

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-140-147>

Гипераммониемия как проявление постковидного синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: post-hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА — COVID

Лазебник Л. Б.¹, Туркина С. В.², Мязин Р. Г.², Тарасова Л. В.^{3,4}, Ермолова Т. В.⁵, Кожевникова С. А.⁶, Абдулганиева Д. И.⁷

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Делегатская ул., 20/1, г. Москва, 127473, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400131, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», (Московский просп., 15, г. Чебоксары, 428015, Россия)

⁴ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, (ул. Михаила Сеспеля, 27, Чебоксары, 428018, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо — Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия)

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бултерова, д. 49, г. Казань, 420012, Республика Татарстан)

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Мязин Р. Г., Тарасова Л. В., Ермолова Т. В., Кожевникова С. А., Абдулганиева Д. И. Гипераммониемия как проявление постковидного синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: post-hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА — COVID. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 140–147. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-140-147

✉ Для переписки:

Мязин

Роман Геннадиевич

naclo@mail.ru

Лазебник Леонид Борисович, вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Мязин Роман Геннадиевич, доцент кафедры внутренних болезней, к.м.н., врач гастроэнтеролог, терапевт

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии; профессор кафедры

общественного здоровья и здравоохранения; зав. гастроэнтерологическим центром; член Президиума РНМОТ

Ермолова Татьяна Владиславовна, доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н., врач-гастроэнтеролог-гепатолог, консультант

Кожевникова Светлана Алексеевна, доцент кафедры терапевтических дисциплин; к.м.н., секретарь Воронежского регионального отделения Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)

Абдулганиева Диана Ильдаровна, заведующая кафедрой госпитальной терапии; профессор, д.м.н., проректор

Резюме

Постковидный синдром (ПКС) рассматривается как последствия перенесенной коронавирусной инфекции. Печень при COVID — 19 является одним из наиболее часто поражаемых органов, с развитием астении, когнитивных нарушений, а также повышением активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), сохраняющихся у части больных до 4–6 месяцев после выписки из стационара. Причиной астении может выступать гипераммониемия (ГА), которая при COVID-19 является проявлением печеночной дисфункции на фоне прямого цитотоксического действия SARS-CoV-2 на гепатоциты, что было показано ранее в рамках протокола клинической наблюдательной программы «Клиническое значение гипераммониемии у пациентов с постковидным синдромом (ЛИРА — COVID)».

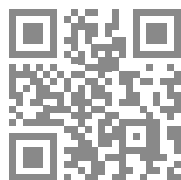
В связи с большой актуальностью проблемы сочетания ПКС, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ГА проведен post — hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА — COVID. Показано, что НАЖБП оказывает значимое влияние на уровень АСТ до начала лечения L-орнитин — L-аспаратом. Наличие НАЖБП оказывает значимое влияние на уровень аммиака через 14 дней лечения, поскольку в группе пациентов с НАЖБП уровень аммиака был значимо выше, чем в группе без НАЖБП.

На основании post — hoc анализа результатов исследования ЛИРА — COVID сделан вывод о целесообразности включения в схему обследования больных с постковидным синдромом, в том числе у пациентов с НАЖБП, определение уровня аммиака в крови, при повышении которого оправдано назначение таким пациентам препарата L-орнитин — L-аспарат курсом в течение 4 недель в стандартной дозе 9 г в сутки.

Ключевые слова: постковидный синдром, гипераммониемия, НАЖБП

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KGYKEN





Hyperammonemia as a manifestation of post-covid syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease: post-hoc analysis of the LIRA — COVID observational clinical program

L. B. Lazebnik¹, S. V. Turkina², R. G. Myazin², L. V. Tarasova^{3,4}, T. V. Ermolova⁵, S. A. Kozhevnikova⁶, D. I. Abdulganieva⁷

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, (20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia)

² Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

³ The Chuvashian State University, (15, Moskovsky Pr., Cheboksary, 428015, Russia)

⁴ The State Autonomus Institution of the Chuvash Republic Supplementary Vocational Education "Postgraduate Doctors' Training Institute" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, (27, st. Mikhail Sespelya, Cheboksary, 428018, Russia)

⁵ North- Western state medical University named I. I. Mechnikov, (41, Kirochnaya street, St. Petersburg, 191015, Russia)

⁶ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, (10, Studencheskaya Street, Voronezh, 394036, Russia)

⁷ Kazan State Medical University, (49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia)

For citation: Lazebnik L. B., Turkina S. V., Myazin R. G., Tarasova L. V., Ermolova T. V., Kozhevnikova S. A., Abdulganieva D. I. Hyperammonemia as a manifestation of post-covid syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease: post-hoc analysis of the LIRA — COVID observational clinical program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 140–147. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-140-147

✉ **Corresponding author:**

Roman G. Myazin
naclo@mail.ru

Leonid B. Lazebnik, Vice-President of RSMSIM, President of NOGR, member of the presidium of the Society of Doctors of Russia, member of the presidium of the National Medical Chamber, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; ORCID: 0000-0001-8736-5851

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465

Roman G. Myazin, associate professor of the department of internal diseases, candidate of medical sciences, gastroenterologist, therapist; ORCID: 0000-0002-2375-517X

Larisa V. Tarasova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Hospital Therapy, Professor of the Department of Public Health and Healthcare; head gastroenterological center; member of the Presidium of RSMSIM; ORCID: 0000-0003-1496-0689

Tatyana V. Ermolova, associate professor of the department of faculty therapy, candidate of medical sciences, gastroenterologist-hepatologist, consultant; ORCID: 0000-0002-2489-602X

Svetlana A. Kozhevnikova, associate professor of the department of therapeutic disciplines; Candidate of Medical Sciences, Secretary of the Voronezh regional branch of the Russian Scientific Medical Society of internal medicine (RSMSIM); ORCID: 0000-0001-9497-2916

Diana I. Abdulganieva, head of the department of hospital therapy; professor, doctor of medical sciences, vice-rector; ORCID: 0000-0001-7069-2725

Summary

Post-Covid syndrome (PCS) is considered as a consequence of a previous coronavirus infection. The liver in COVID-19 is one of the most frequently affected organs, with the development of asthenia, cognitive impairment, as well as increased activity of alanine and aspartic transaminases (ALT and AST), which persist in some patients up to 4–6 months after discharge from the hospital. The cause of asthenia may be hyperammonemia (HA), which in COVID-19 is a manifestation of liver dysfunction against the background of the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 on hepatocytes, which was previously shown as part of the clinical observational program protocol "LIRA — COVID".

Due to the great relevance of the problem of the combination of PCS, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and HA a post-hoc analysis of the observational clinical program LIRA — COVID was carried out. It was shown that NAFLD has a significant effect on the level of AST before the start of treatment with L-ornithine — L-aspartate (LOLA). The presence of NAFLD has a significant effect on ammonia levels after 14 days of treatment, since in the group of patients with NAFLD the ammonia level was significantly higher than in the group without NAFLD.

It was concluded that it is advisable to include in the examination scheme of patients with PCS and NAFLD, determination of the level of ammonia in the blood, when elevated, the administration of the drug to such patients is justified LOLA course for 4 weeks at a standard dose of 9 g per day.

Keywords: post — covid syndrome, hyperammonemia, NAFLD

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Постковидный синдром (ПКС) рассматривается как последствия коронавирусной инфекции, при которой перенёвшие её пациенты страдают от различных симптомов, длящихся до 12 недель и более [1]. По данным отчета Carfi et al. (2020), у 87% выздоровевших и выписанных из больниц пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID – 19) даже через 60 дней сохранялся хотя бы один долговременный симптом. Из них у 32% наблюдались один или два симптома, а у 55% – три и более. Чаще всего пациенты отмечали усталость (53,1%), ухудшение качества жизни (44,1%), одышку (43,4%), боль в суставах (27,3%) и груди (21,7%). Пациенты сообщали о невозможности выполнять обычные повседневные действия, а также о психических расстройствах, таких как тревога, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство [2].

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), согласно последним отечественным эпидемиологическим исследованиям, составляет около 27,6% [3]. Показано, что печень при COVID – 19 является одним из наиболее часто поражаемых органов, при этом НАЖБП, в свою очередь, является относительно частой находкой у пациентов с COVID – 19 [4, 5].

Гипераммониемия (ГА) является актуальной проблемой у пациентов с НАЖБП. Так, в одной из ранее опубликованных работ было показано, что у пациентов с НАЖБП может персистировать ГА, что проявляется, в том числе, снижением показателей психометрических тестов [6]. В другом исследовании было показано, что у пациентов с НАЖБП уровень аммиака достоверно выше по сравнению с пациентами хроническим вирусным гепатитом С и группой контроля [7].

Материалы и методы

Дизайн исследования был опубликован ранее [1]. В исследование были включены 83 взрослых пациента от 18 до 75 лет обоего пола (средний возраст – $51,71 \pm 12,82$ лет), которые ранее перенесли новую коронавирусную инфекцию легкой или средней степени тяжести, и на момент старта наблюдательной программы у них был диагностирован ПКС (U 09.9), проявлявшийся жалобами на нарушение внимания и памяти, спутанность сознания с ощущением дезориентации (так называемый «мозговой туман») и проявления астенического синдрома. Критериями включения являлось наличие ГА и повышение уровня АЛТ и АСТ свыше двух норм, результат 51 балла и более по данным опросника «Шкала астенического состояния Л.Д. Малковой» (ШАС). Всем пациентам исходно и через 28 дней от начала исследования оценивался объективный статус, показатели АСТ и АЛТ, выраженность степени астении по опроснику ШАС. Исходно и через 28 дней всем пациентам проводился «Тест связи чисел» (ТСЧ) для диагностики печеночной энцефалопатии (ПЭ), критерием включения в исследование был результат прохождения теста более 40 секунд. Определение

ГА также возможна и при COVID – 19, патогенетические механизмы ее формирования не полностью ясны, имеют комплексный характер и могут быть обусловлены с проявлением печеночной дисфункции на фоне прямого цитотоксического действия вируса SARS-CoV-2 на гепатоциты в период активной вирусной репликации, иммуннопосредованным повреждением печени в ходе системной воспалительной реакции, гипоксией, вызванной дыхательной недостаточностью, лекарственным поражением печени (применение глюкокортикостероидов, салицилатов), усилением катаболических процессов при COVID – 19, поражением кишечника и обострением хронического заболевания печени (в частности, НАЖБП) при его наличии у пациента [8].

Отмечено, что повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), как проявление поражения печени при ПКС иногда сохраняется до 4–6 месяцев после выписки из стационара [9]. В рамках протокола клинической наблюдательной программы «ЛИРА – COVID» нами было показано повышение уровня АЛТ и АСТ у этой категории пациентов, высокая распространенность астенического синдрома (80,9%) и признаков когнитивных нарушений. Данные симптомы могут быть значительно снижены при применении гипоаммониемической терапии (L – орнитин – L – аспартат (LOLA)) [1]. Проблема взаимосвязи ПКС и НАЖБП не была освещена, в связи с чем в настоящей работе была поставлена цель проведения повторного анализа данных исследования «ЛИРА – COVID» с актуализацией статистической связи НАЖБП, ПКС и ГА, а также оценке эффективности проводимой гипоаммониемической терапии у данной категории пациентов.

уровня аммиака в крови исходно, через 14 и через 28 дней осуществлялось методом экспресс – тестирования с использованием аппарата PocketChem BA PA – 4140 (Аркрэй Глобал Бизнес, Инк., Япония). Референтные значения для определения уровня ГА были установлены согласно данным Российского консенсуса «Гипераммониемия у взрослых» [10]. Для коррекции гипераммониемии в рамках исследования пациенты получали дополнительно препарат L-орнитин-L-аспартат (Гепа- Мерц, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия) в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 4 недель. В течение исследования для оценки безопасности применения препарата регистрировались нежелательные явления / серьезные нежелательные явления (НЯ/СНЯ).

При рассмотрении когорты включенных в изучение пациентов в рамках post – hoc анализа нами было оценено влияние фактора НАЖБП на динамику исследуемых показателей до и после лечения препаратом LOLA.

Обработка полученных данных проводилась с помощью программ «Microsoft Excel» и «IBM SPSS Statistics». Проверка данных на нормальность

Таблица 1.
Результаты статистического исследования разности показателей до и после лечения препаратом LOLA в целом по выборке (n=83)

Примечание:
ТСЧ – тест связи чисел; АЛТ – ала-
ниновая ами-
нотрансфераза;
АСТ – аспарагино-
вая аминотранс-
фераза

Table 1.
Results of the
statistical study
of the difference
indicators before
and after treatment
with LOLA in the
whole population
(n=83)

Показатель	ТСЧ (сек)		АЛТ (Ед/л)		АСТ (Ед/л)		Аммиак (мкмоль/л)			Шкала Астенического синдрома (общий балл)	
	До	После	До	После	До	После	До	Через 14 дней	После	До	После
Среднее значение (М)	64,67	49,43	95,75	47,83	78,51	40,10	105,37	78,90	58,20	64,71	46,27
Стандартное отклонение (m)	24,95	15,85	68,99	38,21	90,90	35,97	36,67	30,43	24,74	19,18	10,00
Значимость раз- личий (р)	0,000		0,000		0,000		0,000			0,000	

распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные с нормальным распределением обсчитывались с помощью Т-критерия Стьюдента для связанных выборок, данные с распределением отличным от нормального обрабатывались с помощью Т-критерия

Уилкоксона для связанных выборок. Коэффициент связи между переменными рассчитывался с помощью коэффициента корреляции r-Пирсона. Влияние факторов на изучаемые переменные исследовалось с помощью многофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты

Выборка пациентов состояла из 83 человек, протестированных до и после лечения препаратом LOLA в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст – 51,71 ± 12,82 гг.). Из них 36 человек – мужчины (43,4%), 47 – женщины (56,6%). Результаты представлены в таблице 1.

При рассмотрении когорты включенных в изучение пациентов, в рамках post – hoc анализа были выделены и проанализированы результаты, полученные у пациентов с и без НАЖБП. В первую группу вошли 23 пациента (пациенты с НАЖБП), во вторую – 60 субъектов (без НАЖБП). Клинико-демографические показатели этих групп представлены в таблице 2.

Исходя из приведенных данных, в среднем ИМТ был выше у группы пациентов с НАЖБП (на 22%). Также важно отметить, что в группе пациентов без НАЖБП отсутствовали пациенты с морбидным ожирением, при этом обратную картину мы наблюдали в случае присутствия данного заболевания. Мы также наблюдали тенденцию к тому, что в группе с НАЖБП было больше мужчин – это согласуется с ранее полученными данным зарубежных исследователей [11].

В результате лечения препаратом LOLA было выявлено статистически значимое различие (р < 0,01) по всем исследуемым показателям у пациентов из группы с НАЖБП. Данные представлены в таблице 3.

В первой группе пациентов отмечено статистически значимое снижение времени выполнения ТСЧ. После лечения показатели ТСЧ в среднем снизились на 21,9%. Что касается данных по выборке пациентов, то показатели ТСЧ понзились в 20 случаях (87%), увеличились в 2 случаях (8,7%), остались неизменными в 1 случае (4,3%). Проанализировав случаи повышения времени выполнения ТСЧ у пациентов, то данные факты сопутствовали незначительному (на один балл) снижению показателя ШАС. Мы объясняем факт замедления выполнения ТСЧ сохраняющимся признаками астении. Что касается случая сохранения показателя времени выполнения ТСЧ у одного пациента, то, ввиду снижения всех остальных показателей, объяснить данную находку в настоящее время затруднительно.

После лечения уровень АЛТ снизился во всех 23 случаях (100%). Что касается процента нормализации данного показателя, то беря в расчет среднее лабораторное значение нормы (менее 41 ЕД/л у мужчин и 33 ЕД/л у женщин), подобное достигалось у 46% мужчин и 30% женщин. Достаточно низкий процент полной нормализации показателя АЛТ мы объясняем коротким курсом лечения и наблюдением пациентов.

Сходная динамика отмечена и для показателя АСТ. Через 28 дней терапии АСТ снизился в 21 случае (91,3%), увеличилось в 2 случаях (8,7%). Что

Таблица 2.
Клинико – де-
мографические
характеристики
исследуемые
групп

Примечание:
ИМТ – индекс
массы тела, М –
среднее значение,
m – стандартное
отклонение

Table 2.
Clinical and demo-
graphic character-
istics of the study
groups

Показатель	Группа пациентов с НАЖБП (n = 23)	Группа пациентов без НАЖБП (n = 60)
Пол	10 женщин (43,4%), 13 мужчин (56,6%)	38 женщин (63,3%), 22 мужчин (36,7%)
Возраст (М ± m), гг.	51,78 ± 12,16	51,68 ± 13,16
ИМТ, кг/м² (М ± m)	32,57 ± 4,67	26,69 ± 3,43
ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², n (%)	1 (4,3%)	17 (28,3%)
ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², n (%)	4 (17,3%)	36 (60%)
ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², n (%)	12 (52,17%)	7 (11,6%)
ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м², n (%)	3 (13%)	0 (0%)
ИМТ от 40 кг/м² и более, n (%)	3 (13%)	0 (0%)

Таблица 3.
Результаты статистического исследования разности показателей до и после лечения препаратом LOLA у пациентов с НАЖБП (n=23)

Примечание: ТСЧ – тест связи чисел; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

Table 3.
Results of statistical study of the difference between the indicators before and after treatment with LOLA in patients with NAFLD (n=23)

Показатель	Тест связи чисел (сек)		АЛТ (Ед/л)		АСТ (Ед/л)		Аммиак (мкмоль/л)			Шкала Астенического синдрома (общий балл)	
	До	После	До	После	До	После	До	Через 14 дней	После	До	После
Среднее	65,43	51,09	103,15	53,93	89,25	43,95	102,13	90,35	59,65	66,48	47,17
Стандартное отклонение	18,19	14,96	59,57	41,04	62,83	35,41	29,42	41,14	17,88	16,74	9,77
Доверительный интервал 0,95	[57,57; 73,30]	[44,62; 57,56]	[77,39; 128,91]	[36,18; 71,68]	[62,08; 116,42]	[28,64; 59,27]	[89,41; 114,85]	[72,56; 108,14]	[51,92; 67,38]	[59,24; 73,72]	[42,95; 51,40]
Значимость различий	$p < 0,01$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$			$p < 0,001$	

касается процента нормализации данного показателя, то беря в расчет среднее лабораторное значение нормы (менее 40 ЕД/л у мужчин и 32 ЕД/л у женщин), то подобное достигалось у 84,6% мужчин и 50% женщин. Что касается случаев повышения АСТ у пациентов, то в обоих случаях такое увеличение не превышало 10 ЕД/л и может быть объяснено активностью основного заболевания (НАЖБП).

После 14 дней лечения уровень аммиака капиллярной крови снизился в 19 случаях (82,7%), увеличилось в 3 случаях (13,0%), остались неизменными – в 1 случае (4,3%), а к окончанию проводимой терапии LOLA уровень аммиака снизился в 22 случаях (96,7%), остался неизменным в 1 случае (4,3%). Что касается процента нормализации данного показателя (менее 60 мкмоль/л), то к концу терапии подобное достигалось у 52,17% пациентов. Важно отметить, что в среднем уровень аммиака капиллярной крови снизился на 40 мкмоль/л.

Что касается одного случая отсутствия динамики, то мы объясняем данный факт недостаточно длинным курсом терапии для данного конкретного пациента.

Также было отмечено, что балл по ШАС снизился в 23 случаях (100%). Что касается процента нормализации данного показателя (менее 51 балла), то подобное достигалось у 78,2% пациентов.

Также было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$) по всем исследуемым показателям у пациентов группы без НАЖБП в динамике лечения препаратом LOLA. Данные представлены в таблице 4.

Важным оставался вопрос различия исследуемых показателей в двух группах. Оказалось, что фактор НАЖБП оказывает значимое влияние на:

- а. АСТ до лечения LOLA значимо ($p = 0,043$) выше, чем в группе без НАЖБП.
- б. Аммиак через 14 дней лечения значимо ($p = 0,033$) выше, чем в группе без НАЖБП.

Обсуждение

Таблица 4.
Результаты статистического исследования разности показателей до и после лечения препаратом LOLA у пациентов без НАЖБП (n = 60)

Примечание: ТСЧ – тест связи чисел; М – среднее значение; m – стандартное отклонение; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

Table 4:
Results of the statistical study of the difference between before and after treatment with LOLA in patients without NAFLD (n = 60)

НАЖБП, как и COVID – 19, в ряде научных источников называют пандемией [12]. Более того, наличие НАЖБП в сочетании с COVID – 19 может лишь усугубить протекающий стеатоз и фиброз печени, приводя к нежелательным исходам, в том числе в отдаленной перспективе.

До сих пор неясными остаются взаимодействия в треугольнике НАЖБП – ГА – ПКС. В ряде научных работ описаны негативные последствия персистенции ГА у пациентов с НАЖБП. Так, в публикации Thomsen et al. (2023) были описаны возможные последствия данного сочетания. Важно отметить, что нарушение когнитивных функций у пациентов с НАЖБП является относительно частой находкой. При этом одним из

предполагаемых патогенетических звеньев выступает ГА [13]. Высокий уровень аммиака в комбинации с системным воспалением играет центральную роль в патогенезе ПЭ [14]. Более того, Felipo et al. (2012) показали, что сочетание ГА и хронического системного воспаления низкой степени тяжести у пациентов с НАЖБП ассоциируется с нейропсихиатрическими нарушениями, которые обычно связаны с гипераммониемией в контексте цирроза печени [15]. К другим последствиям персистирующей ГА при НАЖБП можно отнести индукция фиброза печени: ранее было показано, что аммиак способен активировать звездчатые клетки печени, что в том числе ассоциируется с запуском процесса фиброза [16]. К другим возможным последствиям

Показатель	0 сутки, М ± m	14 сутки, М ± m	28 сутки, М ± m	Значимость различий (p)
ТСЧ, сек	64,38 ± 27,23	–	48,80 ± 16,26	0,000
АЛТ, Ед/л	92,91 ± 72,54	–	44,20 ± 37,09	0,000
АСТ, Ед/л	74,39 ± 99,75	–	37,11 ± 35,81	0,000
Аммиак, мкмоль/л	106,62 ± 39,25	74,52 ± 24,19	56,98 ± 26,82	0,000
Шкала Астенического синдрома (общий балл)	64,03 ± 20,13	–	45,87 ± 10,11	0,000

сочетания двух вышеуказанных состояний относят саркопению, иммунные дисфункции и развитие гепатоцеллюлярной карциномы [13].

Вопрос сочетания ГА и ПКС был ранее изучен отечественными исследователями. В рамках наблюдательной программы «ЛИРА – COVID» (Лазебник Л. Б. и соавт., 2022) была показана возможность сочетания двух описанных состояний, что проявляется, в первую очередь психоневрологическими (астения и признаки когнитивных нарушений) и гепатологическими (повышение уровня трансаминаз) осложнениями течения ПКС [1]. Схожие результаты были продемонстрированы в работе Мухаметовой Д. Д. и соавт., (2023), где было выявлено, что ГА может персистировать у пациентов, перенесших COVID – 19, что потенциально может выступать одной из причин нарушения когнитивных функций у данной категории больных [17].

Согласно данным научной литературы, информация о связи НАЖБП и ПКС достаточно ограничена. В работе Milic et al. (2022) было отмечено, что метаболически – ассоциированная болезнь печени (одно из наименований НАЖБП в современной научной литературе) достаточно широко распространена у пациентов, выписанных из медицинской организации по поводу острой инфекции COVID – 19 и потенциально может представлять отдельный фенотип больных, что значимо сказывается на их дальнейшем жизненном прогнозе в плане заболевания сердечно – сосудистой системы и нарушении метаболизма [18].

Выявленные в ходе текущего post – hoc анализа данные позволяют утверждать, что НАЖБП оказывает значимое влияние на течение ПКС у пациентов. Данные post – hoc анализа результатов исследования ЛИРА – COVID сравнения групп пациентов с наличием НАЖБП, отсутствием НАЖБП, а также в целом по выборке продемонстрировали, что данный фактор оказывает значимое влияние на уровень АСТ до начала лечения LOLA, который в группе больных с НАЖБП оказался значимо ($p=0,043$) выше, чем в группе больных без НАЖБП. Кроме того, наличие НАЖБП оказало свое влияние на эффективность проводимой гипоаммониемической терапии, на 14 – е сутки в группе больных с НАЖБП уровень аммиака оказался значимо ($p=0,033$) выше, чем в группе пациентов без НАЖБП.

Избирательное повышение уровня АСТ у пациентов с НАЖБП и ПКС в отличие от пациентов без НАЖБП является новой находкой. С одной стороны можно предположить, что доминирующим факторов в выявлении данной закономерности является именно заболевание печени. Анализируя данные релевантной научной литературы, повышение АСТ может выступать как независимый маркер тяжести фиброза печени, однако только в случае повышения на 2 лабораторные нормы [19]. Важно отметить, что критерием включения в исследование являлось повышение печеночных трансаминаз выше двух норм. Таким образом это согласуется с данными о влиянии COVID – 19 на степень фиброза печени [1]. Мы полагаем, что выявленные находки свидетельствуют о большей степени процесса фиброза печени у данной категории пациентов.

Аналогичного пояснения требует и факт более значимого повышения уровня аммиака капиллярной крови на 14 – е сутки у пациентов с НАЖБП и ПКС в сравнении с группой без НАЖБП. Мы полагаем, что описанная находка согласуется с ранее описанными фактами возможности персистенции ГА у пациентов с НАЖБП. В случае же сочетания двух патологических состояний (НАЖБП и ПКС) вероятно создается более резистентная к терапии форма ГА, что требует более длительной терапии.

Нами было выявлено положительное влияние применения LOLA у пациентов с сочетанными НАЖБП и ПКС, что проявилось в уменьшении ряда лабораторных показателей, результатов ТСЧ и ШАС, а также снижении уровня аммиака капиллярной крови. Данные факты согласуются с ранее проведенными исследованиями применения LOLA у пациентов с НАЖБП, которые были проведены отечественными авторами [20, 21]. Мы полагаем, что подобное действие основано на ряде свойств молекулы, которые были показаны в зарубежных публикациях и в первую очередь её гепатопротективном действии [22, 23]. Последнее характеризуется, в том числе, снижением уровня АЛТ и АСТ, что и было показано в ходе текущего исследования.

Что касается механизма действия LOLA при НАЖБП, то с одной стороны он связан с детоксикационными свойствами молекулы, что проявляется в ускоренном выведении аммиака при хронических заболеваниях печени двумя различными путями (синтез мочевины и синтез глутамина) [23]. Кроме того, применение LOLA связано с усилением образования глутамина, что представляется важным в контексте НАЖБП, поскольку последний обладает рядом гепатопротективных свойств, а именно снижение экспрессии печеночных маркеров оксидантного стресса и ингибированию транскрипционного фактора NFkB p65, что сопровождается снижением выраженности стеатоза печени. Кроме того, согласно другим данным, применение глутамина связано со снижением выраженности процесса перекисного окисления липидов [24].

Другим важным производным метаболизма LOLA является глутамат, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что было показано на модели лабораторных животных с печеночной недостаточностью [25]. Кроме того, существуют сведения о том, что применение LOLA связано с повышением уровня L – аргинина, который в свою очередь является субстратом для образования оксида азота (NO), что связано с улучшением печеночной микроциркуляции при НАЖБП [24].

Длительность применения LOLA при НАЖБП остается темой для дискуссии. По нашему мнению минимальный эффективный курс терапии с применением данной молекулы составляет не менее 28 суток при условии использования дозы 9 г в сутки. Это суждение подтверждается рядом научных работ. Так, Кизова Е. А. и соавт. (2019) в своей работе изучали влияние применения LOLA у пациентов с НАЖБП на уровень ГА, результатов ТСЧ и биохимических показателей крови. Оказалось, что применение LOLA на описанном ранее режиме было связано со значимым снижением уровня

ГА и результатом ТСЧ [26]. В другом исследовании Гранина Е. В. (2021) показала, что применение LOLA в дозе 9 г в сутки на протяжении 8 недель было связано со снижением уровня аммиака крови, уменьшением выраженности воспаления, стеатоза и фиброза печени у пациентов с МАЖБП (НАЖБП) [27]. Положительные результаты применения LOLA

у пациентов с НАЖБП были показаны в работе Сас Е. И. (2018), где применение лекарственного препарата в течение 8 недель в дозе 6–9 г в сутки было связано с нормализацией биохимических показателей крови и уменьшением атерогенных изменений фракций липопротеидов сыворотки крови [21].

Выводы

1. Сочетание НАЖБП и ПКС оказывает значимое влияние на уровень печеночных трансаминаз ($p = 0,043$)
2. Наличие НАЖБП оказывает значимое влияние на уровень аммиака капиллярной крови у пациентов с ПКС, что особенно проявляется на 14-е сутки наблюдения ($p = 0,033$)
3. Применение LOLA достоверно связано с улучшением объективных показателей у пациентов с НАЖБП и ПКС, а именно с нормализацией уровня АЛС, АЛТ, ТСЧ и ШАС, а также

уменьшением аммиака капиллярной крови ($p < 0,001$)

4. На основании приведенных наблюдений post-hoc анализа результатов исследования ЛИРА – COVID можно сделать вывод о целесообразности включения в схему обследования пациентов с ПКС, в том числе у пациентов с НАЖБП, определение уровня аммиака капиллярной крови, при повышении которого оправдано назначение пациентам препарата L-орнитин – L-аспартат курсом в течение 4 недель в стандартной дозе 9 г в сутки

Литература | References

1. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Myazin R.G. et al. Results of a multicenter prospective observational study “Clinical significance of hyperammonemia in patients with post-Covid syndrome (LIRA – COVID)”: efficacy of L-ornithine L-aspartate. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(11):5–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-207–11–5–16.
Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Мязин Р. Г. и соавт. Эффективность L-орнитин L-аспартата (LOLA) для коррекции когнитивных и гепатотропных расстройств в постковидном периоде: результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «Клиническое значение гипераммониемии у пациентов с постковидным синдромом (ЛИРА-COVID)». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(11):5–16. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-207–11–5–16.
2. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
3. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu. A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
4. Pan L., Mu M., Yang P., Et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
5. Sachdeva S., Khandait H., Kopel J. et al. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2726–2729. doi: 10.1007/s42399–020–00631–3.
6. Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a pre-cirrhotic stage. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(1):19–23. (In Russ.)
Алексеенко С. А., Агеева Е. А., Полковникова О. П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(1):19–23.
7. Ermolova T.V., Ermolov S. Yu., Belova A. A. Ammonia – new therapeutic target for chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 4(176):5–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-176–4–24–30.
Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Белова А. А. Аммиак – новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 4(176):24–30. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-176–4–24–30.
8. Chen F., Chen W., Chen J. et al. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases. *Ann Hepatol*. 2021;21:100267. doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.01126.
9. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020 JulAug;19(4):353–358. doi: 10.1016/j.aohp.2020.05.001.
10. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A. et al. Russian Consensus on “Hyperammonemia in Adults”: The 2021 Version (in English). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(12):154–172. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-196–12–154–172.
11. Riaz K., Azhari H., Charette J. H., Underwood F. E. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00165–0.
12. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338.
13. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A. J. et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep*. 2023;5(7):100780. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.

14. Aldridge D.R., Tranah E. J., Shawcross D. L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1): S7-S20. doi: 10.1016/j.jceh.2014.06.004.
15. Felipe V., Urios A., Montesinos E. et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2012;27(1):51–8. doi: 10.1007/s11011-011-9269-3.
16. Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016(4):823–33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019.
17. Mukhametova D.D., Belousova E. N., Fashieva Z. I. et al. Evaluation of Hyperammonemia and Cognitive Impairment in post-COVID patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):66–72. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-66-72.
Мухаметова Д. Д., Белоусова Е. Н., Фасхиева З. И. и соавт. Оценка гипераммониемии и когнитивных нарушений у пациентов в постковидном периоде. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;(8):66–72. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-66-72.
18. Milic J., Barbieri S., Gozzi L. et al. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Is Highly Prevalent in the Postacute COVID Syndrome. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan 10;9(3): ofac003. doi: 10.1093/ofid/ofac003.
19. Hadizadeh F., Faghihimani E., Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 May 15;8(2):11–26. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11.
20. Plotnikova E.Y., Sinkova M. N., Isakov L. K. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction. *Medical Council*. 2021;(21-1):95–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104.
Плотникова Е. Ю., Синькова М. Н., Исаков Л. К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. Медицинский совет. 2021;(21-1):95–104. doi: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104.
21. Sas E. I. Use of L-ornithine-L-aspartate in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medical alphabet*. 2018;1(7):17–21. (In Russ.)
Сас Е. И. Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Медицинский алфавит. 2018;1(7):17–21.
22. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68. doi: 10.1159/000491429.
23. Canbay A., Sowa J. P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):39–44. doi: 10.1007/s40265-018-1020-5.
24. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):24–30. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30.
Баттерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):24–30. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30.
25. Najmi A.K., Pillai K. K., Pal S. N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of l-ornithine l-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(6):384–7. doi: 10.4103/0253-7613.71926.
26. Kizova E. A., Potekhina Yu. P. Effect of l-ornithine-l-aspartate therapy on the hyperammonemia level and results of the number connection test of patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 80–84. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-80-84.
Кизова Е. А., Потехина Ю. П. Влияние терапии препаратом l-орнитин-l-аспартат на уровень гипераммониемии и результаты теста связывания чисел у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 80–84. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-80-84.
27. Garanina E. V. Effect of L-Ornithine-L-Aspartate on Liver Fibrosis and Steatosis in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) and Hyperammonaemia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):31–36. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36.
Гаранина Е. В. Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):31–36. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36.