

Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID-19

И. Г. Бакулин, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Н. В. Бакулина, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

С. А. Винчук, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии

В. Д. Декканова, ст. лаборант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Н. А. Прокофьева, зав. терапевтическим отделением № 2 клиники им. Петра Великого

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID-19

I. G. Bakulin, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, S. A. Vinchuk, V. D. Dekkanova, N. A. Prokofiev

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Для изучения потенциальной взаимосвязи ожирения, поражения печени и характера течения COVID-19 был проведен ретроспективный анализ 73 историй болезни пациентов, проходивших лечение коронавирусной пневмонии на базе клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Средний ИМТ у участников исследования равнялся $30,8 \pm 5,8$ кг/м², окружность талии – $103,5 \pm 13,5$ см, абдоминальным ожирением страдали 77% пациентов, цитолитический синдром диагностировался у 71%. В проведенном исследовании не удалось установить связь между наличием ожирения и цитолитическим синдромом. Степень повышения уровня трансаминаз зависела от тяжести течения COVID-19 (уровень ферритина, СРБ и сатурация крови кислородом), но не от величины ИМТ, окружности талии, наличия СД второго типа.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ожирение, абдоминальное ожирение, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, ферритин, С-реактивный белок.

Summary

A retrospective analysis of 73 case histories of COVID-19 patients were made to study the potential relationship between obesity, liver damage and COVID-19. The average BMI of the study participants was 30.8 ± 5.8 kg/m², waist circumference 103.5 ± 13.5 cm, 77% of patients had abdominal obesity, 71% of patients had cytolytic syndrome. There was not link between the presence of obesity and the level of transaminases. The degree of transaminases increase depended on the severity of COVID-19 (level of ferritin, CRP, and oxygen saturation of the blood) and wasn't connected with BMI, waist circumference, and the presence of type 2 diabetes.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, obesity, abdominal obesity, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, ferritin, C-reactive protein.

Введение

В 2019 году в г. Ухани (КНР) впервые зафиксирована вспышка тяжелой пневмонии неясного генеза с высокой контагиозностью и летальностью. 30 января 2020 года ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайно опасной ситуацией для общественного здоровья, имеющей международное значение. 11 февраля 2020 года новое заболевание получило официальное название «инфекция, вызванная новым коронавирусом COVID-19» (COrona VIRus Disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю инфекции официальное название SARS-CoV-2 [1–3].

11 марта 2020 года была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2]. В Российской Федерации, по данным Росстата, опубликованным 7 августа, за период с апреля по июнь непосредственно от COVID-19 умерло 16388 человек,

смерть 3443 пациентов наступила от других заболеваний, декомпенсированных на фоне данной инфекции [4].

В популяции круглогодично присутствуют четыре сезонных коронавируса – HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1, вызывающих поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Два типа коронавируса являются высокопатогенными, приводящими к летальным исходам – это новый SARS-CoV-2 и MERS-CoV – вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [5].

Впервые коронавирус стал причиной развития эпидемии в 2002 году. Почти по всем странам мира прокатилась волна атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом SARS-CoV. Эпидемия длилась в течение 2 лет, с 2002 по 2004 год. В 2012 году на Аравийском полуострове произошла еще одна вспышка инфекции,

причиной которой являлся MERS-CoV. В отличие от SARS-CoV, MERS-CoV продолжает циркулировать в популяции и вызывать новые случаи заболевания [5].

Основной путь взаимодействия SARS-CoV и SARS-CoV-2 с клетками человека опосредуется рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2), что было подтверждено исследованиями китайских ученых во время эпидемии атипичной пневмонии и в недавних работах по изучению COVID-19 [6]. MERS-CoV для входа в клетки хозяина использует дипептидилпептидазу-4 [7].

Факторами, ухудшающими течение коронавирусной инфекции, являются ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [8–10]. Таким образом, именно ожирение и ассоциированные с ним заболевания, входящие в структуру мета-

болического синдрома, определяют характер течения данной инфекции. Пациенты с ожирением и НАЖБП имеют шестикратное повышение риска тяжелого и очень тяжелого течения COVID-19 [10].

Ожирение является крупнейшей неинфекционной пандемией XXI века. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости ожирения в мире с 1975 года увеличилась в три раза. На сегодняшний день от осложнений, связанных с ожирением, погибает больше людей, чем от аномально низкой массы тела. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, при сохранении тенденции распространения заболевания, через 10 лет 60 % населения мира, то есть 3,3 миллиарда человек, будут иметь избыточный вес, а 1,1 миллиард – страдать ожирением. В Российской Федерации на 2016 год ожирение диагностировалось у 26,2 %, избыточная масса тела – у 62,0 % населения [12].

Ожирение – хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний, с высокой вероятностью рецидива после окончания лечения. Морбидное ожирение диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м², вне зависимости от осложнений, или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, ассоциированных с ожирением [13].

Исходное состояние печени может играть ключевую роль в развитии новой коронавирусной инфекции и определять тяжесть ее течения.

Во время предыдущей эпидемии атипичной пневмонии у 60 % пациентов наблюдались поражения печени различной степени тяжести. В условиях нынешней пандемии нарушение функции печени наблюдается у 14–53 % пациентов с COVID-19, особенно у больных с тяжелым течением заболевания [14].

Для всех трех типов коронавируса печень может являться органом-мишенью. Фермент дипептидилпептидаза-4 (DPP-4), являвшийся ключевым для

проникновения в клетку MERS-CoV, в большом количестве экспрессируется в тканях печени. В литературе присутствует неоднозначная информация о репликации РНК коронавирусов в гепатоцитах. При изучении аутопсийного материала специалисты из Саудовской Аравии обнаружили соответствующие гистологические изменения ткани печени у пациентов с подтвержденным MERS-COV, но сами вирусные частицы обнаружены не были [15].

Высокая экспрессия рецепторов ACE2, ключевых рецепторов для проникновения в клетки SARS-CoV-2, отмечается на альвеолярных клетках легких второго типа (более 80 %), в эндотелии сосудов малых и крупных артерий и вен, а также в базальном слое плоского эпителия, слизистой оболочки носа, полости рта и носоглотки [14, 16]. Также экспрессия ACE2 высока в желудочно-кишечном тракте – в гладких мышцах слизистой оболочки желудка, энтероцитах двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок [17, 18].

X. Chai *et al.* выявили своеобразное распределение рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 в гепатобилиарной системе. Рецепторы в большей степени экспрессируются на эндотелии мелких кровеносных сосудов и минимально – на синусоидальном эндотелии. Наиболее активная экспрессия рецептора отмечается на холангиоцитах (59,7 %), что сопоставимо с уровнем экспрессии в альвеолярных клетках легких второго типа, тогда как в гепатоцитах данный показатель равен 2,6 % [19]. Иммуногистохимическое окрашивание не выявило рецепторов к ACE2 на клетках Купфера, Т- и В-лимфоцитах. [15, 19, 20]. G. Jinyang *et al.* обнаружили в тканях печени вирусные нуклеиновые кислоты SARS, а в цитоплазме гепатоцитов – типичные для коронавирусов шиповидные структуры [10]. Высокий уровень экспрессии рецептора ACE2 на холангиоцитах и обнаружение нуклеиновых кислот вируса непосредственно в гепатоцитах указывают на то, что печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2, при этом проникновение вируса может осуществляться через холангициты внутрипеченочных желчных протоков.

С целью изучения потенциальной взаимосвязи ожирения, поражения печени и характера течения COVID-19 ретроспективно были проанализированы истории болезни пациентов, проходивших лечение коронавирусной пневмонии на базе клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова в мае-июне 2020 года.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 73 пациента: 37 (51,4 %) женщин и 36 (48,6 %) мужчин с подтвержденной при проведении компьютерной томографии (КТ) пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Всем пациентам выполнялся стандартный набор физикальных, инструментальных и лабораторных исследований на момент поступления в стационар: физикальное обследование, включая антропометрию и пульсоксиметрию; КТ для определения процента поражения легочной ткани; электрокардиография; лабораторное обследование – клинический, биохимический анализы крови, анализ мочи, коагулограмма; ПЦР на SARS-CoV-2.

Исследование имело ретроспективный дизайн. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 10.

Результаты

Антропометрические данные участников исследования представлены в *таблице 1*.

Средний ИМТ у участников исследования равнялся $30,8 \pm 5,8$ кг/м² (от 21,70 до 48,06 кг/м²), окружность талии составляла $103,5 \pm 13,5$ см. Абдоминальным ожирением страдали 77 % пациентов.

Наиболее частыми хроническими заболеваниями у пациентов являлись гипертоническая болезнь у 65 (90,0 %), ишемическая болезнь сердца у 37 (51,0 %), СД 2 типа у 14 (19,4 %) пациентов.

На момент поступления в стационар, по данным КТ грудной клетки, пациенты ранжировались следующим образом:

- КТ 1 (вовлечение до 25 % паренхимы легких) диагностировалось у 11 (15,2 %) пациентов;

Таблица 1

Антропометрические параметры пациентов с COVID-19

Показатель	Среднее значение	Минимальное зафиксированное значение	Максимальное зафиксированное значение
Возраст, лет	55,2 ± 18,8	28	82
Рост, м	1,680 ± 0,099	1,33	1,85
Вес, кг	87,2 ± 16,2	50	130
Окружность талии, см	103,5 ± 13,5	65	132
Индекс массы тела (ИМТ)			
ИМТ	Частота встречаемости		Процент
25–30 кг/м ²	25 человек		34,7
Более 30 кг/м ²	36 человек		51,3
Ожирение			
I степени	22 человека		30,5
II степени	8 человек		11,1
III степени	7 человек		9,7

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у пациентов с COVID-19

Лабораторный показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Единицы измерения
СРБ	76,2 ± 55,1	0,91	203,00	мг/л
Глюкоза	6,19 ± 1,5	3,5	11,6	ммоль/л
АЛТ	76,2 ± 58,8	15,0	311,0	ед/л
АСТ	60,7 ± 48,6	6,0	276,0	ед/л
Ферритин	992,1 ± 978,0	25,2	4992,3	нг/мл
Лейкоциты	7,1 ± 2,6	3,0	15,0	×10 ⁹ /л
Нейтрофилы	5,7 ± 6,7	1,5	59,2	×10 ⁹ /л
Лимфоциты	1,61 ± 1,5	0,4	13,0	×10 ⁹ /л
Тромбоциты	256,0 ± 103,6	104	719	×10 ⁹ /л
Гемоглобин	135,5 ± 25,4	67	191	г/л
Д-димер	1,24 ± 2,08	0,06	11,04	нг/мл

Таблица 3

Значения АЛТ и АСТ у пациентов нормальной, избыточной массой тела и ожирением

ИМТ, кг/м ²	АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л
Менее 24,9	84,1 ± 41,4	73,5 ± 45,6
25,0–29,9	85,20 ± 69,05	60,20 ± 53,08
30,0–34,9	64,3 ± 42,3	54,3 ± 33,8
35,0–39,9	78,5 ± 66,3	61,9 ± 42,8
Выше 40,0	61,7 ± 21,2	65,2 ± 17,9

- КТ 2 (вовлечение 25–50% паренхимы легких) диагностировалось у 33 (45,8%) пациентов;
- КТ 3 (вовлечение 50–75% паренхимы легких) диагностировалось у 20 (27,7%) пациентов;
- КТ 4 (вовлечение паренхимы легкого от 75%) диагностировалось у 6 (8,3%) пациентов.

Сатурация крови кислородом (SpO₂) находилась на уровне от 85 до 98% и в среднем составляла 93,0 ± 3,2%.

Данные стандартного лабораторного обследования участников исследования представлены в *таблице 2*.

Цитолитический синдром диагностировался у 54 (71%) пациентов на момент поступления в клинику.

При сравнении групп пациентов с цитоллизом и без цитоллиза при помощи критерия Манна–Уитни было выявлено, что больные с явлениями цитоллиза моложе: средний возраст пациентов с цитоллизом – 56,3 ± 13,2 года, пациентов без цитоллиза – 64,2 ± 17,2 года ($p = 0,003$), у пациентов с цитоллизом отмечаются достоверно более высокие уровни СРБ ($p = 0,030$). По другим показателям, включая антропометрические данные и распространенность инфильтрации в легких группы между собой не отличались.

Участники исследования, страдающие и не страдающие ожирением, не отличались по оцениваемым в исследовании лабораторным и инструментальным данным. Абдоминальное ожирение закономерно чаще выявлялось у мужчин, у пациентов с гипертонической болезнью, а также у пациентов с повышенным гематокритом. Значения АЛТ и АСТ у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением представлены в *таблице 3*.

При оценке коэффициента ранговой корреляции Спирмена уровень аминотрансфераз имел отрицательную корреляцию с возрастом пациента (коэффициент ранговой корреляции для АЛТ = –0,3; АСТ = –0,26) и наличием СД 2 типа (коэффициент ранговой корреляции для АЛТ = –0,28; АСТ = –0,25). Таким образом, более выраженное повышение трансаминаз было характерно для пациентов младших возрастных групп и пациентов, не страдающих сахарным диабетом.

Положительная корреляция наблюдалась между уровнем ферритина и концентрацией АЛТ (0,34) и АСТ (0,36). Уровень АСТ имел отрицательную корреляционную связь с SPO₂ (–0,37). Низкие значения SpO₂ были ассоциированы с повышением плазменной концентрации АСТ. Концентрация АЛТ у мужчин была достоверно выше, чем у женщин, что может объясняться более частым присутствием абдоминального ожирения.

СРБ имел достоверную положительную корреляционную связь со степенью изменений в легких (0,37), по данным КТ, уровнем лейкоцитов (0,32), уровнем нейтрофилов (0,49), Д-димером (0,29) и глюкозой плазмы крови (0,27), а также отрицательную корреляционную связь с SpO₂ (–0,25) и концентрацией лимфоцитов (–0,28).

Степень ожирения отрицательно коррелировала с концентрацией лейкоцитов (–0,23) и нейтрофилов (–0,29).

Обсуждение результатов

Летальность от коронавирусной инфекции, составляющая 2–6%, выше у пациентов с ожирением и ассоциированными метаболическими заболеваниями, в частности НАЖБП [14].

При НАЖБП происходит жировая дистрофия гепатоцитов с накоплением в них капель жира, нередко развиваются воспалительная инфильтрация, фокальный некроз печеночных клеток с последующим замещением их соединительной тканью. Жировая дистрофия тесно коррелирует с инсулинорезистентностью, сопровождается снижением способности инсулина подавлять продукцию глюкозы и липопротеинов очень низкой плотности гепатоцитами [21], что вызывает гипергликемию и гипертриглицеридемию. Прогрессирование болезни коррелирует с выраженностью метаболических отклонений, которые, в свою очередь, обуславливают развитие функциональных и структурных сосудистых нарушений – эндотелиальной дисфункции, увеличения толщины комплекса интима-медиа, каль-

цификации и атеросклеротических бляшек. В большинстве исследований показано, что биохимические маркеры атеросклероза, системного воспаления, гиперкоагуляции выше у пациентов с НАЖБП независимо от ИМТ [22].

Основная гипотеза, послужившая причиной проведения данного ретроспективного анализа, заключалась в том, что ключевую роль в тяжелом течении COVID-19 у пациентов с ожирением играет печень, в частности наличие и выраженность НАЖБП. Кроме того, у пациентов с НАЖБП потенциально чаще развивается острое повреждение печени SARS-CoV-2, учитывая имеющуюся дефектность данного органа.

В исследовании китайских коллег, в котором сравнивались пациенты с COVID-19, имеющие и не имеющие ожирение, было продемонстрировано, что пациенты с ожирением имеют более высокие уровни аминотрансфераз, глюкозы, ЛПНП, более низкое количество лимфоцитов и тяжелее переносят заболевание [10]. У пациентов с ожирением и НАЖБП по-

вышен синтез провоспалительных факторов в печени и висцеральном жире, в частности увеличены плазменные концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6), основного участника цитокинового шторма. Таким образом, НАЖБП можно рассматривать как фактор риска более тяжелого течения COVID-19 [10].

В процессе исследования аутопсийного материала пациентов, скончавшихся от коронавирусной пневмонии тяжелого течения, патоморфологами СЗГМУ им. И. И. Мечникова определялись выраженное жировое перерождение и полнокровие печени.

На рисунках 1 и 2 представлена гистологическая картина мускатной печени пациента 72 лет, скончавшегося от респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности на фоне тотальной вирусной пневмонии (КТ III–IV степени). Сопутствующими заболеваниями пациента являлись абдоминальное ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, цереброваскулярная болезнь, церебральный атеросклероз. На представленных снимках ткань печени однородная, светло-коричневая, полнокровная, с сохраненной архитектурой и очагами дискомплексации печеночных балок. Часть портальных трактов незначительно расширена за счет отека, местами со слабой лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом. В большей части гепатоцитов – крупнокапельная и мелкокапельная жировая дистрофия и баллонная дистрофия. Отмечается неравномерное полнокровие синусов.

На рисунках 3 и 4 представлена гистологическая картина печени пациента 34 лет, скончавшегося от острой дыхательной недостаточности, на фоне тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ4), вызванной SARS-CoV-2. Основным фоновым заболеванием пациента являлось морбидное ожирение (ИМТ выше 40 кг/м²).

При морфологическом исследовании ткань печени выглядит пестрой из-за чередования мелких очагов красного, темно-бордового и желтого цвета, вены печени не рас-

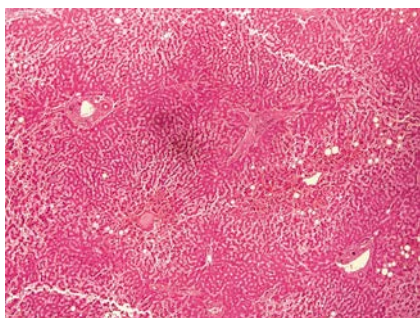


Рисунок 1. «Мускатная печень» пациента 70 лет, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19. Ув. 10х.

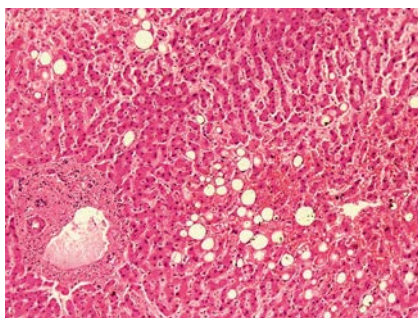


Рисунок 2. «Мускатная печень» пациента 70 лет, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19 с заметным полнокровием синусов, крупно- и мелкокапельной жировой дистрофией. Ув. 20х.

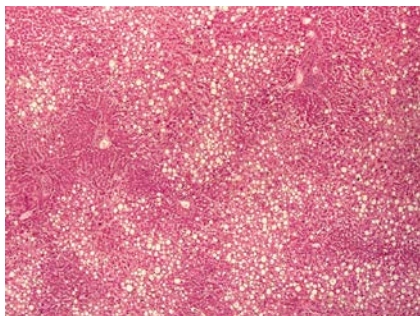


Рисунок 3. Стеатоз (мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) на фоне венозного полнокровия ткани печени пациента 32 лет с морбидным ожирением, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19. Ув. 10х.

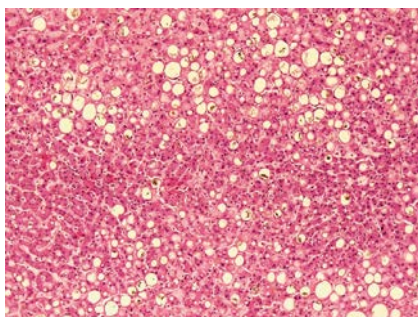


Рисунок 4. Жировая дистрофия печени с холестазом и кровоизлияниями в синусоидальных капиллярах пациента 32 лет с морбидным ожирением, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19. Ув. 20х.

ширены, полнокровны, желчные протоки расширены. Отмечается резкое нарушение архитектоники за счет выраженной крупно- и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов в сочетании с холестазом. Центральные вены и капилляризированные синусоиды полнокровны, отмечается расширение пространств Диссе.

По данным зарубежных патоморфологов, при анализе аутопсийного материала пациентов с COVID-19, как правило, обнаруживалась увеличенная в размерах печень с гладкой поверхностью, на разрезе – глинистого вида.

При гистологическом изучении выявлялись типичные для вирусного поражения печени признаки: увеличение количества митозов, апоптозные тельца, баллонизации гепатоцитов, увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и жировая дистрофия. В инфицированных гепатоцитах определялся выраженный отек митохондрий, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества гранул гликогена, при иммуногистохимическом исследовании – небольшое количество CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов [10, 23].

В проведенном нами исследовании было выявлено, что пациенты с COVID-19 и цитолитическим синдромом моложе и имеют более высокие уровни СРБ. При этом отличия по ИМТ и окружности талии от группы пациентов без цитолитического синдрома отсутствовали. Группы пациентов, страдающих и не страдающих ожирением, в частности его абдоминальной формой, не отличались между собой. Уровни АЛТ и АСТ имели отрицательную корреляционную связь с возрастом пациентов и наличием СД 2 типа. Таким образом, повышение трансаминаз у участников исследования не было ассоциировано с ожирением и чаще выявлялось у молодых пациентов без сахарного диабета. Данные факты явились неожиданными для нас, учитывая первоначальную гипотезу и результаты предшествующих исследований.

В исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем трансаминаз

и ферритином (острофазовый белок, являющийся маркером тяжелого течения COVID-19), более высокие плазменные концентрации АЛТ и АСТ отмечались у пациентов с низкими значениями SPO₂.

Таким образом, в исследовании нам не удалось установить связь между наличием ожирения и цитолитическим синдромом. Степень повышения трансаминаз зависела от тяжести течения COVID-19, маркерами которой являются уровень ферритина, СРБ и сатурация крови кислородом.

Не исключается, что предполагаемую связь между ожирением и повреждением печени не удалось выявить по причине малого размера выборки и ее особенностей. Так, в исследовании были включены пациенты, госпитализированные в стационар по поводу пневмонии средней степени тяжести, вызванной SARS-CoV-2. Большинство из этих пациентов имело ожирение и ассоциированные с ожирением заболевания, а также повышение трансаминаз. Включение в анализ пациентов, переносящих коронавирусную инфекцию легкого течения, а также пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением, возможно, повлияло бы на конечные результаты исследования.

В международной научной литературе данные о влиянии сопутствующих патологий на развитие цитолитического синдрома у пациентов с COVID-19 неоднозначны [14, 24]. L. Pan *et al.* из китайской провинции Хубэй не увидели четкой связи между тяжестью течения COVID-19 и повышением уровня трансаминаз. Несмотря на то что у пациентов из группы тяжелого течения COVID-19 уровни трансаминаз были выше, они не выходили за пределы референсных значений [24].

При этом большинство авторов все же указывают на более выраженное повышение уровня трансаминаз у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 [14, 25]. Пациенты в субклинической стадии заболевания не имели цитолитического синдрома в отличие от пациентов с выраженной клинической картиной, у которых диагноз ставился на более поздних стадиях [26].

Метаанализ 52 исследований, посвященных патологии гепатобилиарной системы при COVID-19, выявил четкую корреляцию между тяжестью течения инфекции и декомпенсацией функций печени. Распространенность цитолитического синдрома у пациентов с более тяжелым течением инфекции составила 38% (повышение АЛТ), 48% (повышение АСТ) против 30% (повышение АЛТ) и 21% (повышение АСТ) у пациентов с более легкой степенью тяжести. Различные гепатотоксические реакции определялись у каждого пятого пациента с COVID-19 [27].

Повышение активности трансаминаз является частой ситуацией у пациентов с COVID-19. Возможные причины повреждения печени и развития цитолитического синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией:

1. прямой повреждающий эффект вируса. Учитывая более высокую экспрессию рецепторов ACE 2 в холангиоцитах, печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2;
2. повреждение печени лекарственными препаратами. Повышение активности печеночных ферментов отмечается у пациентов, получавших терапию лопинавиром или ритонавиром [28]. Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол нередко вызывают лекарственные поражения печени. Антибактериальные препараты (макролиды, фторхинолоны) также относятся к потенциально гепатотоксическим препаратам. Стоит отметить, что при тяжелой бактериальной пневмонии пациенты нередко принимают большее количество жаропонижающих средств, однако подобный цитолитический синдром не развивается;
3. гипоксическое повреждение печени вследствие дыхательной недостаточности;
4. повреждение печени в рамках микрососудистого тромбоза, возникающего вследствие повышения прокоагулянтной активности плазмы;
5. повреждение печени в рамках генерализованной воспалительной реакции с повышением СРБ, провоспалительных цитокинов, цитокинового шторма;

6. лабораторная манифестация хронического заболевания печени (НАЖБП) на фоне воздействия вышеописанных факторов.

В настоящее время идет активный поиск фармакоагентов, которые могли бы оказать протективное действие на структурное и функциональное состояние печени, а также быть эффективными при поражениях печени у инфицированных новой коронавирусной инфекцией. Потенциально к таким лекарственным средствам можно отнести лекарственный препарат Ремаксол®.

В состав Ремаксола® входят янтарная кислота, метионин, инозин, никотинамид, N-метилглюкамин. Благодаря поликомпонентному составу Ремаксол® оказывает дезинтоксикационное, антиоксидантное, цитопротективное, энергокорригирующее действие, восстанавливает белково-синтетическую функцию печени [29]. В клинических исследованиях была доказана эффективность Ремаксола® при различных нарушениях функции печени вследствие ее острого или хронического повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты). Согласно инструкции препарат применяется внутривенно капельно в суточной дозе от 400 до 800 мл в течение 3–12 дней [30].

Полифункциональность Ремаксола® обеспечивается сбалансированным полиионным раствором, компоненты которого обладают взаимопотенцирующим влиянием. Ремаксол® можно считать препаратом выбора при повреждениях печени у пациентов с COVID-19, учитывая потенциальное воздействие сразу на несколько патогенетических механизмов развития данного патологического процесса.

Заключение

Ожирение является значимым фактором риска тяжелого течения и развития летального исхода при COVID-19. В проведенном нами исследовании избыточный вес имели 86%, ожирение –

более половины пациентов с коронавирусной пневмонией. Цитолитический синдром определялся у 71% пациентов. При этом достоверной связи между ИМТ, окружностью талии и выраженностью цитолитического синдрома выявлено не было.

Механизмы развития и факторы риска цитолитического синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также исходы данного патологического процесса остаются не до конца и не всегда понятными. Мнения о прогрессировании поражения печени COVID-19 до хронической патологии нередко носят противоречивый характер. В приведенном нами исследовании было выявлено, что повышение активности трансаминаз было ассоциировано с тяжестью течения COVID-19, что может служить как диагностическим, так и прогностическим инструментом.

Поражения печени при новой коронавирусной инфекции требуют дальнейшего исследования и анализа, так же, как и изучение эффективности и безопасности препаратов, обладающих гепатопротективным потенциалом.

Список литературы

1. URL: <https://www.who.int>. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г. (nCoV) от 30.01.2020. Обращение от 01.10.2020.
2. URL: <https://www.who.int>. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Вступительное слово генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. Обращение от 01.10.2020.
3. Начало эпидемии COVID-19. Багненко С. Ф., Беляков Н. А., Рассохин В. В. и др. СПб., Балтийский мед. образовательный центр, 2020. 360 с.
4. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/>. htm. Обращение от 01.09.2020.
5. URL: <https://minzdrav.gov.ru>. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Обращение от 01.10.2020.
6. Li W., Moore M. J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003. N 426 (6965). P. 450–454.
7. Boonacker E., Van Noorden C. J. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPP4. *Eur J Cell Biol*. 2003. N82 (2). P. 53–73.
8. Zheng K. I., Gao F., Wang X. B. et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020. N108. P. 54–64.

9. Jothamani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020. N S0168–8278 (20). P. 30377–9.
10. Jinyang G., Bing H., Jian W. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020. N158. P. 1518–1519.
11. Сайганов С. А., Мазуров В. И., Бакулин И. Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2020. № 2 (12). С. 27–48.
12. URL: <https://www.who/global-guidelines/obesity>. Обращение от 01.09.2020.
13. Дедов И. И. Морбидное ожирение. Москва., МИА, 2014. 608 с.
14. Zhang C., Shi L., Wang F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. N5 (5). P. 428–430.
15. Alsaad K. O., Hajeer A. H., Al Balwi M. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*. 2018. N72. P. 516–524.
16. Zhao S., Lin Q., Ran J. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020. N92. P. 214–217.
17. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004. N203 (2). P. 631–637.
18. Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Профилактическая медицина. 2020. № 32 (23). С. 120–152.
19. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. 2020. N1. P. 101–10.
20. Zhou C. Evaluating new evidence in the early dynamics of the novel coronavirus COVID-19 outbreak in Wuhan, China with real time domestic traffic and potential asymptomatic transmissions. *medRxiv*. 2020. N32. P. 13–22.
21. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. N2. P. 901–910.
22. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010. N363. P. 1341–1350.
23. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*. 2020. N3. P. 41–52.
24. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei. *Am J Gastroenterol*. 2020. N115 (5). P. 766–773.
25. Gurala D., Moussawi H., Philipose J. et al. Acute Liver Failure in a COVID-19 Patient Without any Preexisting Liver Disease. *Cureus*. 2020. N12 (8). P. 10045.
26. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020. N20 (4). P. 425–434.
27. Mohammad Z. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020.
28. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv*. 2020.
29. Мазина Н. А., Мазин П. В., Суханов Д. С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. Антибиотики и химиотерапия. 2015. № 60. С. 3–9.
30. URL: <https://www.rlsnet.ru>. Официальная инструкция к препарату Ремаксол®. Обращение от 01.10.2020.

Для цитирования: Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Винчук С. А., Декканова В. Д., Прокофьева Н. А. Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID 19. Медицинский алфавит. 2020; (30): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-5-10>.

For citation: Bakulin I. G., Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Vinchuk S. A., Dekkanova V. D., Prokofiev N. A. Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID 19. Medical alphabet. 2020; (30): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-5-10>.

