



Клинические наблюдения

Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения

Никитин И.Г.^{1,2} • Ильченко Л.Ю.^{1,3,4} • Федоров И.Г.^{1,5} • Тотолян Г.Г.¹

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета¹; директор²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

✉ 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 161 57 27. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Ильченко Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета¹; вед. науч. сотр. лаборатории моделирования иммунобиологических процессов³; вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Федоров Илья Германович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета¹; заведующий гастроэнтерологическим отделением⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>

Тотолян Гаяне Гургеновна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5385>

COVID-19 (coronavirus disease 2019 – заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019) по-прежнему представляет собой угрозу для мирового общественного здравоохранения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) пациенты с метаболическими нарушениями и хроническими заболеваниями. Среди возможных факторов органичного повреждения рассматривается системное гипериммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», цитопатические эффекты, гипоксия, лекарственная токсичность и др. Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2 рецепторы – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2), вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, повышение проницаемости, нарушение микроциркуляции, развитие сосудистой тромбофилии и тромбообразование. Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. При данной инфекции регистрируются лейкопения и тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка, ферритина, активности лактатдегидрогеназы, D-димера. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен и, по-видимому, обусловлен возможной пролиферацией гепатоцитов, повреждением печени в ответ на системное воспаление, развитием лекарственной гепатотоксичности. Приводим клинический случай развития лекарственного гепатита у пациента с COVID-19 на фоне приема тоцилизумаба – препарата, ингибирующего рецептор интерлейкина-6.

Длительно сохраняющаяся гиперферментемия после прекращения терапии, по-видимому, обусловлена замедленным периодом полувыведения тоцилизумаба, оказывающего влияние на окислительно-восстановительную систему цитохромов печени. Пациенты с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к клиническим последствиям COVID-19, поскольку при данной инфекции нередко наблюдаются гипоксия и гипоксемия вследствие тяжелого течения пневмонии или «цитокинового шторма». Кроме того, пациенты с уже установленным диагнозом цирроза печени подвержены высокому риску заболеваемости и смерти в связи с более высокой восприимчивостью к инфекциям, прежде всего, из-за наличия системного иммунодефицита, что было показано во втором клиническом наблюдении. Наличие декомпенсированного цирроза печени определяет не только повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, но и прогрессирование собственно хронического заболевания печени. Для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 существенное значение имеет тщательное клиническое мониторирование, персонализированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: коронавирус; заболевание, вызванное новым коронавирусом; поражение печени, клинические случаи

Для цитирования: Никитин ИГ, Ильченко ЛЮ, Федоров ИГ, Тотолян ГГ. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):412–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.

Поступила 09.08.2020; доработана 07.10.2020; принята к публикации 12.10.2020; опубликована онлайн 30.10.2020

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

² ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН»; 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 8–1, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5А/1, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» ДЗМ; 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26, Российская Федерация



Вспышка неизвестной пневмонии, начавшаяся в конце декабря 2019 г. в Китае, стала причиной развития чрезвычайной ситуации в мировом здравоохранении – пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) [1, 2]. В связи с этим 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила данной инфекции официальное название: SARS-CoV-2-инфекция, или COVID-19 (corona virus disease 2019).

Новый коронавирус – антропозоонозный (?), однопочечный, содержащий РНК-вирус. Относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Филогенетический анализ SARS-CoV-2 установил тесную связь с изолятом SARS-подобного коронавируса летучих мышей BM48-31/BGR/2008 (идентичность – 96%), которые, по-видимому, служат резервуаром SARS-CoV-2 и через промежуточных хозяев осуществляют переход от млекопитающих к человеку [3]. Обсуждается химерное происхождение данного вируса.

Накапливается информация о патогенезе новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Взаимодействие рецепторсвязывающего домена (receptor-binding domain – RBD) белка S («белковый шип», от англ. spike – «шип»), который расположен на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors – ACE2) – ключевой фактор вирулентности, играющий важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетки [6]. ACE2 обнаружены в альвеолах, эндотелии сосудов, железистых клетках эпителия желудка, энтеро- и колоноцитах, подоцитах, клетках проксимальных канальцев почек, холангиоцитах (значительно реже – в гепатоцитах) и, по-видимому, становятся основными мишенями SARS-CoV-2 [6].

При инфицировании и распространении в организме нового коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции («цитокиновый шторм»), вызванной синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) в крови [7], что приводит к окислительному стрессу, выраженному воспалению в легких, гипоксемии, гипоксии, развитию острого респираторного дистресс-синдрома, коллапсу кровообращения и полиорганной кислородной недостаточности [8]. Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с ACE2, локализованными

в эндотелии кровеносных сосудов, усиливает эндотелиальную дисфункцию и проницаемость, нарушает микроциркуляцию, способствует развитию тромбофилии и тромбозов [8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, злокачественными опухолями. При хронических заболеваниях печени наиболее высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с циррозом печени [9].

Поражение печени при COVID-19

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что SARS-CoV и MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) вызывают повреждение печени у инфицированных пациентов [10]. При COVID-19 также были обнаружены изменения функциональных показателей печени, которые ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [11].

Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. С помощью молекулярно-генетических методов исследования геном SARS-CoV-2 определяется не только в мазках из зева, носа, ткани легких, но и в паренхиматозных клетках, эндотелии сосудов других органов, в том числе и в гепатоцитах [11].

Патогенез повреждения печени при COVID-19 мало изучен. Среди возможных факторов рассматривается вирус-индуцированное влияние (цитопатический эффект), системное иммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др. Кроме того, следует учитывать, что усилению патологического повреждения печени у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов способствует реактивация вирусных гепатитов (В, С, D, E), прогрессирование метаболически ассоциированных заболеваний печени (в частности неалкогольного стеатогепатита), а также прогрессирование и декомпенсация цирроза печени [12].

Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен, поскольку экспрессия ACE2 в холангиоцитах намного выше, чем в печеночных клетках, и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолоцитах 2-го типа [11]. Это позволяет предполагать, что при COVID-19 поражение печени определяется прежде всего



повреждением холангиоцитов. Однако отсутствие выраженного холестаза при инфицировании SARS-CoV-2 может указывать на другие пути проникновения вируса в гепатоциты. Еще одно возможное объяснение: при COVID-19 вирус вызывает дисфункцию холангиоцитов и тем самым опосредованно способствует повреждению или пролиферации гепатоцитов. Не исключается развитие лекарственной гепатотоксичности, а также повреждение печени в ответ на системное воспаление.

Ранее было показано, что у 14–53% инфицированных пациентов обнаруживали отклонения в биохимическом анализе крови [10, 11, 13], а в 2–11% случаев развитие COVID-19 наблюдали на фоне хронического заболевания печени [11]. Повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ/АСТ), как правило, не превышало 1,5–2 норм от верхней границы нормы и иногда сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина.

Описаны редкие случаи острого вирусного гепатита, вызванного SARS-CoV-2. В частности, наблюдали благополучное разрешение COVID-19 у пациентки 59 лет с метаболическим синдромом, получавшей терапию по поводу инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека [14].

Частота поражения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [11, 15]. Лишь в ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции печени (снижение альбумина до 26,3–30,9 г/л) [16].

Практически отсутствуют данные о приживленной морфологии печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Однако накапливается информация по результатам патологоанатомического вскрытия в отношении морфологических изменений печени у пациентов, умерших от COVID-19. В ткани печени выявляется микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, отмечено преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах [17]. Указанные гистологические изменения могут быть обусловлены цитопатическим воздействием SARS-CoV-2, но не позволяют исключить лекарственно-индуцированное повреждение печени [11].

Приводим клиническое наблюдение успешно леченного лекарственного гепатита, возникшего у пациента с COVID-19.

Клиническое наблюдение 1

Больной Ф., врач, 43 года, контактировал с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2. Заболел остро 05.06.2020, когда появились выраженная слабость, повышение температуры тела до 38,3 °С, кашель, одышка. Через несколько дней отметил отсутствие обоняния и аппетита. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ 1 – объем поражения легочной ткани 25%). Самостоятельно принимал антибиотики, бронхолитики, антикоагулянты с незначительным эффектом. В связи с нарастанием слабости и одышки вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которой был доставлен в многопрофильный стационар. На фоне приема препаратов отметил появление жидкого стула до 4–6 раз в сутки, что могло быть обусловлено как поражением SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы, кишечника), так и развитием антибиотикоассоциированной диареи.

В анамнезе у пациента бронхиальная астма (постоянной терапии не получал); на протяжении 10 лет избыточная масса тела; периодически регистрировалось повышение активности трансаминаз (не более 2 норм от верхней границы нормы при нормальном уровне липидов и глюкозы в крови). Однако наш коллега, несмотря на понимание, что эти изменения, вероятно, служат проявлением стеатогепатита, не предпринимал никаких мер для коррекции клинической ситуации. Вредные привычки Ф. отрицал.

При поступлении в стационар состоянии средней тяжести. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела – 32,72 кг/м² (вес – 106 кг, рост – 180 см). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание жесткое, хрипов нет. Число дыхательных движений (ЧДД) – 22 в мин. SpO₂ (peripheral oxygen saturation – периферическое насыщение кислородом) – 92%. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений (ЧСС) – 95 в мин, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9–8–7 см. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. При поступлении отмечены лейкопения и нейтропения, относительный лимфоцитоз, а также изменения показателей коагулограммы, свидетельствующие о гипокоагуляции (табл. 1).

Электрокардиограмма (при поступлении): синусовый ритм, тахикардия (ЧСС – 100 в мин), нарушение внутрижелудочковой проводимости.

При рентгенографии органов грудной клетки от 17.06.2020 сохранялась картина двусторонней



вирусной пневмонии с площадью поражения 25–50% (степень тяжести 2).

Диагностирован COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, что подтвердилось выявлением РНК вируса в мазках из зева с помощью полимеразной цепной реакции от 13.06.2020 и 15.06.2020. Двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония, КТ 1–2 ст. с исходом в стадию консолидации. Осложнения: дыхательная недостаточность 1 ст., интоксикационный синдром.

Лечение в отделении: внутривенно тоцилизумаб 400 мг (однократно), цефтриаксон 2 г/сут, левофлоксацин 1000 мг/сут; подкожно эноксапарин натрия 16000 анти-ХА МЕ/сут; в ингаляции будесонид 2 мг/сут; внутрь омепразол 40 мг/сут, осельтамивир 150 мг/сут, монтелукаст 10 мг/сут, примадофилус бифидус 2 капс/сут. Для снижения дыхательной недостаточности применялась СРАР-терапия (continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях).

На фоне проведенного лечения интоксикационный синдром, гипокоагуляция и дыхательная недостаточность регрессировали (SpO₂ 98%).

Вместе с тем у пациента отмечено снижение массы тела на 9 кг в течение 2 недель, что, по-видимому, было обусловлено наличием интоксикации (лихорадка, слабость, отсутствие аппетита и обоняния), проявлениями антибиотикоассоциированной диареи, панкреатита.

Еще одной существенной проблемой, возникшей на этапе стационарного лечения, стало развитие гепатотоксической реакции в виде выраженной гиперферментемии (см. табл. 1), наиболее вероятно, связанной с внутривенным введением тоцилизумаба. Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, зарегистрированное в нашей стране для лечения ревматоидного артрита. При COVID-19 препарат рекомендован для терапии синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») [18]. Его основной фармакологический эффект – ингибирование ИЛ-6, участвующего в иммунном ответе на бактериальные, вирусные и грибковые патогены. Препарат назначают и как средство монотерапии, и в сочетании с другими противовирусными агентами. Однако его применение у пациентов с COVID-19 изучено недостаточно.

В настоящее время продолжаются клинические исследования тоцилизумаба – ChiCTR2000029765, NCT04317092, NCT04310228, NCT04306705, NCT04331795, NCT04320615, NCT04335071, NCT04331808, NCT0433914, NCT04332094 (<https://clinicaltrials.gov/>. Дата обращения: 30.04.2020). Среди нежелательных реакций при его внутривенном введении встречаются гиперемия, озноб, головная боль, нейтропения; имеется риск развития тяжелых инфекций, диабета, острого панкреатита [19, 20]. Следует

также отметить возможный риск кровотечения и перфорации пищеварительного тракта на фоне приема ингибиторов ИЛ-6 [21], с целью профилактики которых целесообразно назначение антисекреторных препаратов, особенно при приеме антикоагулянтов (как и при терапии нашего пациента). Механизм этих нежелательных реакций не совсем ясен. Не исключается подавление иммунного ответа и воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста [22].

Гепатотоксичность – характерный побочный эффект тоцилизумаба, проявляющийся повышением активности печеночных трансаминаз. Механизм гепатотоксичности не ясен; не исключается, что это следствие ингибирования ИЛ-6, играющего важную роль в регенерации печени [18, 19]. Кроме того, следует учитывать неблагоприятный фон развития данного осложнения – наличие ожирения 1 ст., длительно существующего стеатоза (стеатогепатита), что позволяет отнести пациента Ф. к группе риска развития лекарственной гепатотоксичности.

Учитывая длительный период полувыведения тоцилизумаба, вызванная им повышенная активность подсемейств цитохрома Р-450 может оказывать влияние на функциональную активность печеночных ферментов и сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии [23].

У пациентов с коморбидной патологией при назначении препаратов с потенциальной гепатотоксичностью следует предварительно оценить риски ее развития и возможного неблагоприятного взаимодействия. На сайте Ливерпульского университета (www.covid19-druginteractions.org) представлены основные экспериментальные препараты, которые сегодня используются в терапии COVID-19 с указанием механизмов их действия; дана оценка совместного применения с другими лекарственными средствами с учетом рисков и преимуществ, длительности применения, состояния пациента, приема лекарств по поводу ранее установленных заболеваний [24].

18.06.2020 пациент выписан из стационара. Рекомендованная терапия (подкожно далтепарин натрия 10000 ЕД/сут; внутрь адеметионин 1600 мг/сут, рабепразол 40 мг/сут, карбоцистеин 5 г/сут, монтелукаст 10 мг/сут, примадофилус бифидус 2 капс/сут) была продолжена амбулаторно.

Аппетит и обоняние восстановились через 2–2,5 недели после выписки. Несмотря на гипогликемическую диету, длительно регистрировалось небольшое повышение натощак уровня глюкозы в капиллярной крови и гликированного гемоглобина. Гиперферментемия также сохранялась более 4 недель после выписки (см. табл. 1). При исследовании сывороточных антител с помощью иммуноферментного метода от 31.07.2020 обнаружены антитела к SARS-CoV-2:

**Таблица 1.** Данные лабораторного обследования пациента Ф. в динамике (июнь–июль 2020 г.)

Показатель (референсные значения)	Дата				
	12.06.2020	17.06.2020	22.06.2020	14.07.2020	30.07.2020
Гемоглобин, г/л (130–160)	147	152	149	149	149
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4–5)	5,53	5,34	5,51		5,37
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ (180–320)	178	264	376	310	330
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4–9)	2,9	4,6	7,57	11	7,6
Нейтрофилы, % (47–72)	28	44,4	49,4	67,5	70,1
Лимфоциты, % (19–37)	62,4	49,6	41,9	30,7	20,7
Билирубин общий, мкмоль/л (3,4–20,5)	20,9	13,1	19,4	19	17
АЛТ, Е/л (7–35)	37,1	563	348,4	122	40
АСТ, Е/л (8–40)	25	356	129,4	47	37
ЩФ, Е/л (34–114)	62		51,8		114
ГТПП, Е/л (9–39)			99,3	51	22
ЛДГ, Е/л (80–285)	147				
Общий белок, г/л (63–83)	75	78	79		79
Альбумин, г/л (38–51)	49,0		49,7		
Альфа-амилаза, Е/л (25–94)	60				
Глюкоза, ммоль/л (3,8–6,1)	6,3	7,8	7,1	5,5	5,1
Гликированный гемоглобин, % (4,8–5,9)			6,26	6,1	5,6
Холестерин общий, ммоль/л (3,7–5,2)			448	5,37	
Триглицериды, ммоль/л (0,34–1,7)				0,87	
ЛПВП, ммоль/л (1–2,6)				1,23	
ЛПНП, ммоль/л (0,1–3)				3,41	
Железо, мкмоль/л (5,8–34,5)			19,6		12,6
Мочевина, ммоль/л (2,5–8,33)	4,1	4,7	4,2	7,4	6,5
Креатинин, мкмоль/л (44–106)	108	116	87,2	99	98
СРБ, мг/л (0–5)	14	3		8,3	3,4
АЧТВ, с (25,1–36,5)	46,8	34,9		30,9	
Фибриноген, г/л (2,38–4,98)	2,89			2,08	
МНО (0–1,2)	1,52	1,21		0,97	
Протромбиновое время, с (9,4–12,5)	16,8	13,2			
Протромбин по Квику, % (70–130)				101,3	
D-димеры, мкг/л (64–550)	148	148		512	

СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, ЩФ – щелочная фосфатаза

иммуноглобулины М – 0,75 (норма – 0–2), иммуноглобулины G – 283,4 (норма 0–10), что свидетельствует о перенесенной инфекции COVID-19.

В целом анализ клинической картины COVID-19 не выявил значимого влияния SARS-CoV-2 на течение хронического заболевания печени. Однако пациенты с метаболически ассоциированными заболеваниями печени, включая ожирение, диабет, артериальную гипертонию и др., подвержены более высокому риску заражения SARS-CoV и развития COVID-19 [25]. Наряду с этим показано, что пациенты с вирусной этиологией хронического заболевания печени также более склонны к развитию повреждения печени, что, вероятно, связано с усилением репликации вирусов гепатитов на фоне COVID-19 [26].

Вместе с тем иммуносупрессивные препараты, применяемые при аутоиммунных заболеваниях печени, могут, по-видимому, оказывать некоторый протективный эффект, уменьшающий отрицательное воздействие иммунопатологических процессов при повреждении легких в случаях тяжелого течения COVID-19 [27].

К группе риска тяжелого течения хронического заболевания печени при COVID-19 относятся пациенты с циррозом печени, наличием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карцином, с иммунодефицитным состоянием, перенесшие трансплантацию печени и получающие иммуносупрессивную терапию при онкологическом процессе [26, 28, 29].

Приводим клиническое наблюдение течения декомпенсированного цирроза печени при COVID-19.

Клиническое наблюдение 2

Больной Б., 56 лет, неработающий, поступил в ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова» ДЗМ 13 апреля 2020 г. с жалобами на боли в эпигастральной области с иррадиацией в поясничную область, интенсивную желтушность кожных покровов и склер, увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей, общую слабость.

В течение многих лет злоупотреблял алкоголем. Ухудшение состояния отметил 11.04.2020, когда после приема больших доз крепкого алкоголя впервые появились боли в эпигастральной области, желтушность кожных покровов и склер, увеличился в объеме живот. К врачам не обращался, лечился самостоятельно. В связи с сохранением болей 13.04.2020 обратился в приемное отделение стационара. Была исключена механическая желтуха, дальнейшее обследование и лечение осуществлялось в гастроэнтерологическом отделении.



При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,5 °С. Телосложение астеническое. Кожные покровы и склеры желтушные, малые печеночные знаки (телеангиэктазии, «печеночные ладони»). Отеки стоп и нижней трети голей. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 72 в мин, артериальное давление – 110/75 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастральной области и правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика сохранена, кишечные шумы выслушивались. Умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Размеры печени по Курлову: 13–11–9 см. Пальпировался нижний полюс селезенки. Тест связи чисел выполнен за 120 с (норма до 40 с).

По данным лабораторного обследования выявлены гиперхромная анемия легкой степени тяжести (цветовой показатель 1,15), тромбоцитопения, синдромы цитолиза, холестаза и гипокоагуляции (табл. 2).

При рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не получено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружены свободная жидкость в брюшной полости, гепатомегалия и спленомегалия, дилатация селезеночной вены. При эндоскопическом исследовании выявлено варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст. (по Soehendra), портальная гастропатия в виде мозаичного рисунка слизистой желудка и единичных подслизистых кровоизлияний.

В связи с наличием повышенного содержания гранулоцитов в периферической крови (93,6%) и сохраняющимися болями в брюшной полости был проведен диагностический парацентез. В асцитической жидкости обнаружено значительное количество полиморфноядерных лейкоцитов (сплошь в поле зрения), что свидетельствовало о развитии инфекционного осложнения – спонтанного бактериального перитонита (СБП).

Установлен следующий диагноз: «Алкогольный гепатит тяжелого течения, холестатический вариант (8 баллов по шкала Glasgow) на фоне цирроза печени алкогольной этиологии, класса С по Child – Turcotte – Pugh (13 баллов). MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени) – 18 баллов; индекс Maddrey – 34. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст., спленомегалия, дилатация селезеночной вены, гиперспленизм, портальная гастропатия. Печеночная энцефалопатия, тип С, персистирующая, 2 ст. Отечно-асцитический синдром. СБП. Хроническая алкогольная интоксикация».

Оценка тяжести цирроза печени, к сожалению, свидетельствовала о неблагоприятном жизненном прогнозе.

В отделении проводилось внутривенное введение альбумина, Ремаксола, менадиона натрия бисульфита,

пиридоксина, тиамина, рибофлавина, антисекреторных, диуретических и антибактериальных препаратов; внутрь получал спиринолактон, пропранолол, омепразол, пентоксифиллин, лактулозу и др.

В связи с высокой активностью алкогольного гепатита, несмотря на наличие СБП, была предпринята попытка применения глюкокортикостероидов в комбинации с антибактериальными и антисекреторными препаратами. Однако на фоне лечения положительная динамика отсутствовала. На 7-й день терапии отмечено нарастание уровня общего и конъюгированного билирубина, активности трансаминаз (см. табл. 2), что потребовало отмены глюкокортикостероидов (индекс Lille 0,687).

Был выполнен лечебный парацентез и эвакуировано до 8 л прозрачной жидкости соломенного цвета с последующим переливанием альбумина.

25.04.2020 пациент Б. отметил повышение температуры до 38,2 °С, озноб, нарастание общей слабости, кашель без мокроты, одышку (ЧДД 24 в мин). Аускультативная картина в легких без патологических изменений. Однако при проведении пульсоксиметрии выявлено снижение сатурации (SpO₂ 92%). При КТ органов грудной клетки обнаружены признаки двусторонней вирусной пневмонии (КТ 2). Взят мазок из зева, при проведении полимеразной цепной реакции получен SARS-CoV-2.

По-видимому, в наш многопрофильный стационар пациент Б., имевший декомпенсированный цирроз печени, поступил в инкубационном периоде (достигает 14 суток). Тем не менее не исключается возможность инфицирования и в стационаре (средняя продолжительность инкубационного периода составляет 5 суток), поскольку случаи COVID-19 диагностировались как у пациентов, так и у медицинского персонала отделения. Известно, что инфицирование SARS-CoV-2 происходит в последние дни инкубационного периода и максимально в первые 3 дня от начала болезни. Вирус передается воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым (с пылевыми частицами в воздухе), контактным (через рукопожатия, предметы обихода) и фекально-оральным путями [30]. Кроме того, передача вируса может происходить в плохо вентилируемых и закрытых помещениях, способствующих накоплению вирусных частиц, в случаях присутствия там инфицированных SARS-CoV-2, деятельность которых сопровождается затруднением дыхания (в частности, пением или физическими упражнениями) [9]. В настоящее время риск передачи SARS-CoV-2 от животных человеку считается низким [9].

Для дальнейшего лечения 26.04.2020 пациент Б. был переведен в специализированное отделение с диагнозом двусторонней пневмонии (вирусная) средней степени тяжести (КТ 2), высокой степени вероятности

**Таблица 2.** Данные лабораторного обследования пациента Б. в динамике

Показатель (референсные значения)	Дата	
	13.04.2020	20.04.2020
Гемоглобин, г/л (130–160)	100	89
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (4–5)	2,6	2,21
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ (180–320)	85	90
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (4–9)	9,9	5,3
Лимфоциты, % (19–37)	6,1	14,9
Гранулоциты, % (42,2–75,2)	93,6	
Билирубин общий, мкмоль/л (3,4–20,5)	199,9	221
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л (0,86–5)	133,6	149
АЛТ, Е/л (7,0–35)	56	106
АСТ, Е/л (8–40)	230	204
ЩФ, Е/л (34–114)		242
ГГТП, Е/л (9–39)	390	
ЛДГ, Е/л (80–285)	590	
Общий белок, г/л (63–83)	68	63
Альбумин, г/л (38–51)	26,61	24
Альфа-амилаза, Е/л (25–94)	72	
Глюкоза, ммоль/л (3,8–6,1)	5,8	
Мочевина, ммоль/л (2,5–8,33)	4,1	4,7
Креатинин, мкмоль/л (44–106)	108	116
Железо сывороточное, мкмоль/л (5,8–34,5)	19,7	
Холестерин, ммоль/л (3,7–5,2)	3,81	
АЧТВ, с (25,1–36,5)	38,3	
Фибриноген, г/л (2,38–4,98)	3,14	
МНО (0–1,2)	1,78	
Протромбиновое время, с (9,4–12,5)	16,8	13,2
Протромбин по Квику, % (70–130)	40,9	

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ГГТП – гамма-глутамилтрансептидаза, ЛДГ – лактат-дегидрогеназа, МНО – международное нормализованное отношение, ЩФ – щелочная фосфатаза

COVID-19. При повторном взятии биоматериала из зева (5 и 7 мая 2020 г.) по-прежнему определялся SARS-CoV-2 (полимеразная цепная реакция). В инфекционном отделении больной скончался вследствие прогрессирования

печеночно-клеточной недостаточности и развития полиорганной недостаточности. В протоколе патологоанатомического вскрытия в качестве основной причины летального исхода определен декомпенсированный цирроз печени.

Пациенты с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к клиническим последствиям COVID-19, поскольку при данной инфекции нередко наблюдаются гипоксия и гипоксемия вследствие тяжелого течения пневмонии или «цитокинового шторма» [31, 32]. Следует также подчеркнуть, что все пациенты с уже установленным диагнозом цирроза печени подвержены высокому риску заболеваемости и смерти независимо от вирусной эпидемии в связи с более высокой восприимчивостью к инфекциям, прежде всего из-за наличия системного иммунодефицита. Показано, что у 17% больных циррозом печени, не соблюдавших ограничительных мероприятий, на фоне COVID-19 отмечено прогрессирование хронических заболеваний печени. Именно поэтому профилактика инфицирования SARS-CoV-2 имеет наиважнейшее значение и должна неукоснительно соблюдаться, особенно среди пациентов, относящихся к группам риска [33].

Заключение

COVID-19 по-прежнему представляет собой угрозу для мирового общественного здравоохранения. На момент редактирования этой статьи в мире зарегистрировано свыше 35,8 млн случаев заболевания COVID-19, в результате которого погибло более 1 млн [34]. Летальность от этой инфекции составляет 0,5–3% [16].

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно; сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 постоянно обновляются [18, 35, 36].

SARS-CoV-2-инфекция – системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, развитием специфического генерализованного васкулита, приводящего в первую очередь к поражению легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и др. Анализ клинических проявлений COVID-19 позволил выделить и нетипичные проявления этой инфекции – поражение центральной нервной системы, глаз, кожных покровов, поджелудочной железы [12, 37–40].

К факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся возраст (старше 65 лет) и коморбидные состояния (артериальная гипертензия, диабет, ожирение, злокачественные опухоли, хронические заболевания почек и печени и др.).



В частности, у пациентов с циррозом печени наблюдается не только повышенный риск возникновения и развитие более тяжелых форм COVID-19, но и нередко прогрессирование собственно хронического заболевания печени [41]. Так, на 29 сентября 2020 г. в Международный реестр SECURE-Cirrhosis из поданного 1361 отчета включено 1153 случая клинических наблюдений хронических заболеваний печени у пациентов. Согласно данному реестру, установлено 232 (32,36%) летальных исхода среди 547 пациентов с циррозом печени и 170 – с трансплантированной печенью [42].

Проводятся многочисленные клинические рандомизированные исследования различных препаратов для лечения этой инфекции, интенсивно разрабатываются профилактические вакцины. В реальной клинической практике для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 решающее значение приобретает тщательное клиническое мониторирование, а также персонализированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Участие авторов

И.Г. Никитин – проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.Ю. Ильченко – написание и ре-

дактирование текста; И.Г. Федоров – поиск источников и редактирование текста; Г.Г. Тотолян – сбор и анализ клинических данных пациентов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(4): 420–1. doi: 10.1093/ajcp/aqaa029.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224): 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Centre [Internet]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613–20. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1233–4. doi: 10.1111/jth.14820.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://cdc.gov>.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Ильченко ЛЮ, Никитин ИГ, Федоров ИГ. COVID-19 и поражение печени. Архив внутренней медицины. 2020;10(3):188–97. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. [Ilchenko LU, Nikitin IG, Fedorov IG. [COVID-19 and Liver Damage]. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(3):188–97. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.]
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488–94. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
- Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):941–2. doi: 10.14309/ajg.0000000000000660.
- Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer SP, Kim D, Hsing A, Ahmed A. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Early experience from California. *Gastroenterology.* 2020;159(2):775–7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical charac-



- teristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
17. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020;73(5):239–42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 8.1 (01.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 8.1 (2020 Oct 1). Russian. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462.]
19. Левитова ДГ, Грачева СА, Самойлов АС, Удалов ЮД, Праскурничий ЕА, Паринов ОВ. Вопросы безопасности лекарственной терапии COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(3):165–87. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187. [Levitova DG, Gracheva SA, Samoylov AS, Udalov UD, Praskurnichiy EA, Parinov OV. [Drug safety issues in therapy COVID-19]. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(3):165–87. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187.]
20. Flaig T, Douros A, Bronder E, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):718–21. doi: 10.1111/jcpt.12456.
21. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1471–4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x.
22. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2612–7. doi: 10.1002/art.39761.
23. SIMIT – Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Handbook for the care of people with disease-COVID 19. Section of Regione Lombardia. Edition 2.0, March 13, 2020 [Internet]. Available from: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=43362.
24. Evaluating the drug-drug interaction risk of experimental COVID-19 therapies [Internet]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org>.
25. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
26. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Matijic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
27. Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M. Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic. *J Hepatol*. 2020;73(2):453–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.002.
28. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020;73(2):441–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005.
29. Saigal S, Gupta S, Sudhindran S, Goyal N, Rastogi A, Jacob M, Raja K, Ramamurthy A, Asthana S, Dhiman RK, Singh B, Perumalla R, Malik A, Shanmugham N, Soin AS. Liver transplantation and COVID-19 (Coronavirus) infection: guidelines of the liver transplant Society of India (LTSI). *Hepatol Int*. 2020;14(4):429–31. doi: 10.1007/s12072-020-10041-1.
30. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–3. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
31. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9. doi: 10.1172/JCI137244.
32. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
33. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):528–9. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30080-7.
34. Данные о смертности от коронавируса [Интернет]. Доступно на: <https://coronavirus-info.ru/deaths>. [Mortality statistics from coronavirus [Internet]. Russian. Available from: <https://coronavirus-info.ru/deaths>.]
35. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falcetta S, Merli G, Cortese G, Corso RM, Bressan F, Pintaudi S, Greif R, Donati A, Pettrini F; Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) Airway Research Group, and The European Airway Management Society. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020;75(6):724–32. doi: 10.1111/anae.15049.
36. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
37. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
38. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, Kanji JN, Zelyas N, Damji KF, Solarte C. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020;55(4):e125–9. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.03.003.
39. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain-López D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Romani J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, García-Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71–7. doi: 10.1111/bjd.19163.
40. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with Coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367–70. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
41. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020;73(2):441–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005.
42. The COVID-Hep registry [Internet]. Available from: <https://www.covid-hep.net/>.



Liver injury in COVID-19: two clinical cases

I.G. Nikitin^{1,2} • L.Yu. Ilchenko^{1,3,4} • I.G. Fedorov^{1,5} • G.G. Totolyan¹

COVID-19 (coronavirus disease 2019, a disease caused by a new coronavirus 2019) continues to threaten world public healthcare. Epidemiological data indicate that patients with metabolic disorders and chronic illnesses are most susceptible to SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Potential factors for organ involvement include systemic hyperimmune-mediated inflammation due to the “cytokine storm”, cytopathic effects, hypoxia, drug toxicities, etc. In addition, SARS-CoV-2, by interaction with ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) receptors in the vasculature endothelium results in endothelial dysfunction, increased permeability, microcirculatory abnormalities, vascular thrombophilia and thrombus formation. The diagnosis of COVID-19 is confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA in biological samples and serum antibodies. The infection is associated with leukopenia and thrombocytopenia, increased C-reactive protein, ferritin, lactate dehydrogenase, and D-dimer. Abnormalities in functional liver tests seen in COVID-19 are associated with progression and severity of the infection. The mechanism of direct cytotoxicity due to active SARS-CoV-2 replication in hepatocytes are not fully understood and is likely to be related to potential proliferation of hepatocytes, liver injury in response to systemic inflammation, and development of drug hepatic toxicity.

We present a clinical case of drug-induced hepatitis in a patient with COVID-19 treated with tocilizumab, an inhibitor of interleukin 6 receptors. Prolonged increase in blood enzymes after

treatment cessation is likely related to a longer half-elimination time of tocilizumab, which affects the oxidation-reduction system of liver cytochromes. Patients with chronic liver disorders are more vulnerable to clinical sequelae of COVID-19, while the infection is frequently associated with hypoxia and hypoxemia due to severe pneumonia or the “cytokine storm”. In addition, patients who have been diagnosed with liver cirrhosis are at high risk of morbidity and mortality due to their higher proneness to infections, first of all, due to systemic immune deficiency that was demonstrated in the second clinical case. Decompensated liver cirrhosis is related not only to a higher risk of more severe COVID-19, but also to progression of chronic liver disease as such. To achieve effective results of causal and nosotropic therapy for COVID-19, it is highly significant to provide thorough clinical monitoring, tailored approach to the treatment of each patient with consideration of their comorbidities, immune status, and drug interactions.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, liver injury, clinical cases

For citation: Nikitin IG, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Totolyan GG. Liver injury in COVID-19: two clinical cases. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):412–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.

Received 9 August 2020; revised 7 October 2020; accepted 12 October 2020; published online 30 October 2020

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect any competing interests.

Authors' contributions

I.G. Nikitin, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; L.Yu. Ilchenko, text writing and editing; I.G. Fedorov, literature search, text editing; G.G. Totolyan, collection and analysis of patients' clinical data. All the authors have made their significant contributions to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Igor G. Nikitin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy No. 2¹; Director²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

✉ 3 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 161 57 27. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Lyudmila Yu. Ilchenko – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2¹; Leading Research Fellow, Laboratory for Modeling Immunobiological Processes³; Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Ilya G. Fedorov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2¹; Head of the Gastroenterology Department⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>

Gayane G. Totolyan – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

² Centre of Medical Rehabilitation; 3 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation

³ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; 8–1 Instituta poliomielitita poselok, Moskovskiy poselenie, Moscow, 108819, Russian Federation

⁴ I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; 5A/1 Malyy Kazenny pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation

⁵ Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov; 26 Bakinskaya ul., Moscow, 115516, Russian Federation