

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.36-036.1:578.834.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16082>
ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ НОВОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В. А. Ахмедов, Г. Р. Бикбавова, Е. Ю. Хомутова

Омский государственный медицинский университет, Российская Федерация

FEATURES OF THE LIVER CONDITION AT PATIENTS WITH A NEW COVID-19 INFECTION

Akhmedov V. A., Bikbavova G. R., Khomutova E. Yu.

Omsk State Medical University, Russian Federation

COVID-19 это острое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). В представленной обзорной статье освещаются наиболее важные экстралегочные последствия новой коронавирусной инфекции с основным акцентом на поражение печени. Критерии повреждения печени охарактеризованы на стадиях лечения и реабилитации в соответствии с новыми научными данными.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, печень, дисфункция, лечение, осложнения

COVID-19 or Coronavirus disease-19 is an acute infectious disease caused by the SARS-Cov-2 coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). This review article highlights the most important extra-pulmonary possible consequences of a new viral infection, with the main focus on liver damage. Evaluation criteria are described – at the stages of treatment and in the early rehabilitation period in patients with COVID-19 according to the recent scientific articles.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, liver, dysfunction, treatment, complications

Для цитирования: Ахмедов В. А., Бикбавова Г. Р., Хомутова Е. Ю. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ НОВОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):343-348. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16082>

For citation: Akhmedov V. A., Bikbavova G. R., Khomutova E. Yu. FEATURES OF THE LIVER CONDITION AT PARIENTS WITH A NEW COVID-19 INFECTION. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):343-348. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16082> (In Russ.)

АЛТ – аланинаминотрасфераза
 АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент второго типа
 АСТ – аспаратаминотрасфераза
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 ОГК – органы грудной клетки

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОШ – отношение шансов
 СКВ – системная красная волчанка
 СРБ – С-реактивный белок
 ТЭ – транзитная эластография
 ФПП – функциональные пробы печени
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 CAP – Controlled Attenuation Parameter
 COVID-19 – **CO**rona**VI**rus **D**isease **2019** – коронавирусная инфекция, 2019 год
 SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом-2)

В декабре 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) был идентифицирован новый патоген – коронавирус, ставший причиной вспышки пневмонии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 года обозначила его как «2019-nCoV». На основании филогенетических особенностей, таксономии 11 февраля 2020 года новый вирус был определен как вирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром и назван SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) [1]. В течение 3 месяцев SARS-CoV-2 распространился из города Ухань по всему Китаю, а затем более чем в 181 страну, по четырем континентам. Эпидемиологическая ситуация все ещё недостаточно стабильна, поскольку, несмотря на наращивание темпов вакцинации, продолжают ежедневно регистрироваться и инфицированные пациенты, и смертельные исходы [2]. Передача SARS-CoV-2 от человека к человеку происходит воздушно-капельным путем, возможен и фекально-оральный путь передачи [3]. За короткий промежуток времени инфекция SARS-CoV-2 и связанная с ней заболеваемость COVID-19 привели к существенным потерям населения планеты, здоровья и серьезному социально-экономическому урону, что внесло значительную дестабилизацию в сложившуюся систему здравоохранения и экономику во всем мире [4].

Инфекция SARS-CoV-2 может протекать как бессимптомно и малосимптомно, так и клинически выражено (для тяжелого течения характерны отек легких, острый респираторный дистресс-синдром и нарастающая полиорганная недостаточность, приводящие в случаях тяжелого и сверхтяжелого течения заболевания к летальному исходу) [4]. Исследования показали, что худший прогноз у пациентов с COVID-19 связан с мужским полом, возрастом старше 60 лет и сопутствующей патологией (сердечно-сосудистая патология, прежде всего артериальная гипертензия; сахарный диабет, хроническая болезнь легких; ожирение; иммунодефицитные состояния; хроническое заболевание почек; хронические заболевания печени и др.) [5–7].

Такие биомаркеры воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-2 значительно повышены у тяжелых пациентов с COVID-19 [8, 9].

Клиническая симптоматика у большинства пациентов включает признаки поражения нижних дыхательных путей с лихорадкой, сухим кашлем и одышкой [5, 6]. Часто отмечается наличие миалгии, повышенной утомляемости и головной боли. Наличие у ряда пациентов с COVID-19 неврологических симптомов указывает на тропизм вируса к клеткам нервной ткани [10]. Кроме того, ряд авторов описывали проявление нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и печени у пациентов с COVID-19 – дополнительно к одному из вероятных коморбидных состояний, усиливающих тяжесть COVID-19-инфекции [6, 11].

На сегодняшний день известно, что ангиотензинпревращающий фермент второго типа (АПФ2) – это ключевой фермент в патогенезе заболевания, поскольку рецептор к АПФ2 является рецептором для входа в клетку SARS-CoV-2 [12]. Из-за распространенности указанного рецептора вирусного входа во многих органах, SARS-CoV-2 характеризуется системностью поражения с вовлечением не только клеток альвеолярного эпителия, но и сердца, поджелудочной железы, почек, а также гепатобилиарной системы [12, 13].

Повреждение печени у пациентов с COVID-19

Появляется все больше данных, свидетельствующих о повреждении печени у пациентов с COVID-19, что, как правило, проявляется транзитным повышением уровня сывороточных аминотрансфераз, реже лабораторными признаками печеночно-клеточной недостаточности, явлениями внутрипеченочного холестаза. Патогенез повреждения печени в случаях COVID-19, вероятно, включает гипоксию, системную воспалительную реакцию, токсическое действие лекарственных препаратов и прогрессирование ранее диагностированных существовавших заболеваний печени [2]. COVID-19-ассоциированное повреждение печени определяется как любое повреждение печени, возникающее в период прогрессирования и лечения COVID-19

у пациентов с ранее существующей патологией печени или без неё. Выявлено, что почти у половины пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания повышены уровни печеночных аминотрансфераз [14]. Частота нарушения функциональных проб печени (ФПП) у госпитализированных пациентов с COVID-19, за счет аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и билирубина, колеблется от 14 % до 53 % [15–17], при этом показатели печеночных аминотрансфераз в крови значительно выше у пациентов с тяжелым течением заболевания [18, 19]. При аутопсии в печени больных описываются признаки умеренного микровезикулярного стеатоза, лобулярного и портального воспаления [20]. Предполагается, что причина повышения показателей аминотрансфераз кроется не только в патологии печени, их повышение может быть следствием миозита, подобного тому, который наблюдается при тяжелом течении гриппа [21].

Однако некоторые исследовательские группы пришли к выводу, что прямое цитотоксическое действие вируса вследствие его активной репликации в печеночных клетках объясняется тем, что SARS-CoV-2 связывается с клетками-мишенями через рецепторы АПФ2 [8, 12]. Поскольку рецепторы АПФ2 в большом количестве экспрессируются в гепатоцитах и холангиоцитах, печень и билиарная система являются потенциальными мишенями для инфекции [8]. У 90 % больных, инфицированных SARS-CoV-2, выявлена лимфопения, у 25 % – диарея и у 66 % – повышение печеночных ферментов [9]. В другом исследовании продемонстрировано несколько иное процентное соотношение: на ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 у 2–10 % пациентов COVID-19 была обнаружена РНК SARS-CoV-2 в образцах кала и крови, что сопровождалось симптомами вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как диарея, боль в животе, тошнота и рвота [22]. Т. N. Chau с соавт. продемонстрировали в своем исследовании, что в биоптатах печени у больных COVID-19 отмечается значительное увеличение митотических клеток, а также эозинофилов и баллоноподобных клеток печени, указывая на то, что атипичная пневмония индуцирует апоптоз клеток печени и таким образом приводит к ее повреждению [23]. Исследование Y. J. Tan с соавт. показало, что специфичный для SARS-CoV белок 7a может индуцировать апоптоз клеток в различных органах (включая легкие, почки и печень) через каспазозависимый путь, еще раз подтверждая возможность того, что SARS-CoV может напрямую воздействовать на ткань печени, вызывать ее повреждение [24]. Учитывая экспрессию рецептора АПФ2 в холангиоцитах, осталось невыясненным, вызывает ли инфекция SARS-CoV-2 холестаза у пациентов и способна ли приводить к повышению уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Имеются результаты исследований, показавшие, что биомаркер повреждения холангиоцитов ГГТП в несколько раз повышен у пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированного заболевания [25].

В тяжелых случаях заболевания часто встречается поражение печени, связанное с гипоксией, так называемый гипоксический гепатит («ишемический гепатит», «шоковая печень»), который характеризуется транзиторным повышением аминотрансфераз в сыворотке крови, вызванным гипоксическим некрозом центральных клеток печени [26].

Лекарственно-индуцированное поражение печени

Первоначальные клинические рекомендации по лечению больных с COVID-19 содержали в качестве

базисных препаратов антибиотики и противовирусные препараты, включая лопинавир/ритонавир, ремдесивир, хлорохин, тоцилизумаб, умифеновир, которые потенциально гепатотоксичны. К сожалению, часть из них впоследствии продемонстрировали свою малую эффективность [27]. Немаловажным фактом, демонстрирующим гепатотоксическое действие этих лекарственных препаратов, является то, что у большинства пациентов отмечается снижение аминотрансфераз при исключении противовирусных медикаментов сразу после выздоровления и в ранний реабилитационный период в течение первых месяцев [28].

Хлорохин и гидроксихлорохин известны как антималярийные и противовоспалительные препараты, которые используются в лечении некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит [29]. Сведения об эффективности данных препаратов в лечении COVID-19 противоречивы. Очевидно, что первые клинические исследования по применению гидроксихлорохина, проведенные во Франции и Китае, не дали окончательного ответа о месте препарата в лечении COVID-19 [29]. В настоящее время объявлено о нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых изучается роль гидроксихлорохина и хлорохина в лечении больных COVID-19 [30, 31]. Хлорохин и гидроксихлорохин относительно хорошо переносятся пациентами, что подтверждается обширным опытом лечения больных СКВ и малярией. Однако оба препарата могут вызывать редкие и серьезные побочные эффекты (<10 %), включая пролонгацию интервала QT, гипогликемию, нервно-психические эффекты и ретинопатию [30]. Терапия гидроксихлорохином как правило не связана с нарушениями функции печени и является крайне редкой причиной клинически выраженного острого токсического гепатита. Гепатотоксическое и нефротоксическое действие этих препаратов развивается при использовании доз выше рекомендуемых либо при совместном приеме с препаратами, влияющими на метаболизм гидроксихлорохина на уровне цитохрома P450 (CYP2D6) [31].

Лопинавир это антиретровирусный ингибитор протеазы, используемый в комбинации с ритонавиром в терапии и профилактике инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека и синдромом приобретенного иммунодефицита. Лопинавир может вызывать преходящее, как правило, бессимптомное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз и только в редких случаях – клинически выраженное острое повреждение печени. У пациентов, коинфицированных вирусными гепатитами В или С, антиретровирусная терапия лопинавиром может привести к повышению активности гепатита [32].

Одним из опасных побочных эффектов на фоне приема азитромицина является лекарственное поражение печени. В литературе описывались два возможных варианта поражения печени: характеризующийся подъемом уровня АЛТ и гепатитом с явлениями внутрипеченочного холестаза, проявляющимся желтухой и повышением уровня щелочной фосфатазы [33]. Типичное повреждение печени, вызванное азитромицином, напоминает таковое при применении других макролидов, возникает в течение 1–3 недель после начала лечения [34]. В литературе описаны случаи гепатита после прекращения приема короткого (3-дневного курса) азитромицина. Типичными симптомами поражения печени на фоне приема азитромицина является усталость, желтуха, боль в животе и кожный зуд [34]. Причины поражения печени на фоне приема азитромицина неизвестны.

На фоне приема левофлоксацина редко встречается клинически выраженное поражение печени, обычно оно характеризуется коротким бессимптомным повышением печеночных ферментов [33].

Характерным побочным эффектом тоцилизумаба является его гепатотоксическое действие, проявляющееся повышением уровня аминотрансфераз до 3 норм у 10–50 % пациентов, страдающих ревматоидным артритом или другой аутоиммунной патологией. Нормализация аминотрансфераз отмечалась к 8 неделе лечения [35]. В редких случаях повышение трансаминаз отмечалось до 5 норм, что требовало временной отмены лекарственного препарата [35]. На сегодняшний день гепатотоксическое действие этого лекарственного препарата объясняется ингибированием интерлейкина (ИЛ)-6 [35]. При приеме сарилумаба серьезных осложнений со стороны печени не было зарегистрировано. Назначение тоцилизумаба больным с COVID-19 должно сопровождаться сбором подробного анамнеза коморбидных состояний и обязательным контролем уровня печеночных ферментов для ограничения его совместного назначения с другими гепатотоксичными препаратами. Нередко повышение печеночных ферментов до 5 норм описывалось на фоне приема интерферона бета-1b, однако тяжелое токсическое поражение печени на фоне этого препарата встречается редко [36].

Применение гепарина (стандартного и низкомолекулярных форм), помимо основного побочного эффекта в виде кровотечений, что связано с его основным механизмом действия, имеет несколько побочных эффектов, которые включают реакции гиперчувствительности, тромбоцитопению и повышение уровня печеночных ферментов. У значительной части пациентов с COVID-19, получавших стандартный или низкомолекулярный гепарин внутривенно, развивалось повышение сывороточных АЛТ и АСТ, возникающее после 4–8 дней терапии, которое обычно протекало бессимптомно, продолжалось от 4 до 20 дней и нередко саморазрешалось даже при продолжении лечения [37]. Причина повышения печеночных трансаминаз неизвестна, характерно бессимптомное его течение. Повышение уровня билирубина встречалось редко, уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови был повышен в небольшом количестве случаев [37].

В последнее время появились данные клинического испытания дексаметазона в лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19, в котором доказывалась его высокая эффективность [38]. Глюкокортикостероиды (ГКС) блокируют синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [39]. ГКС обладают многочисленными неблагоприятными побочными эффектами, затрагивающими практически все органы. Кроме того, кортикостероидная терапия связана с поражением печени, особенно при длительном приеме и в дозах, превышающих физиологические [40]. Как отмечалось в исследовании, осложнения кортикостероидной терапии со стороны печени в ходе лечения тяжелых форм ковид-инфекции представляли собой реактивацию или ухудшение течения ранее существовавшего заболевания печени и редко были проявлением непосредственно гепатотоксического действия ГКС [40]. Также отмечается, что применение ГКС может привести к прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени, но не к её появлению de novo [41]. Также следует принимать во внимание, что важным осложнением терапии ГКС может являться активизация

существующего хронического вирусного гепатита В, так как прием препаратов ГКС индуцирует повышение репликации вируса гепатита В [42].

Потенцирующее токсическое действие лекарственных препаратов на изначально существующие хронические заболевания печени («печеночная коморбидность») – такие, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и реактивация хронического вирусного гепатита В.

В обобщенных исследованиях по данному вопросу указывается на то, что у большинства пациентов с поражением печени имела место НАЖБП и высокий индекс массы тела (ИМТ) [43]. Больные с НАЖБП имели более высокий риск прогрессирования заболевания до тяжелого и более длительное время персистенции вируса COVID-19. Было высказано мнение, что глобальная распространенность НАЖБП приведет к тому, что большая часть населения планеты может быть подвержена риску тяжелого и сверхтяжелого течения COVID-19 [43]. Проведенный многофакторный анализ показал, что больные COVID-19 в сочетании с НАЖБП имели по меньшей мере в шесть раз больше шансов прогрессирования заболевания (отношение шансов 6,4, 95 % ДИ 1,5–31,2), и, кроме того, имеющиеся у них сопутствующие заболевания, связанные с метаболическим синдромом, также были связаны с аналогичным увеличением риска более тяжелого течения COVID-19 (отношение шансов 6,3, 95 % ДИ 2,3–18,8). У лиц мужского пола (отношение шансов 3,1, 95 % ДИ 1,1–9,4), а также в возрасте старше 60 лет (отношение шансов 4,8, 95 % ДИ 1,5–16,2) также отмечалось прогрессирующее течение заболевания при инфицировании COVID-19 [44].

Безусловно, заслуживает пристального внимания группа больных COVID-19 с ранее существующим циррозом и раком печени. Тяжесть, смертность и частота осложнений у этих пациентов, включая присоединившуюся вторичную инфекцию, печеночную энцефалопатию, кровотечения из верхних отделов ЖКТ и печеночную недостаточность, должны быть изучены в крупномасштабных клинических исследованиях [44].

Принимая во внимание изменение ФПП, преимущественно за счет повышения АЛТ и АСТ, у больных COVID-19, представляется важным выяснить, какие могут быть выявлены изменения в паренхиме печени при помощи инструментальных методов исследования, позволяющих визуализировать структурное поражение печени. Клинические, лабораторные аспекты реактивных и других потенциально возможных изменений печени после лечения следует дополнить проведением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), по возможности с болюсным контрастным усилением. Желательно расширить протяженность стандартного МСКТ-исследования ОГК, включив в исследование печень (полностью или до двух третей объема) [45]. Результаты исследований демонстрируют, что тяжесть заболевания коррелирует с набором таких показателей (в преимущественном сочетании), как АЛТ, СРБ, альбумин, КТ-изменениями в легких и соответствующими КТ-денситометрическими изменениями (равномерным снижением плотности) в печени и селезенке. У пациентов с аномально высокими ФПП КТ-признаки поражения печени (при бесконтрастном исследовании) имели очаговое или диффузное понижение плотности паренхимы печени и/или проявление жировых отложений вдоль места примыкания желчного пузыря к печени. Равномерное понижение денситометрических характеристик печени – распространенный признак стеатоза или острого гепатита у пациентов с COVID-19, тогда как другие характерные для МСКТ признаки острого

гепатита – гепатомегалия, околопортальный отек, отек стенки желчного пузыря и околопортальная лимфаденопатия – у больных не наблюдались. Таким образом, общее снижение плотности печени и снижение денситометрического коэффициента печени/селезенки можно отнести к стеатозу печени. Другим методом лучевой диагностики, демонстрирующим высокую точность количественной оценки уровней стеатоза печени, является транзиторная эластография (ТЭ; ФиброСкан, Франция) с оценкой показателей эхогенности и особенно жесткости тканей – контролируемый параметр затухания (программное обеспечение CAP). Однако многим больным с COVID-19 проведение ТЭ сложно выполнимо из-за необходимой компрессии печени (и как следствие возможного травмирования паренхимы органа) и невысокой доступности метода [46, 47].

Следует продолжить изучение механизмов, лежащих в основе и развитии стеатоза печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Кроме того, с воспалением может быть связано формирование перихолецистита, который визуализируется как накопление жировой ткани в месте примыкания желчного пузыря к печени и выявляется довольно часто при проведении КТ брюшной полости. Интересно при этом, что увеличения лимфатических узлов в воротах печени и селезенки у пациентов не наблюдается [48, 49].

Литература/References

1. Lai C. C., Shih T. P., Ko W. C., Tang H. J., Hsueh P. R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(3):105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
2. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Al-Hajjar S., McIntosh K., Pediatric COVID-19: An update on the expanding pandemic. *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2020;7(2):61-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.05.001>
4. Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(4):2006-2011. https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20378
5. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O. [et al.]. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet. Infect. Dis.* 2020;20:425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
6. Weston S., Frieman M. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *ASM Journal.* 2020;18;5(2):e00203-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00203-20>
7. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Миронов А. Ю., Забозлаев Ф. Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика, Москва, 2020. [Nikiforov V. V., Suranova T. G., Mironov A. Yu., Zabozlaev F. G. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow, 2020. (In Russ.)].
8. Прилуцкий А. С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 2: клиника, диагностика, лечение, профилактика. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2020;24 (1):87-101. [Prilutskiy A. S. Coronavirus disease 2019. Part 2: clinic, diagnosis, treatment, prevention. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii.* – *Bulletin of hygiene and epidemiology.* 2020;24(1):87-101. (In Russ.)].
9. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A., Reddy S., Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020. 214(5):1078-1082. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
10. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. [et al.]. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019

Заклучение. Таким образом, повышение уровня ФПП, преимущественно за счет АЛТ и АСТ у больных, инфицированных SARS-CoV-2, встречается часто, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Существует несколько гипотез, объясняющих их повышение, но ни одна из них пока не нашла своего подтверждения. Лекарственные препараты, которые применяются в лечении пациентов с COVID-19, характеризуются многочисленными неблагоприятными побочными эффектами, затрагивающими практически все органы. Немаловажный вклад они вносят в изменение показателей работы печени, особенно при длительном приеме и в дозах, превышающих физиологические. На нынешнем этапе борьбы с коронавирусной инфекцией важной задачей является скоординированный междисциплинарный подход к диагностике и лечению ее основных проявлений как в активной фазе процесса, так и его последствий на этапах реабилитации. Отдельного внимания требует профилактика новых и предупреждение отягощения имеющихся хронических (коморбидных) заболеваний печени у всех категорий больных с COVID-19 с комплексным использованием всех прогрессивных технологий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
11. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;526(1):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
12. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H. [et al.]. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159(1):367-370. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
13. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J. [et al.]. Cheng Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(7):1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
14. Zhang C., Shi L., Wang F. S. Liver injury in COVID 19: management and challenges. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(5):428-430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
15. Li J., Fan J. G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020;8(1):13-17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>
16. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin. Exp. Pediatr.* 2020;63(4):119-124. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
17. Liu W., Tao Z. W., Wang L., Yuan M. L., Liu K. [et al.]. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2020;133(9):1032-1038. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>
18. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L. [et al.]. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet. Respir. Med.* 2020;8(4):420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
19. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S. [et al.]. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
20. Liu J., Li S., Liu Ji., Liang B., Wang X., Wang H. [et al.]. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
21. Greenough T. C., Carville A., Coderre J., Somasundaran M., Sullivan J. L. [et al.]. Pneumonitis and multi-organ

- system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Am. J. Pathol.* 2005;167:456-463. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62989-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62989-6)
22. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5:335-337. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
 23. Chau T. N., Lee K. C., Yao H., Tsang T. Y., Chow T. C. [et al.]. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology.* 2004;39:302-310. <https://doi.org/10.1002/hep.20111>
 24. Tan Y. J., Fielding B. C., Goh P. Y., Shen S., Tan T. H. [et al.]. Overexpression of 7a, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *J. Virol.* 2004;78:14043-14047. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.24.14043-14047.2004>
 25. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278-1281. <https://doi.org/10.1111/liv.14470>
 26. Feng G., Zheng K. I., Yan Q. Q., Rios R. S., Targher G. [et al.]. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020;8:18-24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>
 27. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia 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;8:475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 28. Cho J. Y., Kim S. S., Lee Y. S., Song D. S., Lee J. H. [et al.]. Management of liver diseases during the pandemic of coronavirus disease-19. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020;26(3):243-250. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0111>
 29. Gautret P., Lagier J. C., Parola P., Hoang V. T., Meddeb L. [et al.]. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(1):105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
 30. Ross S. B., Wilson M. G., Papillon-Ferland L., Elsayed S., Wu P. E. [et al.]. COVID-SAFER: Deprescribing Guidance for Hydroxychloroquine Drug Interactions in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68(8):1636-1646. <https://doi.org/10.1111/jgs.16623>
 31. Chen J., Liu D., Liu L., Liu P., Xu Q. [et al.]. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Y. Zheyang University (Medical Sci.)* 2020;49(2):215-219. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 32. Mccroft A., Lundgren J. D., Ross M., Fux C. A., Reiss P. [et al.]. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet. HIV.* 2016;3(1):e23-32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00211-8)
 33. Thiim M., Friedman L. S. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin. Liver. Dis.* 2003;7(2):381-399. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(03\)00021-7](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(03)00021-7)
 34. Lockwood A. M., Cole S., Rabinovich M. Azithromycin-induced liver injury. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2010;67(10):810-814. <https://doi.org/10.2146/ajhp080687>
 35. Podlasin R. B., Kowalska J. D., Pihowicz A., Wojtycha-Kwaśnica B., Thompson M. [et al.]. How to follow-up a patient who received tocilizumab in severe COVID-19: a case report. *Eur. J. Med. Res.* 2020;25(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00438-x>
 36. Lu C. C., Chen M. Y., Lee W. S., Chang Y. L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;83(6):534-536. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>
 37. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1020-1022. <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
 38. Maskin L. P., Olarte G. L., Palizas F. Jr., Velo A. E., Lurbet M. F. [et al.]. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):743. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04646-y>
 39. Xiang Z., Liu J., Shi D., Chen W., Li J. [et al.]. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(13):2382-2391. <https://doi.org/10.7150/ijbs.47652>
 40. Kolditz M., Dellweg D., Geerdes-Fenge H., Lepper P. M., Schaberg T. [et al.]. Treatment with Dexamethasone in Patients with COVID-19 – A Position Paper of the German Respiratory Society (DGP). *Pneumologie.* 2020;74(8):493-495. <https://doi.org/10.1055/a-1216-5739>
 41. Itoh S., Igarashi M., Tsukada Y., Ichinoe A. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy. *Acta. Hepatogastroenterol. (Stuttg).* 1977;24(6):415-418.
 42. Hammond A., Ramersdorfer C., Palitzsch K. D., Schölmerich J., Lock G. Fatal liver failure after corticosteroid treatment of a hepatitis B virus carrier. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1999;124(22):687-690. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024398>
 43. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: meta-analysis. *Liver. Int.* 2020;40(6):1316-1320. <https://doi.org/10.1111/liv.14465>
 44. Kovalic A. J., Satapathy S. K., Thuluvath P. J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol. Int.* 2020;28:1-9. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10078-2>
 45. Medeiros A. K., Barbisan C. C., Cruz I. R., de Araújo E. M., Libânio B. B. [et al.]. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. *Abdom. Radiol. (NY).* 2020;45(9):2748-2754. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02648-7>
 46. Guler E., Unal N. G., Cinkooglu A., Savas R., Kose T. [et al.]. Correlation of liver-to-spleen ratio, lung CT scores, clinical, and laboratory findings of COVID-19 patients with two consecutive CT scans. *Abdom. Radiol.* 2021;46:1543-1551. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02805-y>
 47. Lei P., Zhang L., Han P., Zheng C., Tong Q. [et al.]. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol. Int.* 2020;14:733-742. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10087-1>
 48. Medeiros A. K., Barbisan C. C., Cruz I. R. [et al.]. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. *Abdom. Radio.* 2020;45:2748-2754. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02648-7>
 49. Uchida Y., Uemura H., Yamaba S. [et al.]. Significance of liver dysfunction associated with decreased hepatic CT attenuation values in Japanese patients with severe COVID-19. *J. Gastroenterol.* 2020;55:1098-1106. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01717-4>

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации; тел.: 89136624162; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Бикбаева Галия Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии; тел.: 89139885202; e-mail: galiya1976@mail.ru

Хомутова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой лучевой диагностики; тел.: 89136281547; e-mail: marija-kjuri2013@yandex.ru