

Поражение печени при COVID-19

Л. А. Фомина, П. С. Мельникова, Д. С. Горматюк

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

COVID-19 является системным заболеванием с нарушением функции иммунной системы и поражением внутренних органов, в том числе печени.

Целью исследования было выяснение влияния вируса SARS-CoV-2 на состояние печени, уточнение характера и длительности ее поражения, возможности восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции. В исследовании участвовало 112 больных, госпитализированных в инфекционный госпиталь с положительным тестом на COVID-19, которым проводились клиническое обследование, клинический и биохимический анализы крови, компьютерная томография грудной клетки, пульсоксиметрия, ультразвуковое исследование брюшной полости. Все пациенты были разделены на две группы с учетом наличия или отсутствия цитолитического синдрома. Установлено, что патология печени выявлялась практически у половины (48,2%) обследованных лиц. Этим изменениям сопутствовали статистически значимые более низкие уровни содержания кислорода в крови и больший объем поражения легочной ткани, а также с более высокой частотой у этих больных отмечались нарушения тромбоцитарного роста кроветворения. Через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, протекающей с поражением печени, у трети больных сохранялся синдром цитолиза. Применение адеметионина в дозе 800–1600 мг в сутки приводило к полному устранению клинических симптомов, улучшению общего самочувствия, нормализации состояния печени.

Заключение. Поражение печени при коронавирусной инфекции встречалось часто и носило в основном гепатоцеллюлярный характер, сопровождалось выраженной гипоксией, увеличением объема поражения легочной ткани и изменениями тромбоцитарного роста кроветворения. Больным с перенесенной коронавирусной инфекцией необходимо проводить обязательную диспансеризацию для уточнения наличия патологии печени, ее выраженности и главное – коррекции выявленных нарушений применением адеметионина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, поражение печени, цитолитический синдром, гипоксия, адеметионин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver pathology in COVID-19

L. A. Fomina, P. S. Melnikova, D. S. Gormatyuk

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

COVID-19 is a systemic disease with dysfunction of the immune system and damage to internal organs, including the liver.

The purpose of the study is to find out the impact of the SARS-CoV-2 virus on the liver, the possibility of its recovery after a coronavirus infection. We examined 112 patients with a positive test for COVID-19. A clinical examination, clinical and biochemical blood tests, computed tomography of the chest, pulse oximetry, ultrasound examination of the abdomen were performed. All patients were divided into two groups based on the presence or the absence of cytolytic syndrome. It was found that liver pathology was detected in 48.2% of patients. These changes were accompanied by statistically significant lower levels of oxygen in the blood and a greater amount of damage to the lung tissue, disorders of the platelet germ of hematopoiesis. Three months after a coronavirus infection with liver damage, a third of patients had cytotoxic syndrome. The use of ademetionine at a dose of 800–1600 mg per day led to the elimination of clinical symptoms, normalization of the liver.

Conclusion. Liver damage during coronavirus infection was common and had a hepatocellular nature, accompanied by hypoxia, increased lung tissue damage and changes in platelet count. Patients need to be examined to identify the presence of liver pathology, treatment of disorders using ademetionine.

KEY WORDS: coronavirus infection, liver damage, cytotoxic syndrome, hypoxia, ademetionine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Несмотря на короткий период существования SARS-CoV-2, активное его изучение позволило уточнить факторы риска, патогенетические и клинические особенности течения данной вирусной патологии, разработать диагностические и лечебные алгоритмы ведения пациентов, переносящих данную инфекцию. В настоящее время COVID-19 представляется системным заболеванием с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также других органов, в том числе печени [1].

Выделяют несколько механизмов патологического воздействия при развитии поражений печени: прямая цитотоксичность в результате репликации вируса в гепатоцитах; активация иммунной системы и системное воспаление с возможным развитием цитокинового шторма и полиорганной недостаточности; гипоксия, способствующая

усилению воспалительных процессов и полиорганной кислородной недостаточности; лекарственное повреждение печени в рамках прямой гепатотоксичности лекарственных препаратов; активация ранее существовавших заболеваний печени [2]. У каждого больного отмечается сочетание нескольких патогенетических механизмов повреждения печени.

Анализ данных литературы показал, что нарушение функции печени нередко развивалось у больных COVID-19. Повышенные уровни трансаминаз были зарегистрированы, по разным источникам, у 16–53% пациентов [3].

По данным исследования G. Cholankeril с соавт. (2020), в котором участвовало 116 больных с COVID-19, частота повреждения печени у пациентов с тяжелой формой болезни была значительно выше, чем при легкой степени тяжести заболевания. Однако фатальная пече-

ночная недостаточность не выявлялась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [4].

В другой работе также продемонстрировано, что поражение печени часто выявлялось у больных с COVID-19 и было четко связано с тяжестью течения коронавирусной инфекции, при этом морфологической особенностью являлось преобладание некротических процессов на фоне инфицирования вирусами гепатоцитов [5].

Но некоторые исследователи относят нарушения функции печени при COVID-19 к легким и рассматривают их как сопутствующее повреждение, не влияющее на выраженность поражения легких, полагая, что тяжелая патология печени появляется только при предшествующих заболеваниях печени [6].

Так, в наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени отмечались более высокий риск прогрессирования заболевания печени, повышенная вероятность нарушения ее функции, увеличение времени выделения вируса по сравнению с исходно здоровыми пациентами с COVID-19, у которых практически не отмечалось поражение печени [7].

Эти несколько противоречивые данные явились основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: выяснить влияние вируса *SARS-CoV-2* на состояние печени, уточнить характер этого влияния, оценить длительность поражения печени и возможность ее восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 112 больных (65 женщин и 47 мужчин, средний возраст – $59,8 \pm 19,5$ года), госпитализированных в инфекционный госпиталь (городская клиническая больница № 6 г. Твери) в октябре 2021 года.

Критерием не включения в исследование явилось наличие у больного патологии печени любой этиологии до развития коронавирусной инфекции (данные анамнеза и амбулаторных карт пациентов, отсутствие в крови HBsAg и a-HCV) и выявленных при ультразвуковом исследовании (УЗИ) очаговых изменений в печени.

Все пациенты были госпитализированы с положительным тестом на *SARS-CoV-2* и проходили комплексное обследование, включающее клиническое обследование, клинический и биохимический анализы крови, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, пульсоксиметрию, УЗИ брюшной полости.

После проведения биохимического исследования крови все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы с учетом наличия или отсутствия цитолитического синдрома. Первую группу составили 58 больных, имеющих нормальные показатели трансаминаз (22 мужчины и 36 женщин, средний возраст – $62,5 \pm 13,7$ года), во вторую группу вошло 54 человека с повышенными значениями трансаминаз (25 мужчин и 29 женщин, средний возраст – $56,6 \pm 17,4$ года).

Разделение пациентов по результатам уровня трансаминаз было выбрано случайно. Синдром цитоли-

за отражает неспецифическую реакцию гепатоцитов на действие повреждающих факторов и проявляется на клеточном уровне их повреждением и гибелью, четко коррелируя с выраженностью некротических процессов в печени [8, 9].

Проводилась статистическая обработка полученных данных с использованием пакета программ Statistica 6.1 для Windows, значимость полученных данных оценивалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Учитывая, что проводилось сплошное обследование, включающее всех госпитализированных больных без предыдущей патологии печени, и исходя из результатов разделения больных на две группы, можно отметить, что синдром цитолиза отмечался практически у половины (48,2 %) обследованных лиц, находящихся на лечении в инфекционном госпитале.

Хорошо известно, что повышение индекса массы тела (ИМТ) увеличивает риск развития патологии печени [9, 10]. Изучение этого показателя выявило отсутствие статистической разницы его уровня в группах. В первой группе больных среднее значение ИМТ составило $29,3 \pm 7,4$ кг/м², у больных с синдромом цитолиза (вторая группа) – $30,1 \pm 6,8$ кг/м² ($p > 0,1$).

Проводя анализ клинических симптомов у обследованных больных, установлено, что наличие синдрома цитолиза не вызывало утяжеления их состояния при госпитализации. Об этом свидетельствовали статистически не различающиеся ($p > 0,1$) по группам данные о длительности и выраженности лихорадки, наличии одышки и тахикардии, уровне артериального давления при госпитализации. Однако у 12 % больных второй группы отмечались тянущие боли в правом подреберье, которые появились в течение 3–5 дней до направления в стационар. Больных первой группы жалобы на боли в правом подреберье не беспокоили.

Уточнение данных анамнеза по перенесенным заболеваниям выявило, что частота ассоциации коронавирусной инфекции с такими хроническими неинфекционными патологиями, как артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, существенно не различалась в группах.

По результатам пульсоксиметрии установлено (табл. 1), что у пациентов первой группы нормальные значения содержания кислорода в крови выявлялись в 48 % случаев, тогда как у лиц второй группы при поражении печени только в 32 % случаев ($p < 0,05$).

В результате анализа результатов КТ грудной клетки установлено (табл. 2), что в группе с нормальными уровнями трансаминаз существенно ($p < 0,05$) меньше количество больных с более выраженным поражением легочной ткани (более 50 и 76 %) по сравнению с группой пациентов, имеющих синдром цитолиза. Эти данные свидетельствуют о более тяжелом течении коронавирусной инфекции при поражении печени.

Изучение показателей клинического анализа крови в двух обследованных группах позволило установить, что уровень тромбоцитов в пределах референсных зна-

чений отмечался у 78 % больных первой группы и 52 % лиц второй ($p < 0,05$), тромбоцитопения выявлялась у 11 и 22 % пациентов, тромбоцитоз – у 11 и 26 % соответственно групп ($p < 0,05$) (рис. 1). Статистически значимых различий, по данным эритроцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения, в группах не обнаружено.

Цитолитический синдром у больных второй группы имел различную степень выраженности (рис. 2). Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлТ) отмечалось у 46 (85,2 %) обследованных лиц. При этом увеличение до двух верхних значений нормы (ВЗН) определялось у 18 (33,3 %), а более двух ВЗН – у 28 (51,9 %) больных. Увеличение аспартатаминотрансферазы (АсТ) выявлялось у 34 (63,0 %) лиц, до уровня двух ВЗН – у 15 (27,8 %), выше – у 19 (35,2 %) пациентов.

Превалирование увеличения АлТ подтверждали значения коэффициента де Ритиса. В 36 (66,7 %) случаев этот показатель был снижен, повышение отмечалось у 8 (14,8 %) больных. Изучение других печеночных синдромов (холестатический, желтушный) не выявило высокой частоты присутствия у госпитализированных больных с COVID-19. Изложенное свидетельствует о преимущественно гепатоцеллюлярном характере повреждения печени. Это, вероятно, связано с различной экспрессией рецептора АПФ2 в холянгиоцитах и гепатоцитах [7], а также подтверждает более быстрое развитие некроза гепатоцитов при действии провоцирующих факторов поражения печени.

Длительность госпитализации при отсутствии поражения печени составила $10,6 \pm 3,6$ дня, при синдроме цитолиза – $14,9 \pm 5,9$ дня ($p < 0,05$).

Последующее наблюдение за пациентами второй группы ($n = 54$) через 3 месяца после выписки из стационара показало, что у 39 (72,2 %) из них отмечались астенический синдром (слабость, снижение работоспособности, усталость) и энцефалопатия (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная лабильность, нарушение сна).

Изучение биохимического анализа крови у этих пациентов выявило

Таблица 1
Показатели сатурации в двух группах больных с COVID-19 (%)

Насыщение крови кислородом	Первая группа, $n = 58$	Вторая группа, $n = 54$
95 % и более	28 (48,3%)	17 (31,5%)*
90–94%	26 (44,8%)	31 (57,4%)*
Менее 90 %	4 (6,9%)	6 (11,1%)

Примечание: * – статистическая значимость между группами ($p < 0,05$).

Таблица 2
Данные компьютерной томографии грудной клетки в двух группах больных с COVID-19 (%)

Компьютерная томография грудной клетки	Первая группа, $n = 58$	Вторая группа, $n = 54$
Процент поражения легких	до 25%	21 (36,2%)
	25–50%	29 (55,2%)
	50–75%	5 (8,6%)
	Более 76 %	–
		3 (5,6%)*

Примечание: * – статистическая значимость между группами ($p < 0,05$).

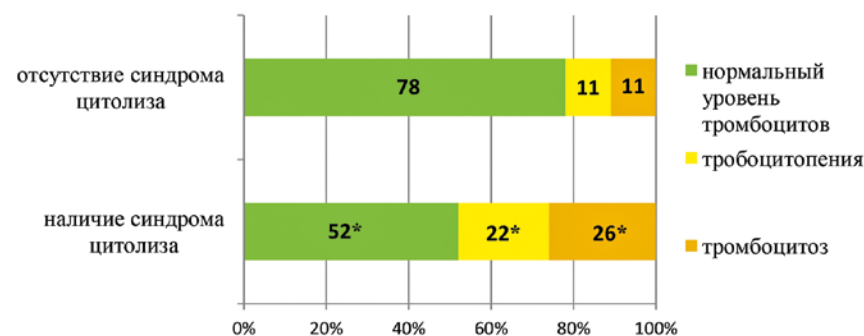


Рисунок 1. Тромбоциты в клиническом анализе крови в группах (%).

Примечание: * – статистическая значимость между группами.

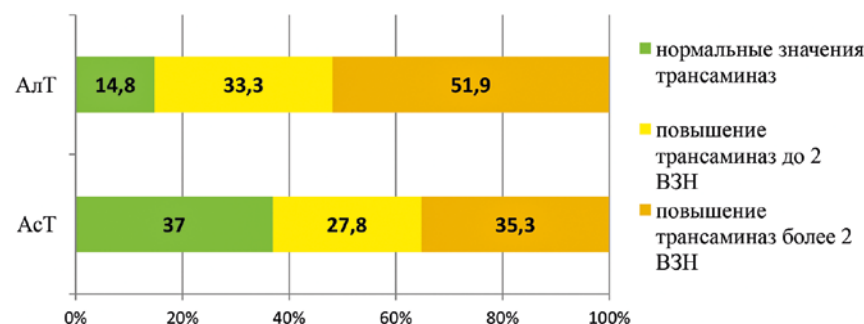


Рисунок 2. Значения трансаминаз во время COVID-19 (%).

(рис. 3), что у 24 (44,4 %) из них сохранялся синдром цитолиза различной степени выраженности: у всех отмечалось повышение АлТ, у 16 (29,6 %) – АсТ. При этом увеличение более двух ВЗН выявлялось у 9 (16,7 %) обследованных лиц. Тринадцать пациентов имели синдром холестаза (увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы [ГГТП] до двух ВЗН), у троих больных выявлялся незначительный желтушный синдром (общий билирубин был повышен до 26,3 ммоль/л).

Всем пациентам с синдромом цитолиза был назначен адеметионин (Гептор, «Верофарм», Россия) в дозе 800–1600 мг в сутки, в зависимости от веса пациента, в течение 30 дней. Этот выбор был основан на предписаниях клинических рекомендаций по ведению пациентов с патологией печени [11]. Адеметионин (Гептор) способствует стабилизации клеточных мембран и регенерации клеток печени, улучшает энергообеспечение клеток за счет повышения синтеза АТФ, обладает антиоксидантным и антидепрессивным эффектами.

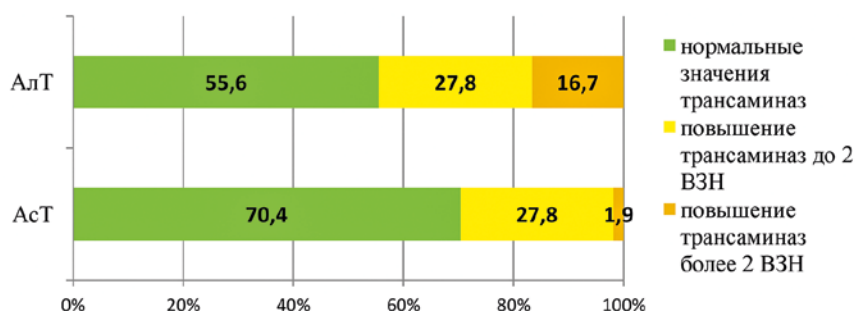


Рисунок 3. Значения трансаминаз через 3 месяца после COVID-19 (%).

После курса терапии все больные отмечали устранение клинических симптомов и улучшение общего самочувствия (исчезли слабость, усталость, эмоциональная лабильность, улучшились память и сон, восстановилась трудоспособность). Контроль печеночных проб показал исчезновение холестатического и желтушного синдромов (нормализация ЩФ, ГГТП, билирубина), в большинстве случаев (21 пациент) – нормализацию АлТ, АсТ. И только у 3 больных при отсутствии клинических симптомов отмечалось небольшое повышение АлТ, эти больные получали адеметионин (Гептор) еще в течение 3 недель с последующим восстановлением всех биохимических показателей крови. Следует отметить, что адеметионин (Гептор) хорошо переносился, каких-либо нежелательных явлений при его приеме зафиксировано не было.

Выводы

1. Поражение печени при коронавирусной инфекции встречалось часто и имело в основном гепатоцеллюлярный характер. Преимущественно выявлялось повышение АлТ, при этом ее увеличение в два раза и выше от верхнего уровня референсных значений отмечалось более чем у половины обследованных.
2. Цитолитический синдром протекал на фоне существенного снижения содержания кислорода в крови, увеличения объема поражения легочной ткани и изменения тромбоцитарного ростка кроветворения.
3. Больным с перенесенной коронавирусной инфекцией необходимо проводить обязательную диспансеризацию для уточнения наличия патологии печени, ее выраженности и главное – коррекции выявленных изменений. Достаточный терапевтический эффект показал адеметионин (Гептор) в виде устранения клинических симптомов и нормализации биохимических маркеров патологии печени.

Список литературы / References

1. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. Covid-19 и поражение печени. Архив внутренней медицины. 2020; 10 (3): 188–197. DOI: 10.20514/2226–6704–2020–10–3–188–197.
Ilchenko L. Yu., Nikitin I. G., Fedorov I. G. Covid-19 and liver damage. Archive of Internal Medicine. 2020; 10 (3): 188–197. DOI: 10.20514/2226–6704–2020–10–3–188–197.
2. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю. и соавт. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (15): 18–23. DOI: 10.33978/2307–3586–2020–16–15–18–23.
Sandler Yu. G., Vinnitskaya E. V., Khaimenova T. Yu. et al. Clinical aspects of liver damage in COVID-19. Effective Pharmacotherapy. 2020; 16 (15): 18–23. DOI: 10.33978/2307–3586–2020–16–15–18–23.

3. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г. и соавт. Механизмы поражения печени при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020; (19): 39–46. doi.org/10.33667/2078–5631–2020–19–39–46
Pinchuk T. V., Orlova N. V., Suranova T. G. et al. Mechanisms of liver damage in COVID-3
4. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California. Cholanteril G., Podboy A., Aivaliotis V. I. et al. Gastroenterology. 2020; (10): 1053–1055. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
5. 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. J. Hepatol. 2020; 73 (4): 807–816. DOI: 1–1016/j.jhep.2020.05.002.
6. Boettler T., Newsome P. N., Mondelli M. U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. J. HEP Reports. 2020; (10): 100–113. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
7. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID 19): What do we know till now? Arab J. Gastroenterol. 2020; (21): 3–8. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.03.002
8. Саамакина О.Ф., Ливзан М.А. Цитолитический синдром в клинической практике. Доказательная гастроэнтерология. 2014; 3 (1): 43–47.
Salamakhina O. F., Livzan M. A. Cytolytic syndrome in clinical practice. Evidence-Based Gastroenterology. 2014; 3 (1): 43–47.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third edition. Experimental and clinical gastroenterology. 2021; 185 (1): 4–52. doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
10. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015; 12 (2): 35–39. DOI: 10.14341/omef201523539.
Komshilova K. A., Troshina E. A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. Obesity and metabolism. 2015; 12 (2): 35–39. DOI: 10.14341/omef201523539.
11. Гриневиц В.В., Кравчук Ю.А., Педь В.Н. и соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (7): 4–51. doi.org/10/31146/1682–8658-tcg-179–7–4–51
Grinevich V. V., Kravtsuk Yu. A., Ped V. N. et al. Management of patients with diseases of the digestive system during the COVID-19 pandemic. Clinical recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020; (7): 4–51. doi.org/10/31146/1682–8658-tcg-179–7–4–51

Статья поступила / Received 03.08.2022
Получена после рецензирования / Revised 12.08.2022
Принята в печать / Accepted 12.08.2022

Сведения об авторах

Фомина Людмила Артуровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. E-mail: ludmifom@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0461-2691

Мельникова Полина Сергеевна, студент VI курса лечебного факультета
Горматюк Дарья Сергеевна, студент VI курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки: Фомина Людмила Артуровна. E-mail: ludmifom@mail.ru

About authors

Fomina Ludmila A., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. E-mail: ludmifom@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0461-2691

Melnikova Polina S., 6th year student of Faculty of Medicine
Gormatyuk Daria S., 6th year student of Faculty of Medicine

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Fomina Ludmila A. E-mail: ludmifom@mail.ru

Для цитирования: Фомина Л.А., Мельникова П.С., Горматюк Д.С. Поражение печени при COVID-19. Медицинский алфавит. 2022; (18): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-25-28>.

For citation: Fomina L. A., Melnikova P. S., Gormatyuk D. S. Liver pathology in COVID-19. Medical alphabet. 2022; (18): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-25-28>.

