

Динамика показателей печёночной функции у пациентов с COVID-19

Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко, В.К. Окулич, Н.В. Денисенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Dynamics of liver function indicators in patients with COVID-19

G.I. Yupatov, V.A. Pryshchepenko, V.K. Okulich, N.V. Denisenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования. Представить динамику уровней трансаминаз у пациентов, инфицированных вирусом COVID-19.

Был проведён ретроспективный анализ историй болезни 659 пациентов с инфекцией COVID-19. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдались изменения в общем анализе крови, такие как лейкоцитоз, лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы, анемия и изменение уровня тромбоцитов. Уровень гемоглобина, лимфоцитов и моноцитов был снижен, а уровень палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, а также СОЭ были повышены у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, потребовавших кислородотерапии ($p < 0,05$). Повышение уровней трансаминаз у пациентов с COVID-19 преимущественно связано с тяжёлым течением инфекции. Необходимость назначения массивной лекарственной терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными средствами, способствовала развитию токсического поражения. Восстановление трансаминаз у большинства пациентов потребовало более 20 суток.

Ключевые слова

COVID-19, SARS-Cov-2, трансаминазы, АСТ, АЛТ.

Summary

Aim of the study. To present the dynamics of transaminase levels in patients infected with the COVID-19 virus.

A retrospective analysis of case histories of 659 patients with COVID-19 infection was performed. The majority of patients with COVID-19 experienced changes in the complete blood count, such as leukocytosis, leukopenia, a shift in the leukocyte count, anemia, and changes in platelet levels. The level of hemoglobin, lymphocytes and monocytes was reduced, and the level of stab and segmented leukocytes, as well as ESR were increased in patients with severe COVID-19 who required oxygen therapy ($p < 0.05$). Elevated transaminase levels in patients with COVID-19 are predominantly associated with severe infection. The need to prescribe massive drug therapy, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, contributed to the development of toxic liver damage with a moderate impairment of its function. Restoration of transaminases in most patients required more than 20 days.

Keywords

COVID-19, SARS-Cov-2, transaminases, AST, ALT.

Введение

COVID-19 является одним из наиболее серьёзных вызовов для мирового здравоохранения. Этот вирус быстро распространяется по всему миру, приводя к тяжёлым заболеваниям и смертности. Одним из аспектов, который привлекает всё большее внимание, является повреждение печени вирусом SARS-Cov-2.

Несколько исследований показали, что COVID-19 может вызывать повреждения печени у пациентов. В частности, у пациентов с

тяжёлой формой заболевания отмечается повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Установлено, что до 50% пациентов с COVID-19 имеют такие изменения. Также было отмечено, что у 5-10% пациентов наблюдается тяжёлое повреждение печени [1, 2, 3].

Возможными механизмами повреждения печени при COVID-19 являются:

1. Прямое воздействие вируса на печень. Исследования показали, что коронавирус может

инфицировать гепатоциты (клетки печени) через рецептор ACE2 и вызывать их гибель [1, 3, 4].

2. Иммунная реакция на вирус. Одной из основных особенностей заболевания COVID-19 является нарушение регуляции системного иммунного ответа. Цитокиновый шторм может вызвать шок и полиорганную недостаточность. Иммунные реакции могут приводить в том числе и к воспалению печени и повреждению её клеток [1, 3].
3. Гиперкоагуляция с венозными и артериальными тромбозами является хорошо известным признаком заболевания COVID-19. Гистологические исследования показали высокую распространённость тромбоза печёночных сосудов среди умерших пациентов с COVID-19 [1, 3, 5].
4. Тяжёлая тканевая гипоксия и гиповолемический шок из-за сильного обезвоживания приводят к ишемическому/гипоксическому поражению печени у пациентов с COVID-19 [1, 3, 6].
5. Лекарственные препараты для лечения COVID-19. Некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения COVID-19, могут вызывать токсическое повреждение печени. Например, ремдесивир может вызывать гипертрансаминазему [3]. Также необходимость назначения нестероидных противовоспалительных средств способствует повреждению печени.

Qi F. и соавторами были изучены биоптаты печени пациентов, умерших от тяжёлого COVID-19. Установлены микро- и макрососудистый стеатоз, лёгкое портальное воспаление, портальный фиброз, портальные венозные и синусоидальные микротромбозы [7]. В целом механизмы повреждения печени при COVID-19 достаточно сложны и требуют дополнительных исследований для полного понимания.

Результаты исследований показывают, что повреждение печени при COVID-19 может проявляться в различных формах от бессимптомной гипертрансаминаземии до острого гепатита с развитием печёночной недостаточности. COVID-19 может привести к тяжёлой печёночной недостаточности у некоторых пациентов. Однако необходимо отметить, что такие случаи являются редкими [3].

Таким образом, исследования показывают, что повреждения печени при COVID-19 являются актуальной проблемой, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания.

Цель исследования. Представить динамику уровней трансаминаз у пациентов, инфицированных вирусом COVID-19.

Материалы и методы

Был проведён ретроспективный анализ историй болезни 659 пациентов с инфекцией COVID-19. Пациенты проходили лечение в УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и УЗ «Витебская областная клиническая больница» с января 2020 года по декабрь 2021 года. Возраст пациентов варьировал от 19 до 95 лет (средний возраст $58,24 \pm 14,4$ года). Среди пациентов было 306 (46,4%) мужчин и 349 (53,6%) женщин.

Обследование пациентов выполнялось в соответствии с действующими на момент госпитализации приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование, лабораторное обследование с оценкой показателей общего, биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи. Пневмония подтверждалась рентгенографией и/или компьютерной томографией органов грудной клетки. Инфицирование вирусом SARS-Cov-2 подтверждалось иммунологическими методами – повышением уровня специфического IgM и/или положительным тестом на антиген вируса в мазках из зева и носа, и/или положительным результатом ПЦР.

Были проанализированы клинический диагноз, сопутствующие заболевания, тяжесть заболевания, результаты лабораторного обследования. Данные обрабатывались с использованием программного обеспечения Excel и Statistica 10. Поскольку данные имеют стандартное распределение, был использован параметрический статистический анализ. Для сравнения статистической значимости различий использовался Т-критерий Стьюдента, для оценки зависимостей использовался дисперсионный анализ (F-критерий). Данные были представлены в виде среднего (M) \pm стандартного отклонения (σ). Анализ исходов проводился с помощью оценки кривой Каплана-Маейра.

Результаты исследования

Результаты общеклинического обследования пациентов с инфекцией COVID-19

В результате изучения историй болезни установлено, что у 302 (45,8%) пациентов была дыхательная недостаточность 1-й стадии, у 166 (25,18%) – 2-й стадии, у 10 (1,5%) – 3-й стадии.

Артериальная гипертензия присутствовала у 299 (45,37%) пациентов. У 120 (18,2%) пациентов была ишемическая болезнь сердца. 92 (13,9%) пациента страдали сахарным диабетом. Хронические заболевания печени встречались у 42 (6,37%) пациентов, а нарушения функции почек наблюдались у 29 (4,4%) пациентов. 65 (9,86%) пациентов имели ожирение.

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19, потребовавших кислородотерапии, (n=154) статистически значимо чаще выявлялась артериальная гипертензия (t=2,2, p=0,026), ишемическая болезнь сердца (t=4,83, p<0,001), сахарный диабет 2 типа (t=3,5, p<0,001), хронические заболевания почек (t=2,68, p=0,007), ожирение (t=2,77, p=0,005),

Большая часть пациентов, включённых в исследование (570, 86,5%), имела нормальный уровень эритроцитов, у 88 (13,5%) пациентов уровень эритроцитов был снижен. Уровень гемоглобина был снижен у 111 (16,8%) пациентов. Анемия была связана со степенью тяжести дыхательной недостаточности (p<0,05).

Уровень тромбоцитов был повышен у 73 (11,08%) пациентов, в то же время у 164 (24,9%) пациентов наблюдалось снижение уровня тромбоцитов.

У 48 (7,28%) пациентов был обнаружен лейкоцитоз, у 120 (18,2%) – лейкопения. У 155 (23,5%) пациентов наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. У 118 (17,9%) пациентов наблюдался лимфоцитоз, у 200 (30,3%) – лимфопения. У большей части пациентов 516 (78,3%)

наблюдалось повышение СОЭ. Палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, уровень лимфоцитов, а также СОЭ коррелировали в зависимости от степени тяжести дыхательной недостаточности (p<0,05).

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19, потребовавших кислородотерапии, по сравнению с пациентами с лёгким течением инфекции наблюдались статистически значимо сниженные уровни гемоглобина (t=-4,5, p<0,001), лимфоцитов (t=-6,76, p<0,001) и моноцитов (t=-4,5, p<0,001), а также повышенные уровни палочкоядерных (t=4,3, p<0,001), сегментоядерных (t=-4,5, p<0,001) лейкоцитов и СОЭ (t=4,99, p<0,001).

Особенности биохимии у пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице 1.

Средний уровень мочевины у пациентов с инфекцией COVID-19 составил 7,04±5,95 ммоль/л. Повышение мочевины было обнаружено у 115 (17,45%). Средний уровень креатинина у пациентов с COVID-19 составил 90,78±62,2 мкмоль/л. Повышенный уровень креатинина наблюдался у 385 (58,42%) пациентов. Хронические заболевания почек присутствовали только у 29 (4,4%) пациентов с COVID-19. Полученные данные говорят о появлении острой почечной недостаточности в результате инфекции.

Уровни АСТ у 158 (24,0%) пациентов и АЛТ у 166 (25,2%) были повышены. У 120 (18,2%) пациентов наблюдалось повышение уровня только одной трансаминазы, в то же время у 102 (15,5%) пациентов наблюдалось повышение уровня как АСТ, так и АЛТ. Повышение уровня

Таблица 1. Особенности биохимического анализа крови у пациентов с инфекцией COVID-19

Показатель	Результат (M±σ)
Холестерин, мкмоль/л	4,81±1,56
Белок, г/л	65,28±25,46
Альбумин, г/л	35,56±4,05
Глюкоза, моль/л	6,38±3,55
Общий билирубин, мкмоль/л	14,37±14,7
Мочевина, ммоль/л	7,04±5,95
Креатинин, мкмоль/л	90,78±62,2
АСТ, Е/л	40,54±35,35
АЛТ, Е/л	40,48±40,43
ЛДГ, Ед/л	794,54±557,8
Щелочная фосфатаза, Ед/л	71,81±76,6
ГГТП, Ед/л	73,98±79,6
СРБ, мг/л	30,04±32,1
Ферритин, мкг/л	250,71±249,35

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, СРБ – С-реактивный белок.

ЛДГ было обнаружено у 246 (37,3%) пациентов с COVID-19. Данные указывают на поражение как сердца, так и печени. СРБ был повышен у 318 (48,25%) пациентов.

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19, потребовавших кислородотерапии, по сравнению с пациентами с лёгким течением инфекции наблюдались статистически значимо повышенные уровни глюкозы ($t=4,15$, $p<0,001$), мочевины ($t=3,3$, $p<0,001$), СРБ ($t=5,3$, $p<0,001$), АСТ ($t=5,9$, $p<0,001$), АЛТ ($t=4,24$, $p<0,001$), ЛДГ ($t=5,42$, $p<0,001$) и щелочной фосфатазы ($t=2,16$, $p<0,001$), а также сниженный уровень альбумина ($t=-4,96$, $p<0,001$).

Анализ динамики трансаминаз у пациентов с инфекцией COVID-19

Проведён углублённый анализ 100 историй болезни пациентов с повышением уровней трансаминаз.

Повышенные уровни трансаминаз наблюдались у пациентов с более тяжёлым течением заболевания ($F=18,73$, $p<0,001$), нарушением жирового обмена ($F=16,16$, $p<0,001$). Также установлены зависимости уровней трансаминаз и уровня сегментоядерных нейтрофилов ($F=13,99$, $p<0,001$) и лимфоцитов ($F=12,9$, $p<0,001$), СРП ($F=13,46$, $p<0,001$), ЛДГ ($F=7,2$, $p=0,008$), холестерина ($F=24,26$, $p<0,001$) и ГГТП ($F=12,12$, $p<0,001$).

Кроме того, повышение уровня трансаминаз наблюдалось у пациентов, получавших антибактериальную терапию ($F=41,6$, $p<0,001$) и глюкокортикостероиды ($F=4,66$, $p=0,03$), в том числе дексаметазон ($F=45,45$, $p<0,001$).

У 14,3% пациентов с повышением уровня АСТ нормализация показателя наступила на 10 день

госпитализации. На 20 день лечения нормализация АСТ наступает у 32,7% пациентов. У 43,4% пациентов нормализация АСТ не наступила в течение более 30 дней госпитализации, а у 21,7% нормализация не наступила даже после более 60 дней лечения (рис. 1).

Нормализация уровня АЛТ начиналась к 15 суткам от госпитализации у 10,5% пациентов. У 18% пациентов АЛТ нормализовалась к 21 дню госпитализации. В то же время у остальных пациентов нормализация АЛТ не наступила во время госпитализации и в течение нескольких месяцев наблюдения (рис. 2).

Таким образом, повышение уровней трансаминаз у пациентов с COVID-19 преимущественно связано с тяжёлым течением инфекции. Необходимость назначения массивной лекарственной терапии, в том числе антибактериальными средствами и НПВС, способствовала развитию токсического поражения печени и, как следствие, продолжительному сохранению повышенных уровней трансаминаз, в том числе и после выписки пациента из стационара. Повышение уровней трансаминаз у пациентов, получавших дексаметазон, можно объяснить более тяжёлым течением заболевания, потребовавшим назначения глюкокортикостероидов. Хотя в соответствии с инструкцией к препарату при применении дексаметазона в качестве нежелательных реакций возможны повышения уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы, такие реакции редки и не описаны в других исследованиях, связанных с лечением COVID-19.

Как показали другие исследования, восстановление показателей функции печени при COVID-19 зависит от тяжести заболевания и

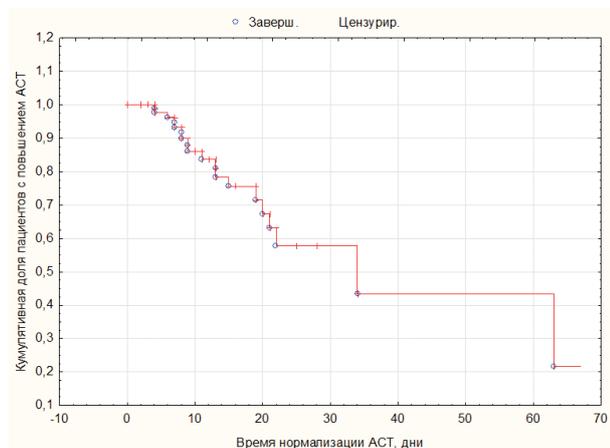


Рис. 1. Динамика АСТ у пациентов с COVID-19 и повышением трансаминаз

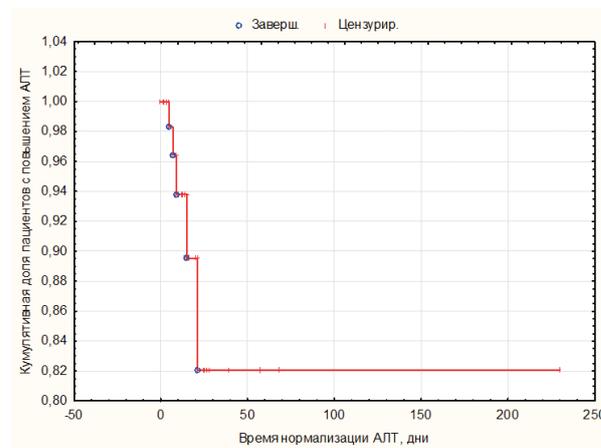


Рис. 2. Динамика АЛТ у пациентов с COVID-19 и повышением трансаминаз

индивидуальных особенностей пациента. Было показано, что показатели функции печени у большинства пациентов возвращаются к нормальным значениям в течение нескольких недель после выздоровления. Однако у некоторых пациентов может потребоваться более длительный период для полного восстановления функции печени. Таким образом, необходимо динамическое наблюдение за пациентами с изменёнными показателями печёночной функции после выздоровления от COVID-19 [1, 2, 3].

Ограничениями данного исследования является отсутствие строгого календаря динамического наблюдения пациентов, отсутствие данных о показателях пациентов после выписки из стационара и, таким образом, неполное наблюдение за восстановлением показателей печёночной функции. Также большинству пациентов не были выполнены визуализирующие исследования печени, что не позволяет оценить структурные нарушения органа. Кроме того, не был оценён генотип вируса SARS-CoV-2, что могло повлиять на течение заболевания.

Заключение

У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца наблюдается более тяжёлое течение COVID-19. Тяжесть заболевания

ассоциирована со сниженными уровнями гемоглобина ($t=-4,5$, $p<0,001$), лимфоцитов ($t=-6,76$, $p<0,001$) и моноцитов ($t=-4,5$, $p<0,001$), повышенными уровнями палочкоядерных ($t=4,3$, $p<0,001$), сегментоядерных ($t=-4,5$, $p<0,001$) лейкоцитов и СОЭ ($t=4,99$, $p<0,001$) в общем анализе крови, а также повышенными уровнями глюкозы ($t=4,15$, $p<0,001$), мочевины ($t=3,3$, $p<0,001$), СРБ ($t=5,3$, $p<0,001$), АСТ ($t=5,9$, $p<0,001$), АЛТ ($t=4,24$, $p<0,001$), ЛДГ ($t=5,42$, $p<0,001$) и щелочной фосфатазы ($t=2,16$, $p<0,001$), а также сниженными уровнями альбумина ($t=-4,96$, $p<0,001$).

Необходимость назначения массивной лекарственной терапии, в том числе антибактериальными средствами и НПВС, способствовала развитию токсического поражения печени и, как следствие, продолжительному сохранению повышенных уровней трансаминаз, в том числе и после выписки пациента из стационара. Установлено повышение уровня трансаминаз у пациентов, получавших антибактериальную терапию ($F=41,6$, $p<0,001$) и глюкокортикостероиды ($F=4,66$, $p=0,03$), в том числе дексаметазон ($F=45,45$, $p<0,001$).

Восстановление трансаминаз у большинства пациентов требует более 20 суток. Таким образом, необходимо амбулаторное наблюдение пациентов с оценкой показателей печёночной функции после выписки из стационара.

Литература

1. Elnaggar M, Abomhaya A, Elkhattib I et al. COVID-19 and liver diseases, what we know so far. *World J Clin Cases*. 2022 May 6;10(13):3969-3980. doi: 10.12998/wjcc.v10.i13.3969
2. Mao R, Qiu Y, He JS 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.
3. Sivandzadeh GR, Askari H, Safarpour AR et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J Clin Cases*. 2021 Aug 6;9(22):6178-6200. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6178
4. Onabajo OO, Banday AR, Stanifer ML et al. Interferons and viruses induce a novel truncated ACE2 isoform and not the full-length SARS-CoV-2 receptor. *Nat Genet*. 2020;52:1283-1293.
5. Díaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of autopsy data. *World J Gastroenterol*. 2020;26:7693-7706.
6. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-422.
7. Qi F, Qian S, Zhang S et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526:135-140.

Сведения об авторах

Юпатов Геннадий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск.

Прищепенко Вячеслав Александрович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», e-mail: prslava92@gmail.com.

Окулич Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск.

Денисенко Наталья Валерьевна – студентка 5 курса УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 11.05.2023.