



# COVID-19



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-115-122>

## COVID-19 и печень: внимание на синдром цитолиза

Лукманова А. М., Исанбаева А. Р., Сахаутдинова Г. М.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, ул. Ленина д. 3, 450008, Россия

**Для цитирования:** Лукманова А. М., Исанбаева А. Р., Сахаутдинова Г. М. COVID-19 и печень: внимание на синдром цитолиза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 115–122. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-115-122

✉ Для переписки:  
Лукманова  
Алиса Маратовна  
alisalukmanova21  
@yandex.ru

Лукманова Алиса Маратовна, студентка 6 курса лечебного факультета  
Исанбаева Альбина Ринатовна, студентка 6 курса лечебного факультета  
Сахаутдинова Гольнар Муратовна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить синдром цитолиза среди пациентов с COVID-19 и изучить потенциальную взаимосвязь характера течения COVID-19 и поражения печени.

**Материалы и методы.** Обследовано 450 человек с диагнозом «U07.1 — Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован», проходящих стационарное и амбулаторное лечение на базе ГБУЗ РБ Туймазинская ЦРБ. У больных оценивались КТ органов грудной клетки, биохимический анализ крови с подсчетом АЛТ, АСТ, общего белка, глюкозы, общего билирубина, АЧТВ, ПТИ, МНО, фибриногена.

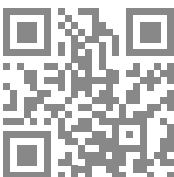
**Результаты.** По результатам биохимического анализа крови наличие цитолитического синдрома выявлено у 217 (48,2%) пациентов с COVID-19. Уровень АЛТ составлял 60 [23;72] Ед/л, а уровень АСТ составлял 45 [22;57] Ед/л. Между степенью тяжести течения и уровнем АЛТ выявлена прямая, сильная достоверная корреляционная связь ( $\rho=0,724$ ,  $t=22,26$ ,  $p>95\%$ ). Прямая, достоверная корреляционная связь средней силы выявлена между степенью тяжести и процентом поражения легочной паренхимы ( $\rho=0,68$ ,  $t=19,62$ ,  $p>95\%$ ), уровнем АСТ ( $\rho=0,68$ ,  $t=19,53$ ,  $p>95\%$ ), возрастом больных ( $\rho=0,51$ ,  $t=12,55$ ,  $p>95\%$ ), ИМТ ( $\rho=0,4$ ,  $t=9,44$ ,  $p>95\%$ ). При сравнении степени поражения легочной паренхимы с уровнем АСТ выявлена прямая, достоверная корреляционная связь средней силы ( $\rho=0,5$ ,  $t=12,38$ ,  $p>95\%$ ), так же, как и с уровнем АЛТ ( $\rho=0,5$ ,  $t=11,98$ ,  $p>95\%$ ), уровнем общего белка ( $\rho=0,38$ ,  $t=8,8$ ,  $p>95\%$ ), возрастом больных ( $\rho=0,35$ ,  $t=7,85$ ,  $p>95\%$ ).

**Заключение.** Клинические проявления COVID-19 характеризуются полисиндромностью, включая развитие цитолитического синдрома. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса, а также возрастом и ИМТ. Важным пунктом постковидной реабилитации пациентов является включение в курс гепатопротекторов.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, печень, синдром цитолиза

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IWZLCU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-115-122>

## Cytolytic syndrome in patients with COVID-19

A. M. Lukmanova, A. R. Isanbaeva, G. M. Sakhautdinova

Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, build.3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia

**For citation:** Lukmanova A. M., Isanbaeva A. R., Sakhautdinova G. M. Cytolytic syndrome in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 115–122. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-115-122

✉ *Corresponding author:*

**Alisa M. Lukmanova**  
alisalukmanova21  
@yandex.ru

**Alisa M. Lukmanova**, 6<sup>th</sup> year student; ORCID: 0000-0001-9150-5853

**Albina R. Isanbaeva**, 6<sup>th</sup> year student; ORCID: 0000-0002-3616-482X

**Gulnar M. Sakhautdinova**, Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of polyclinic therapy; ORCID: 0000-0002-9071-8184

### Summary

**Aim.** Identify cytolysis syndrome among patients with COVID-19 and explore the potential relationship between the course of COVID-19 and liver damage.

**Materials and methods.** 450 people with a diagnosis of "U07.1 — Coronavirus infection COVID-19, virus identified" were examined, undergoing inpatient and outpatient treatment at Tuymazinskaya Central District Hospital. CT scan of the chest organs, biochemical blood test with calculation of ALT, AST, total protein, glucose, total bilirubin, APTT, PTI, INR, fibrinogen were evaluated.

**Results.** The presence of cytolitic syndrome was detected in 217 (48.2%) patients. The ALT level was 60 [23;72] U/L, and the AST level was 45 [22;57] U/L. Between the severity of the course and the ALT level, a direct, strong significant correlation was revealed ( $\rho=0.724$ ,  $t=22.26$ ,  $p>95\%$ ). A direct, significant correlation of moderate strength was found between the severity and percentage of lung parenchymal lesions ( $\rho=0.68$ ,  $t=19.62$ ,  $p>95\%$ ), AST level ( $\rho=0.68$ ,  $t=19.53$ ,  $p>95\%$ ), age of patients ( $\rho=0.51$ ,  $t=12.55$ ,  $p>95\%$ ), BMI ( $\rho=0.4$ ,  $t=9.44$ ,  $p>95\%$ ). Comparing the degree of damage to the lung parenchyma with the level of AST, a direct, significant correlation of moderate strength ( $\rho=0.5$ ,  $t=12.38$ ,  $p>95\%$ ) was revealed, as well as with the level of ALT ( $\rho=0.5$ ,  $t=11.98$ ,  $p>95\%$ ), total protein level ( $\rho=0.38$ ,  $t=8.8$ ,  $p>95\%$ ), age ( $\rho=0.35$ ,  $t=7.85$ ,  $p>95\%$ ).

**Conclusion.** Clinical manifestations of COVID-19 are characterized by polysyndromicity, including a cytolitic syndrome. Changes in liver function parameters found in COVID-19 are associated with the severity of the infection, age and BMI. An important point in the post-COVID rehabilitation of patients is inclusion of hepatoprotectors.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, liver, cytolysis syndrome

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### Введение

Появление нового вируса – SARS-CoV-2 в декабре 2019 г. ознаменовало появление заболевания, которому Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). На сегодняшний день COVID-19 представляет серьезную угрозу для мирового общественного здравоохранения и рассматривается как системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и селезенки.

По данным на 23 декабря 2021 г. в мире зарегистрировано более 276 млн подтвержденных случаев заражения COVID-19 и более 5 млн смертельных исходов болезни [1]; в Российской Федерации – более

10 млн подтвержденных случаев и около 300 тыс. смертельных исходов [1].

Взаимодействие рецепторсвязывающего спайкового гликопротеина S, который расположен на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) является ключевым фактором вирулентности, играющим важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетку. ACE2 обнаружены в альвеоцитах, эндотелии сосудов, железистых клетках эпителия желудка, энтероцитах и колоноцитах, подоцитах, клетках проксимальных канальцев почек, холангиоцитах (значительно реже – в гепатоцитах) и становятся основными мишенями SARS-CoV-2 [2].

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что SARS-CoV-2 вызывает повреждение печени у инфицированных пациентов, которое ассоциировалось с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [3]. Имеются данные, что повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови связано с неблагоприятными исходами, включая шок, поступление в отделение интенсивной терапии и искусственную вентиляцию легких [4]. Некоторые исследования сообщают, что нет

очевидной связи между повышением уровня печеночных ферментов и смертностью [5, 6]. В то время как другие утверждают о повышении уровня печеночных ферментов более чем в пять раз от верхней границы нормы и связывают это с повышенным риском смерти [4, 7].

**Целью работы** было выявление синдрома цитолиза среди пациентов с COVID-19 и изучение потенциальной взаимосвязи характера течения COVID-19 и поражения печени.

## Материалы и методы исследования

Исследование является одномоментным, наблюдательным и ретроспективным. Обследованы 450 человек с диагнозом «U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован», из них 307 человек проходило стационарное лечение, 143 человека проходило амбулаторное лечение на базе ГБУЗ РБ Туймазинская ЦРБ.

В группу исследования вошли 248 (55,1%) мужчин и 202 (44,9%) женщины. Возраст участников исследования 60 [44;67] лет, ИМТ пациентов равнялся 27,55 [23,7;30,1] кг/м<sup>2</sup>. Коморбидный фон пациентов представлен следующими заболеваниями:

- гипертоническая болезнь у 193 (42,9%) пациентов;
- ишемическая болезнь сердца у 55 (12,2%) пациентов;
- сахарный диабет 2 типа у 42 (9,3%) пациентов;
- цереброваскулярные заболевания у 35 (7,8%) пациентов;
- сахарный диабет 1 типа у 17 (3,7%) пациентов;
- хроническая обструктивная болезнь легких у 13 (2,9%) пациентов;
- бронхиальная астма у 11 (2,4%) пациентов.

Критерием исключения являлось наличие у больных цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и других онкологических заболеваний печени, хронических вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, неалкогольной жировой болезни печени.

На момент поступления в стационар пациенты ранжировались следующим образом:

- КТ 1 (вовлечение до 25% паренхимы легких) диагностировалось у 325 (72,2%) пациентов;
- КТ 2 (вовлечение 25–50% паренхимы легких) диагностировалось у 98 (21,8%) пациентов;
- КТ 3 (вовлечение 50–75% паренхимы легких) диагностировалось у 10 (2,2%) пациентов;
- КТ 4 (вовлечение паренхимы легкого от 75%) диагностировалось у 17 (3,8%) пациентов.

У больных оценивались следующие показатели: степень поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, биохимический анализ крови с подсчетом аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, глюкозы, общего билирубина, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена. При этом наличие у больных цитолитического синдрома отмечалось при значении АЛТ более 40 Ед/л [8].

Статистический анализ данных проводился в программе STATISTICA 10 непараметрическими методами, обработка в программе Microsoft Excel 2016. Результаты представлены в виде медианы и квартилей. Наличие корреляционной связи определялось с помощью коэффициента корреляции Спирмена, при этом значения менее 0,3 считались признаком слабой тесноты связи, от 0,3 до 0,7 – умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более – высокой тесноты связи. Достоверность выявленной корреляционной связи оценивалась с помощью вычисления ошибки достоверности.

## Результаты

Данные исследования биохимического анализа крови и коагулограммы представлены в *таблице 1*.

На сегодняшний день известно, что при COVID-19 синдром цитолиза встречается у 16–53% пациентов. По результатам нашего исследования наличие синдрома цитолиза выявлено у 217 (48,2%) пациентов с COVID-19. Уровень АЛТ составлял 60 [23; 72] Ед/л, а уровень АСТ составлял 45 [22; 57] Ед/л.

Для оценки зависимости между степенью тяжести коронавирусной инфекцией и показателями биохимического анализа крови и коагулограммы проводился корреляционный анализ Спирмена. Прямая, достоверная корреляционная связь средней силы выявлена между степенью тяжести

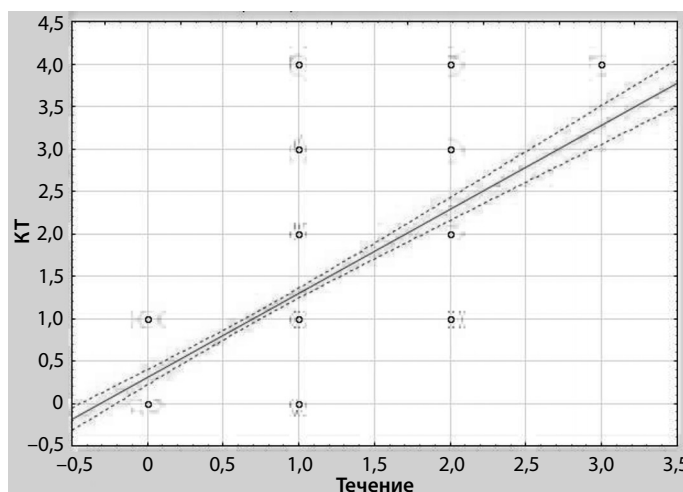
течения COVID-19 и процентом поражения легочной паренхимы ( $\rho=0,68$ ,  $t=19,62$ ,  $p>95\%$ ) (*рис. 1*). Между степенью тяжести течения и уровнем АЛТ выявлена прямая, сильная достоверная корреляционная связь ( $\rho=0,724$ ,  $t=22,26$ ,  $p>95\%$ ) (*рис. 2*). Между уровнем степени тяжести течения и уровнем АСТ выявлена прямая, достоверная корреляционная связь средней силы ( $\rho=0,68$ ,  $t=19,53$ ,  $p>95\%$ ) (*рис. 3*). При сравнении степени поражения легочной паренхимы с уровнем АСТ выявлена прямая, достоверная корреляционная связь средней силы ( $\rho=0,5$ ,  $t=12,38$ ,  $p>95\%$ ) (*рис. 4*), так же, как и с уровнем АЛТ ( $\rho=0,5$ ,  $t=11,98$ ,  $p>95\%$ ) (*рис. 5*).

Прямая, достоверная корреляционная связь средней силы выявлена между степенью тяжести

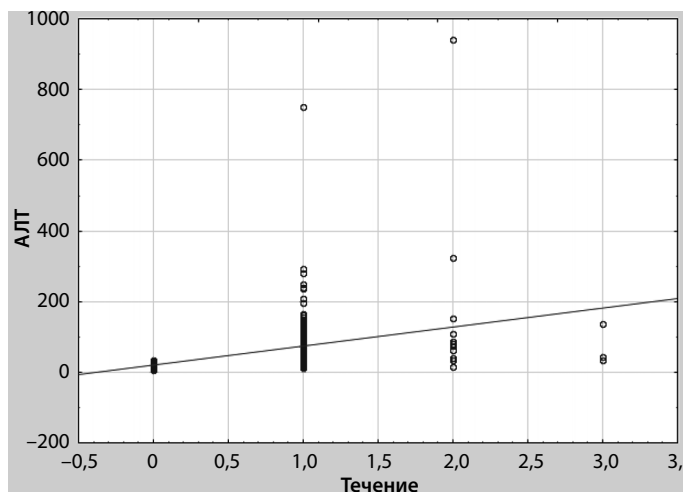
**Таблица 1**  
Данные биохимического анализа крови и коагулограммы обследованных пациентов

Показатели	N	Результаты	Референсный интервал
АЛТ, Ед/л	450	60 [23;72]	До 45
АСТ, Ед/л	450	45 [22;57]	До 45
Общий белок, г/л	450	67 [61;74]	64–84
Глюкоза, ммоль/л	450	6,5 [4,7;7,2]	3,3–5,5
Общий билирубин, мкмоль/л	450	13 [8,2;17]	5–20
АЧТВ, сек	450	34 [29,9;37,3]	24–35
ПТИ,%	450	94 [87;102]	70–120
МНО, у.е.	450	1 [1;1]	0,9–1,5
Фибриноген, г/л	450	3 [2,3;3,5]	2–4

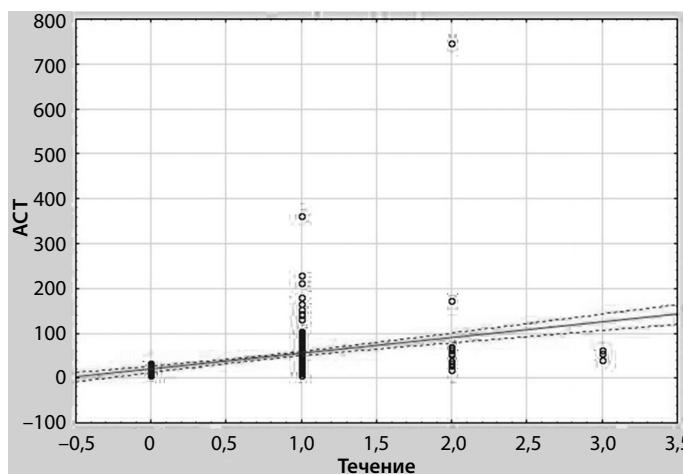
**Рисунок 1.** Корреляционная связь между процентом поражения легочной паренхимы на КТ и степенью тяжести течения COVID-19.  
**Figure 1.** Correlation between the lesion of the pulmonary parenchyma on CT and the severity of COVID-19.



**Рисунок 2.** Корреляционная связь между уровнем АЛТ и степенью тяжести течения COVID-19.  
**Figure 2.** Correlation between the level of ALT and severity of COVID-19.

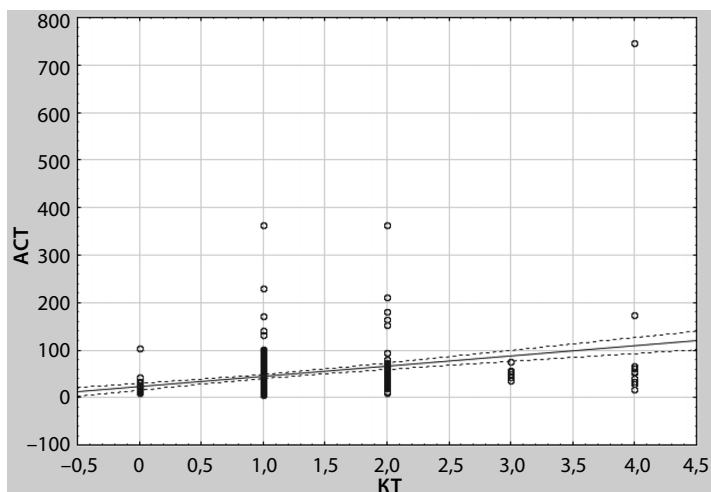


**Рисунок 3.** Корреляционная связь между уровнем АСТ и степенью тяжести течения COVID-19.  
**Figure 3.** Correlation between the level of AST and severity of COVID-19.



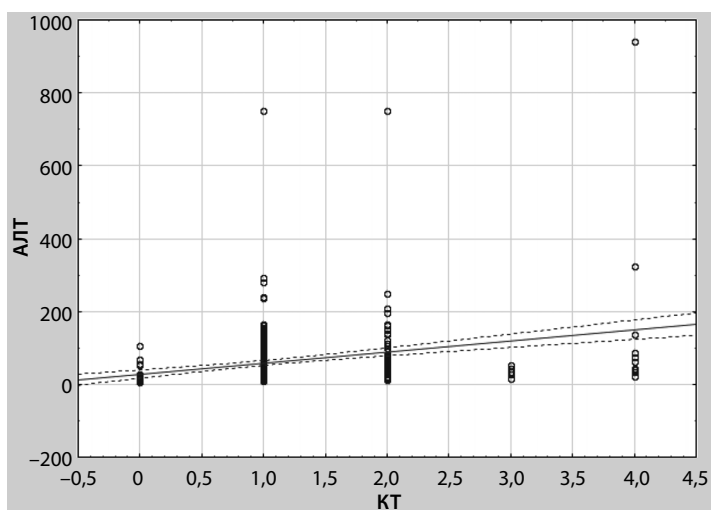
**Рисунок 4.** Корреляционная связь между уровнем АСТ и процентом поражения легочной паренхимы на КТ

**Figure 4.** Correlation between AST level and pulmonary parenchyma lesion on CT.



**Рисунок 5.** Корреляционная связь между уровнем АЛТ и процентом поражения легочной паренхимы на КТ

**Figure 5.** Correlation between ALT level and pulmonary parenchyma lesion on CT.



течения COVID-19 и уровнем глюкозы натощак в венозной крови ( $\rho=0,59$ ,  $t=15,61$ ,  $p>95\%$ ), уровнем АЧТВ ( $\rho=0,54$ ,  $t=13,54$ ,  $p>95\%$ ), возрастом больных ( $\rho=0,51$ ,  $t=12,55$ ,  $p>95\%$ ), ИМТ ( $\rho=0,4$ ,  $t=9,44$ ,  $p>95\%$ ).

При сравнении степени поражения легочной паренхимы выявлена прямая, достоверная корреляционная связь средней силы с уровнем общего

белка ( $\rho=0,38$ ,  $t=8,8$ ,  $p>95\%$ ), уровнем АЧТВ ( $\rho=0,36$ ,  $t=8,3$ ,  $p>95\%$ ), возрастом больных ( $\rho=0,35$ ,  $t=7,85$ ,  $p>95\%$ ). Между процентом вовлеченности в патологический процесс легочной паренхимы и ИМТ выявлена прямая, достоверная, слабая корреляционная связь ( $\rho=0,26$ ,  $t=5,8$ ,  $p>95\%$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании выявлена достоверная корреляционная связь между тяжестью течения COVID-19 и нарушением функции печени, то есть синдром цитолиза чаще встречается у пациентов с тяжелым течением.

Известно, что цитолитический синдром возникает вследствие нарушения структуры гепатоцитов, однако механизмы поражения печени при коронавирусной инфекции до конца не изучены. Обсуждается несколько механизмов повреждения печени при COVID-19: прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на печень, лекарственное повреждение печени, системный воспалительный ответ, гипоксическое повреждение печени, обострение хронических заболеваний печени на фоне COVID-19.

Поражение печени может быть связано с прямым вирусным воздействием SARS-CoV-2 на гепатоциты и холангиоциты, поскольку они имеют ACE2, с помощью которого SARS-CoV-2 проникает в клетку [9], а все исследуемые нами пациенты имели подтвержденное течение COVID-19. Было выявлено, что ACE2 в большей степени экспрессируются на эндотелии мелких кровеносных сосудов и минимально – на синусоидальном эндотелии. Наиболее активная экспрессия ACE2 отмечается на холангиоцитах и составляет 59,7%, что близко к уровню экспрессии в альвеолярных клетках второго типа, тогда как экспрессия ACE2 на гепатоцитах составляет только 2,6% [10]. Однако данные исследования показали, что при COVID-19 отмечаются повышенные уровни АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы

(ЛДГ), в то время как уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), которая является маркером повреждения холангиоцитов, значительно не увеличивались у пациентов с COVID-19 [11]. Данное несоответствие изменениям биохимических параметров позволяет предположить, что прямое вирусное воздействие на печень не является основным механизмом повреждения печени, поскольку необходимо оценивать совокупность нескольких факторов в развитии синдрома цитолиза, таких как системные воспалительные реакции, гипоксические нарушения, лекарственные поражения и обострения хронических заболеваний печени на фоне COVID-19.

Повреждение печени также может быть ассоциировано с приемом лекарственных препаратов, поскольку исследуемые нами пациенты принимали противовирусные препараты: фавипиравир, умифеновир, антибактериальные препараты: макролиды и фторхинолоны, а также нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, которые обладают гепатотоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени [12]. Известно, что применение гидроксихлорохина, рекомендованного в первых клинических руководствах, также может вызвать отклонение от нормы функциональных печеночных проб [13]. Механизмы повреждения печени, связанные с гидроксихлорохином, изучены недостаточно, предполагается, что гепатотоксичность может быть обусловлена воздействием метаболитов, окислительным стрессом, токсическими или синергетическими эффектами [14]. Согласно клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 13 от 14.10.2021 в качестве этиотропной терапии рекомендуется противовирусный препарат фавипиравир, который часто вызывает повышение активности АЛТ, АСТ [15] и обладает повреждающим действием на печень [16]. Кроме того, в качестве симптоматической терапии с целью снижения лихорадки рекомендуется назначение парацетамола, который пациенты начинают применять при первых симптомах еще до обращения в медицинское учреждение, что может привести к передозировке препарата и оказанию гепатотоксического действия.

Печень является основным метаболическим и детоксицирующим органом в организме человека, и даже умеренная потеря функции печени может изменить профиль безопасности и терапевтическую эффективность противовирусных препаратов, метаболизируемых в печени. CIOMS было предложено выделение определенных типов лекарственного поражения печени согласно показателю R, который отражает отношение активности АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы (ВПН)) к ЩФ (кратность к ВПН) [17]. Гепатоцеллюлярный тип поражения печени диагностировался в случае превышения уровней АЛТ и/или АСТ более чем в три раза от ВГН, холестатический – при уровнях ЩФ или гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), превышающих ВГН в два раза; смешанный – в случаях, когда сочетались оба описанных выше состояния.

Пациенты с гепатоцеллюлярным типом поражения печени имели почти в 3 раза больший риск

тяжелого течения COVID-19, а пациенты со смешанным типом поражения печени в 4,4 раза, при этом применение пациентами лекарственных препаратов, особенно лопинавира и ритонавира, было важнейшим фактором риска поражения печени [16]. Однако в рамках исследования было обнаружено повышение ГГТП у пациентов с COVID-19, тогда как повышение уровня ЩФ было незначительным [17]. Известно, что ЩФ является более чувствительным маркером повреждения желчных протоков, поэтому повышенный уровень ГГТП при нормальном уровне ЩФ следует расценивать, как лекарственное повреждение печени и других органов, но его нельзя отнести к холестатическому типу [18].

Одним из ведущих механизмов повреждения печени у пациентов с коронавирусной инфекцией мы подозреваем иммуно-опосредованный системный воспалительный ответ, сопровождающийся развитием «цитокинового шторма». Когда SARS-CoV-2 проникает в клетки, имеющие ACE2 и мембрано-связанную сериновую протеиназу TMPRSS2, то вызывает пироптоз и высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, представленных рибонуклеиновой кислотой (РНК) вируса (PAMP), а также высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением клетки (аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), нуклеиновые кислоты, олигомеры ASC) [2]. Они распознаются моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами и вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа, хемокинов [19]. Возникновение «цитокинового шторма» также ассоциировано с лимфоцитопенией и активным высвобождением маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, ферритин [20].

Развитие «цитокинового шторма» характеризуется повышенным содержанием циркулирующих цитокинов, острым системным воспалительным ответом и органной дисфункцией (как правило, легких, почек и печени). Многие пациенты имеют респираторные симптомы, которые могут прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с гипоксемией. При тяжелом течении «цитокинового шторма» возможно развитие почечной и печеночной недостаточности, холестаза, а также связанной со стрессом или такоубо-подобной кардиомиопатии [21]. Гиперцитокинемия может запустить каскад событий, которые приводят к полиорганному поражению, включая патологические реакции со стороны печени [22]. Так, воспалительный ответ может вызвать гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени, характеризующийся повышением уровней сывороточных трансаминаз, гепатомегалией, развитием желтухи и печеночной энцефалопатии.

Нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению [23, 24]. Кроме того, чрезмерная активация иммунной системы вызывает

повреждение микрососудистого русла, активируя механизмы свертывания крови и подавляя фибринолиз, что проявляется повышенным содержанием Д-димера и фибриногена [25, 26]. В нарушении свертывающей системы крови играют важную роль ИЛ-6, который стимулирует образование в печени тромбopoэтина и фибриногена, повышенную экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, тканевых факторов моноцитов и активацию внешней системы свертывания крови. А образующийся тромбин активирует синтез эндотелием сосудов провоспалительных цитокинов [27].

Иммуноопосредованное воспаление при тяжелых формах COVID-19 сопровождается высоким уровнем СРБ, D-димера, интерлейкина-6, ферритина, что способствует повреждению печени [28].

Для печени характерны высокая метаболическая активность и активное кровоснабжение, что делает ее уязвимой к нарушениям кровообращения. Гипоксическое повреждение печени часто развивается при тяжелом и крайне тяжелом течении коронавирусной инфекции в результате гиповолемии на фоне дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [29, 30]. Снижение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах при гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. В основе этих патологических изменений лежат ишемические повреждения печени, связанные с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием, нарушением проницаемости мембран митохондрий и, как правило, проявляется синдромом цитолиза. В ответ на гипоксию

активируются клетки Купфера, что способствует образованию активных форм кислорода. Это приводит к усилению воспалительных и иммунных реакций, ведущих к некрозу гепатоцитов [31]. Возможной причиной развития гипоксии также может являться взаимодействие белков SARS-CoV-2 на гемоглобин в эритроците. Это приводит к видоизменению структуры гемоглобина, нарушению транспорта кислорода и, как следствие, ведет к тяжелой гипоксемии и может стать причиной воспалительного и ишемического повреждения органов, в том числе и печени [32].

Обострение хронических заболеваний печени как фактор развития синдрома цитолиза при COVID-19 маловероятно, поскольку исследуемые нами пациенты не имели хронические заболевания печени.

По результатам нашего исследования, уровень аминотрансфераз среди пациентов с коронавирусной инфекцией выше у лиц пожилого возраста (60–74 лет) и у лиц старческого возраста (75–99 лет). Связано это с тем, что пожилой возраст является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 [33], наряду с коморбидными состояниями: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания, хронические болезни легких, хронические болезни почек, хронические болезни печени [34]. Также имеются сведения, что пациенты с ожирением имеют более высокие уровни аминотрансфераз, глюкозы, ЛПНП, более низкое количество лимфоцитов и тяжелее переносят заболевание [33].

## Заключение

Клинические проявления COVID-19 характеризуются полисиндромностью в связи с вовлечением в патологический процесс одновременно многих систем и органов, включая развитие синдрома цитолиза при поражении печени.

Синдром цитолиза, выявленный у пациентов с COVID-19, можно рассматривать как прогностический неблагоприятный признак течения коронавирусной инфекции, что подтверждают полученные нами результаты исследования.

Увеличение степени тяжести течения коронавирусной инфекции влияет на выраженность синдрома цитолиза. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Уровень аминотрансфераз отмечается выше у пожилых лиц с высоким ИМТ.

При выявлении синдрома цитолиза у пациентов необходимо подтвердить или исключить лекарственное поражение печени и провести более

тщательный подбор лекарственных средств с минимальным токсическим воздействием на печень.

Постковидный синдром у пациентов с поражением печени имеет более тяжелое и затяжное течение с выраженным астеническим синдромом. Поэтому важным пунктом постковидной реабилитации пациентов с целью сокращения постковидного синдрома является включение в курс гепатопротекторов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован целый ряд препаратов из данной фармакотерапевтической группы, с различными механизмами действия и доказательной базой. Применение урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) рекомендовано авторами методических рекомендаций по медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19. УДХК обладает противовоспалительным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим действиями при заболеваниях печени, а также защищает не только гепатоциты, но и холангициты, которые являются клетками-мишенями SARS-CoV2.

## Литература | References

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed: 27.12.2021).
2. Tay M. Z., Poh C. M., Re nia L., et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–374. doi:10.1038/s41577-020-0311-8

3. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;5(40):998–1004. doi:10.1111/liv.14435.
4. Mao R., et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:667–678. doi:10.1016/S2468–1253(20)30126–6
5. Ponziani F.R., et al. Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARSCoV-2 positive patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020;52:1060–1068. doi:10.1111/apt.15996
6. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int: Official J Int Assoc Study Liver.* 2020;40(9):2095–2103. doi:10.1111/liv.14455
7. Fu Y., Zhu R., Bai T., Han P., He Q., Jing M., et al. Clinical features of patients infected with coronavirus disease 2019 with elevated liver biochemistries: A multicenter, retrospective study. *Hepatology.* 2021;73:1509–1520. doi:10.1002/hep.31446
8. Makarova M. A., Baranova I. A. Main hepatic syndromes in practice of internist. *Consilium Medicum.* 2017;19(8): 69–74. (In Russ.) doi:10.26442/2075–1753\_19.8.69–74  
Макарова М. А., Баранова И. А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. *Consilium Medicum.* 2017;19(8):69–74. doi:10.26442/2075–1753\_19.8.69–74.
9. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140–6736(20)30183–5
10. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *BioRxiv.* 2020;2020.02.03.931766. doi:10.1101/2020.02.03.931766
11. 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 Sep;73(3):566–574. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006
12. Suleyman G., Fadel R. A., Malette K. M., et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6): e2012270. doi:10.1001/jama-networkopen. 2020.12270
13. Instructions for medical use of the drug hydroxychloroquine. *Vidal handbook.* Moscow. 2020.  
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата гидроксихлорохин [https://www.vidal.ru/drugs/hydroxychloroquine\\_\\_21476](https://www.vidal.ru/drugs/hydroxychloroquine__21476), Описание препарата в справочнике Видаль.
14. Wei C. H., Penunuri A., Karpouzias G. Troxix necrosis, a novel mechanism for drug induced hepatitis secondary to immunomodulatory therapy. *Exp. Mol. Pathol.* 2015;99(2):341–3. doi:10.1016/j.yemp.2015.08.006
15. Instructions for medical use of the drug favipiravir. *Vidal handbook.* Moscow. 2020.  
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2975>, Описание препарата в справочнике Видаль.
16. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213–2600(20)30079–5
17. Dillon J.F., Miller M. H. Gamma glutamyl transferase ‘To be or not to be’ a liver function test? *Ann Clin Biochem.* 2016;53(6):629–631. doi:10.1177/0004563216659887
18. Fernandez N. J., Kidney B. A. Alkaline phosphatase: beyond the liver. *Vet Clin Pathol.* 2007;36:223–233. doi:10.1111/j.1939–165X.2007.tb00216.x
19. Falcão M. B., Pamplona de Góes Cavalcanti L., Filgueiras Filho N. M., Antunes de Brito C. A. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1214–1216. doi:10.4269/ajtmh.20–0276
20. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140–6736(20)30183–5
21. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929–938. doi:10.1056/NEJMoa1406761
22. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033–1034. doi:10.1016/s0140–6736(20)30628–0
23. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:337–342.
24. Li X., Geng M., Peng Y., et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10:102–108. doi:10.1016/j.jpaha.2020.03.001
25. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
26. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [actualizado 3 Jul 2020] [citado 12 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
27. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420:885–891. doi:10.1038/nature01326
28. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278–1281. doi:10.1111/liv.14470
29. Lightsey J. M., Rockey D. C. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;33:158–163. doi:10.1097/mog.0000000000000355
30. Waseem N., Chen P. H. Hypoxic hepatitis: a review and clinical update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:263–268. doi:10.14218/jcth.2016.00022
31. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.-L., Li J. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARSCoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1116–1120. doi:10.1515/cclm-2020–0188
32. Li J., Li R. J., Lv G. Y., Liu H. Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:2036–2047
33. Hundt M. A., Deng Y., Ciarleglio M. M., Nathanson M. H., Lim J. K. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology.* 2020;72(4):1169–1176. doi:10.1002/hep.31487
34. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>. Accessed on April 1, 2020.