазы, что свидетельствует о нарушении функции печени. Анализ этих данных с использованием ROC-анализа показал высокую диагностическую точность указанных маркеров при выявлении токсического гепатита у пациентов с COVID-19. Данные исследования могут быть важными для более эффективного скрининга и дальнейшего мониторинга правильно подобранного лечения в подобных клинических ситуациях и способствует более эффективному управлению этим состоянием приводя к улучшению прогноза данного заболевания. Это исследование является важным в контексте понимания влияния COVID-19 на функцию печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, токсический гепатит, биохимические маркеры, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, пороговые значения, диагностическая эффективность, чувствительность, специфичность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Investigation of hematological, biochemical and coagulological markers, their diagnostic effectiveness in toxic hepatitis in patients with COVID-19

A. I. Molodova¹, A. I. Pavlov², S. P. Kazakov^{3,4}, A. G. Karakozov¹

¹Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia

² National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A. A. Vishnevsky, Moscow, Russia

³Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁴Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

SUMMARY

This article discusses hematological, biochemical and coagulological markers for the diagnosis of toxic hepatitis in patients with COVID-19. The analysis of the effectiveness of these markers in a large sample of patients confirmed their importance for the early detection of toxic hepatitis in patients with COVID-19. Blood parameters such as platelets, ALT, AST, bilirubin, as well as coagulograms and markers of protein metabolism (albumin) conducted among patients divided into control and experimental groups were analyzed. It was found that in patients with concomitant toxic hepatitis c COVID-19, the tendency of thrombocytopenia is most common in clinical blood analysis. Among the biochemical parameters of blood, liver markers increase (ALT, GGT, alkaline phosphatase, etc.). It should be noted that in 1/3 of patients, the activity of liver enzymes alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase increases, which indicates a violation of liver function. The analysis of these data using ROC analysis showed high diagnostic accuracy of these markers in the detection of toxic hepatitis in patients with COVID-19. These studies may be important for more effective screening and further monitoring of appropriately selected treatment in such clinical situations and contributes to more effective management of this condition, leading to an improved prognosis of this disease. This study is important in the context of understanding the effects of COVID-19 on liver function.

KEYWORDS: COVID-19, toxic hepatitis, biochemical markers, AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, thresholds, diagnostic efficacy, sensitivity, specificity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние годы мир столкнулся с пандемией COVID-19, затронувшей многие аспекты общественной жизни и системы здравоохранения. Особое внимание уделяется изучению влияния вируса SARS-CoV-2 на различные органы и системы человека [15, 17, 19], в том числе на печень [7, 8]. Печень играет ключевую роль в метаболизме и иммунной защите, поэтому её поражение может иметь серьёзные последствия. Токсический гепатит, особенно связанный с COVID-19, является актуальной проблемой из-за сложности диагностики и управления этим состоянием. Патогенетические механизмы токсического гепатита могут включать прямое воздействие вируса, иммунный ответ организма, а также повреждение печени от применяемых медикаментов [12, 16]. Имеющиеся лабораторные методы диагностики токсического (лекарственного) гепатита, хорошо изучены и используются в практике врачей достаточно широко [16]. В то же время в отечественной литературе мы не нашли информации о возможностях использования биохимических лабораторных тестов у пациентов с COVID-19, осложненных лекарственным гепатитом для его диагностики и последующего мониторинга терапии этой группы пациентов. В зарубежной литературе встречаются немногочисленные работы [Saha, Lekha et al., Sodeifian, Fatemeh et al. etc.18], которые используют биохимические лабораторные тесты в диагностике и мониторинге лекарственного гепатита у пациентов, переболевших COVID-19.

Цель данного исследования является изучение возможностей использования для лабораторной диагностики лекарственного гепатита у пациентов с COVID-19 хорошо изученных гематологических и биохимических маркеров, определении их диагностической эффективности и оценки возможности использования их в мониторинге различных схем терапии. для рекомендации их в качестве предикторов выздоровления[17].

Это особенно важно для разработки стратегий мониторинга и коррекции терапевтических подходов, их использования в качестве предикторов выздоровления, что может способствовать улучшению исходов лечения и сокращению длительности госпитализации. Исследование лабораторных маркеров, которые могут использоваться в диагностике на основе их диагностической эффективности, и предсказывать выздоровление (предиктировать), позволяет не только научно обосновать выбор методов лечения, но и оптимизировать клинические протоколы в условиях пандемии, учитывая высокую нагрузку на медицинские учреждения [19, 20].

Данное исследование направлено на углубление понимания механизмов выздоровления при токсическом гепатите у пациентов с COVID-19 и на разработку, основанных на этих данных, подходов к диагностике и лечению данного осложнения основного заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 108 пациентов, 62-мужчин, 46- женщин, средний возраст которых составлял –

58 лет (от 19 до 69), наблюдавшихся за период пандемии COVID-19 в 2021–2022 гг. Пациенты были разделены на две группы: контрольная группа, состоящая из 41 пациента без проявлений токсического гепатита, и опытная группа, включавшая 67 пациентов с проявлениями токсического гепатита средней тяжести. Токсический гепатит был подтвержден клинико-инструментальными методами диагностики. Для всех участников были собраны демографические данные и клинические характеристики, включая возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний.

В рамках исследования использовались стандартные лабораторные методы для изучения общего анализа крови (ОАК) и биохимических показателей, таких как уровни аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), ГГТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, альбумина и протромбинового индекса. Для выполнения ОАК использовали автоматические анализаторы компании Sysmex XN-550 компании Sysmex (Япония) с импедансным методом и гидродинамического фокусирования с возможностью дублирования подсчета прямым оптическим методом (Ret-канал) на аппарате.

Биохимические исследования выполнялись на автоматических анализаторах выполнялись методом нефелометрии с использованием оригинальных наборов реагентов на аппарате «Architect c8000–1» компании Abbott (США). Коагулологические исследования клоттинговым методом на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS2000i компании Sysmex (Япония) с использованием оригинальных наборов реагентов.

Статистическая обработка данных включала применение непараметрического метода Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок и ROC-анализа для оценки диагностической эффективности лабораторных предикторов. Использование программного пакета SPSS версии 26 позволило обеспечить достоверность обработки результатов исследования.

Результаты исследований

В разделе результатов исследования особое внимание было уделено анализу лабораторных данных, полученных в ходе наблюдения за пациентами с COVID-19, имевшие клинико-инструментальные признаки токсического (лекарственного) гепатита.

Анализ показателей ОАК, биохимических маркеров и маркеров гемостаза у больных с токсическим гепатитом на фоне COVID-19 позволил подтвердить наличие значительных изменений в лабораторных показателях, характерных для токсического гепатита при других заболеваниях. Результаты этих исследований представлены в *таблицах 1–2*, проведена оценка статистической значимости этих изменений в контрольной и опытной группе.

Полученные в ходе исследований показатели общего (клинического) анализа крови представлены в *таблице 1*. Результаты ОАК у пациентов с COVID-19 в контрольной и опытной группе укладывались в принятые в лаборатории референсные интервалы.

Таблица 1
Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови у пациентов с COVID-19 в контрольной и опытной группе

Показатель	Референсные значения	Группы		Достоверные различия, р
		Контрольная группа n=41	Опытная группа n=67	
Гемоглобин	115–140, г/л	123,4±3,41	136 ±4,22	p ≤1.0
Эритроциты	3,80–5,10, 10 ¹² /л	4,39±0,7	3,96±0,15	p ≤0,28
Лейкоциты	4,0–9,0, 10 ⁹ /л	8,6 ± 0,2	9,9±0,4	p ≤0,40
Лимфоциты	1,00–4,80, 10 ⁹ /л	1,1±0,2	0,7±0,4	p ≤0,20
Тромбоциты	150–400, 10 ⁹ /л	151 ±16,82	138±12,7	p ≤1.0

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 в контрольной и опытной группе.

Показатель	Референсные значения	Группы		Достоверные различия, р
		Контрольная группа n-41	Опытная группа n-67	
АЛТ,	8.00–54.00 ед/л	14,7±1,7	165±10,7	P ≤0,041
АСТ,	5.00–40.00 ед/л	16,4±1,9	157±18,9	P ≤0,025
ГГТ,	12.00–64.00 ед/л	56,50± 11,5	272±105,4	P ≤0,035
Щелочная фосфатаза,	40.00–150.00 ед/л	117,00±31,9	378±57,5	P ≤0,05
Билирубин,	3.40–20.50 мкмоль/л	13,61±0,8	42,2±28,9	P ≤0,023
Альбумин,	35.00–55.00 г/л	44,0±2,16	34±9,3	P ≤0,027
Протромбиновый индекс,	78,50–120,10, %	102,7±43,6	72±16,9	P ≤0,014

Средние значения показателей общего анализа крови в контрольной группы составил: эритроциты – $4,39 \pm 0,7 \times 10^{12}/\text{л}$ и не превышал референсные значения для этого показателя, составлявшие от 3,80 до $5,10 \times 10^{12}/\text{л}$. Уровень гемоглобина $123,4 \pm 3,41 \text{ г/л}$, и находится в пределах референсного значения (115 г/л до 140 г/л). Количество лейкоцитов в контрольной группе составило $8,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ и не выходило за пределы верхнего значения референсных показателей. Количество тромбоцитов в контрольной группе составило $151 \pm 16,82 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует нижней границы референсного значения для этого показателя ($150–400 \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, у 41 пациента контрольной группы с COVID-19, нами не было выявлены патологических изменений в общем анализе крови.

Путем сравнения контрольной и опытной группы пациентов были выявлены тенденции снижения в некоторых показателях общего анализа крови у пациентов опытной группы. У пациентов в опытной группе было выявлено повышение уровня лейкоцитов до $9,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с референсными значениями и показателями контрольной группы $8,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, результат не является статистически достоверным ($p=0,40$). Количество лимфоцитов в опытной группе имел тенденцию к снижению до $0,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ и достоверно ($p=0,20$) и отличалось от этого показателя в контрольной группой, где

это значение составляло $-1,1 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$. При анализе количества тромбоцитов в опытной группе была выявлена тенденция к снижению до $138 \pm 12,7 \times 10^9/\text{л}$, что на 7,5 % ниже нижней границы референсного значения для данного показателя и недостоверно отличался от контрольной группы ($151–16,82 \times 10^9/\text{л}$).

Таким образом, в опытной группе у 67 пациентов с признаками токсического гепатита отмечается тенденция снижения количества лимфоцитов, а также показателя тромбоцитов.

Значения в контрольной группе выявило относительную стабильность исследуемых лабораторных параметров, что не позволяло заподозрить развитие токсического гепатита у пациентов COVID-19. Основные биохимические маркеры -аминотрансферазы (АЛТ и АСТ), находились в пределах референсных значений. Это указывает на то, что у данной группы пациентов не наблюдалось значимого повреждения печеночных клеток, характерных для лекарственного (токсического) гепатита.

В опытной группе, включавшей пациентов с проявлениями токсического гепатита, отмечались значительные изменения в лабораторных биохимических маркерах. Уровень АЛТ и АСТ значительно превышал нормальные референсные уровни значений, что свидетельствует о наличии цитолиза печеночных клеток. Кроме того, повышение уровня ГГТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) указывало на нарушения в оттоке желчи, что является типичным признаком холестаза. Эти данные подтверждают наличие активного воспалительного и деструктивного процесса в печени у данной категории пациентов.

Результаты лабораторных исследований биохимических маркеров и показателей гемостаза опытной и контрольной групп пациентов представлены в таблице 2. Изучение средних значений показателей трансфераз в контрольной группы показало, что уровень АЛТ составлял $-14,7 \pm 1,7$ ед/л и не превышал референсные значения для этого показателя, варьирувавших в пределах 8.00 ед/л – 54,00 ед/л, а уровень АСТ составлял $16,4 \pm 1,9$ ед/л. при референсных значениях для этого показателя определенного от 5,00 ед/л до 40,00 ед/л. Уровень ГГТ в контрольной группе составлял $56,50 \pm 11,5$ ед/л и не выходил за пределы рассчитанных референсных значений. Изучение уровня щелочной фосфатазы в контрольной группе показало, что его значение составляло $-117,00 \pm 31,9$ ед/л и не выходило за пределы верхнего референсного значения. Исследование пигментного обмена по показателю общего билирубина в контрольной группе не выявило значимых различий в сравнении с референсными значениями для этого показателя ($3,40–20,50$ мкмоль/л) и составляло $-13,61 \pm 0,8$ мкмоль/л. Количество альбумина в контрольной группе составляло $44,0 \pm 2,16$ г/л и данный уровень находился в пределах референсных значений, а его динамика у больных COVID-19 в контрольной группе не имела достоверных различий, характерных для токсического гепатита. Анализ показателя гемостаза в контрольной группе позволил сделать выводы, что протромбиновый индекс составил $102,7 \pm 43,6$ % и также не выходил за пределы референсных значений ($78,50–120,10$ %).

Таким образом, у 41 пациента контрольной группы, переболевших COVID-19, нами не было выявлены патологических изменений по уровням изучаемым нами биохимических маркеров и показателя гемостаза, что позволяет сделать вывод – патологический процесс при COVID-19 в основном развивался без характерных признаков токсического гепатита, который обычно сопровождается синдромами цитолиза и холестаза.

При сравнении контрольной и опытной группы пациентов были выявлены патологические изменения в изучаемых нами биохимических показателях. У пациентов в опытной группе была выявлена повышение уровня АЛТ до $165 \pm 10,7$ ед/л в сравнении с референсными значениями и статистически достоверно ($p=0,041$) отличался в контрольной группе $14,7 \pm 1,7$ ед/л. Уровень АСТ в опытной группе, характеризовался высокими значениями $157 \pm 18,9$ ед/л, который превышал референсные значения в 3 раза и имел статистически достоверные ($p=0,025$) различия в сравнении с контрольной группой, где этот показатель составлял $16,4 \pm 1,9$ ед/л. Исследование показателя ГГТ в опытной группе выявило 4-х кратный рост этого фермента ($272-105,4$ ед/л) в сравнении с верхним референсным значением для ГГТ и достоверно значимые ($p=0,035$) различия от этого значения в контрольной группе ($56,50-11,5$ ед/л). Значения ЩФ в опытной группе превышало верхний референсный интервал на 60–80 % (выявлено превышение уровня в 2,5 раза) и составляли $378 \pm 57,5$ ед/л, статистически достоверно ($p=0,05$) отличаясь от этого показателя в контрольной группе ($117,00-31$ ед/л). При изучении пигментного обмена по уровню общего билирубина в опытной группе выявлено увеличение этого показателя в 2-а раза по сравнению верхним референсным значением и составляло $42,2-28,9$ мкмоль/л, при этом этот показатель имел статистически достоверные различия ($p=0,023$) в сравнении со значением общего билирубина в контрольной группе, где этот показатель составлял $13,6 \pm 0,8$ мкмоль/л. В группе пациентов с признаками токсического гепатита отмечается снижение синтетической функции печени, проявляющееся в снижении количества альбумина в сыворотке крови до $34 \pm 9,3$ г/л, при этом выявлены достоверные различия ($p=0,027$) между опытной и контрольной группой ($44,0-2,16$ г/л), в которой отсутствовали клинико-лабораторные признаки токсического гепатита. Еще одним показателем, свидетельствующим о снижении синтетической функции печени при токсическом гепатите, является показатель протромбинового индекса. Так выявлено снижение уровня

протромбинового индекса до значений $72 \pm 16,9$ % опытной группе, при этом отмечены статистически значимые достоверные ($p=0,014$) отличия в сравнении со значением этого показателя у пациентов в контрольной группы $102,7 \pm 43,6$ %, где не было выявлено клинико-лабораторных показателей цитолиза и холестаза.

Таким образом, у пациентов опытной группы с токсическим (лекарственным) гепатитом нами были обнаружены лабораторные показатели цитолиза и холестаза проявившиеся в достоверно значимых отличиях и повышенных показателях АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина, а также в достоверном снижении некоторых изучаемых нами лабораторных биохимических показателей синтетической функции печени – альбумина и протромбинового индекса.

Нами также предпринята попытка определить механизм поражения печени. На основании результатов лабораторных исследований, учитывая уровень АЛТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (R-значение), клинических рекомендаций, выделяют три типа лекарственных поражений печени: – гепатоцеллюлярный (АЛТ>2 N, ЩФ=N, АЛТ/ЩФ>5 N); холестатический (АЛТ=N, ЩФ>2N, АЛТ/ЩФ<2 N); смешанный (АЛТ>2 N, ЩФ>2 N, АЛТ/ЩФ – 2–5 N). В нашем исследовании у опытной группы данное соотношение составило – 3.04, что соответствует смешанному типу поражения печени так как соотношение АЛТ/ЩФ больше 2 и меньше 5.

Из представленных данных видно, что все рассмотренные биохимические показатели имеют пороговые значения с высокой чувствительностью и специфичностью, что говорит о их надежности в диагностике и позволяет использовать их в дифференциальной диагностике токсического гепатита у больных COVID-19.

Наиболее значимым показателем является уровни АСТ, АЛТ, ЩФ, что позволяет использовать их в диагностике для определения токсического (лекарственного) гепатита у больных COVID-19.

Определение пороговых значений для выше указанных параметров проводилось с использованием ROC-кривых. Были рассчитаны пороговое значение для уровня АСТ, которое составило- 102,8 ед/л и имело высокую диагностическую эффективность – чувствительностью 95,6 % и специфичностью – 90,5 %, а так же хороший показатель площади под ROC-кривой (AUC) составившее – 0,960 при 95 % доверительном интервале от 0,987 до 0,933, и имело достоверные различия $p \leq 0,030$. Нами был получен результат порогового значения АЛТ, которое

Таблица 3
Результаты анализа ROC-кривых диагностики токсического гепатита у пациентов с COVID-19

Наименование показателя	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой (AUC)	95% ДИ	Достоверные различия, p
АСТ	102,8	95,6	90,5	0,960	0,987–0,933	$P \leq 0,030$
АЛТ	204,3	82,4	95,2	0,842	0,971–0,778	$P \leq 0,027$
ГГТ	80,1	83,8	92,9	0,943	0,958–0,792	$P \leq 0,018$
Щелочная Фосфатаза	164,2	89,7	97,6	0,984	0,854–0,913	$P \leq 0,015$
Протромбиновый индекс	78,6	88,2	85,7	0,889	0,819–0,959	$P \leq 0,028$
Альбумин	38,7	77,9	76,2	0,870	0,795–0,945	$P \leq 0,048$

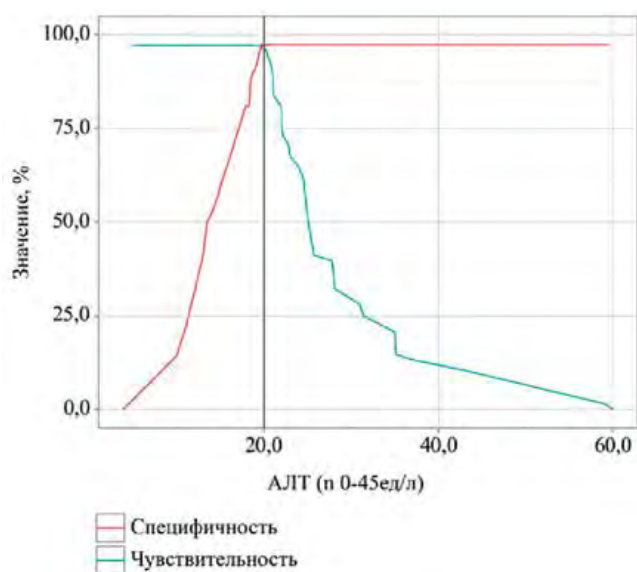


Рисунок 1. Пороговые значения АЛТ и его диагностическая эффективность, полученные с использованием ROC-кривых

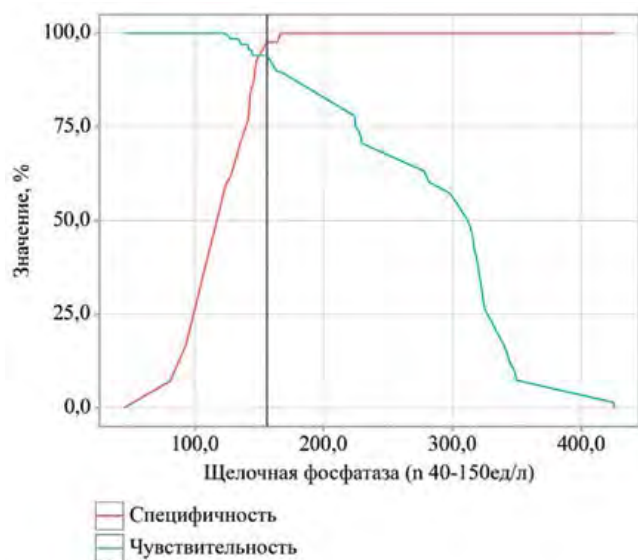


Рисунок 2. Пороговые значения ЩФ и его диагностическая эффективность, полученные с использованием ROC-кривых

составило 204,3 ед/л имело достоверные различия $p \leq 0,027$ и продемонстрировало высокую диагностическую эффективность характеризующуюся – чувствительностью 82,4 % и специфичностью 95,6 % (рис. 1) и площадью под ROC-кривой (AUC) – 0,842. Пороговое значения для ГГТ составило – 80,1 ед/л, имело достоверные различия ($p \leq 0,018$) и хорошими показателями чувствительности и специфичности, составлявшими 83,8 % и 92,9 %, соответственно при точности метода AUC – 0,943. Наиболее значимые характеристики с точки зрения диагностической эффективности были рассчитаны для показателя ЩФ пороговые значения были равны – 164 ед/л. Использование этого порогового значения для ЩФ сопровождалось достоверными различиями ($p \leq 0,015$) и высокими показателями чувствительности, специфичности – 89,7 % и 97,6 % (рис. 2) соответственно при хороших показателях точности метода – AUC – 0,960. Так же были проведены

расчеты пороговых значений для протромбинового индекса, составивших – 78,6 %, с показателями чувствительности и специфичности – 88,2 % и 85,7 % соответственно при точности используемого метода AUC – 0,889, при достоверных различиях ($p \leq 0,028$).

Для показателя уровня альбумина, также были рассчитаны пороговые значения, которые позволяют провести дифференциальную диагностику у пациентов с токсическим гепатитом и COVID-19 при достоверно значимых различиях ($p \leq 0,048$). Полученные расчетные значения для альбумина составляли – 38,7 г/л при невысоких показателях чувствительности и специфичности 77,9 % и 76,2 % соответственно и достаточно хороших значениях точности метода AUC – 0,870, что также указывает на возможность использовать его как на один из показателей для диагностики токсического гепатита у больных с COVID-19. При этом целесообразно данный показатель использовать совместно с другими представленными выше биохимическими показателями с расчетом модели, основанной на логистическом регрессивном анализе.

Таким образом, наличие таких пороговых значений для АЛТ и ГТП, АСТ, ЩФ, а также их высокая чувствительность и специфичность, позволяют с большой уверенностью проводить диагностику токсического гепатита у больных COVID-19. Важно помнить об их значимости и использовать при необходимости для обеспечения качественной медицинской помощи, в том числе при мониторинге за терапией лекарственного гепатита. Это позволяет врачам принимать информированные решения о дальнейших терапевтических мероприятиях и подбирать оптимальную стратегию лечения для каждого пациента.

При этом важно учитывать, что результаты тестов могут быть интерпретированы только в контексте клинической картины и других лабораторных данных о состоянии пациента. Несмотря на высокую точность и надежность тестов, их результаты не должны рассматриваться изолированно, а их оценка должны проводиться с учетом клинических и инструментальных данных о пациенте.

В целом, использование всех вышеупомянутых тестов вместе с дополнительными методами обследования пациента позволяет создать полную картину о его состоянии и диагностировать различные патологии на ранних стадиях развития. Это максимально повышает эффективность и точность диагностики, что обеспечивает возможность более эффективного лечения и прогнозирования результатов терапии. Таким образом, тщательное использование всех доступных лабораторных данных является ключом к успешному лечению и улучшению качества жизни пациентов.

В рамках данного исследования нами был разработан и предложен алгоритм диагностики, который базируется на комплексном подходе к анализу данных и клиническим наблюдениям. Первоначальным этапом включается сбор подробной медицинской и анамнестической информации о пациенте, включая данные о терапии COVID-19, дополнительных препаратах и возможных сопутствующих заболеваниях. В дальнейшем проводится исследование

Алгоритм диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) у пациентов с COVID-19



Рисунок 3. Алгоритм диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени у пациентов с COVID-19

биохимических показателей крови, включая уровни аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина, которые могут свидетельствовать о патологических изменениях в печени. Данный алгоритм также позволяет выявить тип поражения печени (рис. 3).

Обсуждение результатов

Анализ результатов с использованием в том числе ROC-анализа показал значительные изменения в лабораторных параметрах, указывающие на воспаление и повреждение печени, особенно в группах пациентов с токсическим гепатитом. Эти изменения включали повышение уровней аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, ГГТ и общего билирубина, что согласуется с данными других исследований таких как у Montori M, Baroni GS [13]., указывающих на агрессивное воздействие вируса SARS-CoV-2 и лекарственные воздействия на печень.

Повреждение печени у пациентов с COVID-19 может быть значительно усугублено при наличии факторов, связанных с применением некоторых противовирусных препаратов, таких как лопинавир/ритонавир, которые, как было выявлено, увеличивают риск гепатотоксичности. На основании полученных данных рекомендуется расширение исследований, направленных на детальное изучение механизмов гепатотоксичности COVID-19 и влияния различных терапевтических агентов на печень [22]. Это поможет в разработке более целенаправленных подходов к мониторингу и лечению у пациентов с повышенным риском развития токсического гепатита.

Эффективность диагностики токсического гепатита у пациентов с COVID-19 может быть значительно

повышена за счет комплексного анализа гематологических, биохимических и коагулологических маркеров. При исследовании общего анализа крови на себя обращает внимания снижение тромбоцитов и лимфоцитов. Что же касается биохимических маркеров печени, более диагностически значимые были АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ, что было подтверждено с помощью ROC-кривой. Однако только гематологические и биохимические маркеры могут оказаться недостаточными для полной картины при токсическом гепатите у пациентов с COVID-19. Так, исследование коагулологического маркера протромбиновый индекс и показателя обмена белка- альбумина становится важным дополнением к диагностике.

Применение соотношения АЛТ /ЩФ дают возможность нам определить тип поражения печени. В нашем исследовании превалировал смешанный тип. Интеграция результатов данных анализов позволяет более точно определить наличие и степень повреждения печени, что является ключевым для разработки оптимальной стратегии лечения. Наш подход обеспечил комплексное изучение влияния токсического гепатита на пациентов с COVID-19 и позволил оценить диагностическую эффективность предложенных лабораторных маркеров, так и разработать алгоритм лабораторной диагностики лекарственного гепатита. Начало формы

Таким образом, наше обсуждение подчеркивает важность исследования различных маркеров при токсическом гепатите у пациентов с COVID-19, а также необходимость комплексного подхода к их диагностике и мониторингу. Постоянное обновление данных о клинических исследованиях в этой области поможет улучшить результаты лечения и снизить риски осложнений у пациентов.

Список литературы / References

- Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for drug-induced liver injury: present and future. *Front Pharmacol*. 2019;29(10):853.
- McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol*. 2019;85:221–239. doi: 10.1016/bbs.apha.2019.02.001. Epub 2019 Mar 6. PMID: 31307588; PMCID: PMC 7351790.
- Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury—Types and phenotypes. *N. Engl. J. Med*. 2019;381:264–273. doi: 10.1056/NEJMr1816149.
- Smith A. J., et al. Diagnostic markers of acute liver injury. *Current opinion in toxicology*. 2019. Vol. 16. P. 1–7.
- Chen J. et al. Association of cetuximab-induced hepatotoxicity with UGT1A8 polymorphism in non-small cell lung cancer patients. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2020. Vol. 14. P. 1–7.
- Клинические рекомендации – Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых – 2022–2023–2024 (11.11.2022) – Утверждены Минздравом РФ. Clinical guidelines - Drug-induced liver injury (DILI) in adults - 2022–2023–2024 (11.11.2022) - Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.
- Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006> [Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298767; PMCID: PMC 7194951].
- Saha, Lekha et al. "Liver injury induced by COVID 19 treatment – what do we know?" *World journal of gastroenterology* vol. 28,45 (2022): 6314–6327. doi: 10.3748/wjg.v28.i45.6314
- Clinton, J.W., Kiparizoska, S., Aggarwal, S. et al. Drug-Induced Liver Injury: Highlights and Controversies in the Recent Literature. *Drug Saf* 44, 1125–1149 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01109-4>
- Sodeifan, Fatemeh et al. "Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review." *Frontiers in medicine* vol. 8731436. 20 Sep. 2021, doi:10.3389/fmed.2021.731436
- Montori M, Baroni GS, Santori P, Di Giampaolo C, Ponziani F, Abenavoli L, Scarpellini E. Liver Damage and COVID-19: At Least a "Two-Hit" Story in Systematic Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Apr;45(4):3035–3047. doi: 10.3390/cimb45040199. PMID: 37185723; PMCID: PMC 10136465.
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Мавеская 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 (1): 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
- Ivashkin V.T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I. G. Drug-induced liver damage (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 101–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
- Козаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю. с соавт. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. // *Журнал инфектологии*. – 2021. – Т. 13, № 1 S 1. – С. 53–54. – EDNKASAEV. Kazakov S.P., Alimbarova L.M., Chirkova E. Yu. et al. Study of the effectiveness of test systems based on the immunochemical method for determining specific antibodies of the IgM, IgG classes to the SARS-CoV-2 coronavirus. // *Journal of Infectology*. – 2021. – Vol. 13, No. 1 S 1. – P. 53–54. – EDNKASAEV. (In Russ.).
- Бугров А.В., Долгов В.В., Казаков С.П. и соавт. Клиническая лабораторная диагностика: Учебник в двух томах / [И др.]. Том 1. – Москва: ООО «Лабдиаг», 2017. – 464 с. – ISBN 978-5-7249-2608-9. – EDN URDNDP.
- Bugrov A.V., Dolgov V.V., Kazakov S.P. et al. *Clinical laboratory diagnostics: Textbook in two volumes / [et al.]. Volume 1.* – Moscow: OOO Labdiag, 2017. – 464 p. – ISBN 978-5-7249-2608-9. – EDN URDNDP. (In Russ.).
- Казаков, С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов // *Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID – 19 / Под редакцией академика РАН И.В. Поддубной. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "Экон-Информ", 2022. – С. 4–26. – EDN FLXCT.*
- Kazakov, S.P. Vaccines against a new coronavirus infection: mechanisms of action, possibilities of their use in oncohematological patients // *Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic / Edited by Academician of the Russian Academy of Sciences I.V. Poddubnaya. – Moscow: Limited Liability Company "Econ-Inform Publishing House", 2022. – P. 4–26. – EDN FLXCT. (In Russ.).*
- Pavlov A., Karakozov A., Molodova A., et al. Drug-drug liver injury in patients NAFLD with COVID-19. // *Clinica Chimica Acta*. – Vol. 558, Suppl. 1, – 2024. – 119231, ISSN 0009-8981, <https://doi.org/10.1016/j.ccca.2024.119231>
- Игнатьева Е.В., Рукавицын О.А., Казаков С.П. Особенности состояния иммунной системы у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19 // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2024. – Т. 17, № S2. – С. 54–55. – EDNAQFWNY. Ignatyeva E.V., Rukavitsyn O.A., Kazakov S.P. Features of the immune system in patients with blood diseases who have had COVID-19 // *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*. – 2024. – Vol. 17, No. S2. – P. 54–55. – EDNAQFWNY. (In Russ.).
- Казаков С.П., Путьков С.Б., Мудров В.П. с соавт. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19 // *Лабораторная медицина*. – 2022. – № 13. – Стр. 7–14. DOI: 10.58953/15621790_2022_13_7
- Kazakov S.P., Putkov S.B., Mudrov V.P. et al. The Importance of Systemic Inflammation Markers in Assessing the Severity of COVID-19 Patients // *Laboratory Medicine*. – 2022. – No. 13. – Pp. 7–14. (In Russ.). DOI: 10.58953/15621790_2022_13_7
- Путьков С.Б., Давыдова Н.В., Казаков С.П. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19 // *Медицинский алфавит*. – 2023 (23). – Стр.11–17 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-11-17>
- Putkov S.B., Davydova N.V., Kazakov S.P. Study of inflammation markers and their diagnostic efficiency in patients with COVID-19 // *Medical alphabet*. – 2023 (23). – Pp. 11–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-11-17>
- Маев И.В., Шабуров Р.И., Павлов А.И., Молодова А.И., Каракозов А.Г., Казаков С.П., Лебедева Е.Г., Иволгин А.Ф., Еремин М.Н., Левченко О.Б. Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19 // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – № 12. – С. 1413–1420. doi: 10.26442/00403660.2022.12.202021
- Maev I.V., Shaburov R.I., Pavlov A.I., Molodova A.I., Karakozov A.G., Kazakov S.P., Lebedeva E.G., Ivolgin A.F., Eremin M.N., Levchenko O.B. Treatment of toxic hepatitis in patients who have had COVID-19 // *Therapeutic archive*. – 2022. – V. 94. – No. 12. – P. 1413–1420. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2022.12.202021

Статья поступила / Received 16.07.24
Получена после рецензирования / Revised 25.07.24
Принята в печать / Accepted 15.09.24

Сведения об авторах

Молодова Алевтина Игоревна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии¹. AuthorID: 916009. ORCID: 0000-0003-3302-6541

Павлов Александр Игоревич, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заместитель начальника по медицинской части². AuthorID: 921991. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования³, начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант⁴, президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛАД) России. AuthorID: 185903. Scopus ID -57211351588. WoS Researcher ID: C-6644-2018. РИНЦ – 5560-3931. ORCID – 0000-0001-6528-1059

Каракозов Арам Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии¹. AuthorID: 699813. ORCID: 0000-0002-3196-445

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневского» Минобороны России, Москва
³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва
⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Автор для переписки: Молодова Алевтина Игоревна. E-mail: angel2503@inbox.ru

About authors

Molodova Alevtina I., assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology¹. E-mail: angel2503@inbox.ru. AuthorID: 916009. ORCID: 0000-0003-3302-6541

Pavlov Alexander I., DM Sci (habil.), professor, Honored Doctor of the Russian Federation, deputy head of Medical Dept². AuthorID: 921991. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Kazakov Sergei P., DM Sci (habil.), associate professor (Docent), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy Academy of Postgraduate Education³, head of Center for Clinical Laboratory Diagnostics⁴, president of Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics. AuthorID: 185903. Scopus ID -57211351588. WoS Researcher ID: C-6644-2018. ORCID – 0000-0001-6528-1059

Karakozov Aram G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology¹. AuthorID: 699813. ORCID: 0000-0002-3196-445

¹Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia

²National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A. A. Vishnevsky, Moscow, Russia

³Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁴Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

Corresponding author: Molodova Alevtina I. E-mail: angel2503@inbox.ru

For citation: Molodova A.I., Pavlov A.I., Kazakov S.P., Karakozov A.G. Investigation of hematological, biochemical and coagulological markers, their diagnostic effectiveness in toxic hepatitis in patients with COVID 19. *Medical alphabet*. 2024; (20): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-18-24>

