

СТАТЬИ

УДК 616.98-036-07-08:616.36-008.6

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

**¹Ибраева Ж.Б., ²Айткулуев Н.С., ¹Макембаева Ж.И., ^{1,3}Суранбаева Г.С.,
⁴Мурзакулова А.Б., ⁵Анарбаева А.А., ¹Алишерова А.Ш.**

¹*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: gul1967@inbox.ru;*

²*Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек;*

³*Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина» МЗ КР,
Республиканский научно-практический центр по контролю вирусных инфекций, Бишкек;*

⁴*Ошская областная объединенная клиническая больница, Ош;*

⁵*Ошский государственный университет, Ош*

В работе приведены результаты исследования поражений печени при коронавирусной инфекции COVID-19 в целях принятия соответствующих лечебно-профилактических мероприятий. В качестве материала для исследования использованы истории болезни 79 пациентов, умерших от COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Из них было выбрано для анализа 28 больных, имеющих поражение печени. Критерием включения в исследование было наличие поражения печени больных, имеющих характерные симптомы коронавирусной инфекции и наличие SARS CoV-2. Патологические изменения при неблагоприятном исходе от COVID-19 в печени встречались в нашем исследовании у 35,4% больных. Среди пациентов с инфекцией COVID-19 больше всего больных с жировой дистрофией печени – жировым гепатозом (53,6%). Хронический гепатит наблюдается у 32,1%, цирроз печени в 14,3% от общего числа случаев. К основным изменениям клинико-биохимических показателей можно отнести незначительное увеличение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ). Показатели активности трансаминаз АЛТ и АСТ, превышающих норму в 4 раза, в нашем исследовании наблюдались у 28% и 16% соответственно. Такие группы, у которых показатели превышают норму в 4 и более раз (81–194 Ед/л для АЛТ и 81-165 Ед/л для АСТ), можно отнести к группам повышенного риска, может свидетельствовать о наличии у пациентов острой вирусной инфекции, усугубляющей тяжесть поражения печени. Уровень общего билирубина у 96,0% пациентов оставался в пределах нормы. Также у больных COVID-19 с поражением печени было зарегистрировано снижение общего белка, альбумина, тромбоцитов и протромбинового индекса. Характер повреждений в печени непосредственно при COVID-19 изучен недостаточно и требует дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: COVID-19, гепатит, жировой гепатоз, цирроз печени, АСТ, АЛТ, общий билирубин

CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 AND LIVER DAMAGE

**¹Ibraeva Zh.B., ²Aytkuluev N.S., ¹Makembaeva Zh.I., ^{1,3}Suranbaeva G.S.,
⁴Murzakulova A.B., ⁵Anarbaeva A.A., ¹Alisherova A.Sh.**

¹*I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, e-mail: gul1967@inbox.ru;*

²*Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Eltsin, Bishkek;*

³*Scientific and Production Centre for Preventive Medicine, Bishkek;*

⁴*Osh Regional Amalgamated Clinical Hospital, Osh;*

⁵*Osh State University, Osh*

The paper presents the results of a study of liver lesions in coronavirus infection COVID-19 in order to take appropriate therapeutic and preventive measures. The case histories of 79 patients who died from COVID-19 caused by SARS-CoV-2 were used as the material for the study. 28 patients with liver damage of these were selected for analysis. The criterion for inclusion in the study was the presence of liver damage in patients with characteristic symptoms of coronavirus infection and the presence of SARS CoV-2. In our study 35.4% of patients were with pathological changes with an unfavorable outcome from COVID-19 in the liver. The largest number of patients with COVID 19 infection is occupied by patients with adipose degeneration – fatty liver (53.6%). Chronic hepatitis is observed in 32.1%, cirrhosis of the liver in 14.3% of the total number of cases. The main changes in clinical and biochemical parameters include a slight increase in the level of liver enzymes (ATL, AST). The activity of ATL and AST transaminases exceeding the norm by 4 times in our study was observed in 28% and 16%, respectively. Such groups whose indicators exceed the norm by 4 or more times (81-194 units/l for ATL and 81 165 units/l for AST) can be attributed to high-risk groups and may indicate the presence of acute viral infection in patients, exacerbating the severity of liver damage. The level of total bilirubin in 96.0% of patients remained within the normal range. Also, in patients with COVID-19 with liver damage, there is a decrease in total protein, albumin, platelets and prothrombin index was recorded. The nature of damage in the liver, directly in COVID-19, has not been sufficiently studied and requires further clarification.

Keywords: COVID-19, hepatitis, fatty liver, cirrhosis of the liver, AST, ATL, total bilirubin

Новый коронавирус, вызывающий острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в настоящее время, по оценкам специалистов, заразил более 200 млн чел.

во всем мире. В клинической картине наряду с острым респираторным дистресс-синдромом отмечается также поражение печени у больных с COVID-19, обуславли-

ваемое прямым действием SARS-CoV-2. На современном этапе проводятся научные исследования возможных механизмов поражения печени. Предварительное исследование показало, что SARS-CoV-2 может напрямую связываться с АПФ2-позитивными холангиоцитами и может вызывать нарушение функции печени [1]. Сходные данные приводят G. Feng и соавт. в своей работе [2]. Также иммуноопосредованное воспаление при тяжелых формах COVID-19 сопровождается высоким уровнем СРБ, D-димера, интерлейкина-6, ферритина, что способствует повреждению печени [3]. Гипоксия, связанная с пневмонией, также может обуславливать повреждение гепатоцитов и может способствовать развитию печеночной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4]. Лекарственное поражение печени в свою очередь является фактором, способствующим повышению уровня биохимических показателей в крови у многих пациентов с COVID-19 [5]. Во время клинического течения болезни, связанной с COVID-19, было замечено, что повреждение печени обнаруживается у значительной части пациентов, и особенно у тех, кто находится в тяжелом или критическом состоянии [6, 7]. Замечено, что имеющиеся у больных хронические заболевания печени усугубляют течение COVID-19. Более высокая частота повреждения печени отмечается у тяжелых пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Имеется мнение, что крайне тяжелый COVID-19 служит независимым фактором риска повреждения печени. В случаях COVID-19 с летальным исходом частота поражений печени может достигать 58,1–78% [8]. С момента госпитализации больных коронавирусной инфекцией лечащие врачи обращают внимание на повышение уровня биохимических показателей (АЛТ, АСТ, общий билирубин), характеризующих повреждение печени [9]. Нарушение функции печени сопровождается умеренным повышением уровня общего билирубина. Как правило, повышение aminотрансфераз отмечается в 1–3 раза от верхней границы нормы. В исследовании Q. Cai и соавт. нормальный уровень АЛТ отмечен у 49,79%, а АСТ – у 63,09% пациентов [10, 11].

В настоящее время еще не до конца понятно, относятся ли изменения клинико-биохимических показателей печени у пациентов с COVID-19 к диагностированным ранее заболеваниям печени или же они отражают повреждение печени непосредственно при COVID-19. В последнее время частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, согласно дан-

ным различных исследований, варьируется от 14 до 53% [4]. На наш взгляд, особое внимание следует уделять пациентам с COVID-19, относящимся к группам риска, таким как перенесшие трансплантацию печени, получающие иммуносупрессанты, а также больным, страдающим циррозом печени, хроническими гепатитами, гепатоцеллюлярной карциномой, либо при проведении противовирусной терапии [12–14].

Цель исследования: изучение клинико-биохимических изменений и поражения печени у больных с COVID-19 при неблагоприятном исходе болезни.

Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использованы истории болезни 79 пациентов, умерших от COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Из них было выбрано для анализа 28 больных, имеющих поражение печени. У всех пациентов была достоверно идентифицирована с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекция SARS-CoV-2. Критерием включения в исследование было наличие поражения печени больных, имеющих характерные симптомы коронавирусной инфекции и наличие SARS-CoV-2, определенные с помощью ПЦР.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования нами было выявлено, что при неблагоприятном исходе болезни от COVID-19 у 35,4% от общего числа пациентов имелись поражения печени. При этом количество мужчин среди заболевших с поражением печени составляло 57,1%. Возрастная структура больных представлена на рис. 1. Из рис. 1 видно, что основную группу больных в возрасте от 41 до 70 лет составляют пациенты мужского пола. У женщин в выборке максимальные значения показателей преобладали в возрастной группе от 70 лет и выше (33,3–33,4%).

Интересно отметить отсутствие заболеваний печени у женщин в возрастной группе 51–60 лет. Можно заметить также, что тенденции у мужчин и женщин, связанные с заболеванием печени, прямо противоположны. Так, у мужчин показатель сначала возрастает (25,0–31,3%), затем убывает (12,5% в интервале 71–80 лет) и далее до 6,3% – свыше 80 лет. У женщин, наоборот, в возрастной динамике показатель все время возрастает (8,3–25,0%, в интервале 41–70 лет), затем стабилизируется в интервале 71–80 лет и выше.

Пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) могут быть более предрасположены к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию, возникающие при тяжелой пневмонии и цитокиновом шторме [15, 16]. Неалкогольная жировая болезнь печени, при метаболическом синдроме (сахарный диабет, ожирение), хронические гепатиты, цирроз печени, возникающий при хронических вирусных гепатитах В, С и D – все эти заболевания могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19. Не исключено также, что пациенты с ХЗП являются более восприимчивыми к инфицированию SARS-CoV-2, что приводит к еще более тяжелым повреждениям печени.

Выявленные нами заболевания печени у пациентов при COVID-19 представлены на рис. 2. Обращает на себя внимание, что наибольшее количество среди пациентов

с COVID-19 занимают больные с жировой дистрофией печени – жировым гепатозом (53,6%). Хронический гепатит наблюдается у 32,1%, цирроз печени в 14,3% от общего числа случаев. Все эти заболевания печени в основном встречались на фоне сердечно-сосудистых патологий и сахарного диабета.

В ранее проведенных исследованиях ситуации с коронавирусом различными авторами было установлено, что SARS-CoV и MERS-CoV вызывают непосредственное повреждение печени у инфицированных пациентов. При COVID-19 также были обнаружены существенные отклонения в функциональном состоянии печени, которые коррелировали с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [12]. Наши исследования также подтверждают наличие отклонений в функциональном состоянии печени и закономерности в прогрессировании заболевания ее с тяжестью инфекционного процесса.

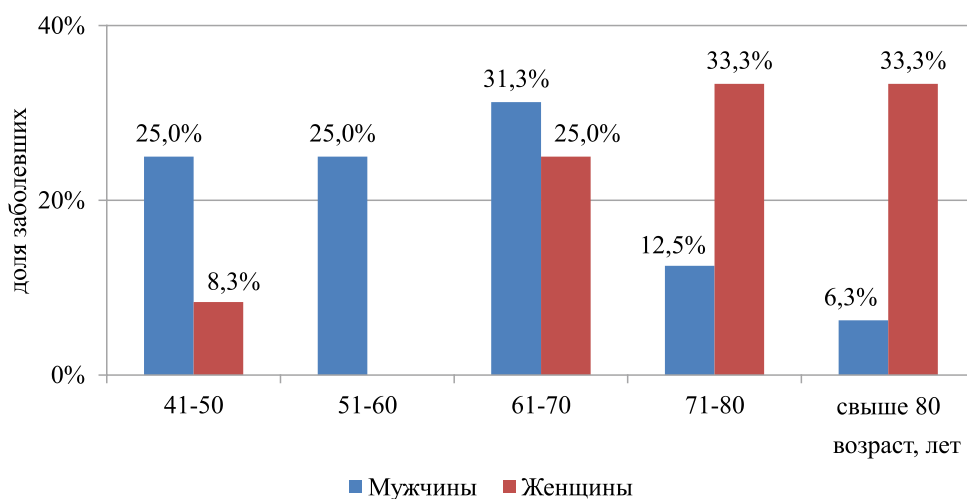


Рис. 1. Возрастная структура больных с поражением печени при COVID-19, n = 28

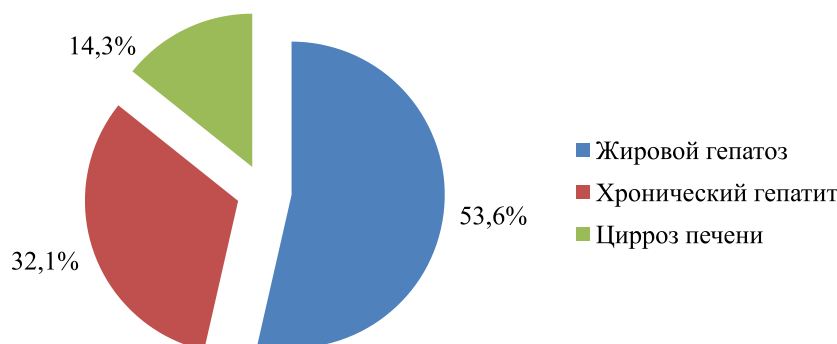


Рис. 2. Структура заболеваний печени при COVID-19, n = 28

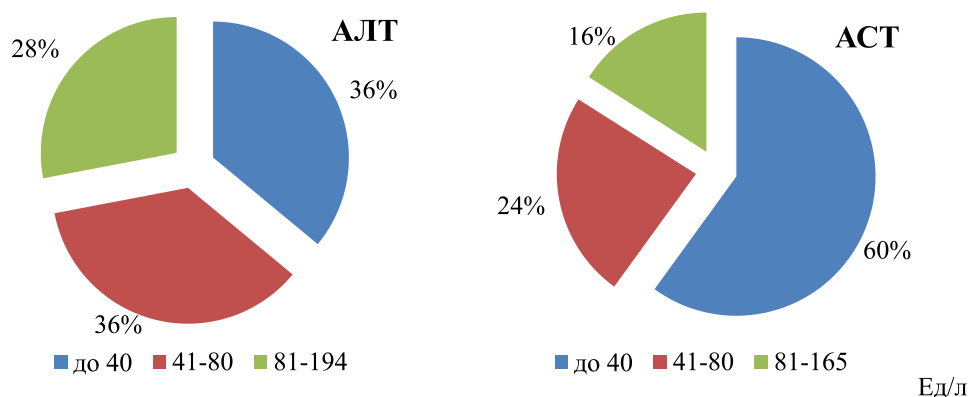


Рис. 3. Показатели АЛТ и АСТ в крови при COVID-19, n = 25

В опубликованных статьях, анализирующих состояние печени у китайских пациентов с COVID-19 из Уханя (Китайская Народная Республика), было показано, что у 14–53% из них регистрировались изменения биохимических показателей. А в 2–11% от общего числа случаев инфекция развивалась на фоне хронических заболеваний печени. Повышение активности АЛТ/АСТ (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы), как правило, не превышало 1,5–2 норм от верхней границы нормы и сопровождалось незначительным увеличением концентрации в крови общего билирубина [7]. Повышение уровня трансаминаз, снижение концентрации тромбоцитов, а также низкий уровень альбумина в крови, в момент поступления в стационар коррелируют с более высокими показателями летальности больных.

В ходе ретроспективного исследования больных, имеющих поражения печени, нами показано, что у большинства пациентов с COVID-19 имелись отклонения лабораторных показателей печеночного статуса от нормы, связанные с цитолитическим ее повреждением. Отмечается также незначительное повышение уровня активности АЛТ и АСТ (рис. 3).

В норме АЛТ для мужчин старше 18 лет составляет менее 41 Ед/л, у женщин менее 33 Ед/л. При хроническом гепатите для активности АЛТ характерно обычное превышение нормы более 4 раз. На рис. 3 такой показатель отмечен в 28% случаев (81–194 Ед/л), т.е. несколько выше, чем 4 раза. Для АСТ – норма для мужчин старше 18 лет менее 40 Ед/л, женщин – менее 32 Ед/л. Превышение нормы АСТ в 4 раза наблюдается в группе, состоящей из 16% пациентов. Такие показатели выше, чем отмечены в работе Шу-Юань Сяо [7]. Такие группы,

у которых показатели превышают норму в 4 и более раз (81–194 Ед/л для АЛТ и 81–165 Ед/л для АСТ), можно отнести к группам повышенного риска. Четырехкратное и более превышение показателей от нормы свидетельствует о наличии у пациентов острой вирусной инфекции, усугубляющей тяжесть поражения печени.

Показатели, в пределах нормы, активности АЛТ и АСТ отмечаются у 36% и 60% соответственно. Показатели до 1,5–2 раз выше нормы (41–80 Ед/л) отмечаются в 36% и 24% соответственно, для АЛТ и АСТ.

Желтушное окрашивание тканей (склеры, кожи) и тканевой жидкости, происходящее вследствие повышения общего уровня билирубина в сыворотке крови, у значительной части больных не наблюдалось. Лишь у 4% пациентов отмечалось незначительное превышение уровня общего билирубина (21–35 мкмоль/л), в норме от 0,5 до 20,5 мкмоль/л. Также наблюдалось одновременное снижение концентрации в крови общего белка, у 54,2% пациентов (44–63 г/л) и альбумина – у 60% (22–34 г/л). Исследование функции почек показало, что уровни креатинина и мочевины были выше нормы у 20% пациентов с COVID-19. Также обращает на себя внимание снижение количества тромбоцитов у 33,3% пациентов (ниже $180 \times 10^9/\text{л}$), при норме $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень протромбинового индекса у 96,4% пациентов оставался в пределах нормы, и только у одного больного отмечалось снижение данного показателя ниже нормы.

Заключение

Патологические изменения при неблагоприятном исходе от COVID-19 в печени встречались в нашем исследовании у 35,4% больных. Наибольшее количество среди па-

циентов с инфекцией COVID-19 занимают больные с жировой дистрофией печени – жировым гепатозом (53,6%). Хронический гепатит наблюдается у 32,1%, цирроз печени в 14,3% от общего числа случаев. К основным клинико-биохимическим показателям этих изменений можно отнести незначительное увеличение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ). Показатели активности трансаминаз АЛТ и АСТ, превышающих норму в 4 раза, в нашем исследовании наблюдались у 28% и 16% соответственно. Уровень общего билирубина у 96,0% пациентов оставался в пределах нормы. Также у больных COVID-19 с поражением печени было зарегистрировано снижение общего белка, альбумина, тромбоцитов и протромбинового индекса. Все больные, имеющие патологию печени, инфицированные COVID-19, на наш взгляд, нуждаются в дальнейшем тщательном наблюдении для своевременной оценки возможных последствий и улучшения качества лечения. Характер повреждений в печени непосредственно при COVID-19 изучен недостаточно и требует дальнейшего уточнения.

Список литературы

1. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan Jia, Cai J., Fan Jue and Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. Published online Feb 4. (preprint). DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
2. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.-Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Poucke S.V., Liu W.-Y. and Zheng M.-H. COVID-19 and Liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020. Vol. 8. P. 18–24.
3. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver International*. 2020. Vol. 40. № 6. P. 1278–1281.
4. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
5. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020. Vol. 5. № 6. P. 529–530. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
6. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 18–23.
7. Шу-Юань Сяо. Поражение печени у больных COVID-19: патология, патогенез и клинические значения [обзор]. 2020. 9 с. DOI:10.1002/jmv.25973.
8. Li J., Fan J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020. Vol. 8. № 1. P. 13.
9. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины // Медицинская визуализация. 2020. Т. 24. № 3. С. 26–36. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-26-36.
10. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol*. 2020. Vol. 73. № 3. P. 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
11. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 52. № 2. P. 267–275. DOI: 10.1111/apt.15813.
12. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // The Russian Archives of Internal Medicine. 2020. № 3. С. 188–197.
13. Lee I.C., Huo T.I., Huang Y.H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020. Vol. 83. № 6. P. 521–523. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
14. Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С., Фомин В.В., Волкова О.С., Ташян О.В., Куприна И.В., Шумская Ю.Ф. Механизмы повреждения печени при COVID-19 // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 4. С. 427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733.
15. Chen G., Wu D., Guo W. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest*. 2020. Vol. 130. № 5. P. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
16. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 28. № 71. P. 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.