

## **ВЫЯВЛЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

**Журкин К.И.<sup>1</sup>, Журкин И.Г.<sup>2</sup>, Губанова Г.В.<sup>1</sup>, Шеметова Г.Н.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zhurckin.md@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 64 Федеральной службы исполнения наказаний», Саратов

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется системным поражением различных органов (верхние дыхательные пути, легкие, желудочно-кишечный тракт), поскольку вирус проникает в организм человека через рецепторы АПФ 2 типа, которые экспрессируются в различных органах и тканях. Целью настоящего исследования стало выявление поражения печени и оценка выраженности цитолитического синдрома среди пациентов первичного звена здравоохранения с подтвержденным диагнозом COVID-19. По данным медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04), у 32 пациентов - сотрудников уголовно-исполнительной системы с подтвержденным диагнозом COVID-19 - были проанализированы результаты биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции). Этиологическая верификация диагноза осуществлялась на основе положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Исследование выполнено на базе ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 64 Федеральной службы исполнения наказаний». В исследовании принимали участие только сотрудники с лёгкой и средней степенью тяжести инфекции без выявленных ранее нарушений функций печени. В результате исследования было установлено небольшое повышение уровня трансаминаз и тенденции к повышению показателей общего билирубина за счет фракции прямого билирубина. У пациентов-реконвалесцентов не отмечено значимых различий по сравнению с показателями до инфекции COVID-19. Полученные данные позволяют выявить поражение печени при COVID-19, оценить цитолитический синдром как лёгкий и преходящий.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, поражения печени, цитолитический синдром, амбулаторный пациент.

## **DETECTION OF LIVER DAMAGE AND ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF CYTOLYTIC SYNDROME IN OUTPATIENT PATIENTS WITH COVID-19**

**Zhurkin K.I.<sup>1</sup>, Zhurkin I.G.<sup>2</sup>, Gubanova G.V.<sup>1</sup>, Shemetova G.N.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia», Saratov, e-mail: zhurckin.md@yandex.ru

<sup>2</sup>FKUZ «Medical and sanitary unit №64 of the Federal Penitentiary Service», Saratov

The clinical picture of the new COVID-19 coronavirus infection is characterized by a systemic lesion of various organs (upper respiratory tract, lungs, gastrointestinal tract), since the virus enters the human body through type 2 ACE receptors, which are expressed in various organs and tissues. The aim of this study was to identify liver damage and assess the severity of cytolytic syndrome among primary care patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. According to the medical records of an outpatient (form №025/y-04), the results of a biochemical blood test (ALT, AST, bilirubin and its fractions) were analyzed in 32 patients-employees of the penal system with a confirmed diagnosis of COVID-19. Etiological verification of the diagnosis was carried out on the basis of a positive laboratory test for the presence of SARS-CoV-2 RNA using nucleic acid amplification methods. The study was carried out on the basis of the FKUZ «Medical and sanitary unit №64 of the Federal Penitentiary Service». The study involved only employees with mild to moderate severity of infection without previously identified liver dysfunctions. The study found a slight increase in transaminase levels and a tendency to increase total bilirubin levels due to the direct bilirubin fraction. There were no significant differences in patients with convalescents compared to those before COVID-19 infection. The data obtained allow us to identify liver damage in COVID-19 and evaluate the cytolytic syndrome as mild and transient.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, liver damage, cytolytic syndrome, outpatient patient.

На сегодняшний день известно, что при COVID-19, наряду с органами дыхания, возможно поражение и других органов и систем. В ряде исследований наблюдали нарушение

функции печени, причем чаще всего фиксировали изолированное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), как правило, не превышающее 1,5-2 нормы от верхней границы нормы [1-3]. При тяжёлом течении COVID-19 увеличение АЛТ достигало 2-5 норм и выше [4]. По разным данным, у 14-76,3% пациентов были зафиксированы изменения АЛТ и АСТ. Было отмечено незначительное увеличение содержания общего билирубина, а также описаны редкие случаи острого вирусного гепатита, вызванного SARS-CoV-2 [1].

Проведенными исследованиями поражений печени при COVID-19, выполненными в Китае и США (Калифорния), была установлена прямая зависимость нарушений функции печени от тяжести инфекции [1; 5]. Большинство случаев нарушения функции печени считалось легким и преходящим и рассматривалось как сопутствующее повреждение, однако при тяжелой форме COVID-19 развитие дисфункции печени ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. В то же время даже при критических состояниях и летальных исходах не развивалась фатальная печеночная недостаточность [6; 7].

Аналогичные данные получены и в других исследованиях, при этом отмечено превалирование повышения показателей трансаминаз в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [4; 6; 7].

Вопрос точного механизма повреждения печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19 до сих пор не закрыт.

Известно, что повреждение печени может быть вызвано напрямую вирусной инфекцией гепатоцитов, поскольку SARS-CoV-2 обнаружен у пациентов с COVID-19 в ткани данного органа. Выявлено также инфицирование вирусом гепатоцитов и холангиоцитов, что объясняется наличием в них рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку. Данная теория была подтверждена определением специфического белка, с помощью которого вирус может индуцировать апоптоз клеток в различных органах, в том числе и в печени [8].

В различных исследованиях доказано, что клетки желчных протоков высоко восприимчивы к инфекции COVID-19 и поддерживают устойчивую репликацию вируса. Не исключено, что повреждение печени при данной инфекции, прежде всего, определяется поражением холангиоцитов.

Повреждение печени также может происходить при повышении экспрессии рецептора АПФ2 в ткани печени, если в качестве компенсации происходит пролиферация гепатоцитов, происходящих из эпителиальных клеток желчных протоков [1; 8; 9].

С другой стороны, в связи с тем что в лабораторной картине превалирует повышение трансаминаз, а не холестатических ферментов, существует предположение, что SARS-CoV-2

поражает клетки печени без помощи рецептора АПФ2. В данном случае, при отсутствии вирусных антигенов в печени, системная воспалительная реакция может быть основной причиной полиорганной дисфункции [8].

Повреждение печени при COVID-19 может быть опосредовано и другими, не связанными с воздействием вируса непосредственно на орган, факторами, важнейшим из которых является лекарственная токсичность. Многие жаропонижающие средства, которыми пользуются пациенты при появлении симптомов COVID-19, содержат гепатотоксичный парацетамол. Различные противовирусные препараты также оказывают на печень повреждающее действие.

Гипоксия, нередко сопровождающая течение COVID-19, также может стать причиной повреждения печени, поскольку для данного органа характерно высокое кровоснабжение.

Играют роль в данном вопросе и предшествующие COVID-19 хронические заболевания печени, такие как хронические вирусные гепатиты, алкогольная и неалкогольная болезни печени, аутоиммунные гепатиты, циррозы. Данные заболевания широко распространены среди населения всего мира. COVID-19 может приводить к рецидиву данных заболеваний, а также ускорять их развитие и усугублять течение. Доказано, что пациенты с предшествующими инфекционными заболеваниями печени имеют худший прогноз по сравнению с пациентами без выявленных поражений гепатобилиарной системы [8-10].

В целом мнение современных исследователей заключается в том, что главное место в патогенезе гепатоцеллюлярного повреждения занимает совокупность факторов, причем прямое вирусное воздействие на печень не играет ключевой роли. Использование большого количества лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции, гипоксические нарушения, системные воспалительные реакции, обострение хронических заболеваний печени являются ведущими факторами поражения печени [8-10].

Стоит отметить отсутствие проведенных в России исследований повреждений печени при инфекции COVID-19 у составляющих большинство амбулаторных пациентов, что обуславливает актуальность данной работы.

Целью настоящего исследования явилось выявление поражений печени при COVID-19 и оценка выраженности цитолитического синдрома среди пациентов первичного звена здравоохранения.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование, в ходе которого были изучены данные медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04) у 32 пациентов - сотрудников уголовно-исполнительной системы (УИС), обратившихся в Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 64 Федеральной службы исполнения наказаний» (ФКУЗ «МСЧ-64 ФСИН России») в

связи с COVID-19 в период с апреля 2020 года по январь 2021 года. У данных пациентов были проанализированы результаты биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции). Пациенты обращались за помощью в дебюте симптомов инфекции. В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкой и средней степеней тяжести. Данный диагноз был верифицирован путем лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Все пациенты получали лечение амбулаторно в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

На первом этапе исследования нами были проанализированы результаты биохимического исследования крови, полученные при последней плановой диспансеризации и во время обращения по поводу изучаемого заболевания. В данной выборке мужчины составляли 62,7%, женщины 37,3%, средний возраст больных –  $42,3 \pm 1,2$  года. Критерий включения: сотрудники УИС, получающие помощь в амбулаторных условиях по поводу COVID-19. Критерии исключения: госпитализированные в стационар сотрудники УИС с COVID-19, сотрудники УИС с установленными ранее нарушениями функции печени.

На втором этапе были изучены результаты биохимического исследования крови шести пациентов - реконвалесцентов COVID-19, проходивших повторное обследование в период до полугода после выписки с амбулаторного лечения. В данной выборке мужчины составляли 33,2%, женщины 66,8%, средний возраст больных –  $40,1 \pm 0,4$  лет. Критерий включения: сотрудники УИС, получающие помощь в амбулаторных условиях по поводу COVID-19 и прошедшие обследование повторно после перенесённой коронавирусной инфекции в сроки до полугода. Критерии исключения: госпитализированные в стационар сотрудники УИС с COVID-19, сотрудники УИС с установленными ранее нарушениями функции печени.

Лабораторные исследования выполнены в лаборатории ФКУЗ «МСЧ-64 ФСИН России». Нормой считали показатели АСТ у мужчин до 46,0 МЕ/л, у женщин до 34,0 МЕ/л, АЛТ у мужчин до 37,0 МЕ/л, у женщин до 31,0 МЕ/л, общего билирубина до 17,0 мкмоль/л, конъюгированного до 5,1 мкмоль/л, не конъюгированного до 12,0 мкмоль/л.

Полученные результаты были обработаны с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Для каждой совокупности приведены медиана, верхний и нижний квартили. Поскольку большинство полученных результатов не соответствовало закону нормального распределения, для сравнения показателей пациентов до коронавирусной инфекции, во время неё и в период выздоровления использовали Т-критерий Уилкоксона – непараметрический критерий для связанных выборок. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате проведённого исследования установлено, что среди пациентов (32 человека), получавших лечение амбулаторно, у 15 человек (47,1%) зафиксировано повышение АЛТ, у 14 человек (44,2%) – повышение АСТ. В среднем показатели АЛТ превышают значение верхней границы нормы в 1,7 раза, АСТ – в 1,1 раза. Значения АЛТ и АСТ у этих пациентов до болезни в среднем составляли 13,8 и 25,1 МЕ/л соответственно, во время болезни – 44,3 и 38,1 МЕ/л соответственно.

Повышения показателей билирубина и его фракций во время заболевания не обнаружено. До болезни значения общего, конъюгированного и не конъюгированного билирубина в среднем составляли соответственно 11,23, 1,85, 10,17 мкмоль/л, во время – 11,46, 2,13, 10,15 мкмоль/л.

Среди пациентов-реконвалесцентов COVID-19 (6 человек) повышения уровня трансаминаз не обнаружено. Значения АЛТ и АСТ у этих пациентов в среднем составляли 21,4 и 31,3 МЕ/л соответственно. В этой же группе пациентов не зафиксировано изменения показателей билирубина и его фракций. Средние уровни общего, конъюгированного и не конъюгированного билирубина составили 11,43, 1,93, 9,50 мкмоль/л соответственно.

В ходе проведённого статистического анализа полученных данных было установлено, что во время болезни отмечалось статистически значимое повышение показателей АЛТ и АСТ по сравнению с аналогичными показателями, полученными во время последней плановой диспансеризации. В то же время достоверных различий между показателями АЛТ и АСТ до перенесённой инфекции и после нее зафиксировано не было (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей трансаминаз у пациентов с COVID-19, получающих лечение амбулаторно

Уровень трансаминаз	АЛТ <sub>1</sub>	АЛТ <sub>2</sub>	АСТ <sub>1</sub>	АСТ <sub>2</sub>
	44,02 (23,50;56,00)	21,33 (17,00;24,00)	37,45 (27,00; 49,00)	33,00 (26,00;35,00)
<b>АЛТ<sub>0</sub></b> 13,69 (8,50; 20,00)	p=0,000007	p=0,34		
<b>АЛТ<sub>1</sub></b>		p=0,12		
<b>АСТ<sub>0</sub></b> 27,00 (19,00;28,30)			p=0,000074	p=0,12
<b>АСТ<sub>1</sub></b>				p=0,09

Примечание. АЛТ<sub>0,1,2</sub>, АСТ<sub>0,1,2</sub> – показатели трансаминаз у пациентов соответственно до, во время и после перенесённой коронавирусной инфекции.

Статистически значимых изменений уровня общего билирубина во время болезни по сравнению с его уровнем во время последней плановой диспансеризации не обнаружено. Не демонстрирует различий показатель общего билирубина по сравнению с другими изучаемыми периодами. Однако имеется тенденция к повышению уровня общего билирубина во время болезни (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей общего билирубина у пациентов с COVID-19, получающих амбулаторное лечение

<b>Билирубин</b>	<b>Общий<sub>1</sub></b>	<b>Общий<sub>2</sub></b> 11,00 (9,50;13,30)
<b>Общий<sub>0</sub></b> 10,00 (9,30;14,50)	p=0,90	p=0,06
<b>Общий<sub>1</sub></b> 11,10 (10,90;11,40)		p=0,13

Примечание. Общий<sub>0,1,2</sub> – показатели общего билирубина у пациентов соответственно до, во время и после перенесённой коронавирусной инфекции.

В изучаемые периоды не обнаружено достоверных различий уровня билирубина по его фракциям, однако имеется тенденция к повышению уровня конъюгированного билирубина (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей фракций прямого и непрямого билирубина у пациентов с COVID-19, получающих амбулаторное лечение

<b>Билирубин</b>	<b>Прямой<sub>1</sub></b>	<b>Прямой<sub>2</sub></b> 1,35 (1,30;3,10)	<b>Непрямой<sub>1</sub></b>	<b>Непрямой<sub>2</sub></b> 9,50 (9,00;10,00)
<b>Прямой<sub>0</sub></b> 1,85 (1,20;2,20)	p=0,16	p=0,05		
<b>Прямой<sub>1</sub></b> 2,20 (1,20;3,00)		p=0,05		
<b>Непрямой<sub>0</sub></b> 11,30 (8,00;12,00)			p=0,47	p=0,17
<b>Непрямой<sub>1</sub></b>				p=0,17

9,80 (9,70;10,20)			
----------------------	--	--	--

Примечание. Прямой<sub>0,1,2</sub>, Непрямой<sub>0,1,2</sub> – показатели билирубина и его фракций у пациентов соответственно до, во время и после перенесённой коронавирусной инфекции.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют, что при инфекции COVID-19 возникают нарушения функции печени, которые характеризуются развитием цитолитического синдрома. Так, у амбулаторных пациентов - сотрудников УИС с подтверждённым диагнозом COVID-19, обратившихся в дебюте симптомов заболевания, выявлено умеренное, но статистически значимое повышение показателей трансаминаз.

В то же время достоверных изменений уровня билирубина у данных пациентов во время болезни не выявлено. Однако стоит отметить, что имеется тенденция к повышению общего билирубина за счёт фракции прямого билирубина в период заболевания.

Показатели трансаминаз, билирубина и его фракций у выздоровевших пациентов не отличаются от значений данных показателей до заболевания.

**Заключение.** Таким образом, при инфекции COVID-19 печень вовлекается в патологический процесс, что подтверждается увеличением показателей трансаминаз, а также тенденцией к увеличению уровня билирубина за счёт его прямой фракции. Регресс указанных нарушений в периоде выздоровления указывает на их эфемерность. Полученные данные позволяют оценить цитолитический синдром у амбулаторных больных COVID-19 как легкий и преходящий.

### Список литературы

1. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архивъ внутренней медицины. 2020. № 3. С. 188-197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
2. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян И.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения // Альманах клинической медицины. 2020. Т. 48. № 6. С. 412-421. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.
3. Абдуллаев Р.Ю.О., Комиссарова О.Г. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 11. С. 51-55. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369.
4. Чамстудинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4 (37). С. 63-73.

5. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 4 (176). С. 19-23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта // The scientific heritage. 2020. № 50-2 (50). С. 35-41.
7. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления // Терапевтический архив. 2020. № 8. С. 4-11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
8. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы повреждения печени при COVID-19 // Медицинский алфавит. 2020. № 19. С. 39-46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.
9. Петров В.И., Пономарева А.В., Ивахненко И.В., Разваляева О.В., Мешкриб Б.А., Стаценко В.И. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 4 (76). С. 9-15.
10. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) // The scientific heritage. 2020. № 49-2 (49). С. 49-58.