

И.С. Осипова

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ПЕЧЕНИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е.А. Девина

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

I.S. Osipova

**BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATE
OF THE LIVER IN CORONAVIRUS INFECTION**

Tutor: associate professor E.A. Devina

Department of Biological Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Исследована динамика биохимических показателей функционального состояния печени у пациентов разных возрастных групп, инфицированных SARS-CoV-2, с сопутствующей патологией и без нее.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), печень, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ).

Resume. The dynamics of biochemical parameters of the functional state of the liver was studied in patients of different age groups infected with SARS-CoV-2, with and without comorbidities.

Keywords: coronavirus infection (COVID-19), liver, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT).

Актуальность. COVID-19 - острое респираторное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, стало причиной более 7118 смертей в РБ. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина при взаимодействии S-белка вирусной оболочки и мембранного рецептора ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ-2) человека. Молекулы АСЕ-2 экспрессированы на мембране большинства клеток, в том числе бокаловидных клетках бронхов, эпителии слизистой подвздошной и толстой кишки, клетках печени и др. [1]. Полагают, что внедрение SARS-CoV-2 индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию врожденного иммунитета с выбросом значительного количества провоспалительных цитокинов и вызывает повреждение тканей [3]. У пациентов, умерших от ковид-19 были выявлены характерные для вирусного поражения гистологические изменения (апоптоз и регенерация гепатоцитов), дистрофия гепатоцитов (жировая и баллонная) [5]. Признаков гепатита (ни в портальной строме, ни в ацинусах) или тяжелого фиброза описано не было. В настоящее время о причинах и механизмах повреждения печени при COVID-19 известно крайне мало. Полагаем, что изучение причин связанных с нарушением функционального состояния печени при коронавирусной инфекции весьма актуально.

Цель: оценить функциональное состояние печени в динамике по биохимическим показателям сыворотки крови у пациентов разных возрастных групп, инфицированных SARS-CoV-2.

Задачи:

1. Проанализировать активность ферментов цитолиза, концентрацию общего билирубина в сыворотке крови у разных возрастных групп.
2. Проанализировать динамику изменений функциональных проб печени у пациентов разных возрастных групп с сопутствующей патологией и без неё.

Материалы и методы. Исследовали сыворотку крови 58 больных (из них 59% мужчин и 41% женщин) в возрасте от 20 до 80 лет, находившихся на лечении в УЗ «Рогачевская ЦРБ». Пациенты были распределены на 2 возрастные группы: I – средний возраст 40 лет (21–39 лет); II- 61 год (41–80 лет), имеющие, и не имеющие хронические заболевания (жировой гепатоз, токсический гепатит, алкоголизм). ПЦР-тест подтвердил инфицирование SARS-CoV-2. Анализировали активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАт), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), концентрацию общего билирубина и С-реактивного белка в сыворотке крови на 5, 14 сутки и спустя месяц от начала заболевания. Статистическую обработку проводили «Microsoft Excel 2019». Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Контроль - референтные значения для каждой возрастной группы.

Результаты и их обсуждения. Более 60% пациентов с COVID-19 всех возрастных групп имеют изменения в биохимическом анализе крови, что говорит о вовлечении печени в патологический процесс. У пациентов I группы (до 40 лет) достоверно не изменялась активность ГГТ (рисунок 1), АсАТ (рисунок 2), содержание общего билирубина (рисунок 3), однако содержание С-реактивного белка и активность АлАТ (рисунок 4) увеличились в 2 и 1,6 раза, соответственно. У II группы (старше 40 лет) отмечено значительное повышение активности АлАТ ($178,2 \pm 17,8$ Ед/л) (рисунок 3), АсАТ ($122,8 \pm 16,7$ Ед/л) (рисунок 2) и ГГТ (рисунок 1) в 1,9 раза. Известно, что увеличение уровня ГГТ, АлАТ и АсАТ происходит при нарушении целостности мембран и повреждении клеток печени. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, вне зависимости от возраста, увеличивались активность ГГТ в 2,2 раза, АлАТ в 8,9 раза, содержание общего билирубина ($26,0 \pm 3,2$ мкмоль/л) и С-реактивного белка, как индикатора воспалительного процесса, в 10 раз.

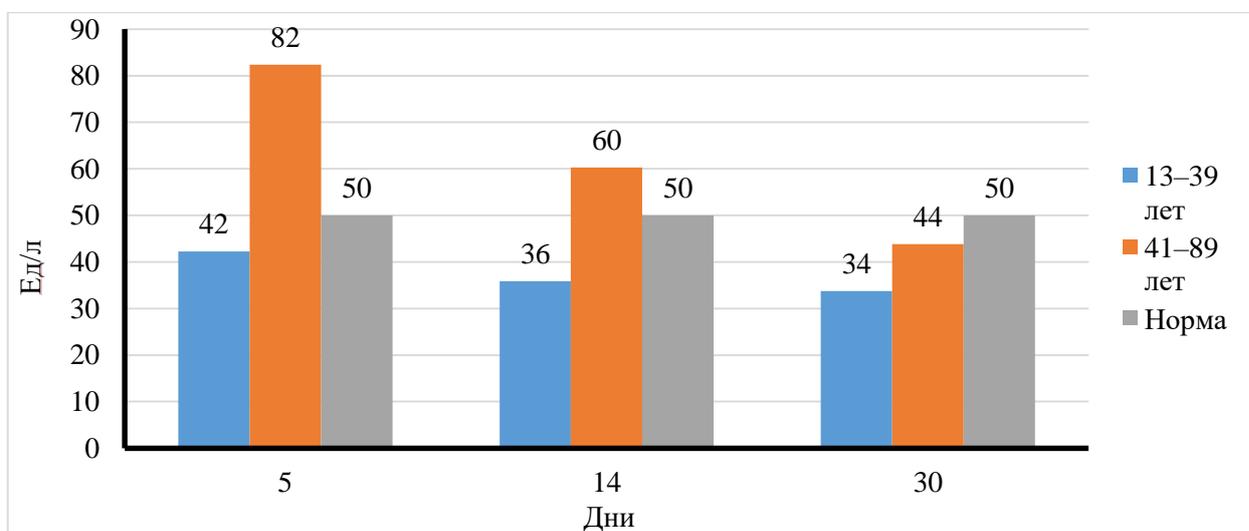


Рис. 1 – Динамика изменений ГГТ

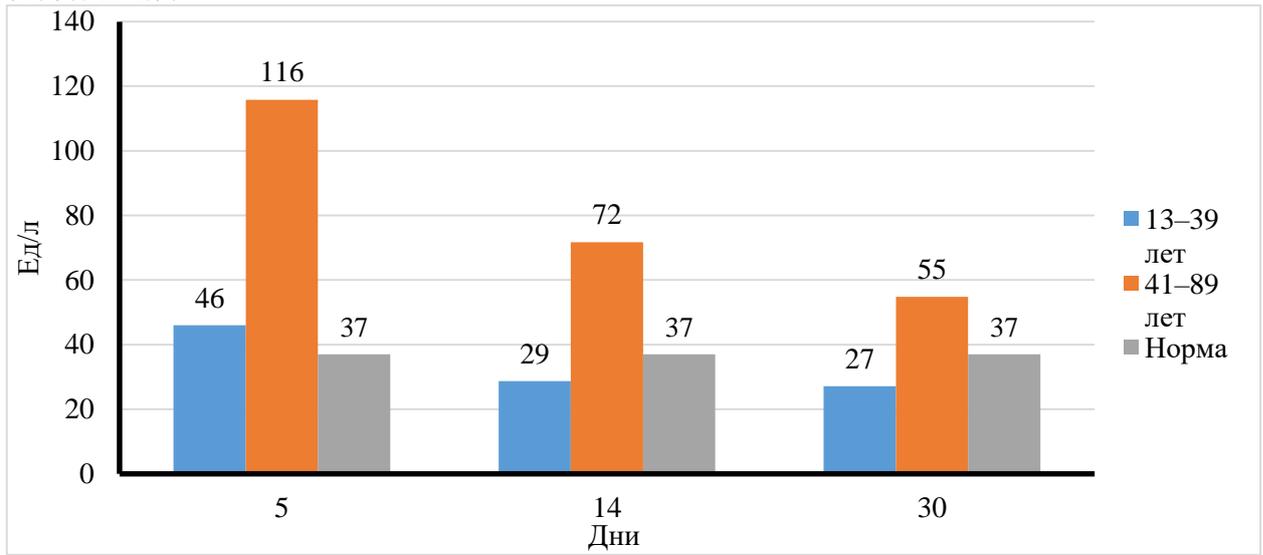


Рис. 2 – Динамика изменений АСаТ

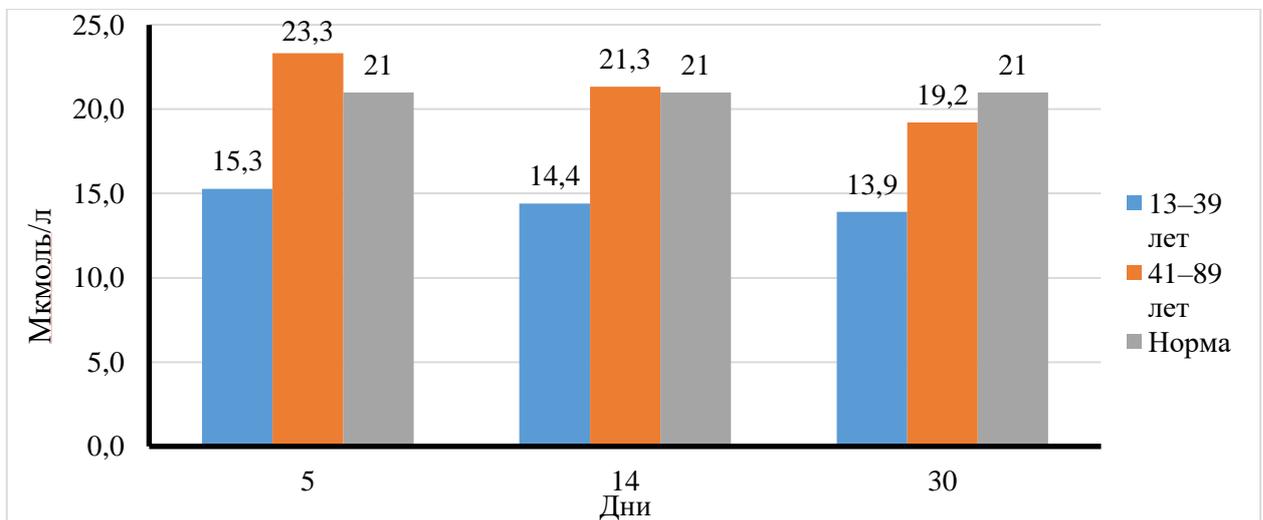


Рис. 3 – Динамика изменений концентрации билирубина

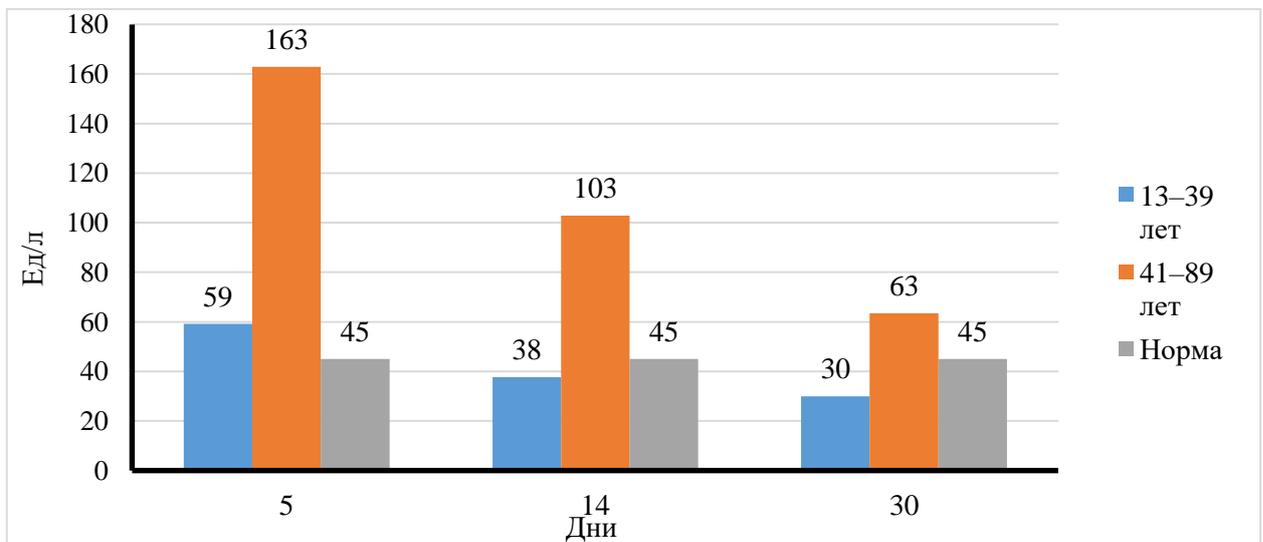


Рис. 4 – Динамика изменений АЛаТ

В литературе можно встретить разные предполагаемые механизмы повреждения печени при коронавирусной инфекции [4]. Во-первых, это прямое повреждение гепатоцитов, связанное с воздействием вируса SARS-CoV-2 на рецепторы ACE2. В эпителиальных клетках выстилающие желчные протоки (холангиоциты) содержится мембранный белок ACE2, вирус SARS-CoV-2 связывается с ACE2 на холангиоцитах, что приводит к их дисфункции. В результате клетки печени подвергаются разрушению. Под воздействием вируса SARS-CoV-2 ухудшается барьерная и транспортная функция холангиоцитов.

Кроме прямого поражения печени коронавирусом, повреждение органа происходит за счет бурной иммунной реакции организма, в результате чего происходит мощный выброс цитокинов - белков, которые образуются иммунными клетками в ответ на проникновение в организм патогена. Перепроизводство провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, IL-6, IL-2, IL-7, индуцибельный интерферон- γ белок 10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный воспалительный белок 1- α и IL-11 описано как цитокиновый шторм. При высоком уровне цитокинов развивается системное воспаление: чем больше клеток, тем больше выделяемых цитокинов, а значит, и больше новых прибывших иммунных клеток. На этом фоне может развиваться реактивный гепатит (вторичное, неспецифичное воспаление тканей печени, микротромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови).

Гипоксия, возникающая при пневмонии, является причиной ишемического повреждения печени у пациентов с коронавирусной инфекцией. Снижение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах во время шока и гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. Последующее повреждение митохондрий, выраженное увеличение активных формы кислорода и продуктов их перекисного окисления могут выступать в качестве вторичного мессенджера, активируя редокс-чувствительные факторы транскрипции и дополнительно усиливая высвобождение множественных провоспалительных белков, вызывающих повреждение печени.

Также нельзя исключить токсическое воздействие на гепатоциты лекарственных препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции и её проявлений. Антибиотики, противовирусные, жаропонижающие, гормональные, противовоспалительные и препараты других групп, применяются при лечении COVID-19. Многие из медикаментозных препаратов оказывают токсическое действие на печень, тем самым вызывая ее повреждение [2].

Выводы:

1. При инфицировании SARS-CoV-2 наблюдаются изменения в функциональном состоянии печени более чем 60% пациентов, что говорит о вовлечении печени в патологический процесс.
2. При отсутствии хронических заболеваний биохимические показатели возвращались в норму в течение месяца.
3. Риск повреждения печени при COVID-19 увеличивается с возрастом и чаще наблюдается у пациентов, имеющих в анамнезе хронические заболевания.

Литература

1. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – № 26. – P. 4579–4588.
2. Hanafy, A. S. Challenges in COVID-19 drug treatment in patients with advanced liver diseases: a hepatology perspective / A. S. Hanafy, S. Abd-Elsalam // *World J Gastroenterol.* – 2020. – № 26. – P. 7272–7286.
3. Jiandong, S. Enteric involvement of SARS-CoV-2: implications for the COVID-19 management, transmission, and infection control / S. Jiandong, S. Jing // *Virulence.* – 2020. – № 11(1). – P. 941–944.
4. Li, J. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease / J. Li, J. G. Fan // *J Clin Transl Hepatol.* – 2020. – № 8. – P. 13–17.
5. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F. S. Wang // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – № 5. – P. 428–430.