



Цитолитический синдром на фоне лечения COVID-19

© Д. Е. Данилов

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье приведено описание клинического случая повышения уровня печеночных трансаминаз в отсроченном периоде лечения у пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19 с использованием ремдесивира. Описано возможное влияние стеатоза печени на выраженность цитолитического синдрома у пациентов на фоне течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, повышение трансаминаз, цитолитический синдром, ремдесивир, стеатоз печени.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Данилов ДЕ. Цитолитический синдром на фоне лечения COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):140–146. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-20>

Cytolytic syndrome associated with the treatment for COVID-19

© Dzmitry E. Danilau

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

The article describes a clinical case of an increased level of hepatic transaminases during a delayed period of the treatment in a patient with coronavirus disease COVID-19 using remdesivir and a possible effect of hepatic steatosis on the severity of cytolytic syndrome associated with the course of COVID-19.

Key words: COVID-19, increased transaminases, cytolytic syndrome, remdesivir, hepatic steatosis.

Conflict of interests: author declares no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Danilau DE. Cytolytic syndrome associated with the treatment for COVID-19. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(2):140–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-20>

Коронавирусная инфекция COVID-19 вызывается РНКовым вирусом из рода бета-коронавирусов (SARS-CoV-2), основным проявлением которого является острый респираторный синдром. Первые сообщения о SARS-CoV-2 появились в декабре 2019 года, а 11 марта 2020 года ВОЗ объявила заболевание пандемией. В настоящее время зарегистрировано около 155 млн инфицированных COVID-19, а количество смертельных случаев превысило 3,2 млн человек [1]. Помимо респираторных проявлений, SARS-CoV-2 может воздействовать на другие органы и системы организма [2], в том числе вызывать поражение печени, причем механизм повреждения может варьировать от

прямого повреждения до многофакторных процессов [3]. Частота нарушений функции печени у пациентов с данной патологией колеблется от 14 до 53 % [4] и может быть обусловлена целым рядом причин. При поиске перспективных лекарственных субстанций для лечения COVID-19 важно оценивать не только эффективность, но и безопасность, в том числе с точки зрения возможности возникновения нежелательных явлений при их применении. Несмотря на результаты исследования «Solidarity», проводимого под эгидой ВОЗ [5], имеются отдельные публикации об эффективности использования ремдесивира при лечении пациентов с COVID-19 [6, 7]. Ремдесивир — пролекарство, которое легко

проникает в клетки, где подвергается гидролизу ферментами эстеразы до трифосфорилированного аналога аденозина, который конкурентно ингибирует РНК-зависимую полимеразу, что приводит к обрыву репликационной цепи вируса. При этом повышение уровней трансминаз является наиболее частым нежелательным явлением данного лекарственного средства и встречается у 21–24 % пролеченных [6]. Для оптимизации будущих версий клинического протокола по лечению пациентов с COVID-19 очень важным является накопление и систематизация новых данных о вирусе и лекарственных субстанциях на основе данных реальной клинической практики: описание данного клинического случая подчеркивает аспекты, которые должны быть учтены при использовании ремдесивира.

Пациент М., 45 лет. Вес — 88 кг, рост — 171 см (индекс массы тела — 30,1 кг/м²). В анамнезе пневмония (около 8 лет назад), острый гайморит (около 6 лет назад), синдром Жильбера (подтвержден генетически), имеется тенденция к повышению артериального давления (постоянно лекарственные средства не принимает). Заболел остро, когда в середине дня почувствовал сильную слабость, «тяжесть» во всем теле, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до 37,5 °С, сонливость.

На **второй день** симптомы интоксикации усилились, появилась гиперестезия, температура тела повысилась до 38,6 °С. Было выполнено исследование на антиген коронавируса COVID-19: Ag SARS-CoV-2 — результат положительный.

Результаты лабораторных исследований на **второй день** заболевания. Для удобства восприятия в случаях отклонения от нормальных значений результаты будут сопровождаться условными обозначениями в скобках: «↑» — выше нормальных значений, «↓» — ниже нормальных значений.

Общий анализ крови: лейкоциты (далее — WBC) — $5,3 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула: эозинофилы (далее — Eos) — 1 %; палочкоядерные (далее — PNeut) — 3 %; сегментоядерные (далее — SNeut) — 59 %; лимфоциты (далее — Lym) — 29 %; моноциты (далее — Mon) — 8 %; эритроциты (далее — RBC) — $4,93 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин (далее — Hb) — 162 г/л; гематокрит (далее — Ht) — 43,6; тромбоциты (далее — PLT) — $144 \times 10^9/\text{л}$ (↓); средний объем эритроцита (далее — MCV) — 88,4 фл; среднее количество гемоглобина в одном эритроците (далее — MCH) — 32,9 пг (↑); средняя

концентрация гемоглобина в эритроцитах (далее — MCHC) — 372 г/л; отклонение размера эритроцитов от средних показателей (далее — RDW) — 12,5 %; тромбоцит (далее — PCT) — 0,1 % (↓); относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (далее — PDW) — 18,1 %; средний объем тромбоцитов (далее — MPV) — 7,1 фл (↓); скорость оседания эритроцитов (далее — СОЭ) — 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин общий (далее — BilT) — 17,46 мкмоль/л (↑); аланинаминотрансфераза (далее — АЛТ) — 56,31 Ед/л; аспаратаминотрансфераза (далее — АСТ) — 46,34 Ед/л; амилаза — 62,45 Ед/л; холестерол — 4,98 ммоль/л; щелочная фосфатаза (далее — ЩФ) — 90,94 Ед/л; гамма-глутамилтранспептидаза (далее — ГГТП) — 107,1 Ед/л (↑); сывороточное железо (далее — Fe) — 7,45 мкмоль/л (↓); общий белок (далее — T-Prot) — 82,31 г/л; альбумин (далее — Alb) — 49,82 г/л; мочевины — 6,3 ммоль/л; креатинин — 100,48 мкмоль/л; глюкоза — 5,75 ммоль/л; лактат — 1,34 ммоль/л; лактатдегидрогеназа (далее — АДГ) — 449,99 Ед/л (↑); ферритин — 399,62 мкг/л (↑); креатинкиназаобщая (далее — КФК) — 234,59 Ед/л (↑); С-реактивный белок (далее — СРБ) — 8,84 мг/л (↑); калий (далее — К) — 5,65 ммоль/л (↑); натрий (далее — Na) — 143,17 ммоль/л; хлор (далее — Cl) — 106,05 ммоль/л; тропонин — 0,1 нг/мл; миоглобин — 20 нг/мл.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (далее — АЧТВ) — 33,4 сек; тромбиновое время (далее — ТВ) — 13 сек; протромбиновый индекс (далее — ПТИ) — 1,01; международное нормализованное отношение (далее — МНО) — 0,99; Д-димеры — 46 нг/мл; фибриноген — 3,4 г/л; протромбин по Квику (далее — ПТИ % по Квику) — 98 %.

Дополнительно была проведена ПЦР Coronavirus SARS-CoV-2 — РНК обнаружена.

В течение **второго дня** сохранялась фебрильная (до 39,2 °С) лихорадка, озноб, сильная слабость, появилась головная боль, гиперестезия, тахикардия (до 120 уд/мин в состоянии покоя), увеличение частоты дыхания (далее — ЧД) до 22/мин, периодически сухой кашель. Сатурация — 97 % на атмосферном воздухе. Пациент однократно принимал парацетамол (500 мг) со снижением температуры до 38,1 °С на 2–3 часа с дальнейшим повышением. Ночью отмечался плохой сон, сохранялась лихорадка, потливость.

Третий день заболевания: кожные покровы чистые, влажные, температура тела — 38,2 °С, частота сердечных сокращений (да-

лее — ЧСС) — 82 уд/мин, артериальное давление (далее — АД) — 120/80 мм рт. ст. ЧД — 18–20/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — 94 % на атмосферном воздухе. Стул, диурез — без патологии.

В течение нескольких часов температура поднялась до 38,5 °С, ЧСС — 95 уд/мин, ЧД — 20/мин. Консилиумом принято решение о начале инфузий ремдесивира: 200 мг внутривенно капельно в течение двух часов (в последующие дни — 100 мг/сутки внутривенно капельно в течение часа, суммарно в течение 5 дней). С антикоагулянтной целью — далтепарин натрия — 7,5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, внутривенные инфузии (раствор Рингера, 0,9 % NaCl) суммарным объемом до 1,5 литров, питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Лабораторно: WBC — $4,2 \times 10^9/\text{л}$; Eos — 1 %; PNeut — 5 %; SNeut — 65 %; Lym — 23 %; Mon — 6 %; RBC — $4,85 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 158 г/л; Ht — 42,9; PLT — $165 \times 10^9/\text{л}$; MCV — 88,5 фл; MCH — 32,6 пг (↑); MCHC — 368 г/л; RDW — 12,3 %; PCT — 0,09 % (↓); PDW — 17,6 %; MPV — 7,5 фл.

Вит — 20,49 мкмоль/л (↑); АЛТ — 44,02 Ед/л; АСТ — 37,73 Ед/л; амилаза — 63,3 Ед/л; ЩФ — 95 Ед/л; ГГТП — 102,09 Ед/л (↑); Fe — 5,86 мкмоль/л (↓); мочевины — 4,85 ммоль/л; креатинин — 109,47 мкмоль/л (↑); глюкоза — 6,21 ммоль/л (↑); АДГ — 374,72 Ед/л; ферритин — 439,39 мкг/л (↑); КФК — 209,7 Ед/л (↑); СРБ — 19,14 мг/л (↑); К — 4,03 ммоль/л; Na — 139,79 ммоль/л; Cl — 104,04 ммоль/л.

АЧТВ — 34,4 сек; МНО — 1,08; Д-димеры — 30 нг/мл; фибриноген — 3,97 г/л.

Интерлейкин-6 — менее 10 пг/мл.

ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение ЭОС, ЧСС — 83 уд/мин.

На УЗИ органов брюшной полости и почек — гепатомегалия, УЗ-признаки стеатоза печени и липоматоза поджелудочной железы.

Выполнено УЗИ легких: ультразвуковая картина обоих легких соответствует умеренным интерстициальным изменениям: в зонах 2,9 — градация 1а. Остальные зоны правого и левого легкого — без ультразвуковых изменений. УЗ-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии.

С учетом сохраняющейся лихорадки (38,9 °С) однократно вводилась литическая смесь (метамизол натрия 50 % — 2,0; дифенгидрамин 1 % — 1,0; папаверина гидрохлорид 2 % — 2,0), после введения которой температура снизилась до субфебрильных цифр (37,4 °С), однако через 3–4 часа вновь начала

повышаться и к вечеру достигла 38,5 °С. В течение ночи по-прежнему фебрильная лихорадка, сухой кашель.

Четвертый день заболевания. Сохраняется сильная слабость, ломота в теле, гиперестезия, усиливающийся сухой кашель (с приступами на высоте вдоха), тахикардия (100 уд/мин в состоянии покоя), АД — 110/70 мм рт. ст., ЧД — 18/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — 95 % на атмосферном воздухе. Температура тела — 37,7 °С.

Продолжены инфузии ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, доза далтепарина натрия уменьшена до 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 6 часов/сут, внутривенные инфузии (раствор Рингера, 0,9 % NaCl) суммарным объемом до 1,5 литров, питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Вечером вновь подъем температуры тела до 38,5 °С. В течение ночи плохой сон, обильное потоотделение, сухой кашель, без использования жаропонижающих температура снизилась до 36,6 °С.

Пятый день заболевания. Беспокоит сильная слабость, ломота в теле, сухой кашель (с приступами на высоте вдоха), тахикардия (100–110 уд/мин в состоянии покоя), АД — 110/70 мм рт. ст., ЧД — 18–20/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — до 97 % на атмосферном воздухе. Температура тела — 36,8 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые, влажные. Стул, диурез — без патологии.

Лабораторно: WBC — $3,7 \times 10^9/\text{л}$ (↓); Eos — 1 %; PNeut — 7 % (↑); SNeut — 47 %; Lym — 36 %; Mon — 9 %; RBC — $5,04 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 162 г/л; Ht — 44,4; PLT — $160 \times 10^9/\text{л}$; MCV — 88,1 фл; MCH — 32,1 пг (↑); MCHC — 365 г/л; RDW — 12,0 %; PCT — 0,09 % (↓); PDW — 17,2 %; MPV — 7,7 фл; СОЭ — 10 мм/ч.

Вит — 16,11 мкмоль/л; АЛТ — 47,36 Ед/л; АСТ — 43,72 Ед/л; амилаза — 69,25 Ед/л; ЩФ — 76,48 Ед/л; ГГТП — 108,7 Ед/л (↑); Fe — 14,59 мкмоль/л; мочевины — 4,68 ммоль/л; креатинин — 93,44 мкмоль/л (↑); глюкоза — 5,72 ммоль/л; лактат — 1,48 ммоль/л; АДГ — 425,79 Ед/л (↑); ферритин — 455,66 мкг/л (↑); КФК — 209,01 Ед/л (↑); СРБ — 18,63 мг/л (↑); К — 4,09 ммоль/л; Na — 138,25 ммоль/л; Cl — 101,56 ммоль/л.

АЧТВ — 35,3 сек; Д-димеры — 67 нг/мл; фибриноген — 4,17 г/л.

Общий анализ мочи: цвет — св-желт., мутность — прозрач., реакция — 6, относи-

тельная плотность — 1,017, белок — отсутствует, глюкоза — отсутствует, лейкоциты — 1–3, слизь+, бактерии+.

Продолжены инфузии ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, инъекции далтепарина натрия — 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, объем внутривенных инфузий увеличен до 2 литров (раствор глюкозы 5 % — 500 мл, инсулин — 4 единицы, КС1 7,5 % — 10,0, ацесоль, раствор Рингера), питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Шестой день заболевания. Жалобы на выраженную слабость, потливость, ломоту в теле, приступообразный сухой кашель. Температура тела — 36,6 °С. За последние сутки температура не повышалась. ЧСС — 80 уд/мин в состоянии покоя, АД — 120/80 мм рт. ст., ЧД — 18–20/мин, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Сатурация — до 97 % на атмосферном воздухе. Кожные покровы обычной окраски, чистые, влажные. Стул, диурез — без патологии.

Проведено повторное УЗИ легких: ультразвуковая картина обоих легких соответствует выраженным интерстициальным изменениям: в зонах 2, 3, 5, 9, 10 — градация 1б, в правом легком — умеренным изменениям: в зонах 1, 6, 7 — градация 1а. Остальные зоны правого и левого легкого — без ультразвуковых изменений. УЗ-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии.

Таким образом, на шестой день заболевания констатировано выраженное прогрессирование воспалительного процесса в легочной ткани.

Продолжены инфузии ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, инъекции далтепарина натрия — 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, объем внутривенных инфузий — до 2 литров (раствор глюкозы 5 % — 500 мл, инсулин — 4 единицы, КС1 7,5 % — 10,0, раствор Рингера, 0,9 % NaCl), питье жидкости (около 2–2,5 л/сутки).

Седьмой–девятый дни заболевания. Сохранялась выраженная слабость, потливость, приступообразный сухой кашель, боли в мышцах. Температура тела до 37,0 °С. ЧСС — 80–100 уд/мин в состоянии покоя. АД — 120/80 мм рт. ст., ЧД — 18–20/мин. Сатурация — 94–97 % на атмосферном воздухе.

На **седьмой день** проведена заключительная инфузия ремдесивира: 100 мг внутривенно капельно в течение часа, продолжены инъекции далтепарина натрия — 5

тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки. Прон-позиция 16 часов/сут, объем внутривенных инфузий — до 2 литров (раствор глюкозы 5 % — 500 мл, инсулин — 4 единицы, КС1 7,5 % — 10,0, раствор Рингера, 0,9 % NaCl), питье жидкости (2–2,5 л/сутки). С **восьмого дня** — отмена парентерального введения жидкости, обильное питье — до 3,5 л/сутки.

Лабораторно (**девятый день**): WBC — $3,6 \times 10^9/\text{л}$ (↓); Eos — 5%; PNeut — 4%; SNeut — 54%; Lym — 33%; Mon — 4%; RBC — $5,01 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 164 г/л; Ht — 46,8; PLT — $136 \times 10^9/\text{л}$ (↓); MCV — 93,4 фл; MCH — 32,7 пг (↑); MCHC — 350 г/л; RDW — 12,4%; PCT — 0,1 % (↓); PDW — 17,6 %; MPV — 7,3 фл. (↓); СОЭ — 6 мм/ч.

Вит — 13,6 мкмоль/л; АЛТ — 92,46 Ед/л (↑); АСТ — 74,16 Ед/л (↑); амилаза — 77,71 Ед/л; ГГТП — 101,89 Ед/л (↑); Fe — 22,4 мкмоль/л; T-Prot — 73,61 г/л; Alb — 42,69 г/л; мочевины — 5,06 ммоль/л; креатинин — 93,21 мкмоль/л; глюкоза — 5,81 ммоль/л; лактат — 0,94 ммоль/л; АДГ — 402,06 Ед/л; ферритин — 546,37 мкг/л (↑); КФК — 82,57 Ед/л; СРБ — 2,41 мг/л; К — 4,87 ммоль/л; Na — 142,78 ммоль/л; Cl — 103,93 ммоль/л.

АЧТВ — 30,5 сек; Д-димеры — 37 нг/мл; фибриноген — 3,63 г/л.

Тест на появление антител — положительный: At-COVID-19 IgM — положительно, At-COVID-19 IgG — положительно.

Десятый–пятнадцатый дни заболевания. Сохранялась астенизация, слабость, потливость, приступообразный сухой кашель. Температура тела до 37,0 °С. ЧСС — 76–110 уд/мин в состоянии покоя. АД — 110/70–130/90 мм рт. ст. ЧД — 18–20/мин с появлением одышки при минимальной физической активности. Сатурация — 94–98 % на атмосферном воздухе. Прон-позиция 16 часов/сут, питье жидкости (до 3,5 л/сутки), продолжены инъекции далтепарина натрия — 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в сутки.

Шестнадцатый день заболевания. Сохраняется слабость, потливость, тахикардия и одышка при физической активности. Приступы сухого кашля реже, пациент отмечает некоторое улучшение общего самочувствия. Температура тела не повышалась. ЧСС — 84 уд/мин в состоянии покоя. АД — 125/80 мм рт. ст. ЧД — 18/мин. Сатурация — 98 % на атмосферном воздухе.

Лабораторно: WBC — $5,8 \times 10^9/\text{л}$; Eos — 1%; PNeut — 4%; SNeut — 55%; Lym — 38%; Mon — 2%; RBC — $4,74 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 161 г/л; Ht — 44,3; PLT — $176 \times 10^9/\text{л}$; MCV — 93,5 фл; MCH — 34,0 пг (↑); MCHC — 363 г/л; RDW — 13,1 %; PCT — 0,11 % (↓); PDW — 17,9 %; MPV — 6,4 фл (↓); СОЭ — 5 мм/ч.

Д-димеры — 32 нг/мл; фибриноген — 3,45 г/л.

ВіТ—13,45мкмоль/л;АЛТ—253,36Ед/л(↑); АСТ—117,46Ед/л(↑);амилаза—83,92Ед/л(↑); холестерол — 4,73 ммоль/л; ЩФ — 85,02 Ед/л, ГГТП — 213,42 Ед/л (↑); Fe — 21,03 мкмоль/л; Т-Prot—75,61г/л; Alb—43,54г/л;мочевина— 6,7 ммоль/л; креатинин—113,17мкмоль/л(↑); глюкоза — 5,58 ммоль/л; АДГ — 406,76 Ед/л; ферритин—525,33мкг/л(↑);КФК—94,44Ед/л; СРБ — 0,02 мг/л; К — 5,2 ммоль/л; Na — 142,78 ммоль/л; Cl — 104,41 ммоль/л.

Таким образом, на шестнадцатый день заболевания констатируется выраженное повышение уровней трансаминаз на фоне регресса клинических проявлений и улучшения общего самочувствия.

Начат прием адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Семнадцатый-девятнадцатый дни заболевания. Выраженное улучшение общего самочувствия, редкий сухой кашель, потливость. Температура тела не повышалась. ЧСС, АД — в пределах нормальных значений, ЧД — 16-18/мин. Сатурация — 97-98 % на атмосферном воздухе.

Лабораторно (**девятнадцатый** день): WBC— $5,3 \times 10^9$ /л; базофилы—1%; Eos—4%; PNeut — 3 %; SNeut — 50 %; Lym — 29 %; Mon—13%(↑);RBC— $4,66 \times 10^{12}$ /л;Hb—150г/л; Ht — 41,2; PLT — 167×10^9 /л; MCV — 88,4 фл; MCH — 32,2 пг (↑); MCHC — 364 г/л; RDW — 11,8 %; PCT — 0,12 % (↓); PDW — 17,4 %; MPV — 7 фл (↓); СОЭ — 3 мм/ч.

АЧТВ — 28,1 сек; ПТИ — 1; Д-димеры — 55 нг/мл; фибриноген — 3,34 г/л.

ВіТ—17,15мкмоль/л;АЛТ—218,29Ед/л(↑); АСТ — 85,58 Ед/л (↑); амилаза — 83,69 Ед/л (↑); липаза — 36,59 Ед/л; ЩФ — 99,72 Ед/л; ГГТП — 197,79 Ед/л (↑); Fe — 27,08 мкмоль/л; Т-Prot — 69,58 г/л; Alb — 40,78 г/л; мочеви- на — 4,96 ммоль/л; креатинин — 109,11 мкмоль/л (↑); глюкоза — 5,21 ммоль/л; АДГ — 338,13 Ед/л; ферритин — 479,15 мкг/л (↑); КФК — 105,96 Ед/л; СРБ — 1,88 мг/л; К — 4,21 ммоль/л; Na — 141,63 ммоль/л; Cl — 105,39 ммоль/л.

Дополнительно была проведена ПЦР Coronavirus SARS-CoV-2 — РНК не обнаружена.

Отмена инъекций далтепарина натрия, с антикоагулянтной целью прием таблеток ривароксабана 7,5 мг/сутки, продолжен прием адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Двадцатый-двадцать шестой день заболевания. Самочувствие ближе к удовлетворительному, однако периодически от-

мечаются приступы выраженной слабости, потливости, тахикардии, появление одышки при физической нагрузке, по-прежнему отмечается редкий сухой кашель. Температура тела не повышалась. Сатурация — 95-98 % на атмосферном воздухе.

Лабораторно (**двадцать шестой** день): WBC — $5,66 \times 10^9$ /л; Eos — 5 %; PNeut — 1 %; SNeut — 43 % (↓); Lym — 44 % (↑); Mon — 7 %; RBC — $4,78 \times 10^{12}$ /л; Hb — 153 г/л; Ht — 44,4; PLT — 167×10^9 /л; MCV — 92,9 фл; MCH — 32 пг (↑); MCHC — 345 г/л; RDW — 12,1 %; PCT — 0,18 %; PDW — 13,1 %; MPV — 10,5 фл (↑); СОЭ — 3 мм/ч.

АЧТВ—30,6сек;МНО—1,03;Д-димеры— 50 нг/мл; фибриноген — 3,54 г/л.

ВіТ—18,74мкмоль/л(↑);АЛТ—91,32Ед/л(↑); АСТ — 38,89 Ед/л; амилаза — 78,32 Ед/л; холестерол — 4,75 ммоль/л; ЩФ — 95,45 Ед/л; ГГТП — 180,95 Ед/л (↑); Fe — 22,26 мкмоль/л; Т-Prot — 69 г/л; Alb — 43,48 г/л; мочеви- на — 4,55 ммоль/л; креатинин — 103,93 мкмоль/л; глюкоза — 5,33 ммоль/л; АДГ — 306,89 Ед/л; ферритин—418,65мкг/л(↑);КФК—108,77Ед/л; СРБ — 8,14 мг/л (↑); К — 4,33 ммоль/л; Na — 137,67 ммоль/л; Cl — 101,66 ммоль/л.

Продолжен прием таблеток ривароксабана 7,5 мг/сутки, а также адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

С учетом выраженного улучшения клинико-лабораторных данных на двадцать седьмой день заболевания был закрыт больнич- ный лист, пациент приступил к трудовой деятельности.

На **сороковой** день с момента заболевания в процессе трудовой деятельности (на фоне продолжающегося приема таблеток ривароксабана 7,5 мг/сутки, а также адеметионина, таб. 500 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки) были проведены контрольные лабораторные обследования:

WBC— $4,9 \times 10^9$ /л; Eos—4%; PNeut—1%; SNeut — 44 % (↓); Lym — 44 % (↑); Mon — 7 %; RBC — $4,59 \times 10^{12}$ /л; Hb — 156 г/л; Ht — 43,1; PLT — 159×10^9 /л; MCV — 93,9 фл; MCH — 34 пг (↑); MCHC — 362 г/л; RDW — 12,8 %; PCT — 0,1 % (↓); PDW — 17,3 %; MPV — 6,4 фл. (↓); СОЭ — 3 мм/ч.

АЧТВ—29,2сек;МНО—1,04;Д-димеры— 54 нг/мл; фибриноген — 3,37 г/л.

ВіТ — 17,0 мкмоль/л; АЛТ— 56,07 Ед/л; АСТ — 35,0 Ед/л; амилаза — 65,29 Ед/л; хо- лестерол — 4,76 ммоль/л; ЩФ — 86,91 Ед/л; ГГТП — 108,43 Ед/л (↑); Fe — 14,31 мкмоль/л; Т-Prot — 71,49 г/л; Alb — 44,66 г/л; моче- вина — 6,58 ммоль/л; креатинин — 96,31 мкмоль/л; глюкоза — 5,68 ммоль/л; АДГ —

297,78 Ед/л; ферритин — 357,54 мкг/л (↑); КФК — 158,08 Ед/л; СРБ — 0,83 мг/л; К — 3,72 ммоль/л; Na — 141,24 ммоль/л.

Таким образом, большинство биохимических показателей нормализовались на фоне приема адеметионина (прием адеметионина после получения результатов клинико-лабораторных исследований был отменен, а прием ривароксабана в дозе 7,5 мг/сутки с целью профилактики нарушений коагуляции продолжен еще в течение двух недель).

Дискутабельным остается вопрос, что явилось причиной отсроченного повышения трансаминаз у данного пациента. С одной стороны, возможно непосредственное гепатотоксическое воздействие коронавируса COVID-19, с другой — возможность цитолитического синдрома при использовании в терапии лекарственного средства ремдесивир. В биохимическом анализе крови на девятый день заболевания (через 2 дня после завершения пятидневного курса лечения ремдесивиром) имеется тенденция к нарастанию уровня трансаминаз: 92,46 Ед/л и 74,16 Ед/л (для уровней АЛТ и АСТ соответственно) и выраженный цитолитический синдром на шестнадцатый день заболевания (АЛТ — 253,36 Ед/л, АСТ — 117,46 Ед/л), что, возможно, является логическим продолжением токсических изменений, появившихся ранее, поскольку с девятого по шестнадцатый день заболевания биохимических исследований не проводилось. *Важно констатировать, что на протяжении пятидневного курса лечения ремдесивиром повышения трансаминаз не отмечалось, имела высокая клиническая эффективность, инфузии ремдесивира достаточно хорошо переносились (пациент отмечал легкое головокружение и небольшую тошноту, но данные симптомы также могли являться проявлениями острого периода коронавирусной инфекции COVID-19).* С другой стороны, у пациента имелись косвенные признаки жировой болезни печени,

которая, несмотря на распространенность в популяции, может, наряду с циррозом, служить неблагоприятным базовым предиктором не только в отношении значительного повышения трансаминаз и уровня ГГТП на фоне течения коронавирусной инфекции (что имело место в представленном клиническом случае), но и возможного летального исхода; при этом такие распространенные факторы риска, как повышенный индекс массы тела, гипертония и диабет, часто имеют меньшее влияние на исход заболевания [8].

Таким образом, клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 могут сопровождаться значимым подъемом трансаминаз, причем выраженность цитолитического синдрома может иметь диссонанс с клинической картиной заболевания и проявляться в отсроченный период. Механизм гепатотоксического действия в большинстве случаев обусловлен многими факторами, в том числе экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа как в клетках печени, так и в клетках желчных протоков, активацией COVID-19 провоспалительных систем, гипоксией, приводящей к снижению клеточной активности и повреждению гепатоцитов за счет высокого уровня свободных радикалов кислорода, а также возможным токсическим воздействием используемых лекарственных средств. Очень важно учитывать базовую патологию печени, причем не только безусловную, как цирроз печени, но и достаточно широко распространенную, но часто не диагностированную жировую болезнь печени. В процессе лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 важное место должно уделяться динамическому клинико-лабораторному мониторингу, в том числе после улучшения общего самочувствия пациента, особенно в случаях использования лекарственных средств с возможными гепатотоксическими эффектами.

Список литературы

1. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Electronic resource]. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
3. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>
4. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
5. Consortium WST. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Dec 2. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for

Patients with Severe Covid-19. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169476/> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

7. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19-Positive Patient. [Electronic resource]. *Pharmacotherapy.* 2020 May 20 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262085/> <https://doi.org/10.1002/phar.2403>

8. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients with Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020 Aug 1;159(2):768–771.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>

References

1. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Electronic resource]. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

3. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>

4. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)

5. Consortium WST. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Dec 2. [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. [Electronic resource]. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169476/> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

7. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19-Positive Patient. [Electronic resource]. *Pharmacotherapy.* 2020 May 20 [Date of access: 2021 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262085/> <https://doi.org/10.1002/phar.2403>

8. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients with Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020 Aug 1;159(2):768–771.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>

Информация об авторе / Information About the Author

Дмитрий Евгеньевич Данилов, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8343>; e-mail: infections@bsmu.by

Dzmitry E. Danilau, DMedSc, Associate Professor, Professor at the Department of Infectious Diseases, Belarusian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8343>; e-mail: infections@bsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дмитрий Евгеньевич Данилов
e-mail: infections@bsmu.by

Dzmitry E. Danilau
e-mail: infections@bsmu.by

Received / Поступила в редакцию 05.05.2021
Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021
Accepted / Принята к публикации 16.06.2021