



## Изменение функциональных проб печени у пациентов с COVID-19

Абдулганиева Д. И., Мухаметова Д. Д., Шамсутдинова Н. Г., Галиева А. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012 Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

**Для цитирования:** Абдулганиева Д. И., Мухаметова Д. Д., Шамсутдинова Н. Г., Галиева А. М. Изменение функциональных проб печени у пациентов с COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 123–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-123-130

✉ Для переписки:

**Мухаметова**

**Диляра Дамировна**

*muhdiyara*

*@gmail.com*

**Абдулганиева Диана Ильдаровна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии

**Мухаметова Диляра Дамировна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии

**Шамсутдинова Наиля Гумеровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

**Галиева Алсу Маратовна**, студент лечебного факультета

### Резюме

**Цель исследования:** провести оценку особенностей функциональных проб печени (ФПП) у пациентов с COVID-19.

**Материал и методы:** в исследование было включено 50 пациентов с подтвержденным COVID-19, имеющих повышение АЛТ и АСТ в ФПП. Средний возраст пациентов составил 55 [46; 66] лет. У 45 пациентов (90%) развилось поражение легких в виде пневмонии, ассоциированной с COVID-19. По данным КТ площадь поражения составила от 5 до 70%.

Проанализированы аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), протромбин по Квику и общий белок.

**Результаты:** Дебют цитолиза в среднем был на 8 [7; 11] день болезни. Уровень АЛТ повышался в 2,28 [1,41; 3,27] раз. Повышение АСТ коррелировало с изменениями АЛТ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), соответствовало повышению в 2,28 [1,41; 3,27] норм. Коэффициент де Ритиса составил 0,73 [0,49; 1,15]. Только у 2 пациентов (4%) наблюдалась гипербилирубинемия. Повышение ГГТ наблюдалось у 60% пациентов на 1,92 [0,79; 3,05] норм. Повышение ЩФ в 1,79 раз наблюдалось у одного пациента. Снижение протромбина по Квику отмечено только у 5 пациентов (10%), гипопротейнемия наблюдалась у 7 пациентов (14%).

Изменения ФПП носили обратимый характер, нормализация показателей АЛТ была достигнута у 67%, АСТ — у 76% пациентов в течение месяца.

Выявлена прямая корреляция АЛТ ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ) и АСТ ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ) с ферритином.

**Заключение:** Изменения ФПП у пациентов с поражениями печени при COVID-19 характеризовались преимущественным повышением уровней АЛТ, АСТ, ГГТ и снижением коэффициента де Ритиса. Уровни общего билирубина, ЩФ и протромбина по Квику у большинства были в пределах нормы. Выявленные изменения в подавляющем большинстве случаев нормализовались в течение месяца.

**Ключевые слова:** функциональные пробы печени, синдром цитолиза, печень, новая коронавирусная инфекция, COVID-19

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: JILGYR



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-123-130>

## Abnormal liver function tests in patients with COVID-19

D. I. Abdulganieva, D. D. Mukhametova, N. G. Shamsutdinova, A. M. Galieva

Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, St. Butlerova, 49

**For citation:** Abdulganieva D. I., Mukhametova D. D., Shamsutdinova N. G., Galieva A. M. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 123–130. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-123-130

✉ **Corresponding author:**

**Dilyara D. Mukhametova**  
muhdilyara@gmail.com

**Diana I. Abdulganieva**, D. Med.Sc., professor, head of the hospital therapy department; *Scopus Author ID:* 39161040600, *ORCID:* 0000-0001-7069-2725

**Dilyara D. Mukhametova**, PhD, assistant of professor of the hospital therapy department; *ORCID:* 0000-0003-2102-0142

**Nailya G. Shamsutdinova**, PhD, docent of the hospital therapy department; *ORCID:* 0000-0001-7320-0861

**Alsou M. Galieva**, medical student; *ORCID:* 0000-0002-8026-6698

### Summary

**Aim:** To evaluate features of changes of liver function tests (LFTs) in COVID-19.

**Methods:** We included 50 patients with confirmed COVID-19 and abnormal LFTs. The average age was 55 [46; 66]. 45 patients (90%) were with COVID-19 associated pneumonia. Lung damage involvement according to lungs computed tomography ranged from 5% to 70%. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), quik's prothrombin and total protein were analyzed.

**Results:** The debut of liver cytolysis was on average 8 [7; 11] sick days of COVID-19. ALT levels elevated on average 2,28 [1,41; 3,27] times. An increase in AST correlated with changes in ALT ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), it was 2,08 [1,44; 3] times. De Ritis ratio was 0,73 [0,49; 1,15]. Only 2 patients (4%) had hyperbilirubinemia. 60% patients had an increase in GGT — 1,92 [0,79; 3,05] times. 1,79 times ALP was in one patient only. Many patients had not signs of hepatocellular insufficiency — only 5 patients (10%) had decrease in Quik's prothrombin; hypoproteinemia was observed in 7 patients (14%). The changes in LFTs were reversible, normalization of ALT was achieved in 67%, AST — in 76% of patients within a month.

The levels of ALT ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ) and AST ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ) correlated with ferritin.

**Conclusions:** Abnormal LFTs in COVID-19 were characterized by increase in ALT, AST, GGT and decreased de Ritis ratio. Total bilirubin, ALP, Quik's prothrombin were normal in most patients. The identified changes in the majority of cases returned to normal within the month.

**Keywords:** liver function tests, cytolysis syndrome, liver, new coronavirus infection, COVID-19

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SarsCoV2, впервые обнаруженная у людей в китайском городе Ухань в декабре 2019 года, быстро распространилась по всему миру, приведя к пандемии, продолжает оказывать на сегодняшний день своё разрушительное влияние на глобальное здоровье. В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. У 80% пациентов с наличием клинических симптомов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ [1] – симптомы в виде лихорадки, миалгии, аносмии. Однако у части пациентов развивается тяжелое повреждение легких, обычно в течение 10 дней, что приводит к респираторной недостаточности, которая может прогрессировать до полиорганной недостаточности и смерти [2].

Желудочно-кишечные симптомы часто встречаются у пациентов с COVID-19. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по разным данным варьируют от 11,4% до 48,5%. Последние исследования показали, что у 32,5% пациентов с COVID-19 имеется как минимум один симптом со стороны ЖКТ. Эти симптомы включают диарею (37,8%), анорексию (56,7%), боль в животе (10,4%), тошноту (16,5%) и рвоту (7,9%) [3].

В подавляющем большинстве клинических исследований течение COVID-19 ассоциируется с поражением печени, проявляющимся в основном гипертрансаминаземией, повышением уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и, реже, уровня щелочной фосфатазы (ЩФ). Накопленные данные

свидетельствуют о том, что более трети пациентов, госпитализированных из-за инфекции SARS-CoV-2, имеют нарушение функции печени [4].

Целью нашего исследования являлась оценка особенностей функциональных проб печени (ФПП) при поражении печени у пациентов с COVID-19.

## Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с апреля 2020 г. по март 2021 г., имеющих повышение АЛТ и АСТ в биохимическом анализе крови. Средний возраст пациентов составил от 23 до 85 лет, в среднем 55 [46; 66] лет. Мужчин было 28 (56%), женщин 22 (44%). Индекс массы тела был 28 [24,75; 31,25] кг/м<sup>2</sup>.

В дебюте заболевания у всех пациентов были фебрильная лихорадка (среднее значение температуры тела составило 38 [37,5; 38,5] °С), миалгия, озноб, общая слабость, у большинства пациентов выявлены anosmia, сухой кашель, одышка, чувство нехватки воздуха, потливость, ощущение заложенности в грудной клетке. Для верификации

диагноза использовалась ПЦР диагностика, выявившая положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Отмечались повышение уровня СРБ 18 [3; 35,4] мг/л, ЛДГ 400,39 [236; 618,67] ед/л, ферритина 216,29 [171,9; 411,7] нг/мл.

У 45 пациентов (90%) развилось поражение легких в виде пневмонии, ассоциированной с COVID-19. По данным КТ площадь поражения составила от 5 до 70%. Распределение пациентов по площади поражения легких было следующим: КТ 1 у 31 (69%) пациентов, КТ 2 у 13 (29%), КТ 3 у 1 (2%). Четыре пациента имели дыхательную недостаточность и получали респираторную поддержку.

Таблица 1.  
Медикаментозная терапия пациентов с COVID-19

Препарат	Количество пациентов, получавших данный препарат
эноксапарин натрия	48
дексаметазон	23
преднизолон	13
фавипиравир	12
олокизумаб	10
ацетилцистеин	8
эналаприл	8
метилпреднизолон	7
интерферон альфа-2b	6
тоцилизумаб	5
левофлоксацин	5
гликлазид	5
левилимаб	4
умифеновир	4
амброксол	4
парацетамол <2г/сутки	3
цефтриаксон	3
амлодипин	3
лозартан	3
апиксабан	2
барицитиниб	2
ремдесивир	2
азитромицин	2
ампициллин + сульбактам	2
гидроксихлорохин	2
цефотаксим + сульбактам	2
омепразол	2
флуконазол	2
спиронолактон	2
фуросемид	2
бисопролол	2
амоксициллин + клавулановая кислота	1
гепарин (через дозатор)	1
антиковидная плазма	1
будесонид	1

Проанализированы ФПП – аланинаминотрансфераза (АЛТ) (норма 0–55 ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) (норма 5–34 ед/л), общий билирубин (норма 3,4–20,5 мкмоль/л), протромбин по Квику (норма 70–130%), общий белок (норма 60–87 г/л). Щелочная фосфатаза (ЩФ) (норма 40–150 ед/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) (норма 12–64 ед/л) были оценены у 5 пациентов. У 21 пациента ФПП оценены в динамике в течение месяца.

Для терапии новой коронавирусной инфекции пациенты получали различные препараты, многие из которых, согласно инструкции, имеют определенную гепатотоксичность (Таблица 1).

До развития инфекции COVID-19 большинство пациентов не имели заболеваний печени (82%). Среди сопутствующих заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) у 9 пациентов были следующие заболевания: неалкогольная жировая болезнь

печени (НАЖБП) на стадии стеатоза у 6 пациентов (12%), желчекаменная болезнь у 2 пациентов (4%), аутоиммунный гепатит на стадии ремиссии у 1 пациента (2%).

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили при помощи прикладных программ Statistica 12, Microsoft Excel. Характер распределения оценивали методом частотных таблиц с использованием критерия Шапиро–Уилка. Распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, поэтому описание признаков представлено в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3–1-й и 3-й квартили соответственно. Для парного сравнения использовали критерий Манна–Уитни; корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена, полученные различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

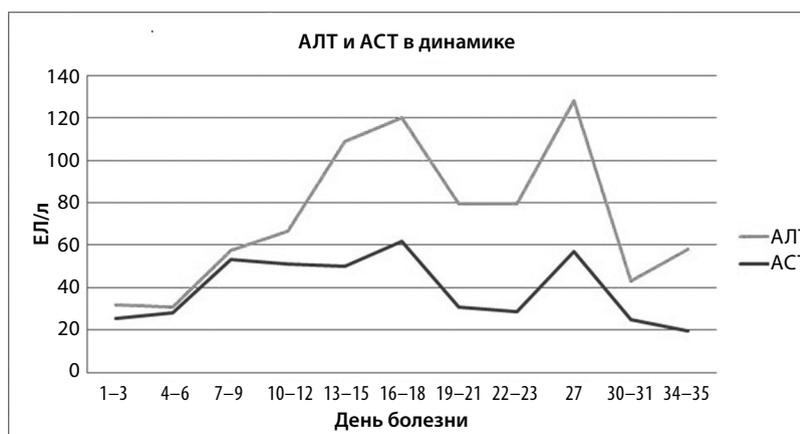
## Результаты

Дебют цитолиза в среднем был на 8 [7; 11] день болезни новой коронавирусной инфекции (НКИ) (Рис. 1), при этом отмечался широкий разброс появления синдрома цитолиза (на 2–23 день болезни).

Уровень АЛТ повышался в 2,28 [1,41; 3,27] раз, что соответствует легкой степени синдрома цитолиза. Среднее значение максимального АЛТ составило 129,15 [79,26; 92,68] ед/л (Рис. 2).

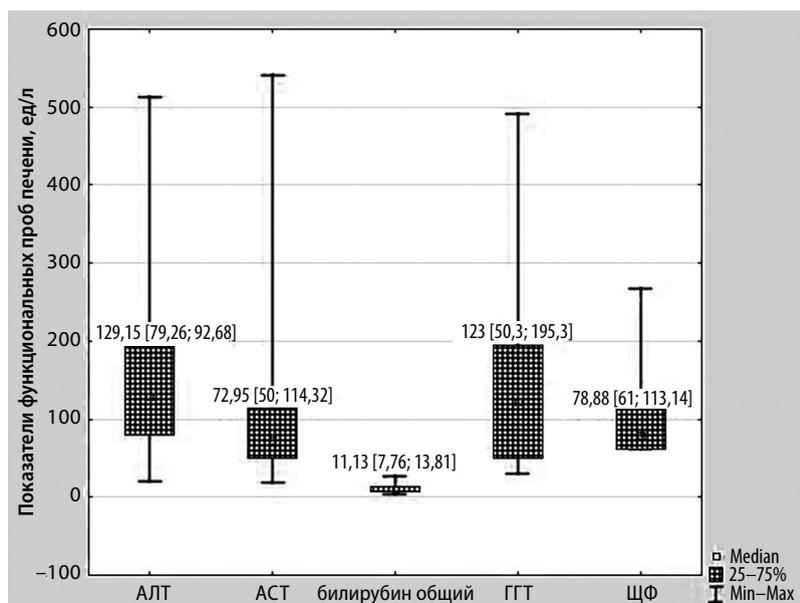
**Рисунок 1.**  
Динамика уровней АЛТ и АСТ

**Figure 1.**  
Dynamics of ALT and AST levels



**Рисунок 2.**  
Показатели функциональных проб печени у пациентов с COVID-19

**Figure 2.**  
Liver Functional Test in patients with COVID-19



Повышение АСТ коррелировало с изменениями АЛТ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), среднее значение составило 72,95 [50; 114,32] ед/л, что соответствовало превышению в 2,08 [1,44; 3] раз верхней границы нормы. Отмечались низкие показатели коэффициента де Ритиса, медиана составила 0,73 [0,49; 1,15]. При этом отмечалась тенденция повышение его уровня у более тяжелых пациентов (Рис. 3).

Было разным и время «пика» цитолиза – у пациентов без поражения легких наибольший цитолиз был на 9–13 день болезни, у пациентов с КТ1 на 18–26 день болезни, КТ2 на 15–24 день болезни (Рис. 4).

Не было выявлено статистически значимых различий повышения уровня АЛТ в группах пациентов,

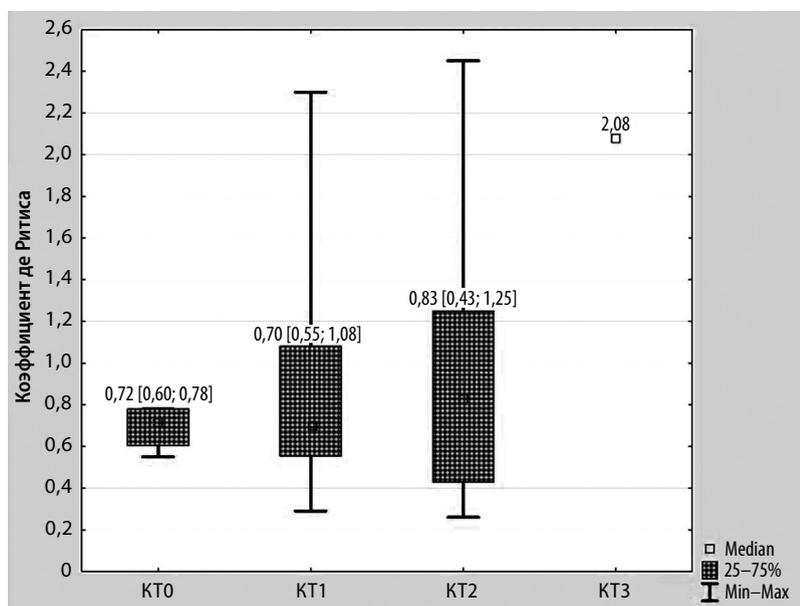
имеющих сопутствующее заболевание ГБС (среднее значение 130 [105; 199] ед/л или без него (среднее значение АЛТ 128,3 [73; 185] ( $p=0,27$ ). Аналогично с уровнем АСТ, который в группе пациентов с имеющимися заболеваниями ГБС был 114,32 [76,5;120,9] ед/л, сопоставим и не имел статистических различий АСТ у пациентов без каких-либо заболевания печени до COVID-19–62 [49; 102] ед/л ( $p=0,06$ ).

Интересным является тот факт, что среднее значение билирубина находилось в пределах нормы – 11,13 [7,76; 13,81] мкмоль/л, гипербилирубинемия наблюдалась только у 2 пациентов (4%) (Рис. 2).

Среднее значение ГГТ составило 123 [50,3; 195,3] ед/л, его повышение наблюдалось у 60% пациентов

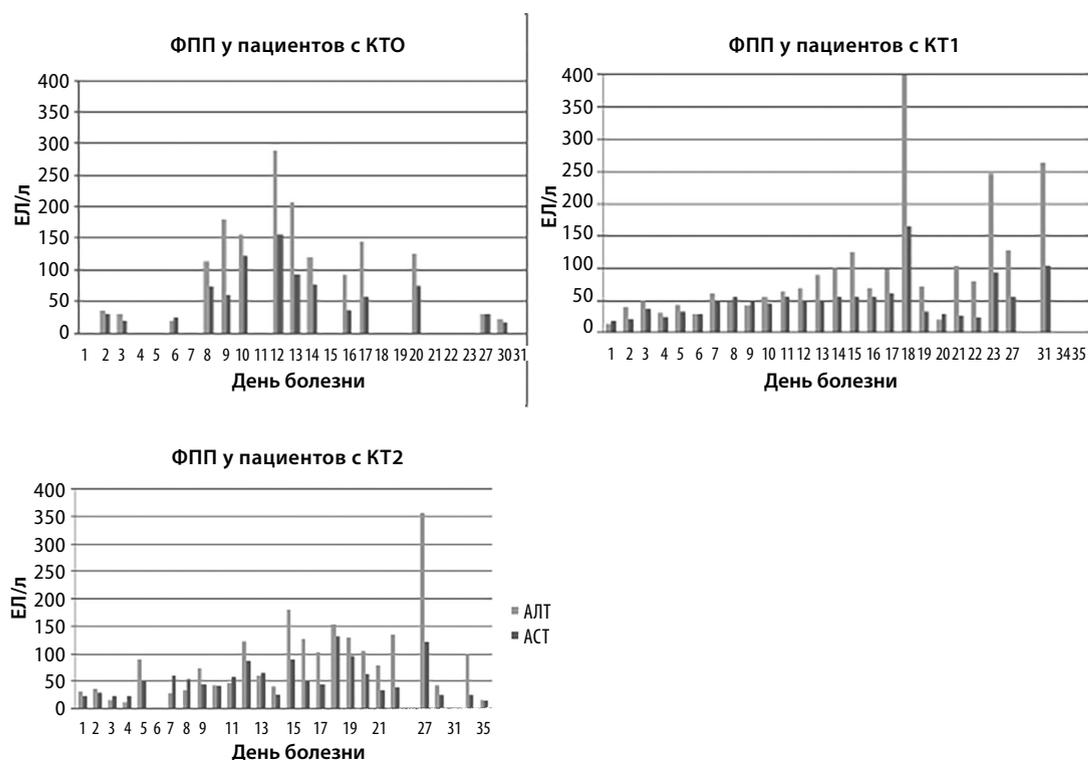
**Рисунок 3.**  
Коэффициент де Ритиса при различной тяжести COVID-19

**Figure 3.**  
De Ritis ratio in different severity of COVID-19



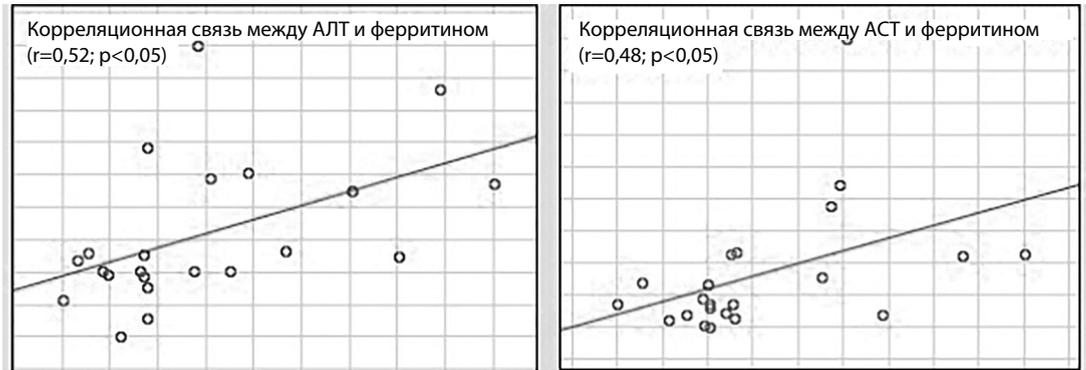
**Рисунок 4.**  
Уровни АЛТ и АСТ при различной тяжести COVID-19

**Figure 4.**  
ALT and AST levels in different severity of COVID-19



**Рисунок 5.** Корреляционные связи показателей синдрома цитолиза с ферритином

**Figure 5.** Correlation between indicators of cytolysis syndrome and ferritin



**Рисунок 6.** Уровень общего белка в динамике у пациентов с COVID-19

**Figure 6.** Total protein level over time in patients with COVID-19



на 1,92 [0,79; 3,05] от верхней границы нормы. Повышение ЩФ в 1,79 раз наблюдалось только у 1 пациента (20%).

Были оценены признаки печеночно-клеточной недостаточности. Среднее значение протромбина по Квику составило 89 [75,6; 97,1]%, его снижение отмечено у 5 пациентов (10%). Уровень общего белка составил 69,5 [63,9; 75] г/л, однако у 7 пациентов (14%) наблюдалась гипопроteinемия.

Проведенный корреляционный анализ выявил связь между показателями цитолиза и активностью воспаления, связанное с COVID-19. С увеличением уровня АЛТ было выявлено повышение уровня ЛДГ ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ), значение ферритина ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), аналогично с АСТ, выявлена корреляционная связь с ЛДГ ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ), и ферритином ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ) (Рис 5).

Показатели цитолиза не имели статистически значимой корреляционной связи с уровнем СРБ. В различных группах пациентов с различным

поражением легких связь с синдромом цитолиза также не выявлена. Повышение тяжести поражения легких по КТ коррелировало с СРБ ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ), уровнем ЛДГ ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ) и ИМТ ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ).

С целью гепатопротекции всем пациентам были рекомендованы адеметеонин и урсодезоксихолевая кислота. Изменения ФПП носили обратимый характер. У 21 пациента проводилась оценка динамики изменения ФПП в течение месяца (Рис. 1), среднее значение АЛТ на 30-й день болезни составило 66,86 [37; 79,26] ед/л, у 14 пациентов (67%) его уровень нормализовался. АСТ на 30-й день болезни также снижался в динамике и составил 27 [24; 34,2] ед/л, нормализация показателя отмечена у 16 пациентов (76%). Следует отметить о снижении уровня общего белка в динамике в течение месяца заболевания в среднем на 17 [15; 19] день болезни до 61,4 [52,6; 68,75] г/л и нормализацией показателя на 30-й день болезни только у 11 пациентов (52%), что наглядно иллюстрируется на графике (Рис. 6).

## Обсуждение

Поражение печени при COVID-19 носит многофакторный характер и может быть объяснен различными механизмами. Вирус SARS-CoV-2 может оказывать прямое цитопатическое действие на печень (проникновение вируса в клетку происходит через связывание S-белка вируса с рецепторами АПФ2, значительное повышение экспрессии которого выявляется в холянгиоцитах (59,7% клеток) и гепатоцитах (2,6% клеток). Также поражение печени возможно в результате синдрома высвобождения цитокинов в рамках системного воспалительного ответа. Не исключается и лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами. Также возможна

реактивация ранее существовавшего заболевания печени [4, 5].

Нами было выявлено появление синдрома цитолиза в среднем на 8 [7; 11] день болезни. Выраженность изменений носила легкий характер и сопровождалось повышением уровня АЛТ в 2,28 [1,41; 3,27] и уровня АСТ в 2,08 [1,44; 3] раз от нормы. Выявленные результаты согласуются с литературными данными, описывающее повышение уровня трансаминаз (как правило, в 2 раза по сравнению с нормальным), которое отмечалось у 43–57% больных с инфекцией COVID-19 [2, 19].

При этом повышение уровня АСТ наших пациентов коррелировало с повышением уровня АЛТ, что свидетельствует о синдроме цитолиза.

По данным Т. Marjot и соавторов повышение АСТ также коррелировало с АЛТ и не связано с уровнем креатинфосфокиназы, что указывает на повреждение печени, а не на рабдомиолиз, редко отмечающийся при COVID-19 [2].

Отмечались низкие показатели коэффициента де Ритиса, среднее значение составило 0,73 [0,49; 1,15], также наблюдалась тенденция появления высоких цифр в группе более тяжелых пациентов. Данные результаты согласуются с литературными данными, так Medetalibeyoglu и соавторы выявили, что соотношение АСТ/АЛТ > 1 были связаны с более частым обращением в реанимацию и тяжестью пневмонии по сравнению с пациентами, у которых соотношение АСТ/АЛТ было менее 1 ( $P = 0,033$  и  $P = 0,016$  соответственно). Кроме того, этими же учеными анализ значения AUC по ROC кривой для коэффициента де Ритиса показал свою высокую диагностическую точность при прогнозировании смертности, тяжести пневмонии и риска госпитализации в отделение интенсивной терапии (AUC=0,713 /  $P = 0,001$ , AUC = 0,577 /  $P = 0,002$  и AUC = 0,636 /  $P = 0,001$  соответственно) [4].

У пациентов без поражения легких наибольший цитолиз был на 9–13 день болезни, у пациентов с КТ1 – на 18–26 день болезни, с КТ2 – на 15–24 день болезни. Временные отличия максимальных трансаминаземий у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 возможно связаны с применением большего количества препаратов при тяжелом течении болезни, а также с назначением глюкокортикоидов, которые оказывали противовоспалительное действие [15].

Следует отметить, что среди пациентов с синдромом цитолиза преобладали пациенты мужского пола (56%) и с высокими значениями ИМТ (28 [24,75; 31,25] кг/м<sup>2</sup>), что согласуется с литературными данными, указывающие на то, что поражение печени чаще встречается у мужчин и у пациентов с ожирением [4].

Статистическая значимая разница между различной площадью поражения легких и уровнем цитолиза не выявлена. Определена лишь прямая корреляционная связь между уровнями АЛТ и АСТ с показателями ЛДГ и ферритина, что может быть связано не только с самим синдромом цитолиза, но и с выраженностью воспалительной реакции при COVID-19. Данные литературы противоречивы, по одним источникам выраженность повышения уровня трансаминаз связана с неблагоприятными исходами, включая шок и необходимость искусственной вентиляции легких [7, 8, 9]. Другие же авторы сообщали, что связь между повышением АЛТ и АСТ и неблагоприятными исходами отсутствует [10].

Не было выявлено статистически значимых различий повышения уровней АЛТ и АСТ в группах пациентов, имеющих сопутствующее заболевание ГБС или без него. Следует отметить, что в нашей

выборке не было пациентов с циррозами печени. По многочисленным литературным данным, описано, что наличие цирроза печени всегда утяжеляло течение COVID-19 и приводило к неблагоприятным исходам COVID-19 [6, 11, 17]. Некоторые публикации сообщают, что наличие НАЖБП также влияло на течение COVID-19. Так, пациенты с НАЖБП демонстрировали более быстрое прогрессирование заболевания и более длительное время выделения вируса по сравнению с пациентами без НАЖБП [13, 18].

Интересным является тот факт, что уровень общего билирубина у подавляющего большинства пациентов был в пределах нормы, гипербилирубинемия наблюдалась только у 2 пациентов (4%). По литературным данным повышение уровня общего билирубина варьировало в пределах от 1 до 18% пациентов с COVID-19 [11], значительное повышение наблюдалось в основном у тяжелых пациентов [20].

Анализ немногочисленных показателей холестаза выявил повышение ГГТ у 60% и не превышал уровня 2 норм, повышение ЩФ наблюдалось только у 1 пациента. По данным G. Sabibbo и соавторов повреждение печени было преимущественно гепатоцеллюлярным, а не холестатическим, пациенты имели преимущественно синдром цитолиза как при поступлении (АСТ 66,9%, АЛТ 41,6%, ЩФ 13,5%, общий билирубин 4,3%), так и на пике госпитализации (АСТ 83,4%, АЛТ 61,6%, ЩФ 22,7%, общий билирубин 16,1%) [6].

Признаки печеночно-клеточной недостаточности у большинства пациентов не выявлены, среднее значение протромбина по Квику составило 89 [75,6; 97,1]%. Снижения уровня общего белка в динамике в течение месяца заболевания в среднем на 17 [15; 19] день болезни и нормализация показателя на 30-й день болезни только у 52% пациентов может быть связана с течением COVID-19 и алиментарными факторами.

Выявленные изменения ФПП у большинства пациентов носили обратимый характер. Пациентам были рекомендованы гепатопротективные препараты, зарекомендовавшие себя для терапии COVID-ассоциированного поражения печени [5, 14, 16]. Анализ динамики уровня трансаминаз на фоне гепатопротективной терапии показал, что на 30-й день болезни у 67% пациентов произошла нормализация уровня АЛТ и у 76% – АСТ. Данный вопрос скудно освещен в литературе и требует дальнейшего изучения [12, 13].

Таким образом, изменения ФПП у пациентов с поражениями печени при COVID-19 характеризовались преимущественным повышением уровней АЛТ, АСТ, ГГТ и снижением коэффициента де Ритиса. Уровни общего билирубина, ЩФ и протромбина по Квику у большинства были в пределах нормы. Выявленные изменения в подавляющем большинстве случаев нормализовались в течение месяца.

## Литература | References

- Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", Version 13.1. approved. Ministry of Health of Russia 11/17/2021. Available: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf> Access 12.05.2021. (in Russ.)  
Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 13.1. утв. Минздравом России 17.11.2021
- Marjot T., Webb G. J., Barritt 4th A. S., et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5): 348–364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4
- Mohamed D. Z., Ghoneim M. E., Abu-Risha S. E., et al. Gastrointestinal and hepatic diseases during the COVID-19 pandemic: Manifestations, mechanism and management. *World J Gastroenterol.* 2021;27(28): 4504–4535. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4504
- Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(5): 377–390. doi: 10.3748/wjg.v27.i5.377
- Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3): 7–13. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7  
Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3): 7–13. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
- Ali N. Is SARS-CoV-2 associated with liver dysfunction in COVID-19 patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(4): e84–e86. doi: 10.1016/j.clinre.2020.05.002
- Zha L., Li S., Pan L., et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020;212(9): 416–420. doi: 10.5694/mja2.50577
- 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): 667–678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
- Cai Q., Huang D., Yu H., et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3): 566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
- Lv Y., Zhao X., Wang Y., et al. Abnormal Liver Function Tests Were Associated With Adverse Clinical Outcomes: An Observational Cohort Study of 2,912 Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021;8: 639855. doi: 10.3389/fmed.2021.639855
- Ponziani F. R., Zompo F. D., Nesci A. et al. Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(6): 1060–1068. doi: 10.1111/apt.15996
- Cabibbo G., Rizzo G. E. M., Stornello C., Craxi A. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat.* 2021;28(1): 4–11. doi: 10.1111/jvh.13440
- Ahmad A., Ishtiaq S. M., Khan J. A., et al. COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2021;27(13): 1296–1310. doi: 10.3748/wjg.v27.i13.1296
- Lyalyukova E. A., Dolgalev I. V., Chernysheva E. N. et al. Liver damage while Covid-19: problems of pathogenesis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;187(3): 178–185. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185  
Лялюкова Е. А., Долгалёв И. В., Чернышева Е. Н. и соавт. Поражения печени при Covid-19: патогенез и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 178–185. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185
- Ahmed M., Ahmed M. H. Nonalcoholic fatty liver disease and COVID-19: An epidemic that begets pandemic. *World J Clin Cases.* 2021;9(17): 4133–4142. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4133
- Bertolini A., Peppel I. P., Bodewes F., et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology.* 2020;72(5): 1864–1872. doi: 10.1002/hep.31480
- Paliogiannis P., Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver Int.* 2020;00:1–2. doi: 10.1111/liv.14477
- Ilchenko L. Yu., Nikitin I. G., Fedorov I. G., Totolyan G. G. Ursodeoxycholic Acid and COVID-19-associated Liver Injury. *General medicine.* 2021;3: 40–50. (In Russ.) doi: 10.24412/2071-5315-2021-12358  
Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г., Федоров И. Г., Тотолян Г. Г. Урсодезоксихолевая кислота и COVID-19-ассоциированное поражение печени. Лечебное дело. 2021;3: 40–50. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12358
- Zhang C., Shi L., Wang F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5: 428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
- Martinez M. A., Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression. *Hepatol Commun.* 2021;5(7): 1138–1150. doi: 10.1002/hep4.1745