

DOI 10.34883/Pl.2021.24.4.002  
УДК 615.036.8

Одинец Д.Ф., Литвинович С.Н., Дорошкевич И.П., Капитонова Е.И.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Adzinets Dz., Litvinovich S., Darashkevich I., Kapitonova K.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Возможность применения L-карнитина у пациентов с COVID-ассоциированным поражением печени\*

Possibility of Using L-Carnitine in Patients with COVID-Associated Liver Damage

### Резюме

В настоящее время инфекция SARS-CoV-2 является одним из самых распространенных заболеваний в мире, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и многочисленным летальным исходам. Наряду с поражением легких, у пациентов отмечается частое вовлечение в воспалительный процесс других органов и систем, в том числе и печени. Целью данной статьи является определение возможности использования L-карнитина в лечении поражения печени, ассоциированного с SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, поражение печени, гепатит, L-карнитин, аминотрансферазы.

### Abstract

Nowadays, SARS-CoV-2 infection is one of the most common diseases in the world, which leads to deterioration of the quality of life, disability, and numerous deaths. Along with damage to the lungs, patients have frequent involvement of other organs and systems in the inflammatory process, including liver. The purpose of this article is to determine the possibility of using L-carnitine in the treatment of liver damage associated with SARS-COV-2.

**Keywords:** coronavirus infection, liver damage, hepatitis, L-carnitine, aminotransferases.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы – это семейство вирусов, которые способны вызывать респираторные заболевания у людей и животных [1, 2]. Эти вирусы, как правило, поражают верхние дыхательные пути, вызывая заболевания от умеренных до тяжелых, вплоть до пневмонии. На сегодняшний

\* На правах рекламы.

день идентифицированы в том числе 3 эпидемических вируса: тяжелого острого респираторного синдрома – SARS-CoV, ближневосточного респираторного синдрома – MERS-CoV и новейший коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [1, 3]. Эти 3 эпидемических вируса имеют сходную идентичность последовательностей, разделяя более 50% геномных последовательностей [4]. В 2019 году началась серия случаев пневмонии неизвестного происхождения, которая распространилась в городе Ухань, Китай. Теперь обозначенный как SARS-CoV-2 вирус заразил миллионы человек во всем мире [1, 5]. Вследствие коронавирусной болезни (COVID-19) ВОЗ объявила пандемию, которая привела к миллионам смертей и госпитализаций по всему миру. Недавно появилось некоторое представление о влиянии COVID-19 на другие органы. В ряде исследований было установлено, что у более чем половины пациентов с COVID-19 могут наблюдаться различного уровня поражения печени [7].

Дисфункция печени связана с системными нарушениями, такими как активация коагуляции и фибринолитических каскадов, снижение количества тромбоцитов, увеличение количества нейтрофилов, уменьшение количества лимфоцитов и повышение уровня ферритина, которые нарушают регуляцию врожденного иммунитета.

Гистология печени у пациентов с COVID-19 является неспецифической, включает умеренный мелкопузырчатый стеатоз с мягкой, смешанной очаговой и портальной активностью и фокусным некрозом [8, 9]. В серии из 48 аутопсий патологические находки печени включали: очаговые портальные и дольчатые лимфоцитарные инфильтраты и изменения, указывающие на поражение сосудов печени [9].

У пациентов значительно увеличилась частота повреждений печени во время пребывания в больнице, даже при низкой распространенности предшествующего заболевания печени. Это может указывать на прямую вирусную инфекцию клеток печени или побочные эффекты лекарств, применяемых во время госпитализации.

Диапазон повышения уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ) обычно умеренный (т. е. <5 раз выше верхнего предела нормы); однако также сообщалось о более высоких уровнях аминотрансфераз и тяжелом остром гепатите [10, 11]. Уровень повышения уровня АСТ часто выше, чем АЛТ, и эти данные были связаны с тяжестью заболевания [1, 11, 12]. По данным литературы, АСТ и АЛТ повышаются чаще, чем билирубин или маркеры холестаза [10–12].

Ковид-индуцированный гепатит представляет собой новый клинический синдром, который можно определить как новый доброкачественный преходящий гепатит у пациентов с SARS-CoV-2, который характеризуется следующим: постепенное начало, повышенный уровень АСТ и АЛТ, расширенные синусоиды с лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы печени, необструктивная желтуха, стабильное основное заболевание печени и отсутствие новых рентгенологических изменений гепатобилиарной системы [1, 11].

Несомненно, имеющиеся на данный момент клинические данные показывают, что частота нарушений функции печени при COVID-19 колеблется от 6 до 61%, что в основном определяется аномальными уровнями АЛТ/АСТ. Однако в большинстве случаев наблюдалось небольшое

повышение уровня АСТ/АЛТ, сопровождающееся незначительным повышением уровня билирубина [7, 10–12].

Хотя частота развития повреждения печени была выше у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями COVID-19, чем у пациентов с легкой степенью тяжести, эти различия были статистически недостоверными во всех исследованиях. Более того, роль дисфункции печени как мощного предиктора серьезного проявления COVID-19 или смерти не была задокументирована в исследованиях [7, 10]. Однако в недавно опубликованном исследовании пациенты с отклонениями в тестах печени имели более высокий риск развития тяжелого заболевания [11]. Более того, в исследовании случая смерти один пациент умер от печеночной недостаточности и была выявлена значимая связь между уровнями АСТ и АЛТ и временем от появления первых симптомов до смерти [13].

В лечении ковид-индуцированного гепатита на сегодняшний день рассматривается ряд различных препаратов и их комбинаций. Одним из кандидатов в лекарственные препараты данного направления является L-карнитин.

Важнейшей функцией L-карнитина является роль «челнока» в процессе образования ацетил-КоА из ЖК при их окислении и утилизации. Поскольку активация ЖК и их окисление пространственно разделены, то в клетке функционирует механизм переноса длинноцепочечных ЖК через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс с участием L-карнитина и ферментной системы. В митохондриях происходит  $\beta$ -окисление ЖК и образование АТФ в цикле Кребса [14]. Этим функция L-карнитина как сжигателя жира не ограничивается. Он активизирует распад жиров, стимулирует окисление ЖК, участвует в их транспорте в митохондрии, уменьшая накопление жира в тканях [15]. Другой важнейшей функцией L-карнитина является детоксикация органических кислот и ксенобиотиков. Она заключается в удалении биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях при окислении жиров [16]. На сегодняшний день опубликован ряд исследований, посвященных изучению возможностей L-карнитина в лечении гепатитов различной этиологии. Так, в 2013 г. A. Vidal-Casarego (n=284) установил, что пероральный прием L-карнитина у пациентов с СД 2-го типа способствует достоверному снижению уровня гликемии ( $p=0,002$ ), холестерина ЛПНП ( $p<0,0001$ ), аполипопротеина В100 ( $p=0,013$ ) [17]. В другом исследовании доказана способность L-карнитина улучшать метаболизм глюкозы у пациентов со стеатозом печени (E. Hong, 2014). Оказалось, что дополнительное назначение L-карнитина способствовало улучшению функциональной активности печени и сопровождалось снижением уровня АЛТ у пациентов с НАСГ [18].

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного под руководством M. Malaguamera (2010), в котором определена способность L-карнитина улучшать гистологическую картину печени у пациентов с токсическим гепатитом [19].

В исследовании Jin-Lian Li и соавторов (2012) установлена эффективность L-карнитина в защите гепатоцитов от воздействия гидроксильных радикалов при окислительном стрессе у пациентов с поражением печени [19, 20]. Однако исследование M.H. Somi и соавторов (2014)

не установило какого-либо значимого клинического эффекта L-карнитина на течение и прогрессирование НАСГ [20, 21].

Из обзора литературы видно, что данные результатов разнятся, поэтому нами проведено исследование для определения возможности использования L-карнитина в лечении ковид-индуцированного гепатита.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить частоту встречаемости ковид-индуцированного гепатита среди пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, осложненной двусторонней пневмонией.
2. Оценить динамику лабораторных показателей пациентов с ковид-индуцированным гепатитом при использовании L-карнитина.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 148 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, осложненной внегоспитальной двусторонней пневмонией, последовательно проходивших плановое лечение в УЗ «Гродненская университетская клиника» в период ноябрь – декабрь 2020 года в возрасте от 43 до 72 лет (Me – 64 года). Среди них 81 (54,7%) женщина и 67 (45,3%) мужчин.

У всех пациентов методом РКТ была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония с объемом поражения легких не ниже КТ 2.

Критерии включения: отсутствие приема каких-либо лекарственных препаратов до госпитализации. Критерии исключения: злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе вирусных гепатитов, наследственных и аутоиммунных заболеваний печени, онкологических заболеваний. У всех пациентов были получены письменные информированные согласия на участие в исследовании. Всем пациентам до начала лечения измерялись маркеры цитолиза (АЛТ, АСТ), сывороточный билирубин и его фракции, маркеры холестаза (щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)). Далее была выделена группа пациентов, среди которых выявлены изменения сывороточных показателей поражения печени, при этом во всех случаях отмечалось повышение уровня аминотрансфераз. В данную группу вошли 54 пациента, 31 (57%) мужчина, 23 (43%) женщины. Далее из этой группы случайно были отобраны 30 пациентов, которым наряду с проводимой терапией основного заболевания дополнительно были проведены ежедневные внутривенные инфузии L-карнитина в дозе 1 гр/сут, предварительно разведенного в 100 мл физиологического раствора. Длительность каждой инфузии составляла 10 минут. Обязательными условиями были отсутствие каких-либо дополнительных назначений лекарственных препаратов и коррективов уже назначенных на период использования L-карнитина. Длительность терапии составила 10 дней. В качестве источника L-карнитина применялся препарат Алмоба (Grand Medical AG., Швейцария) – раствор для инъекций 1 г / 5 мл. Остальные 24 пациента вошли в группу контроля. По завершении лечения у всех пациентов были повторно проведены лабораторные исследования.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Лабораторные изменения печеночных показателей были выявлены у 54 (36%) из 148 исследуемых пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Характеристика лабораторных показателей у пациентов с поражением печени представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов выявлялось увеличение уровней аминотрансфераз, что может говорить о преимущественно цитолитическом характере поражения печени. Среди всех 54 пациентов отмечалось 2–7-кратное повышение уровня аминотрансфераз, что традиционно соответствует гепатиту минимальной либо средней активности. Изменения маркеров холестаза и билирубина были минимальными и выявлялись в единичных случаях. Клинические проявления со стороны гепатобилиарной системы у всех пациентов отсутствовали.

На фоне проведенного лечения у пациентов, получавших препарат Алмиба, отмечается положительная динамика в виде снижения уровня печеночных трансаминаз. Из данных, представленных в табл. 2, видно, что в группе пациентов на фоне лечения препаратом Алмиба наблюдается снижение медианы уровней АСТ и АЛТ в 3–4 раза. В то время как в контрольной группе после лечения уровни АСТ и АЛТ снижались в меньшей степени. На динамику других печеночных ферментов применение L-карнитина существенного влияния не оказало.

**Таблица 1**  
**Характеристика лабораторных показателей поражения печени, n=54**

**Table 1**  
**Characteristics of laboratory parameters of liver damage, n=54**

| Показатель             | Lq – Uq | Me  | Количество пациентов с превышением нормы |
|------------------------|---------|-----|------------------------------------------|
| АЛТ, У/л               | 89–293  | 147 | 52                                       |
| АСТ, У/л               | 73–258  | 163 | 54                                       |
| ШФ, У/л                | 38–122  | 87  | 6                                        |
| ГГТП, У/л              | 22–103  | 63  | 5                                        |
| О. билирубин, мкмоль/л | 9–24    | 16  | 3                                        |

**Таблица 2**  
**Динамика показателей поражения печени до и после лечения**

**Table 2**  
**Dynamics of liver damage indicators before and after treatment**

| Показатель             | Исследуемая группа, n=30 |                            | Контрольная группа, n=24 |                            |
|------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                        | До лечения, Lq – Uq, Me  | После лечения, Lq – Uq, Me | До лечения, Lq – Uq, Me  | После лечения, Lq – Uq, Me |
| АЛТ, У/л               | 91–291, 145              | 36–91, 53                  | 88–294, 148              | 34–128, 88                 |
| АСТ, У/л               | 73–261, 161              | 25–86, 44                  | 76–252, 164              | 39–103, 71                 |
| ШФ, У/л                | 37–121, 89               | 31–113, 73                 | 38–123, 85               | 36–109, 78                 |
| ГГТП, У/л              | 23–102, 64               | 21–89, 53                  | 21–105, 62               | 20–101, 51                 |
| О. билирубин, мкмоль/л | 9–23, 15                 | 9–22, 14                   | 9–24, 16                 | 8–21, 12                   |

## ■ ВЫВОДЫ

1. На фоне применения препарата Алмоба в дозе 1 г/сут в составе базисной терапии у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдается улучшение показателей функционального состояния печени, что проявляется уменьшением активности цитолитического синдрома.
2. Алмоба хорошо переносится пациентами и не оказывает побочных эффектов, что позволяет рекомендовать его для лечения ковид-ассоциированных поражений печени.

В нашем исследовании показано, что у пациентов, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2, осложненной внегоспитальной двусторонней пневмонией, отмечается высокая частота поражения печени, что проявляется повышением уровня печеночных трансаминаз. На фоне применения L-карнитина (Алмоба) достигается более быстрое и выраженное снижение показателей цитолитического повреждения печени. Таким образом, применение препарата Алмоба может быть использовано в комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией с сопутствующим поражением печени, а также с превентивной целью при назначении гепатотоксичных препаратов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Qingxian Cai, Deliang Huang, Hong Yu<sup>1</sup>, Zhibin Zhu, Zhang Xia (2020) COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*, vol. 73, pp. 566–574.
2. Dong Y., Liang X., Yu X. (2019) Prognostic value of the dynamic changes in extravascular lung water index and angiotensin-2 in severe multiple trauma patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, vol. 31, pp. 571–576.
3. Niu P., Shen J., Zhu N., Lu R., Tan W. (2016) Two-tube multiplex real-time reverse transcription PCR to detect six human coronaviruses. *Virologica Sinica*, vol. 31, pp. 85–88.
4. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, vol. 395, pp. 565–574.
5. Jia Z., Yan L., Ren Z., Wu L., Wang J., Guo J. (2019) Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res*, vol. 47, pp. 6538–6550.
6. Wu Z., McGoogan J.M. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. Published online February 24, 2020.
7. Chau T.N., Lee K.C., Yao H., Tsang T.Y., Chow T.C., Yeung Y.C. (2004) SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*, vol. 39, pp. 302–310.
8. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, vol. 323, pp. 1061–1069.
9. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L. (2020) Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, vol. 368, p. 606.
10. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. (2020) Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/all.14238>. Published online February 19, 2020.
11. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, vol. 323, pp. 1061–1069.
12. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X). Published online February 18, 2020.
13. Zhang W. (2020) Imaging changes of severe COVID-19 pneumonia in advanced stage. *Intensive Care Med*, vol. 1–3. Available at: <https://doi.org/10.1109/CSITC49141.2020.9282568>
14. Jakovleva L., Bezchasnuk E., Ulesov A. (2011) L-carnitin: svoistva, preparaty, medicinskoje primenenie [L-carnitine: properties, drugs, medical use]. *Ukr. jour. clin. and lab. med.*, vol. 6 (2), pp. 17–24.
15. Kopelevich V. (2005) Vitaminopodobnye soedinenija L-carnitin i acetyl-L-carnitin: ot biohimicheskikh issledovanij k medicinskomu primeneniju [Vitamin-like compounds L-carnitine and acetyl-L-carnitine: from biochemical studies to medical use]. *Ukr. biochem. jour.*, vol. 77 (4), pp. 30–50.
16. Gubergin N.B., Golubova O., Lukashevich G. (2012) L-carnitin: ot biohimicheskikh svoystv k klinicheskomy primeneniju [L-carnitine: from biochemical properties to clinical use]. *Modern gastroenterology*, vol. 2 (64), pp. 114–121.
17. Vidal-Casariago A. (2013) Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 121 (4), pp. 234–238.
18. Hong E.S. (2014) Effect of carnitine-ornitine complex on glucose metabolism and fatty liver: a double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol.*, vol. 29 (7), pp. 1449–1457. doi: 10.1111/jgh.12536.
19. Malaguamera M. (2010) L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.*, vol. 105 (6), pp. 1338–1345. doi: 10.1038/ajg.2009.719. Epub 2010 Jan 12.
20. Harchenko N., Skrypnik I., Harchenko V. (2017) Nealcogolnaja girovaja bolezнь pecheni: terapevtscheskie vozmozhnosti L-carnitina [Non-alcoholic fatty liver disease: the therapeutic potential of L-carnitine]. *Gastroenterology, hepatology, coloproctology*, vol. 1 (43), pp. 28–30.
21. Somi M.H., Fatahi E., Panahi J., Havasian M.R., Judaki A. (2014) Data from a randomized and controlled trial of L-carnitine prescription for the treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Bioinformation*, vol. 10 (9), pp. 575–579.

Подана/Submitted: 06.09.2021

Принята/Accepted: 10.09.2021

Контакты/Contacts: dima\_odinec@mail.ru, serlitw@rambler.ru, inchi@tut.by, kyokorialinalica@gmail.com