

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Девина Е. А.

кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь
devinal@mail.ru

Ванда А. С.

ассистент кафедры медицинской реабилитации и физиотерапии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь
medreab@bsmu.by

Малькевич Л. А.

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физиотерапии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь
medreab@bsmu.by

Осипова И. С.

студентка 3 курса лечебного факультета учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Аннотация. Выявлена особенность изменений биохимических показателей крови у пациентов с коронавирусной инфекцией. Дана оценка функционального состояния печени в различные периоды заболевания COVID-19. У пациентов с коронавирусной инфекцией в крови обнаружено увеличение уровня фибриногена, D-димеров, С-реактивного белка. Активность щелочной фосфатазы, уровень общего билирубина, мочевины не изменяется и находится в пределах нормы. Активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы изменяется в зависимости от срока заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; печень; биохимические показатели

BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

Devina E.A.

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of biochemistry of the Educational Institution "Belarusian State Medical University",
Minsk, Belarus,
devinal@mail.ru
Vanda A.S.*

*Assistant of the Department of Medical Rehabilitation and Physiotherapy of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus
medreab@bsmu.by
Malkevich L.A.*

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Physiotherapy of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus
medreab@bsmu.by
Osipova I.S.*

3rd year student of the medical faculty of the educational institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Annotation. *A feature of changes in blood biochemical parameters in patients with coronavirus infection was revealed. An assessment of the functional state of the liver in various periods of COVID-19 disease was given. In patients with coronavirus infection, an increase in the level of fibrinogen, D-dimers and C-reactive protein was found in the blood. The activity of alkaline phosphatase, the level of total bilirubin, urea does not change and is within the normal range. The activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase varies depending on the duration of the disease.*

Keywords: *coronavirus infection; liver; biochemical indicators*

Биохимический анализ крови относится к дополнительной лабораторной диагностике COVID-19. Несмотря на то, что COVID-19 является, преимущественно, инфекцией дыхательных путей, новые данные указывают на то, что его следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее сердечно-сосудистую, иммунную и пищеварительную системы.

Одна из выявленных особенностей течения COVID-19 – это повышение в сыворотке крови активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), что, по мнению некоторых авторов, отражает повреждение клеток печени вирусом SARS-CoV-2 [1]. Однако на сегодняшний день причины и молекулярный механизм повреждения печени при коронавирусной инфекции не известны. Полагаем, что мониторинг функционального состояния печени у пациентов в различные периоды

заболевания COVID-19 при помощи биохимических маркеров поможет внести вклад в изучение этой проблемы.

Целью нашего исследования стал мониторинг изменений биохимических маркеров, отражающих функциональное состояние печени у пациентов с коронавирусной инфекцией в различные периоды заболевания.

Материалы и методы. Исследовали сыворотку крови 76 пациентов (из них 48% мужчин и 52% женщин), средний возраст – 54 года, находившихся на лечении в инфекционном отделении УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко». ПЦР-тест подтвердил инфицирование SARS-CoV-2. В сыворотке крови в динамике (5, 14 и 21 сутки) от начала заболевания оценивали уровень билирубина, мочевины, общего и С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ). Измерения проводились на биохимическом анализаторе ACL TOP 300. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica10.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Мы обнаружили, что у пациентов с коронавирусной инфекцией (среднее и среднетяжелое течение) на 5 день заболевания в крови повышается уровень С-реактивного белка, фибриногена и продуктов его деградации — D-димеров. Содержание фибриногена в крови составило 5,87 (4,9-6,8 г/л); D-димеров – 352,6 (155,0-425,0 нг/мл), С-реактивного белка – 50,6 мг/л, $p < 0,05$.

Фибриноген - белок плазмы крови. При активации системы свёртывания крови фибриноген подвергается ферментативному расщеплению тромбином с образованием нитей фибрина, которые формируют тромб. Как известно, одним из характерных проявлений COVID-19 являются нарушения в системе гемостаза, приводящие к тромбозу [2]. Однако фибриноген не только участвует в процессе свертывания крови, но, и как СРБ является неспецифическим маркером активного воспаления [3]. Оба этих белка синтезируются в печени.

Полагают, что повреждение гепатоцитов связано с воздействием S-белка вируса SARS-CoV-2 на мембранные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE-2), которые экспрессируются на мембране большинства клеток, в их числе, эндотелий сосудов и эпителий слизистой кишечника, клетки печени, канальцев почек, бронхов [4]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку инициирует каскад реакций с выбросом значительного количества провоспалительных цитокинов. Гиперактивация иммунного пути и воспаление, связанные с цитокиновым штормом при инфекции SARS-CoV-2, могут

повредить клетки кишечника и печени через Т-клетки Th17 и CD8 и активацию воспалительных реакций [5].

Кроме того, провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и др.) способны активировать синтез С-реактивного белка, фибриногена, что и приводит к повышению их уровня в крови. На это указывают обнаруженные нами ранее и сейчас, повышенные концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, D-димеров).

В литературе дискутируются различные предполагаемые механизмы повреждения печени при коронавирусной инфекции.

Уровень билирубина, мочевины, активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы у 95,1 % обследуемых нами пациентов на 5 день заболевания был в пределах возрастных референтных значений. Только у 4,9% пациентов были выявлены отклонения от нормы функциональных тестов печени.

На 14 день заболевания у 69,6% пациентов в сыворотке крови отмечалась повышенная активность АСТ и АЛТ. Увеличение активности данных ферментов в плазме крови свидетельствует о повреждении мембран гепатоцитов, вплоть до их полного разрушения.

Ряд авторов наблюдали такую же тенденцию у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, при этом повышенная активность АСТ отмечалась чаще, чем АЛТ. Мы обнаружили обратную закономерность: активность АЛТ была увеличена в 6 раз и составила (198,2:167,5-268,4 Ед/л), а активность АСТ в 2,3 раза, составив (70,8: 56,2 - 98,7) Ед/л.

Можно предположить токсическое воздействие на гепатоциты лекарственных препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции. Было показано, что при приеме внутрь в больших дозах ацетаминофен (парацетомол) может быть токсичным. С помощью изофермента цитохрома P450 из ацетаминофена образуется токсичное промежуточное соединение N-ацетил-п-бензохинонимин (NAPQI) — опасный и нестабильный метаболит, способный повреждать клеточные белки и приводить к гибели гепатоцита.

Со временем активность АСТ, АЛТ в крови постепенно снижалась, но активность АЛТ оставалась повышенной, вплоть до 21 дня от начала заболевания, в то время как, активность АСТ возвращалась к норме. Снижение уровня С-реактивного белка отмечалось на 10 день заболевания (медиана 17,52 мг/л). Активность щелочной фосфатазы, концентрация общего билирубина 11,7 (9,5–13,9) мкмоль/л, мочевины не изменялись и были в пределах нормы в течение наблюдаемого периода (с 5 по 21 день заболевания). Не обнаружили мы и достоверного снижения концентрации общего белка. Однако ряд исследователей сообщает о нарушении белоксинтезирующей функции печени при тяжелой

форме коронавирусной инфекции - гипоальбуминемии (уровень альбумина составил 30,4 г/л). Даже при летальных исходах заболевания печеночная недостаточность не наблюдалась. В нескольких исследованиях сообщалось, что тяжелые случаи ковид-19 чаще сопровождались тяжелым поражением печени по сравнению с легкими случаями.

Обнаруженные нами данные свидетельствуют о вовлечение клеток печени в патологический процесс при коронавирусной инфекции. Это ставит перед специалистами системы здравоохранения задачи, связанные не только с быстрой диагностикой и лечением, но и оказанием качественной медицинской помощи, включающей реабилитационные мероприятия после и во время заболевания. Объем назначаемых средств медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции, определяется тяжестью течения инфекции и состоянием пациента с учетом степени поражения легких, и/или наличием у него развившихся осложнений и сопутствующих заболеваний.

Выводы.

1. У пациентов с коронавирусной инфекцией (среднее и среднетяжелое течение) в 69,7% случаях изменяются биохимические показатели крови (увеличивается концентрация С-реактивного белка, фибриногена, D-димеров, возрастает активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Это свидетельствует о вовлечении печени в патологический процесс.

2. Изменения функционального состояния печени при коронавирусной инфекции (среднее и среднетяжелое течение) носят временной характер.

Список литературы

1. Galanopoulos M, Gkeros F, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* – 2020; P. 4579 – 4588.

2. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl ThrombHemost.* – 2020. doi: 10.1177/1076029620938149

3. Stringer D., Braude P., Myint P. K. et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International Journal of Epidemiology*, Vol. 50 (2). – 2021, P. 420–429.

4. Jiandong Shi, Jing Sun. Enteric involvement of SARS-CoV-2: Implications for the COVID-19 management, transmission, and infection control. *Virulence.* – 2020; 11(1), P. 941–944.

4. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.03.931766.

5. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* – 2020; 40, P. 998–1004.