

УДК 616.8-06:578.834:616.988.7+616.12-005.4578.834

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.601>

Мостовий С.Є.^{1,2} , Жайворонок М.М.^{2,3} , Сафонова О.М.⁴ 

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Медичний центр «Медбуд», м. Київ, Україна

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

⁴ КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18», м. Київ, Україна

Ультразвукові критерії оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою

For citation: Gastroenterologia. 2024;58(2):93-101. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.601

Резюме. Актуальність. Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) лишається на сьогодні однією з найактуальніших глобальних проблем охорони здоров'я. В умовах поширення COVID-19 по всьому світу світова наукова спільнота намагається вивчати не лише респіраторні, але й позалегенові прояви цієї інфекції. Відомо, що при COVID-19 уражаються ендотелій, система гемостазу і печінка з виникненням такого ускладнення, як метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП). Найбільш уразливою групою хворих на коронавірусну хворобу та її ускладнення (у тому числі МАСХП) є пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС), тому пошук ефективних препаратів і оптимальних критеріїв ультразвукової оцінки стеатозу печінки в динаміці лікування є основним завданням сучасної медицини. **Мета:** визначити ультразвукові критерії оцінки корекції МАСХП і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 52 хворих на ІХС, ПЛР-позитивних щодо COVID-19. Дослідження проводили при надходженні до стаціонару і через 6 міс. після виписки. I група (n = 27) — хворі на ІХС + COVID-19, які додатково до стандартної терапії при МАСХП отримували аргінін протягом 6 міс. після виписки зі стаціонару; II (група порівняння, n = 25) — пацієнти, які отримували стандартну терапію без аргініну. **Результати.** Дуплексне сканування спланхнічних артерій на момент включення в дослідження показало, що у 21 (78,0 %) пацієнта у групі I і 19 (76,0 %) — у групі II було відзначено зниження пікової систолічної швидкості кровотоку у власній печінковій артерії (ВПА), збільшення швидкості кровотоку у ворітній вені (ВВ) на початку лікування, а також збільшення розмірів печінки у 20 (74,0 %) хворих I групи і 17 (68,0 %) хворих II групи. Було виявлено збільшення коефіцієнта згасання (КЗ) у всіх пацієнтів I і II групи. Відмінностей між групами на момент включення в дослідження за показниками спланхнічного кровотоку і КЗ не виявлено. Через 6 міс. лікування аргініном у I групі відзначено поліпшення показників кровотоку у ВВ і зменшення швидкості кровотоку у ВПА, також відзначено зменшення діаметра ВВ, розмірів правої та лівої частки печінки, у II групі поліпшення не виявлено. Повторне дослідження виявило зменшення КЗ у I групі. У пацієнтів групи II змін КЗ не виявлено. На початку дослідження було виявлено прямий зв'язок між фібриногеном і КЗ у пацієнтів I групи ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а також ($r = 0,51$; $p < 0,05$) у хворих II групи. Через 6 міс. концентрація С-реактивного білка

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мостовий Сергій Євгенійович, кандидат медичних наук, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: semostowoy@ukr.net; тел.: +380 (50) 383-51-20; лікар-кардіолог, лікар ультразвукової діагностики, діагностичне відділення, Медичний центр «Медбуд», просп. Валерія Лобановського, 17, м. Київ, 03037, Україна

For correspondence: Serhii Mostoviy, PhD in Medicine, Department of Propaedeutics Of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: semostowoy@ukr.net; phone: +380 (50) 383-51-20; Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Diagnostic Department, Medical Center "Medbud", Valeriy Lobanovskiy avenue, 17, Kyiv, 03037, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

знизилася в обох групах. **Висновки.** У хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 за наявності МАСХП було виявлено зниження кровотоку у ВВ, збільшення пікової систолічної швидкості (ПССШ) у ВПА. При використанні аргініну впродовж 6 міс. у поєднанні зі стандартною терапією згідно з протоколами Європейської асоціації кардіологів відзначено вірогідне зниження КЗ, ПССШ у ВПА, а також збільшення кровотоку у ВВ. Це вказує на можливість використання КЗ як основного маркера, а ПССШ у власній печінковій артерії та кровотоку у ВВ — як додаткових критеріїв ультразвукової оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; COVID-19; метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; печінковий кровотік; коефіцієнт затухання

Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) і її наслідки є актуальною глобальною проблемою охорони здоров'я. В умовах розгортання пандемії COVID-19 по всьому світу наукова спільнота намагається вивчати не лише респіраторні, але й позалегеневі прояви цієї інфекції [1]. COVID-19 — гостре респіраторне вірусне захворювання, що викликається РНК-вірусом сімейства коронавірусів SARS-CoV-2 (2019 nCoV) людини [1–5]. Провідним шляхом інвазії є інтервенція вірусу в організм людини через епітелій, який має на поверхні рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2), що стає мішенню для вірусу через високу подібність S-білка вірусу та АПФ2. Вражаються епітеліоцити верхніх дихальних шляхів, шлунка, нирок, стравоходу, сечового міхура, клубової кишки, клітин серця і центральної нервової системи (ЦНС) [3]. У літературі описані зміни з боку печінки в пацієнтів з COVID-19, які переважно полягають у погіршенні перебігу хронічних захворювань печінки, що призводить до печінкової декомпенсації та печінкової недостатності з підвищеною смертністю. Було висунуто кілька гіпотез щодо потенційних механізмів, які використовуються коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) для спричинення ураження печінки: первинне ураження печінки, спричинене прямою дією на рецептори АПФ2 гепатоцитів і холангіоцитів вірусу COVID-19, імуноопосередковане, а також гіпоксичне ушкодження печінки. SARS-CoV-2 можуть негативно впливати на метаболізм вільних жирних кислот у гепатоцитах.

Існує 4 механізми накопичення жиру в печінці: збільшення надходження жиру і вільних жирних кислот (ВЖК) із їжею та захоплення їх печінкою з кровотоку; посилення синтезу або пригнічення процесів β-окиснення ВЖК у мітохондріях гепатоцитів, що сприяє посиленню утворення тригліцеридів (ТГ), порушення виведення ТГ із гепатоцитів; надходження до печінки з кровотоку надлишкової кількості вуглеводів, що можуть бути перетворені на вільні жирні кислоти [3–9]. Крім того, зміни в печінці можуть бути спричинені гіпоксичним ушкодженням і лікарськими засобами (антибіотики й нестероїдні протизапальні препарати). Інфекція SARS-CoV-2 може викликати атеротромбоз декількох судин, одночасно вражаючи церебральне, коронарне й периферичне судинне русло. Дані літератури свідчать про те, що вірус викликає надмірну імунну відповідь, яка на додаток до цитопатичної дії вірусу може спричинити пошкодження ендотелію та протромботичну дисрегуляцію гемостазу [4]. Також у

пацієнтів з COVID-19 часто спостерігається одночасна дисфункція печінки і коагулопатія. Гіпотеза про те, що дисфункція печінки може бути опосередкована тромбозом мікросудин, була підтверджена результатами розтину і спостереженням випадків тромбозу портальних і синусоїдальних судин. Інші дані свідчать про кореляцію між гіперкоагуляцією та ураженням печінки при COVID-19, що підкреслюється зв'язком трансаміназ з коагулопатією, виявленою за допомогою лабораторних маркерів, таких як протромбінний час, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген, D-димер, продукти деградації фібрину/фібриногену і кількість тромбоцитів. Були запропоновані інші можливі механізми, такі як імуногенез пошкоджень (підвищений синтез прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6, -8, трансформуючого фактора росту β, фактора некрозу пухлини α), спричинених COVID-19, або масивна активація перицитів з подальшим фіброзом судинної стінки.

Ураження печінки при COVID-19 може мати перебіг у вигляді метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП або жирової хвороби печінки в минулому). МАСХП є основною причиною дифузних захворювань печінки. МАСХП може прогресувати до цирозу печінки з розвитком портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної карциноми. Підраховано, що глобальна поширеність МАСХП становить 25,24 %, з прогресуванням до фіброзу 40,76 % і середньорічним темпом прогресування 0,09 % [1]. Причина того, що деякі пацієнти з МАСХП, навіть з низьким вмістом жиру в печінці, мають прояви стеатогепатиту, досі чітко не з'ясована, однією з причин може бути SARS-CoV-2. Добре відомо, що стадія стеатозу печінки (СП) пов'язана з метаболічним синдромом і високим серцево-судинним ризиком [2]. З іншого боку, нещодавно повідомлялося, що значний СП ускладнюється фіброзом у пацієнтів з МАСХП [3, 4, 8].

Низка наукових досліджень показали, що тяжкі форми COVID-19 і мультисистемного запального синдрому пов'язані з гострим дефіцитом аргініну як у дорослих, так і в дітей. З'явилося дедалі більше доказів ролі ураження ендотелію судин при COVID-19. Низька біодоступність аргініну в плазмі пов'язана з дисфункцією ендотелію, імунними порушеннями і гіперкоагуляцією. Високі рівні сироваткової фосфоліпази 2 АІІ (sPLA2-IIA), мітохондріальна дисфункція, а також мультисистемний запальний синдром відзначені у хворих на COVID-19, патогенетично схожий з перебігом хвороби Кавасакі у дітей. Подальші дослідження засвідчили, що рівень sPLA2 був у 10 раз вищий у хворих на COVID-19,

які померли. Крім цього, рівень смертності цих пацієнтів був пов'язаний з дисфункцією мітохондрій на відміну від осіб з легким перебігом COVID-19, які вижили.

Аргінін — напівзамінна амінокислота, важлива метаболічна ланка в утворенні сечовини в печінці, зменшує гіперамоніємію. Дефіцит аргініну в харчуванні гальмує ріст організму. Крім того, підвищуючи рівень соматотропного гормону, аргінін дає позитивний психотропний ефект, поліпшує настрій, зменшує симптоми депресії, покращує увагу, пам'ять. Він підвищує імунітет, впливаючи на активність Т-клітинної ланки, збільшує продукцію інтерлейкіну-2, лімфоцитів, рецепторну активність, зменшує вираженість імунодефіцитних станів. Уведення аргініну суттєво зменшує втрату ваги в посттравматичному й післяопераційному періодах. Тривале застосування аргініну спричиняє стійку вазодилатацію. Аргінін підвищує концентрацію інсуліну в плазмі крові, стимулює адаптаційні можливості організму [1]. Глутамін, який утворюється з аргініну, є умовно незамінною амінокислотою. Глутамін перешкоджає атрофічним процесам у слизовій оболонці тонкої кишки, поліпшує функціональний стан ентероцитів, знижує продукцію прозапальних цитокінів, поліпшує обмін білків і запобігає дефіциту глутатіону в м'язовій тканині, поліпшує азотистий баланс [1]. Аргінін прискорює загоєння ран, сприяє збільшенню м'язової маси. Безліч ефектів аргініну пояснюється тим, що він є донатором оксиду азоту (NO) [1, 7, 10].

Аргінін з позитивним ефектом застосовують для лікування СП, хронічного гепатиту і цирозу печінки (ЦП). Морфологічними дослідженнями доведено, що аргінін значно зменшує вираженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозів, запалення і фіброзу в печінці. За допомогою імуногістохімічного аналізу продемонстровано, що *in vivo* аргінін зменшує індуковані етанолом перичелюлярний фіброз і колагеноутворення в печінці [9–13]. Донатор оксиду азоту аргінін є патогенетично обґрунтованим у лікуванні МАСХП і ЦП за наявності портальної гіпертензії. У процесі лікування у хворих значно поліпшувалися показники портальної та печінкової гемодинаміки і мікроциркуляції, зменшувалася гіпоксія гепатоцитів [8].

Аргінін — амінокислота, яка бере участь у біосинтезі білка й метаболізмі сечовини, посилює детоксикаційну функцію печінки. Аргінін є попередником в процесі біосинтезу оксиду азоту, він чинить антиоксидантну дію, покращує мікроциркуляцію в печінці, зменшує гіпоксію і запалення. Після перорального застосування аргінін, який є умовно незамінною амінокислотою, метаболізується з утворенням орнітину. Рівні орнітину підвищуються в крові та печінці. Хоча для перевірки потенційних методів лікування, включно із застосуванням аргініну, потрібні рандомізовані клінічні дослідження, коли фармакокінетика і фармакодинаміка аргініну будуть повністю зрозумілими, для визначення ефективної та безпечної терапевтичної схеми лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) з МАСХП у поєднанні з COVID-19 ми вирішили вивчити потенційний механізм дії аргініну в лікуванні COVID-19 і його наслідків. Золотим стандартом дослідження печінкових

хвороб, а саме СП, є магнітно-резонансна томографія за методикою оцінки щільності протонів жиру, яка дозволяє визначити рівень накопичення жирних кислот і тригліцеридів, а також пункційна біопсія, але у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19, особливо в тих, які перебувають у тяжкому стані або потребують кисневої підтримки, слід використовувати більш доступні методи, які дозволять у палаті оперативно провести оцінку стеатозу печінки. Це може бути ультразвукова стеатометрія за методикою визначення коефіцієнта згасання (КЗ) ультразвуку в печінці.

У клінічній практиці важлива доступна, неінвазивна, інструментальна оцінка ефективності призначеної терапії при лікуванні МАСХП у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Тому визначення ультразвукових критеріїв оцінки кількості жиру в печінці, стану печінкового кровотоку, а також можливість корекції МАСХП аргініном становить великий інтерес при діагностично-уможеженні пацієнтів зі СП.

Мета: визначити ультразвукові критерії оцінки корекції МАСХП і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження 52 пацієнтів з ІХС і лабораторно підтвердженим COVID-19 (верифікованим позитивним ПЛР-тестом на РНК SARS-CoV-2), U07.1 за МКХ-10. ІХС підтверджували за критеріями Європейського товариства кардіологів: перенесений інфаркт міокарда, інтервенційні процедури на коронарних артеріях (стентування або аортокоронарне шунтування), позитивний стрес-тест (навантажувальний тест із фізичним навантаженням або добутамінова стрес-ехокардіографія). Як контроль була використана група волонтерів без ІХС, ультразвукових і біохімічних ознак ураження печінки, з негативним ПЛР-тестом на COVID-19. Дослідження проводили при надходженні пацієнтів до стаціонару і через 6 місяців після виписки на базі Київської міської клінічної лікарні № 18 і лікарні «Медбуд» КО «Київміськбуд» (м. Київ) з грудня 2019 року по грудень 2022 року.

Критерії включення: вік 50–80 років, наявна ІХС, позитивний тест на COVID-19, МАСХП. Діагноз СП встановлювали за критеріями М. Hamaguchi [14]. Вимірювання КЗ у правій і лівій частках печінки (ПЧП і ЛЧП) проводили на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1–6 МГц [14, 15].

Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда, гостра кровотеча, термінальна стадія онкології, тяжка анемія, вагітність, відсутність інформованої згоди. Алергічна реакція на аргінін і глутамінову кислоту була критерієм виключення з дослідження.

Пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n = 27) — пацієнти з ІХС, поєднаною з COVID-19, які додатково до стандартної медикаментозної терапії за наявності ознак СП отримували аргінін (таблетки 750 мг) у дозі 750 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців після виписки зі стаціонару; II (група порівняння, n = 25) — пацієнти, які отримували стандартну медикаментозну терапію без додаткового призначення аргініну.

Дослідження було схвалено локальним Комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Усі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні. Клінічні характеристики пацієнтів подані в табл. 1. Досліджувані групи були подібні за віком, статтю, ступенем ураження легеневої тканини, рівнем сатурації кисню, наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння і ступенем тяжкості серцевої недостатності. Ступінь підвищення артеріального тиску (АТ) суттєво не відрізнявся між групами: гіпертонічна хвороба 1 ступеня (АТ = 140–159/90–99 мм рт.ст.) була діагностована у 12 (44,4 %) пацієнтів I групи і 13 (52,0 %) пацієнтів II групи, гіпертонічна хвороба 2 ступеня (АТ = 160–179/100–109 мм рт.ст.) — у 15 (56,0 %) I групи і 12 (48,0 %) пацієнтів II групи.

Лікування, призначене пацієнтам, суттєво не відрізнялося: інгібітори АПФ (раміприл, периндоприл, лізиноприл) отримували 15 (55,5,0 %) пацієнтів I групи і 13 (52,0 %) пацієнтів II групи, блокатори ангіотензинових рецепторів (валсартан, телмісартан, лосартан) — 12

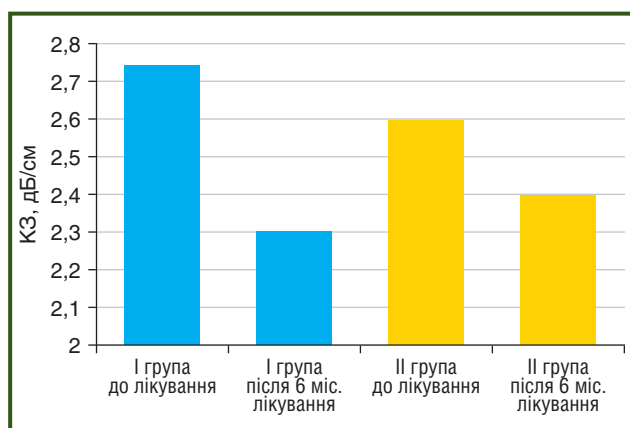
(44,4 %) і 12 (48,0 %) пацієнтів, бета-блокатори (бісопролол, карведилол, небіволол) — 22 (81,5 %) пацієнти I групи і 20 (80,0 %) пацієнтів II групи, низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, фондапаринукс натрію), антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилову кислоту або клопідогрель) і статини (аторвастатин або розувастатин) — 27 (100 %) хворих I групи і 25 (100 %) пацієнтів II групи відповідно. Після виписки зі стаціонару всі пацієнти отримували антитромботичні засоби (нові антикоагулянти або аспірин) постійно. Аргінін був призначений для поліпшення функції печінки в рамках лікування COVID-19 і його наслідків строком на 6 місяців 27 хворим I групи. Динамічна ультразвукова і лабораторна діагностика МАСХП була проведена при надходженні хворого до стаціонару і після 6 місяців прийому аргініну.

Ультразвукове дослідження виконували за допомогою датчика з конвексною матрицею С5 (3–5 МГц) у В-режимі відповідно до стандартних рекомендацій. Оцінювали такі параметри: пікову систолічну швидкість (ПСШ) власної печінкової артерії (ВПА), ПСШ верхньої брижової артерії (ВБА), ПСШ ворітної вени

Таблиця 1 — Клінічні й лабораторні характеристики пацієнтів, n (%)

Показник	Контроль (n = 25)	I група (n = 27)	II група (n = 25)
Вік, роки	55 (40–65)	61 (50–80)	63 (45–78)
Чоловіки, %	21 (84,0)	20 (74,0)	19 (76,0 %)
Рівень ураження легень: МСКТ-1 (до 25 %) МСКТ-2 (25–50 %) МСКТ-3 (50–75 %)	–	13 (48,0) 11 (41,0) 3 (11,0)	14 (56,0) 9 (36,0) 2 (8,0)
Рівень сатурації, SD	98 ± 2	92 ± 11	93 ± 15
Артеріальна гіпертензія, n (%)	–	27 (100)	25 (100)
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	–	15 (55,5)	11 (44,0)
Серцева недостатність NYHA I, n (%)	–	6 (22,2)	8 (32,0)
Серцева недостатність NYHA II, n (%)	–	14 (52,0)	12 (48,0)
Серцева недостатність NYHA III, n (%)	–	7 (26,0)	5 (20,0)
Цукровий діабет, n (%)	–	12 (44,0)	10 (40,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,9 (20,1–33,8)	26,8 (23,5–34,9)	28,1 (20,9–40,1)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,1 (3,0; 4,8)	5,4 (3,3; 7,8)*	5,7 (3,1; 8,3)**
АСТ, од/л	32 (15; 35)	57 (19; 187)*	61 (21; 196)*
АЛТ, од/л	34 (17; 38)	54 (21; 193)*	56 (18; 174)*. **
Загальний білірубін (норма 0,5–20,5), ммоль/л	18,7 (6,3; 20,1)	23,5 (5,1; 37,4)*	25,1 (4,3; 40,2)*. **
ГГТ, од/л	26,9 (8,5; 38,1)	35,1 (9,3; 85,6)*	33,9 (8,7; 90,1)**
Тригліцериди, ммоль/л	1,76 (0,50; 2,19)	2,26 (0,59; 3,61)*	2,09 (0,51; 3,42)**
Індекс НОМА	1,83 (0,79; 2,70)	2,17 (0,85; 2,94)*	2,54 (0,82; 3,61)**
КЗ, дБ/см	2,0 (1,8; 2,1)	2,7 (2,5; 3,2)*	2,6 (2,5; 3,3)**
1 ст. МАСХП (КЗ 2,20–2,29) за M. Sasso, n (%)	–	10 (37,0)	11 (44,0)
2 ст. МАСХП (КЗ 2,30–2,89) за M. Sasso, n (%)	–	12 (44,4)	11 (44,0)
3 ст. МАСХП (КЗ ≥ 2,90) за M. Sasso, n (%)	–	5 (19,0)	3 (12,0)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками контрольної та I групи; ** — $p < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками контрольної та II групи; ГГТ — гамма-глутамілтранспептидаза; індекс НОМА = інсулін натще (мкОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л)/22.



Примітки: I група — пацієнти з ІХС і супутнім COVID-19, які отримували аргінін; II група — пацієнти з ІХС і супутнім COVID-19, які отримували стандартну терапію без аргініну.

Рисунок 1 — Показник КЗ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із супутнім COVID-19

(ВВ), діаметр ВВ, розмір загальної жовчної протоки (ЗЖП), у 2В-режимі визначали товщину лівої частки печінки і правої частки печінки, визначали діаметр аорти (АО) в черевному відділі, діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ), методом зсувно-хвильової еластографії (ЗХЕ) визначали модуль Юнга (кПа), стеатометрію проводили за методом визначення КЗ у дБ/см (рис. 1, табл. 2). Стадіювання СП за результатами ультразвуку проводили за шкалою, запропонованою M. Sasso et al. і валідованою за морфологічною шкалою жирової активності [16]: S0 — до 2,20 дБ/м, S1 — від 2,20 до 2,29 дБ/м, S2 — від 2,30 до 2,89 дБ/м, S3 — понад 2,90 дБ/м.

Концентрацію С-реактивного білка (СРБ) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів Biomerica (США), рівень фібриногену визна-

чали імунотурбідиметричним методом за допомогою діагностичного набору Dia-FIB, Diagon (Угорщина) за методом Клауса.

Повторне обстеження пацієнтів проводили через 6 місяців після лікування.

Результати дослідження заносили в електронну базу даних для статистичної обробки за допомогою програми Statistica v. 7.0 і v. 14.0 (TIBCO Software Inc., США). У разі нормального гаусівського розподілу кількісні показники подані у вигляді М (середнє) ± SD (стандартне відхилення), у разі розподілу, відмінного від нормального, — у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25; Q75). Змінні порівнювали за допомогою критеріїв Фішера або Манна — Уїтні. Кореляційний аналіз використовувався для вивчення зв'язку між двома змінними з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена або Пірсона. Статистичну значущість відмінностей між якісними показниками оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Результати вважали вірогідними, якщо ймовірність помилки становила < 0,05, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати

При первинному обстеженні пацієнтів показники спланхнічного кровотоку, ультразвукові розміри правої та лівої частки печінки і КЗ не мали вірогідних відмінностей між групами. Відзначено збільшення КЗ у всіх пацієнтів I і II групи порівняно з контролем. Швидкість кровотоку у ВПА була більшою в I і II групах порівняно з контролем, кровотік у ВВ був меншим у I і II групах, ніж у здорових волонтерів. Рівні фібриногену і СРБ були підвищені в I і II групі на початку дослідження. Під час включення пацієнтів у дослідження було виявлено прямий зв'язок помірної сили між рівнем фібриногену плазми крові та КЗ у пацієнтів I групи ($r = 0,54$; $p < 0,01$), а також ($r = 0,51$; $p < 0,05$) у хворих II групи.

Таблиця 2 — Динаміка показників спланхнічного кровотоку у хворих на ІХС у поєднанні із супутнім COVID-19 (М (Q25; Q75))

Показник	Контроль	I група (лікування аргініном)		II група (стандартне лікування)	
		До призначення	Після 6 міс. лікування	До призначення	Після 6 міс. лікування
ВПА, см/с	33,2 (15,3; 41,9)	50,1 (16,8; 52,5)*	34,7 (19,8; 46,0)#	52,2 (17,5; 65,7)*	48,8 (16,9; 58,2)*
ВБА, см/с	126,1 (110,4; 143,7)	167,5 (121,5; 181,7)*	138,8 (120,4; 151,6)*	168,2 (123,5; 179,1)*	155,3 (120,8; 173,6)*
ВВ, см/с	25,3 (19,5; 31,2)	18,2 (16,6; 22,7)*	22,5 (19,2; 23,5)#	18,5 (17,2; 20,9)*	19,8 (16,9; 22,4)*
ВВ, мм	8,5 (5,2; 10,8)	11,1 (7,0; 13,5)*	10,4 (5,2; 11,8)	11,9 (6,7; 12,7)	11,1 (5,5; 12,2)
ЗЖП, мм	3,5 (2,1; 5,0)	3,9 (2,5; 5,0)	3,6 (2,1; 4,3)	3,8 (2,2; 5,1)	3,6 (2,1; 4,6)
ПЧП, мм	121 (110; 135)	152 (123; 171)*	146 (115; 152)#	148 (121; 161)*	139 (126; 151)
ЛЧП, мм	51 (40; 62)	64 (41; 73)	52 (40; 61)#	62 (45; 71)	57 (40; 68)
АО, мм	15 (11; 21)	18 (13; 23)	17 (12; 22)	18 (14; 23)	19 (13; 22)
НПВ, мм	18 (15; 22)	21 (17; 24)	21 (16; 24)	22 (18; 24)	21 (17; 23)
КЗ, дБ/см	2,0 (1,8; 2,1)	2,7 (2,5; 3,2)*	2,4 (2,3; 2,8)#	2,6 (2,5; 3,3)*	2,5 (2,4; 3,0)*
ЗХЕ, кПа	4,1 (2,6; 5,2)	5,7 (4,2; 7,2)*	5,1 (3,0; 6,8)	5,9 (4,1; 7,2)*	5,7 (4,0; 6,8)*

Примітки: # — $p < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками до і після призначення аргініну в I групі; * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці показників з контрольною групою.

Через 6 місяців лікування аргініном у пацієнтів групи I відзначено поліпшення печінкового кровотоку: вірогідне зниження ПСШ у ВПА і збільшення швидкості кровотоку у ВВ, зменшення діаметра ВВ, а також зменшення товщини ПЧП і ЛЧП.

Повторне дослідження рівня СП виявило вірогідне зменшення значення КЗ тільки в I групі. У пацієнтів групи II вірогідних змін значення КЗ не виявлено (табл. 2).

Через 6 місяців лікування плазмові концентрації СРБ вірогідно знизилися: з 18,2 (1,5; 48,3) до 6,4 (1,2; 13,9) мг/л у I групі ($p = 0,01$) і з 15,7 (1,4; 31,2) до 5,8 (1,2; 11,6) мг/л у II групі ($p = 0,01$). Через 6 місяців лікування плазмові концентрації фібриногену знизилися: з 4,81 (2,18; 5,23) до 2,68 (1,21; 2,95) мг/л у I групі ($p = 0,03$) і з 4,71 (3,34; 5,82) до 2,58 (1,26; 3,93) мг/л у II групі ($p = 0,04$) (табл. 2).

Спостерігалися обернені кореляційні зв'язки КЗ з кровотоком у ВПА ($r = -0,51$; $p < 0,05$) (табл. 3).

Обговорення

Проводиться активний пошук найбільш ефективного лікування COVID-19, а також його ускладнень. У нашому дослідженні при виборі адекватної терапії МАСХП у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 ми використали аргінін як найбільш оптимальний гепато- і ендотеліопротектор, що впливає на провідні біохімічні компоненти СП: порушення обміну глюкози, резистентність до інсуліну, окиснювальний стрес і дисліпидемію [1–5, 4–12].

У хворих з ІХС і МАСХП при поєднанні з COVID-19 відзначається значне поліпшення внутрішньопечінкового кровообігу, що узгоджується з даними інших дослідників [18]. При порушенні толерантності до вуглеводів у хворих на МАСХП порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки менш виражені [18], але в наших пацієнтів було виявлено порушення співвідношення ПСШ у ВПА і ВВ (збільшення кровотоку у ВПА при зниженні кровотоку у ВВ), ці дані відповідають наведеним у дослідженні A. Balci et al. (2008) [17].

Існує залежність між показниками, що характеризують інтенсивність кровообігу в печінці та стан обмінних процесів: внутрішньопечінковий кровообіг підвищується при нормалізації обмінних порушень [18]. За нашими даними, що відповідали результатам дослідження M. Sabry (2021), зменшення портального кровотоку і збільшення печінкового артеріального кровотоку при МАСХП корелює з тяжкістю захворювання і може допомогти як неінвазивний маркер у діагностиці

та визначенні градації неалкогольної жирової хвороби печінки [19]. Щодо доплерографічних показників ВВ це дослідження виявило статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами. Максимальна швидкість кровотоку у ВВ в основній групі була нижчою, ніж у контрольній групі, що узгоджується з даними E. Besir et al. (2016) [20], P. Balasubramanian et al. (2016) [21]. У нашому дослідженні була відзначена тенденція до зниження максимальної швидкості кровотоку у ВВ залежно від ступеня СП (за M. Sasso, 2016), це узгоджується з даними E. Besir [20] і P. Balasubramanian (2016) [21], але не Ehsan et al. (2011) [22], які не виявили вірогідної різниці в НПВ між ступенями жирової дистрофії печінки.

Дані щодо швидкості кровотоку ВВ та індексу пульсації ВВ можна пояснити гіпотезою G. Dos Reis, M.L. Monteiro, D.E. Ferreira et al. (2016): інфільтрація печінки жиром збільшує опір потоку у ВВ, зменшуючи печінковий портальний кровотік [23]. Стосовно доплерографії ВПА наше дослідження показало, що ПСШ у ВПА була вищою у хворих на МАСХП. Це узгоджується з даними Claudio et al. (2016) [24] і P. Balasubramanian [20]. Ці дані про збільшення кровотоку в печінковій артерії можна пояснити певним компенсаторним механізмом для зменшення портального кровотоку по ВВ при прогресуванні СП [17]. У нашому дослідженні аргінін селективно збільшує кровотік у ВВ і зменшує у ВПА, що узгоджується з даними S. Kakumitsu (2003) [25]. Прийом аргініну збільшував кровотік у ВВ, але не в АО і ВПА. Лікування аргініном виявляється корисним, оскільки поліпшує гепатоспланхнічну перфузію та оксигенацію у хворих на ІХС з МАСХП під час COVID-19, імовірно, через посилення синтезу NO, не викликаючи шкідливих системних побічних ефектів, що відповідає даним M. Poeze (2011) [26].

Амінокислота L-аргінін слугує не тільки будівельним блоком білка, але й важливим субстратом для синтезу NO, креатину, поліамінів, гомоаргініну у ссавців і людей [27]. NO як основна судинорозширювальна речовина збільшує приплив крові до тканин. Аргінін і його метаболіти відіграють важливу роль в обміні речовин, зокрема, він необхідний для підтримки циклу сечовини в активному стані для детоксикації аміаку. Ця амінокислота також активує сигнальні шляхи кінази фокальної адгезії у ссавців, тим самим стимулюючи синтез білка, пригнічуючи автофагію та протеоліз, посилюючи міграцію клітин і загоєння ран, поліпшуючи виживання і ріст плода і збільшуючи вироблення молочних білків [27–29].

Таблиця 3 — Кореляція рівня фібриногену, КЗ, СРБ з показниками печінкового кровотоку

Показники	ВПА	ВБА	ВВш	ВВд	ЗЖП	ПЧП	ЛЧП	АО	НПВ	МЮ
КЗ	-0,51	-0,31	0,51	0,49	-0,52	0,53	0,55	0,34	0,42	0,52
Ф-н	-0,41	-0,36	0,45	0,32	0,41	0,46	0,42	0,28	0,33	0,57
СРБ	-0,37	-0,29	0,39	0,46	0,37	0,44	0,46	0,23	0,37	0,49

Примітки: ф-н — рівень фібриногену; ВВш — пікова систолічна швидкість кровотоку у ворітній вені; ВВд — діаметр ворітної вені; МЮ — модуль Юнга.

Позитивний вплив аргініну на перебіг МАСХП у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 зумовлений поліпшенням ендотеліальної та мітохондріальної функцій, а також зменшенням мультисистемного запального синдрому. Akerstrom et al. продемонстрували, що NO інгібує певні етапи циклу реплікації SARS-CoV у концентраційно-залежний спосіб, існує два специфічних механізми, які NO використовує для пригнічення реплікації SARS-CoV [29]. Перший механізм пов'язаний з порушенням пальмітоїлювання білка S (депальмітоїлювання). Таке порушення впливає на здатність S-протеїну взаємодіяти з АПФ2. Другий механізм полягає в тому, що NO зменшує кількість реплікації вірусної РНК на початку циклу реплікації через вплив цистеїнових протеаз, що кодується SARS-CoV [29]. Терапія аргініном як активним донатором NO, використана на оптимальній стадії інфекції, може стати доступним і переконливим варіантом під час лікування хворих на ІХС із COVID-19 з МАСХП.

Було зроблено декілька спроб розробки бальних систем або візуальних технік, що дають змогу провести неінвазивну діагностику МАСХП (магнітно-резонансна і ультразвукова стеатометрія) та уникнути необхідності проведення біопсії печінки. До цього часу жодна з них не була ретельно випробувана в проспективних подвійних сліпих дослідженнях, так само як і не була доведена їхня можливість вірогідного прогнозування або відповіді на терапію. Більшість спеціальних сироваткових тестів/шкал доступні тільки в окремих лабораторіях або дослідницьких центрах і лише за значну ціну, тому вони становлять малу цінність у країнах з обмеженими ресурсами. Спеціалізовані візуальні методи, включно з FibroScan і магнітно-резонансною томографією, мають ті самі обмеження — проблеми з доступністю, висока вартість і відсутність достатніх проконтрольованих даних. Отже, ми підтримали позицію M. Sasso (2012), A.M. Diehl (2017), A. Balci et al. (2008), M. Sabry et al. (2021), що КЗ є основним критерієм оцінки СП, а показники печінкової гемодинаміки (швидкість кровотоку у ВВ, ВПА) є додатковими критеріями оцінки впливу аргініну на перебіг МАСХП у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Визначення КЗ є зручним, безпечним, доступним способом оцінки ступеня стеатозу печінки у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 і може бути використане в рутинній практиці лікарів УЗД для оцінки ефективності призначеної терапії хворим в динаміці. Описані ефекти поліпшення печінкової перфузії, а також стану реології крові завдяки протизапальному, антиоксидантному ефекту, ендотеліопротективній функції аргініну дають можливість рекомендувати застосування цього препарату в даній категорії пацієнтів для зменшення негативного впливу COVID-19 на функцію печінки.

Корекцію МАСХП слід проводити за допомогою модифікації стилю життя (відмова від паління, алкоголю, вживання вуглеводів, збільшення фізичних навантажень), середземноморської дієти, використання ендотеліопротекторів, таких як статини, бета-блокатори, інгібітори АПФ (блокатори рецепторів ангіотензину), аспірину або антитромботичних препаратів у комбінації з аргініном [30–32].

Висновок

У хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 за наявності МАСХП було виявлено зниження кровотоку у ВВ, збільшення ПСШ у ВПА. При використанні аргініну впродовж 6 місяців у поєднанні зі стандартною терапією згідно з протоколами Європейської асоціації кардіологів відзначено вірогідне зниження КЗ, ПСШ у ВПА, а також збільшення кровотоку у ВВ. Це вказує на можливість використання КЗ як основного маркера, а ПСШ у власній печінковій артерії і кровотоку у ВВ — як додаткових критеріїв ультразвукової оцінки корекції МАСХП за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з коронавірусною хворобою COVID-19.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Згода на публікацію. Усі автори ознайомилися з рукописом і дали згоду на його публікацію.

Внесок авторів. Мостовий С.Є. — дослідницька концепція та дизайн, збір і/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Жайворонюк М.М. — дослідницька концепція та дизайн, написання статті, критичне рецензування статті, остаточне затвердження статті; Сафонова О.М. — збір і/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних.

References

1. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 28;25(40):6053-6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
2. D'Ardes D, Boccata A, Cocco G, et al. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022 Mar 21;28(11):1102-1112. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1102.
3. Ali FEM, Abd El-Aziz MK, Ali MM, Ghoghar OM, Bakr AG. COVID-19 and hepatic injury: cellular and molecular mechanisms in diverse liver cells. *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 21;29(3):425-449. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.425.
4. Skrypnyk IM, Maslova GS, Shcherbak OV. Nonalcoholic steatohepatitis as a risk factor for the development and progression of coronary heart disease. *Zdorov'ja Ukrainy. Gastroenterologija. Gepatologija. Koloproktologija.* 2021;(59):33-34. Ukrainian.
5. Mansour S, Marjeh R, Kluger Y, Gilshtein H, Khuri S. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Recent Indication for Liver Transplantation. *J Clin Med Res.* 2023 Apr;15(4):250-254. doi: 10.14740/jocmr4914.
6. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res.* 2020 Jul;48(7):300060520939746. doi: 10.1177/0300060520939746.
7. Snider JM, You JK, Wang X, et al. Group IIA secreted phospholipase A2 is associated with the pathobiology leading to COVID-19 mortality. *J Clin Invest.* 2021 Oct 1;131(19):e149236. doi: 10.1172/JCI149236.
8. Hedenstierna G, Chen L, Hedenstierna M, Lieberman R, Fine DH. Nitric oxide dosed in short bursts at high concentrations may pro-

tect against Covid 19. *Nitric Oxide*. 2020 Oct 1;103:1-3. doi: 10.1016/j.niox.2020.06.005.

9. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Dec 15;45(4):338-342. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003.

10. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Aug;20(6):295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005.

11. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*. 2018 Mar 1;162(1):36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233.

12. Guimarães LMF, Rossini CVT, Lameu C. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide*. 2021 Jun 1;111-112:64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003.

13. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217.

14. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024 Mar 7;73(4):691-702. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330595.

15. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingham J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052.

16. Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012 Apr;19(4):244-253. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x.

17. Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *J Clin Ultrasound*. 2008 Mar-Apr;36(3):134-140. doi: 10.1002/jcu.20440.

18. Grishina RA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Vrachebnoe delo*. 1985:87-88. Russian.

19. Sabry M, Youssef T, Shaker M, et al. Portal venous and hepatic artery hemodynamic variation in non-alcoholic fatty liver disease. *Egypt Liver Journal*. 2021;11:58. doi: 10.1186/s43066-021-00130-7.

20. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, et al. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Tohoku J Exp Med*. 2008 May;215(1):89-93. doi: 10.1620/tjem.215.89.

21. Balasubramanian P, Boopathy V, Govindasamy E, Venkatesh BP. Assessment of Portal Venous and Hepatic Artery Haemodynamic Variation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):TC07-10. doi: 10.7860/JCDR/2016/20697.8267.

22. Solhjo E, Mansour-Ghanaei F, Moulaei-Langorudi R, Jou-

kar F. Comparison of portal vein doppler indices and hepatic vein doppler waveform in patients with nonalcoholic fatty liver disease with healthy control. *Hepat Mon*. 2011 Sep;11(9):740-744. doi: 10.5812/kowsar.1735143X.729.

23. Gonçalves Dos Reis Monteiro ML, Ferreira De Almeida E Borges V, Machado De Alcântara T, Borges De Araújo L, De Fátima Pinheiro C, Lemos Debs Diniz A. Liver hemodynamic patterns in nonalcoholic steatosis: Doppler ultrasonography and histological evaluation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016 Mar;62(1):19-29.

24. Tana C, Tana M, Rossi S, Silingardi M, Schiavone C. Hepatic artery resistive index (HARI) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score in NAFLD patients: cut-off suggestive of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) evolution. *J Ultrasound*. 2016 Mar 29;19(3):183-189. doi: 10.1007/s40477-016-0203-8.

25. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Feb;27(2):377-382. doi: 10.1002/hep.510270210.

26. Poeze M, Bruins MJ, Kessels F, Luiking YC, Lamers WH, Deutz NE. Effects of L-arginine pretreatment on nitric oxide metabolism and hepatosplanchnic perfusion during porcine endotoxemia. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jun;93(6):1237-1247. doi: 10.3945/ajcn.110.007237.

27. Wu G, Bazer FW, Davis TA, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 2009 May;37(1):153-168. doi: 10.1007/s00726-008-0210-y.

28. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020 Aug 6;8(8):277. doi: 10.3390/biomedicines8080277.

29. Akerström S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009 Dec 5;395(1):1-9. doi: 10.1016/j.virol.2009.09.007.

30. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2063-2072. doi: 10.1056/NEJMra1503519.

31. Simon TG, Wilechansky RM, Stoyanova S, et al. Aspirin for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease without Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Mar 19;331(11):920-929. doi: 10.1001/jama.2024.1215.

32. An Y, Yun SJ, Yang I-H, Kim DH, Yang DM. Predictive Performance of Ultrasound-Determined Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease Severity for Intermediate and High Risk of Coronary Heart Disease. *J Korean Soc Radiol*. 2019;80(6):1190-1202. doi: 10.3348/jksr.2019.80.6.1190.

Отримано/Received 05.04.2024

Рецензовано/Revised 16.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.04.2024 ■

Information about authors

Serhii Mostovyi, PhD in Medicine, Department of Propaedeutics Of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: semostowoy@ukr.net; phone: +380 (50) 383-51-20; Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Diagnostic Department, Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8783-3819>

Maksym Zhaivoronok, PhD-student, Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zhaivoronok.m@ukr.net; Ultrasound Diagnostics Doctor, Diagnostic Department, Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9237-1412>

Olga Safonova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 18", Kyiv, Ukraine; e-mail: kmkl18@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0007-8839-4268>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study received no external funding.

Consent to publish. All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

Authors' contribution. Mostovyi Serhii — research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article; Zhaivoronok Maksym — research concept and design, writing the article, critical revision of the article, final approval of article; Safonova Olga — collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation.

S.Ye. Mostovyi^{1,2}, M.M. Zhaivoronok^{2,3}, O.M. Safonova⁴

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine

³ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 18", Kyiv, Ukraine

Ultrasound criteria for assessing the correction of metabolic-associated fatty liver disease and liver blood flow disorders using arginine in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19

Abstract. Background. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) remains one of the most urgent global health problems today. In the conditions of its spread around the world, the global scientific community is trying to study not only respiratory, but also extrapulmonary manifestations of this infection. It is known that with COVID-19, the endothelium, the hemostasis system, and the liver are affected with the occurrence of such a complication as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The most vulnerable group of patients in terms of coronavirus disease and its complications (including MASLD) are those with coronary heart disease (CAD), therefore the search for effective drugs and optimal ultrasound criteria to evaluate liver steatosis in the dynamics of treatment is the main task of modern medicine. Goal: to determine the ultrasound criteria for assessing the correction of MASLD and liver blood flow disorders using arginine in patients with CAD associated with COVID-19. **Materials and methods.** A prospective study was conducted in 52 patients with CAD combined with PCR-positive COVID-19. The study was carried out upon admission to the hospital and 6 months after discharge. Group I (n = 27) consisted of CAD + COVID-19 patients who, in addition to standard therapy for MASLD, received arginine for 6 months after discharge from the hospital; group II (comparison group, n = 25) included participants who received standard therapy without arginine. **Results.** Splanchnic artery duplex scanning at baseline showed that 21 (78.0 %) patients in group I and 19 (76.0 %) in group II had a decrease in peak systolic velocity (PSV) in the proper hepatic artery (PHA), an increase in portal vein blood flow at the beginning of treatment, as well as increased liver size in 20 (74.0 %)

patients in group I and 17 (68.0 %) in group II. An increase in the attenuation coefficient was detected in all patients of groups I and II. There were no differences between the groups at the time of inclusion in the study in terms of splanchnic blood flow and attenuation coefficient. After 6 months of arginine treatment, an improvement in the portal vein blood flow and a decrease in blood flow velocity in the PHA, a decrease in the diameter of the portal vein, a decrease in the size of the right and left liver lobes were found in group I, with no improvement in group II. A repeated study revealed a decrease in the attenuation coefficient in group I and no changes in group II. At the beginning of the study, a direct correlation was found between fibrinogen and the attenuation coefficient in group I ($r = 0.54$; $p < 0.05$), as well as in group II ($r = 0.51$; $p < 0.05$). After 6 months, C-reactive protein decreased in both groups. **Conclusions.** In patients with CAD combined with COVID-19 in the presence of MASLD, a decrease in the portal vein blood flow and an increase in PSV in the PHA were found. When arginine was used for 6 months in combination with standard therapy, according to the European Society of Cardiology protocols, there was a significant decrease in the attenuation coefficient, PSV in the PHA, and an increase in the portal vein blood flow. This indicates the possibility of using the attenuation coefficient as the main marker, and PSV in the PHA and the portal vein blood flow as additional criteria for ultrasound assessment of MASLD correction with arginine in patients with CAD combined with COVID-19.

Keywords: coronary artery disease; COVID-19; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; hepatic blood flow; attenuation coefficient