

# Желтуха как атипичное проявление новой коронавирусной инфекции. Клинический случай

И.М. Пичугина, И.М. Огольцова✉

ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

## Аннотация

Во многих случаях клиническая картина SARS-CoV-2, тропного к эпителию дыхательных путей, типична и затрагивает лишь дыхательную систему, но если изучить статистику, то можно обнаружить и другие клинические проявления. В частности, вирус также может поражать и желудочно-кишечный тракт. В 2002 г. была зафиксирована вспышка атипичной пневмонии, и более чем у 70% пациентов наблюдали диспепсические расстройства. В 2012 г. при вспышке ближневосточного респираторного синдрома у 1/4 пациентов зарегистрировали аналогичные симптомы, причем встречались случаи, когда на первый план выходили именно диспепсические явления и лишь потом – респираторные. Уже в 2012 г. такое «поведение» коронавирусной инфекции затрудняло постановку правильного диагноза. SARS-CoV (2002 г.), MERS-CoV (2012 г.) и новый SARS-CoV-2 (2019 г.) относятся к роду *Betacoronavirus*, а последовательность генома SARS-CoV-2 на 82% схожа с таковой тяжелого острого респираторного синдрома. Родство вирусов должно настораживать врачей в отношении вероятности развития нетипичной клинической картины заболевания, как это случалось и ранее. В статье приводится описание клинически интересного пациента, у которого желтуха оказалась единственным атипичным симптомом новой коронавирусной инфекции. Подобная симптоматика сбивает с толку врачей, ведь коронавирусную инфекцию в таком случае никто не может и заподозрить. Цель данной работы – показать на примере больного, что установить основной диагноз при атипичной симптоматике COVID-19 бывает затруднительно. Именно поэтому и в случаях повреждения печени необходимо тщательно собирать анамнез, проводить дифференциальную диагностику не только в гастроэнтерологических рамках, но и с учетом текущей эпидемиологической ситуации, подозревая новую коронавирусную инфекцию.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, желтуха

**Для цитирования:** Пичугина И.М., Огольцова И.М. Желтуха как атипичное проявление новой коронавирусной инфекции. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(5):343–348. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201538

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

## Jaundice as an atypical manifestation of the new coronavirus infection. Case report

Irina M. Pichugina, Irina M. Ogoltsova✉

Tsiolkovski Kaluga State University, Kaluga, Russia

## Abstract

In many cases, the clinical presentation of SARS-CoV-2, seeking to the epithelium of the respiratory tract, was typical and affected only the respiratory system, but if we look at the statistics, other clinical findings were also encountered. In particular, the virus can also affect the gastrointestinal tract. There was an outbreak of SARS in 2002, and more than 70% of patients had dyspeptic disorders. In 2012, there was an outbreak of the Middle East respiratory syndrome and a quarter of patients had similar symptoms. And there were cases in which it was dyspeptic phenomena that came to the forefront and respiratory phenomena only afterwards. Already in 2012, this «behavior» of coronavirus made it difficult to make a correct diagnosis. SARS-CoV (2002), MERS-CoV (2012), and the new SARS-CoV-2 (2019) belong to the genus *Betacoronavirus*, and the genome sequence of SARS-CoV-2 is similar at 82% to that of severe acute respiratory syndrome coronavirus. The kinship of the viruses should alert physicians and always warn that an atypical clinical picture of the disease is possible, as has been the case in the past. This article describes a clinically interesting patient. Jaundice is the only symptom, a symptom that confuses doctors, because no one could think of a coronavirus infection in this case. The purpose of this article is to show on the example of a patient that it is difficult to diagnose the main diagnosis in case of atypical symptomatology of COVID-19. Therefore, also in cases of liver damage it is necessary to collect the anamnesis qualitatively, to make differential diagnosis not only within the framework of gastroenterology, but also in present conditions suspecting a new coronavirus infection.

**Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, jaundice

**For citation:** Pichugina IM, Ogoltsova IM. Jaundice as an atypical manifestation of the new coronavirus infection. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(5):343–348. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201538

## Обоснование

Поражение печени – довольно редкое проявление коронавирусной инфекции. Однако встречаются такие пациенты, у которых на первый план выходит именно желтуха и является единственным симптомом вирусного заболевания.

**Цель данной статьи** – показать на примере, что установить основной диагноз при атипичной симптоматике COVID-19 бывает весьма затруднительно.

## Задачи:

- определить взаимосвязь новой коронавирусной инфекции, атипичной пневмонии и ближневосточного респираторного синдрома;
- рассмотреть атипичное клиническое проявление COVID-19 на примере нашего пациента;
- проанализировать результаты клинических, функциональных, инструментальных и лабораторных методов исследования;

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огольцова Ирина Михайловна** – студентка 6-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского». E-mail: balashova\_ea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3668-8375

**Пичугина Ирина Михайловна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского». E-mail: dr.pichugina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5384-335X

✉ **Irina M. Ogoltsova** – Student, Tsiolkovski Kaluga State University. E-mail: balashova\_ea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3668-8375

**Irina M. Pichugina** – Cand. Sci. (Med.), Tsiolkovski Kaluga State University. E-mail: dr.pichugina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5384-335X

- оценить эффективность лечения при правильно поставленном диагнозе;
- привлечь внимание коллег к сложности постановки диагноза при атипичной симптоматике коронавирусной инфекции и трудностям, возникающим при дифференциальной диагностике.

О коронавирусах впервые заговорили в узких кругах в 1937 г., когда ветеринарные врачи столкнулись с массовой гибелью цыплят. Культивировать коронавирус человека удалось D. Tyrrell и M. Вупе уже в 1965 г. на культуре клеток эмбриональной трахеи, когда ученые поняли, что биологической мишенью вируса служат эпителиальные клетки [1]. В широких кругах о вирусе заговорили после вспышки COVID-19 в 2019 г. в китайском городе Ухань, которая повлекла за собой пандемию. Существует множество статей, описывающих тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), тропный к эпителию дыхательных путей, однако многие исследователи забывают, что этот вирус может также поражать желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и вызывать диспепсические расстройства.

Еще академик А.Г. Чучалин говорил о том, что через определенный промежуток времени коронавирус мутирует и вызывает вспышку заболеваемости. Конечно, на первый план выходят респираторные синдромы, однако, если изучить статистику, становится очевидным, что встречаются и другие клинические проявления [2]. В 2002 г. при вспышке атипичной пневмонии (SARS-CoV) до 73% пациентов имели такие симптомы, как тошнота, рвота и диарея [3]. Вирусную РНК лабораторными методами обнаруживали в кале с 5-го дня заболевания, на 11-й день ее содержание достигало своего пика и сохранялось на этом уровне даже спустя 1 мес после болезни [3]. В 2012 г. при вспышке ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) у 1/4 пациентов наблюдали желудочно-кишечные симптомы (диарея, боль в животе). У некоторых из них изначально могли иметь место лихорадка и диспепсические расстройства, и лишь потом появлялись респираторные жалобы. Вирусную РНК MERS-CoV обнаружили в 14,6% образцах стула [3]. Результаты исследования предполагают, что легочные жалобы могли быть вторичными по отношению к кишечной инфекции: исследование *in vitro* показало, что MERS-CoV может инфицировать эпителиальные клетки кишечника (через рецептор дипептидилпептидазы-4); *in vivo* установлены воспаление и дегенерация эпителия в тонком кишечнике с последующим развитием пневмонии (данные National Institutes of Health – NIH, США).

И SARS-CoV (2002 г.), и MERS-CoV (2012 г.), и новый SARS-CoV-2 (2019 г.) относятся к роду *Betacoronavirus* [4, 5], поэтому неудивительно, что и новый COVID-19 вызывает не только респираторные симптомы. Последовательность генома SARS-CoV-2 на 82% схожа с таковой тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [3]. Ранние отчеты из г. Ухань доказали, что у 2–10% пациентов с COVID-19 имели место желудочно-кишечные симптомы (диарея, боль в животе, рвота). Причем интересно отметить, что пациенты, первичными жалобами которых были именно диспепсические явления, переносили заболевание хуже, им требовалось лечение в отделении интенсивной терапии, в отличие от больных, клиническая картина которых развивалась «по шаблону» [3]. У 10% пациентов наблюдали диарею и тошноту за 1–2 дня до развития лихорадки и респираторных симптомов [3]. РНК SARS-CoV-2 также обнаружили в стуле пациентов.

В настоящее время считается, что механизм заражения ЖКТ SARS-CoV-2 связан с рецептором клеток ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Сродство связывания рецепторов АПФ2 является одной из наиболее важных детерминант инфекционности (данные NIH, США). Также играет роль и клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (ТСП2): она способствует активации S-белка «короны» вируса, тем самым вызывая его

связывание с АПФ2. И АПФ2, и ТСП2 экспрессированы на поверхности клеток различных органов – не только легких, но и пищевода, кишечника, головного мозга [6].

Патогенез атипичного проявления COVID-19 (желудочно-кишечные расстройства) сейчас объяснен и описан в клинических рекомендациях. Однако как объяснить проявления новой коронавирусной инфекции в виде нарушения работы печени? Крайне мало информации по этому поводу имеется и в зарубежных источниках, но случаи повреждения печени при COVID-19 хоть и редки, но существуют, и с одним из них столкнулись врачи Калужской областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. К.Н. Шевченко.

### Клиническое наблюдение

Пациент поступил в отделение скорой медицинской помощи с жалобами на ноющую боль в нижних отделах живота, тяжесть в эпигастрии, желтушность кожного покрова, склер, а также отеки нижних конечностей, слабость, головную боль, озноб, головокружение, кожный зуд.

Anamnesis vitae. Родился 01.07.1991, образование среднее специальное, не женат, детей нет, работает в МЧС. Условия труда хорошие. Профессиональные вредности – стрессовые ситуации. Условия проживания нормальные, питание регулярное. Вредные привычки – чрезмерное употребление алкоголя. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции. Из хронических заболеваний: гастрит, перенес гепатит А в детстве. Хирургические операции, травмы, венерические заболевания, туберкулез, сахарный диабет, бронхиальную астму отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Аллергологический анамнез, наследственность не отягощены.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с заболевшими COVID-19 отрицает, в течение 6 мес за пределы Калужской области не выезжал.

Anamnesis morbi. Считает себя больным около 2 дней, когда после употребления алкоголя появилась выраженная боль в эпигастриальной области и нижних отделах живота, наблюдалось повышение температуры тела до 39,6°C, по поводу чего и обратился в приемное отделение больницы скорой медицинской помощи.

При осмотре общее состояние средней степени тяжести. Пациент в сознании, ориентирован. В легких дыхание жесткое с обеих сторон, хрипов нет. Сатурация (SpO<sub>2</sub>) – 98%. Частота дыхания (ЧД) – 16 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. Артериальное давление (АД) – 140/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 уд/мин. Пульс – 120 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, не обложен. Живот симметричный, увеличен в объеме за счет асцита, незначительно болезненный в эпигастрии, правом и левом подреберьях. Симптомы Ортнера, Кера, Мерфи отрицательные. Печень выступает по краю реберной дуги, болезненная при пальпации. Симптом поколачивания, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика активная. Стул по утрам, регулярный, окраска светлее, чем обычно, газы отходят, диурез в норме.

### Результаты обследования при поступлении

Клинический анализ крови: эритроциты – 6,20×10<sup>12</sup>/л, гемоглобин – 188 г/л, лейкоциты – 4,8×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты – 133×10<sup>9</sup>/л.

Биохимический анализ крови: билирубин – 245,4 мкмоль/л, билирубин прямой – 126 мкмоль/л, билирубин непрямой – 119 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 90 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 61 Ед/л, амилаза – 36 Ед/л.

Общий анализ мочи: белок – 0,300 г/л, желчные пигменты – ++, эпителий плоский – 2–3 в поле зрения, лейкоциты – 4–6 в поле зрения, эритроциты – 8–10 в поле зрения.

Компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК): без очаговых и инфильтративных изменений.

Таблица 1. Клинический анализ крови пациента на момент выписки из отделения экстренной терапии

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/ч	Гематокрит, %
06.11	188	6,20	4,8	133	18	70	10	2	–	–
10.11	159	5,38	5,5	83	2	75	20	3	33	44,3
15.11	146	4,80	9,0	320	6	76	1	2	–	39
19.11	152	4,92	4,6	286	1	57	39	3	34	40,8
22.11	147	4,7	4,4	229	3	41	50	6	–	39

Примечание (здесь и в табл. 2, 4, 5): «–» – не измеряли.

Таблица 2. Биохимический анализ крови пациента на момент выписки из отделения экстренной терапии

Дата	Общий белок, г/л	Щелочная фосфатаза, ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Амилаза, Ед/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	$\gamma$ -Глутамилтрансфераза, Ед/л	С-реактивный белок, мг/л	Fe, мкмоль/л
06.11	–	–	–	245,4	119	126	–	–	36	90	61	–	–	–
10.11	–	221	73	311,2	89,7	221,5	3,22	133,4	84,1	72	75	672	>150	4,4
15.11	–	270	–	54,5	53,5	1,0	3,80	134,1	177,4	213	91	411	–	–
19.11	69	–	90	38	7	31	–	–	–	90	30	–	–	–
22.11	–	–	–	28,5	–	–	3,8	136	–	116	51	–	–	–

Таблица 3. Общий анализ мочи пациента на момент выписки из отделения экстренной терапии

Дата	Относительная плотность	Белок, г/л	Лейкоциты, в поле зрения	Эритроциты, в поле зрения	Кетоновые тела	Глюкоза, ммоль/л	Соли	Бактерии
06.11	Abs.	0,3	4–6	8–10	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.
19.11	1018	Abs.	2–5	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.
22.11	Abs.	Abs.	3–6	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.

Примечание. Abs. – absent (отсутствуют).

Обзорная рентгенограмма ОГК: признаки бронхита.

Обзорный снимок органов брюшной полости (ОБП): чаш, арок, уровней жидкости, свободного газа в брюшной полости не обнаружено.

УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, хронический холецистит, аденоматозный полип желчного пузыря, хронический панкреатит; свободной жидкости не визуализируется.

Диагноз при поступлении: токсический гепатит неясного генеза, минимальной степени активности. Осложнение: паренхиматозная желтуха тяжелой степени. Фактическое употребление алкоголя 03.11.2020, дата поступления в больницу – 06.11.2020.

Пациент госпитализирован в отделение экстренной терапии, где ему назначены инфузионная терапия, гепатопротекторы, диуретики. Также велся контроль массы тела и диуреза.

В отделении на фоне проведенной терапии состояние стабильное, без отрицательной динамики. Диурез адекватен водной нагрузке (до 1,6 л), моча светлая за время наблюдения, периферических отеков не наблюдалось, однако сохранялись жалобы на слабость, головокружение, тяжесть в правой подвздошной области, желтуху. Температура тела в отделении повышалась до 39°C. Анализ крови на вирусные гепатиты дал отрицательный результат. Реакция Вассермана (RW) отрицательная. Кровь на ВИЧ-инфекцию: антигены и антитела не обнаружены. Анализы крови на геморрагическую лихорадку с почеч-

ным синдромом (ГЛПС), лептоспироз, иерсиниоз, токсокароз – отрицательные.

По результатам фиброгастроуденоскопии (ФГДС) у пациента обнаружен рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастро- и дуоденопатия.

По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в желчном пузыре и протоках билиарного дерева видимых дефектов наполнения и блокирующих факторов не зарегистрировано, протоки находятся в пределах границ нормометрии. Имеются признаки полипа желчного пузыря.

По данным повторного УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, в области илеоцекального угла – следы свободной жидкости и трубчатое образование размером 50×11 мм. На момент осмотра на 7-е сутки данных об острой хирургической патологии и показаний к оперативному вмешательству нет, решено продолжить интенсивную инфузионно-корректирующую терапию, гастро-, гепато-, нейтропротекторы, витамины группы В, антибактериальную терапию, спазмолитики, энтеросорбенты.

На 17-е сутки нахождения пациента в отделении экстренной терапии состояние стабильное, средней степени тяжести, отмечалось повышение температуры тела до 40°C. Живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги также безболезненна. Стул, мочеиспускание – без особенностей. Несмотря на проведенное обследование – пациент оставался диагностически неясным. Решено продолжить дезинтоксикационную терапию,

Таблица 4. Клинический анализ крови пациента при обследовании в инфекционном отделении

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
27.11	94	5,02	2,7	154	12	67	–	16	5
01.12	140	4,70	4,9	163	5	63	–	25	5

Таблица 5. Общий анализ мочи пациента при обследовании в инфекционном отделении

Дата	Относительная плотность	Белок, г/л	Лейкоциты, в поле зрения	Эритроциты, в поле зрения	Эпителий плоский, в поле зрения
27.11	1020	0,080	10–15	–	6–8

гепатопротекторы, а также умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки, антикоагулянтную терапию (эноксапарин натрия по 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки), контроль АД, ЧСС, температуры тела, раствор парацетамола по 500 мг при повышении температуры тела выше 38,5°C. Также принято решение о дообследовании пациента.

Помимо перечисленного получены положительный анализ крови на антитела классов G и M к COVID-19 и положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на наличие РНК коронавируса, хотя мазок на ПЦР к COVID-19, взятый при поступлении, дал отрицательный результат. Ввиду этого постановлено перевести пациента в специализированное инфекционное отделение больницы.

Результаты лабораторного обследования на момент выписки из отделения экстренной терапии представлены в табл. 1–3.

#### Прочие исследования на момент выписки из отделения экстренной терапии

Глюкоза плазмы крови (от 06.11.2020) – 5,50 ммоль/л.

Коагулограмма (от 07.11.2020): протромбиновый индекс (ПТИ) – 69,5%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,44, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 33 с.

Коагулограмма (от 19.11.2020): протромбиновое время – 14,1 с, ПТИ – 92,2%, МНО – 1,08, АЧТВ – 49,4 с.

Проводимое лечение: NaCl, пентоксифиллин, Ацилок, Церукал, дротаверин, Гептрал, Витамин С, Лазикс, Липоевая кислота, Анальгин, Димедрол, активированный уголь, ципрофлоксацин, КСЛ, Ремаксол, Фосфоглив.

В инфекционное отделение больницы пациент переведен в состоянии средней степени тяжести, в сознании, с температурой тела 37,6°C, ЧД – 24 в минуту, SpO<sub>2</sub> – 95%. Пульс ритмичный, АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин. Результаты клинического анализа крови и мочи представлены в табл. 4, 5.

#### Прочие исследования в инфекционном отделении

Биохимический анализ крови: АЛТ – 67 Ед/л, АСТ – 36 Ед/л, креатинин – 95 мкмоль/л, общий белок – 72,1 г/л, общий билирубин – 52,8 мкмоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ – 30,4 с, МНО – 0,95, процент протромбина по Квику – 105,7.

Малярийный плазмодий, тонкий мазок на малярию, исследование толстой капли на малярийный плазмодий, а также анализ на сальмонеллез – отрицательно.

В инфекционном отделении больницы состояние пациента заметно улучшилось: температура тела находилась в пределах нормы, кожный покров имел нормальную окраску, прошла желтушность, склеры обычные, отеков нет. Пульс ритмичный, АД – 120/80 мм рт. ст., ЧД – 19 в минуту, SpO<sub>2</sub> – 97%, ЧСС – 75 уд/мин. Язык чистый, живот

мягкий, на пальпацию не реагирует, на боль и дискомфорт в эпигастрии и нижних отделах живота жалоб нет. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, темного цвета, без особенностей. Газы отходят. Диурез не учащен, безболезненный, без особенностей.

Проводимое лечение: противовирусная, антибактериальная, иммуномодулирующая, симптоматическая, антикоагулянтная терапия.

Пациент выписан после лечения с положительной динамикой.

#### Обсуждение

Известная способность SARS-CoV-2 поражать разные ткани и органы (на основании исследований аутопсийного материала выделяют сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную морфологические маски COVID-19) может потенцировать новую теорию о дополнительных реплеторах, участвующих в патогенезе. Помимо АПФ2 обсуждается роль CD147 в инвазии клеток; на данный момент полагают, что SARS-CoV-2 способен обострять хронические инфекционные заболевания. Возможно, так и произошло в описанном нами случае: новая коронавирусная инфекция повлекла за собой данную цепь событий.

В октябре 2020 г. был описан клинический случай пациента с желтухой [7]. Врачи отделения гастроэнтерологии Медицинского факультета Дж.Т. Милликена и Медицинской школы Вашингтонского университета в Сент-Луисе (Миссури, США) предположили, что такая клиническая картина могла стать последствием COVID-19. У больного мужчины 63 лет обнаружили склерозирующий холангит и сладж-синдром желчного пузыря на фоне положительного мазка на COVID-19. При осмотре наблюдался желтушный цвет кожного покрова, по данным лабораторных исследований концентрация общего билирубина составила 2,3 мг/дл, активность щелочной фосфатазы – 831 Ед/л, АЛТ – 135 Ед/л, АСТ – 91 Ед/л; эти показатели ранее находились в пределах нормы на протяжении всего его присутствия в больнице. Желудочно-кишечная система может остро реагировать на инфекцию SARS-CoV-2 различными симптомами, включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и желтуху. У 10–53% пациентов наблюдается поражение клеток печени с повышением биохимических маркеров [7]. Существует версия об индуцированном повреждении гепатоцитов лекарственными средствами, которые используют в лечении коронавирусной инфекции. Также не исключается роль микротромбов и микроангиопатии. Именно к такому мнению склонились врачи в своем исследовании и пришли к выводу, что желтуха у их пациента является последствием инфекции COVID-19 [7].

Однако нашему пациенту не проводилось лечения гепатотоксичными средствами, а по данным исследований в желчном пузыре и протоках билиарного дерева видимых дефектов наполнения и блокирующих факторов не обнаружено, все протоки находились в пределах границ нормы. УЗИ указывает на гепатоспленомегалию и диффузные изменения паренхимы печени. Тяжесть в животе, на которую жаловался пациент, могла стать следствием растяжения Глиссоновой капсулы (в связи с воспалением паренхимы печени и ее увеличением). Иммуновоспалительный синдром клинически проявлялся лихорадкой. Синдром печеночно-клеточной недостаточности выражался диспепсическими явлениями, гепатомегалией. Биохимическими маркерами послужило снижение факторов свертывания крови, протромбина по данным коагулограммы от 07.11.2020. Синдром цитолиза клинически охарактеризовался желтухой тяжелой степени. Повышенные активности АЛТ, АСТ, а также гипербилирубинемия (преимущественно прямой фракции) служат наглядным маркером повреждения гепатоцитов. Интересно, что спленомегалия обычно характерна для аутоиммунного гепатита, возможно, коронавирусная инфекция могла запустить аутоиммунные процессы в организме. Анемический синдром выражен не был, однако имелась тенденция к уменьшению показателя эритроцитов с момента поступления в отделение. Вероятно, распад эритроцитов в селезенке мог стать причиной спленомегалии и являться симптомом гемолиза.

У пациентов с COVID-19 может наблюдаться нарушение функции печени в виде гепатита, холестаза или комбинации этих нарушений. При ранней инфекции SARS-CoV-2 функциональные пробы печени могут быть незначительно повышены. По данным гистологического исследования печени наблюдается стеатоз, также можно увидеть многоядерные гепатоциты. Электронная микроскопия показывает набухание митохондрий, дилатацию эндоплазматического ретикулула, истончение гликогена и повреждение клеточных мембран. Все эти аномалии связаны с непосредственным цитотоксическим действием SARS-CoV-2 на гепатоцит.

Во время эпидемии (вспышка атипичной пневмонии 2002 г.) тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) вирусные частицы и цепь РНК обнаружены в гепатоцитах. Новые данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 так же, как и его предшественник, реплицируется в гепатоцитах. Гепатоциты и холангиоциты экспрессируют рецептор АПФ2, который необходим для входа в клетку. Минимальное увеличение активности печеночных ферментов предполагает, что повреждение печени является легким. Тяжелая дисфункция печени (у пациентов с тяжелой формой COVID-19), по-видимому, обусловлена иными факторами: холестазом при сепсисе, ишемическим гепатитом, вызванным гипоксемией, а также лекарственным поражением печени, о котором говорилось выше. Многие препараты обладают гепатотоксичностью, в том числе и те, которые применяют для лечения COVID-19 (к примеру, ремдесивир, лопинавир и ритонавир) [8]. Кроме того, любой пациент с хроническим поражением печени находится в зоне риска обострения основного заболевания: SARS-CoV-2 может усугубить его течение [9].

Коллеги из Китая провели систематический обзор пациентов с поражением ЖКТ и печени при COVID-19 [10]. В ходе работы они проанализировали результаты 35 исследований 6686 пациентов с COVID-19, которые соответствовали критериям включения. Общая распространенность нарушений функции печени составила 19%. Установлено нарушение работы функции печени, в данных лабораторных исследований обнаружили повышенную активность АЛТ и АСТ. Интересно отметить, что у

детей с COVID-19 частота желудочно-кишечных симптомов оказалась аналогична таковой у взрослых пациентов. А 10% пациентов имели только желудочно-кишечные симптомы, без респираторных проявлений новой коронавирусной инфекции. Пациенты с поражением ЖКТ имели отсроченный диагноз COVID-19 по причине своеобразной клинической картины.

В нашем примере дифференциальная диагностика при поступлении больного сводилась к пониманию непосредственной причины возникновения желтухи. Данные УЗИ, ФГДС, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии показали, что механических препятствий для оттока желчи нет (исключается подпеченочная желтуха, нарушения прохождения желчных протоков конкрементами не обнаружено). Также механическим препятствием могла бы стать опухоль головки поджелудочной железы (сдавление опухолью холедоха), однако и эта версия в ходе обследования не подтвердилась. Гемолитическую желтуху в конечном итоге мы исключили: как указано ранее, мы не наблюдали усиленного гемолиза, кроме того, гипербилирубинемия в биохимическом анализе крови касалась преимущественно прямой фракции (тогда как для надпеченочной желтухи обычно характерно повышение непрямой). В анамнезе у пациента не имелось гемотрансфузий. Никаких гемолитических ядов (свинец, мышьяк, анилин и другие) пациент не принимал. Особое внимание было уделено инфекционным болезням, консилиум по поводу пациента проводился с врачом-эпидемиологом. Однако вирусных гепатитов по данным лабораторных исследований не обнаружено, RW, ВИЧ – также отрицательные. Исследования на ГЛПС, лептоспироз, иерсиниоз, токсокароз, малярийный плазмодий, сальмонеллез тоже не дали положительных результатов. В результате повреждения гепатоцитов SARS-CoV-2 мы могли наблюдать типичную картину паренхиматозной желтухи, а анализ крови на антитела классов G и M к COVID-19 и положительный ПЦР-тест на наличие РНК коронавируса подтвердили эту версию.

## Заключение

Как оказалось на примере нашего пациента, установить основной диагноз при атипичной симптоматике COVID-19 бывает весьма непросто. Именно поэтому в случаях повреждения печени необходимо качественно собирать анамнез и проводить дифференциальную диагностику не только в гастроэнтерологических рамках, но и с учетом текущей эпидемиологической ситуации, подозревая новую коронавирусную инфекцию.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источники финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Литература/References**

1. Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467-70. DOI:10.1136/bmj.1.5448.1467
2. Хрипун А.И., Чучалин А.Г., Никонов Е.Л., и др. Публичная лекция «Пневмония-2020». Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=9lqfzwzww3s>. Ссылка активна на 05.04.2022 [Khripun AI, Chuchalin AG, Nikonov EL, et al. Publichnaya leksiya «Pnevmoniya-2020». Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=9lqfzwzww3s>. Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
3. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-7. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30048-0
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221-46 [Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020;10(2):221-446 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-HOI-1412
5. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. *Лечащий врач*. 2013;10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832>. Ссылка активна на 04.05.2022 [Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Lvov DK. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic danger. *Lvrach.ru*. 2013;10. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832>. Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
6. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 1. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Режим доступа: [https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5\\_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%BD%D0%B8%D0%B5\\_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C\\_1\\_%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F\\_%D0%BF%D0%BE\\_COVID-19\\_%D0%BD%D0%B0\\_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-09.04.2020.pdf](https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C_1_%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_COVID-19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-09.04.2020.pdf). Ссылка активна на 04.05.2022 [Belyakov NA, Rassokhin VV, Yastrebova EB. Lektsiya: Koronavirusnaya infektsiya COVID-19. Chast' 1. Priroda virusa, patogenez, klinicheskie proyavleniya. Available at: [https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5\\_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%BD%D0%B8%D0%B5\\_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C\\_1\\_%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F\\_%D0%BF%D0%BE\\_COVID-19\\_%D0%BD%D0%B0\\_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-09.04.2020.pdf](https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C_1_%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_COVID-19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-09.04.2020.pdf). Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
7. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2021. Режим доступа: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf). Ссылка активна на 04.05.2022 [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i novoye lecheniye koronavirusnoy infektsii (COVID-19). 2021. Available at: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf?1603788097](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097). Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
9. Wong GL, Wong VW, Thompson A, et al; Asia-Pacific Working Group for Liver Derangement during the COVID-19 Pandemic. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):776-87. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30190-4
10. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-78. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30126-6

**Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022****Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022**