



# Желтуха, одышка и гиперферритинемия у пациентки, перенесшей COVID-19

В.Р. Гречишникова\*, П.Е. Ткаченко, М.С. Жаркова, Т.П. Некрасова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель представленного клинического наблюдения:** продемонстрировать необходимость включения в круг дифференциального диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у пациентов с желтухой неясного генеза и системными воспалительными проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции.

**Основные положения.** Пациентка обратилась в клинику с жалобами на желтуху, интенсивный кожный зуд, выраженную общую слабость, потерю веса. Жалобы возникли через 2 недели после выписки из стационара для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. Лабораторно выявлены признаки печеночной недостаточности, в динамике отмечалось персистирование маркеров холестаза и воспаления. По данным инструментального обследования признаков гепатоспленомегалии, изменений билиарного дерева, внутри- и внепеченочной обструкции не выявлено. При посеве крови выявлен *S. aureus*, по данным КТ костей лицевого черепа — очаг инфекции в области корней зубов 2.4 и 2.5, что послужило основанием для назначения антибактериальной терапии. В дальнейшем состоянии пациентки осложнилось развитием двух эпизодов острого респираторного дистресс-синдрома на фоне отмены терапии глюкокортикостероидами. Проводилась биопсия печени, при которой выявлены признаки синдрома «исчезающих желчных протоков», чрезмерной активации макрофагов и гемосидероза клеток синусоидов. Подобная картина характерна для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), грозного осложнения коронавирусной инфекции. Терапия глюкокортикостероидами, трансфузии человеческого иммуноглобулина, альбумина, парентеральное питание привели к улучшению состояния пациентки.

**Заключение.** COVID-19 в 10 раз чаще других респираторных вирусных инфекций провоцирует развитие вторичного ГЛГ. Следует помнить о возможности развития гемофагоцитарного синдрома, в том числе в составе синдрома перекреста с сепсисом, у пациентов с неразрешающейся желтухой, гиперферритинемией после перенесенной коронавирусной инфекции. Рутинно применяемые шкалы и критерии диагностики ГЛГ (H-score, HLH 2004) в ситуации после перенесенной коронавирусной инфекции не обладают достаточной чувствительностью, в связи с чем необходим тщательный анализ клинической картины, исключение других причин желтухи.

**Ключевые слова:** COVID-19, инфекция SARS-CoV-2, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ГЛГ, H-score, HLH 2004, синдром «исчезающих желчных протоков»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Гречишникова В.Р., Ткаченко П.Е., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Ивашкин В.Т. Желтуха, одышка и гиперферритинемия у пациентки, перенесшей COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(3):57–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-57-67>

## Patient with Jaundice, Dyspnea and Hyperferritinemia after COVID-19

Vasilisa R. Grechishnikova\*, Petr E. Tkachenko, Maria S. Zharkova, Tatiana P. Nekrasova, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**The aim:** to highlight the importance of considering hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with jaundice of unclear origin and systemic inflammatory manifestations after coronavirus infection.

**Key points.** A 64-y.o. patient was admitted to the hospital with jaundice, pruritus, fatigue, weight loss. The complaints occurred 2 weeks after discharge from the hospital for treatment of patients with coronavirus infection. Laboratory tests revealed signs of hepatic insufficiency, markers of cholestasis and inflammation persisted in time. Upon instrumental examination no signs of hepatosplenomegaly, biliary tree changes, intra- and extrahepatic obstruction were found. *S. aureus* was identified in blood cultures, CT scan of the facial skull bones showcased the focus of infection in the area of the roots of teeth 2.4 and 2.5. Therefore, antibiotics were prescribed. Subsequently, the patient's condition was complicated by the development of two episodes of acute respiratory distress syndrome, which occurred during the withdrawal of glucocorticosteroid therapy. Liver biopsy was performed, morphological study revealed signs of "vanishing bile duct" syndrome, excessive activation of macrophages and hemosiderosis of sinu-

soidal cells. Identified lesions can be found in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), a life-threatening complication of coronavirus infection. Glucocorticosteroids therapy, transfusions of human immunoglobulin, albumin, and parenteral nutrition have led to patient's condition improvement.

**Conclusion.** COVID-19 provokes the development of secondary HLH 10 times more often than other respiratory viral infections. The possibility of hemophagocytic syndrome development should be considered, including cases of overlap syndrome with sepsis, in patients with unresolved jaundice, hyperferritinemia after coronavirus infection. Routinely used scales and criteria for diagnosis of HLH (H-score, HLH 2004) in such cases lacks sensitivity, therefore, careful analysis of clinical picture and exclusion of other causes of jaundice are required.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2 infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, H-score, HLH 2004, "vanishing bile duct" syndrome

**Conflict of Interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Grechishnikova V.R., Tkachenko P.E., Zharkova M.S., Nekrasova T.P., Ivashkin V.T. Patient with Jaundice, Dyspnea and Hyperferritinemia after COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(3):57–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-57-67>

Пациентка С., 64 лет, обратилась в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета с жалобами на желтуху (пожелтение кожных покровов, склер и видимых слизистых), интенсивный кожный зуд, нарушающий сон, выраженную общую слабость, потерю веса на 11 кг за последние 3 месяца до обращения в клинику. Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2021 года пациентка находилась на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая протекала с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии средней степени тяжести (КТ-2) и «цитокинового шторма». В соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции проводилась терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон 20 мг в сутки внутривенно с постепенным снижением до 4 мг), антикоагулянтами (апиксабан 2,5 мг 2 раза в день) и биологическая терапия блокатором ИЛ-6 (олокизумаб 128 мг внутривенно однократно). После достижения клинического улучшения пациентка была выписана из стационара и продолжила прием глюкокортикостероидов (преднизолон 10 мг перорально со снижением дозы на 5 мг в неделю). Через 2 недели после выписки у пациентки пожелтели кожные покровы и склеры, потемнела моча и посветлел стул, стал беспокоить кожный зуд, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар, где при обследовании в анализах крови обращала внимание прямая гипербилирубинемия (общий билирубин 308 мкмоль/л, прямой билирубин 226 мкмоль/л), повышение уровня маркеров холестаза (ЩФ 705 ед/л, ГГТ 737 ед/л, общий холестерин 13 ммоль/л) и цитолиза (АЛТ 306 ед/л, АСТ 146 ед/л). При дальнейшем обследовании исключены вирусные гепатиты (маркеры HCV, HBV, HAV, HEV не обнаружены), ВИЧ-инфекция, исследовался спектр аутоантител к антигенам печени, титры которых были ниже диагностических, а также онкомаркеры СА 19-9, АФП, РЭА, СА 125 — их значения в пределах референтных

интервалов. По данным инструментального обследования (УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием) признаков органомегалии, объемных образований, расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков, внепеченочной билиарной обструкции не было выявлено. Проводилась дезинтоксикационная терапия (тиоктовая кислота, реамберин), терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон 20 мг внутривенно с постепенным снижением до 4 мг), однако, несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки было с отрицательной клинико-лабораторной динамикой. По данным МРТ с МРХПГ признаки диффузных изменений паренхимы печени, полипа желчного пузыря; изменений желчных протоков, признаков билиарной гипертензии не выявлено. Вместе с тем в анализах крови сохранялась тенденция к увеличению значений маркеров холестаза и цитолиза. Состояние пациентки было расценено как неспецифический реактивный гепатит высокой активности. Продолжалась терапия глюкокортикостероидами (преднизолон 120 мг внутривенно с постепенным снижением до 30 мг), терапия S-аденозилметионином, проводились сеансы лечебного плазмафереза, без существенного эффекта: у пациентки сохранялась желтуха, нарастал кожный зуд, в связи с чем пациентка обратилась в клинику и была госпитализирована для уточнения диагноза и подбора терапии. Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в 1957 году, росла и развивалась в соответствии с возрастом. У пациентки высшее образование, на момент сбора анамнеза не работает, профессиональных вредностей ранее не было. Вредных привычек не имеет. Гинекологический анамнез: 1 беременность, 1 роды в срок. Менопауза с 55 лет. Заместительную гормональную терапию не получала. Аллергологический анамнез — не отягощен. Наследственный анамнез пациентки отягощен по онкологическим заболеваниям: у родной сестры рак молочной железы. Сопутствующие заболевания: хронический периодонтит, гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени. С момента болезни

у пациентки тенденция к гипотензии, в связи с чем самостоятельно отказалась от приема гипотензивной терапии. Ранее принимала валсартан, индапамид.

Объективные данные при поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы желтушные, сухие. На коже живота и груди в местах расчесов кожные элементы, представленные пятнами, не исчезающими при надавливании. ИМТ = 20,31 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела 36,5 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозность голеней и стоп. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ясные, мягкий систолический шум на верхушке сердца, ритм правильный, частота сердечных сокращений 73 удара в минуту, артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, в акте дыхания участвует симметрично всеми отделами. При поверхностной и глубокой пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры по Курлову составляют 10–8–7 см. Нижний край печени не пальпируется. Размеры селезенки перкуторно 9 см, нижний полюс не пальпируется. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон, дизурических явлений нет, моча темная. Стул оформленный, светлый, без патологических примесей, регулярный.

*Несмотря на то что клинические (светлое окрашивание стула, темное окрашивание мочи) и лабораторные (гипербилирубинемия преимущественно за счет прямой фракции) данные указывали на обструктивный характер желтухи, результаты инструментальных исследований указывали на отсутствие признаков новообразований печени и желчных протоков, в т.ч. злокачественной природы, холецисто- и холедохолитиаза, холангита, абсцессов, панкреатита, поэтому на первом этапе в круг дифференциального диагноза поражения печени с холестатическим фенотипом были включены в первую очередь причины неструктивного холестаза. Таким образом, рассматривалось лекарственно-индуцированное поражение печени: желтуха манифестировала через две недели после введения олокизумаба. При расчете по шкале CIOMS/RUCAM сумма баллов равнялась пяти, что говорило о возможном лекарственном поражении печени [1]. В исследовании *in vitro* на криоконсервированных гепатоцитах человека олокизумаб оказывал ингибирующее действие на активность транспортера желчных кислот NTCP (*Na<sup>+</sup>-taurocholate cotransporting polypeptide*) [2, 3]. Такой блок белка-переносчика мог послужить развитию холестаза. Помимо этого, в основе холестаза мог лежать сепсис, к развитию которого предрасполагала длительная иммуносупрессия (прием глюкокортикостероидов, блокатора IL-6) и длительное нахождение в различных стационарах.*

При обследовании в клинике по данным общего анализа крови отмечался лейкоцитоз (16,8×10<sup>9</sup>/л)

с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (13,9×10<sup>9</sup>/л (82,8 %)), признаки нормохромной нормоцитарной анемии легкой степени (гемоглобин 95 г/л) и значительное увеличение СОЭ (110 мм/час). В то же время в биохимическом анализе крови: многократное повышение уровня общего билирубина, преимущественно за счет прямой фракции (общий билирубин 601 мкмоль/л, прямой билирубин 384 мкмоль/л), маркеров холестаза (ГГТ 1100 ед/л, ЩФ 685 ед/л, желчные кислоты 296 мкмоль/л, общий холестерин 30,1 ммоль/л) и трансаминаз (АЛТ 886 ед/л, АСТ = 610 ед/л).

*В литературе нередко упоминается отношение R (R-value), которое используется для определения типа повреждения печени [4, 5]. R = [(уровень АЛТ ÷ АЛТ ВГН) ÷ (уровень ЩФ ÷ ЩФ ВГН)], где ВГН – это верхняя граница нормы. При расчете R его значение составило более 5, что указывает на гепатоцеллюлярный тип повреждения, однако в сочетании с кожным зудом и элевацией ЩФ свидетельствует о смешанном типе, т.е. о сочетании гепатоцеллюлярного с холестатическим.*

Также обращало на себя внимание повышение уровня маркеров воспалительного ответа (С-реактивный белок 13 мг/л, ферритин > 1500 нг/мл, прокальцитонин 2 нг/мл, триглицериды 6,19 ммоль/л, фибриноген 8,17 г/л (остальные показатели коагулограммы без отклонений от нормальных значений) и гипоальбуминемия (альбумин 26 г/л).

*Лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа, анемии, гипербилирубинемии и гипоальбуминемии выступали в качестве весомого аргумента в пользу сепсиса, однако требовался поиск и иных доказательств его наличия.*

При УЗИ органов брюшной полости были выявлены признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы. Размеры печени и селезенки в пределах нормальных значений. По данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: размеры и положение органов без изменений. Картина умеренного стеатоза печени, мелких полипов желчного пузыря. Признаков расширения желчных протоков не выявлено. Для дальнейшей оценки состояния паренхимы печени и желчных протоков была выполнена МРТ органов брюшной полости с гепатотропным контрастным препаратом (примовист) (рис. 1А) и МРХПГ (рис. 1Б): очаговых изменений, дефектов контрастирования билиарного дерева не выявлено. Однако обращало на себя внимание замедление экскреции контрастного препарата в желчные протоки. По данным ЭГДС: картина поверхностного гастрита. Проводилась и Эхо-кардиография с целью поиска признаков инфекционного эндокардита: признаков гемодинамически значимых изменений клапанного аппарата, вегетаций не клапанах сердца не выявлено.



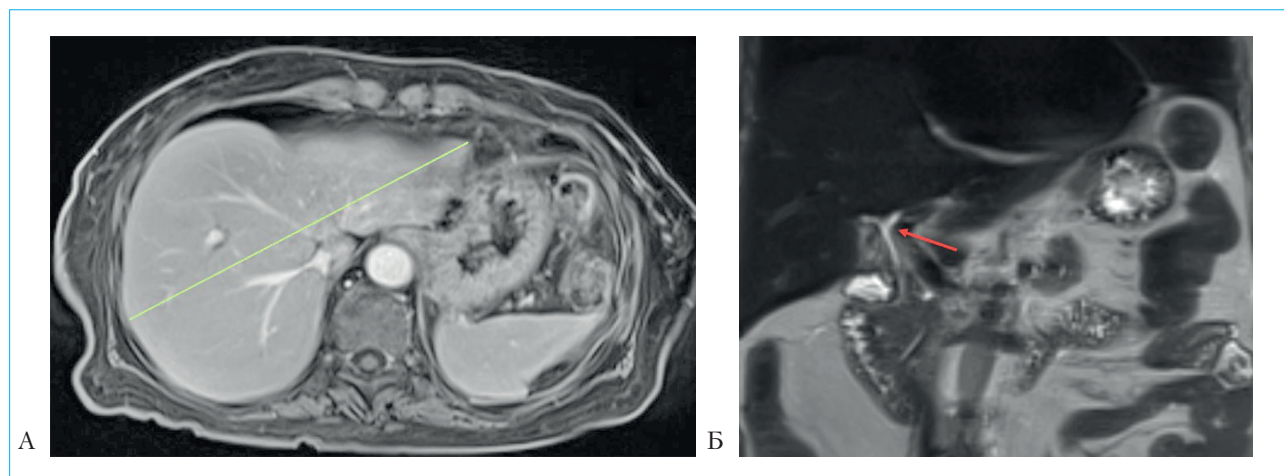


Рис. 1. МРТ печени с гепатотропным контрастом (примовист). Печень (кососаудальный размер до 14 см) и селезенка не увеличены в размерах. В гепатоспецифическую фазу на 18 мин после введения контрастного препарата экскреции контрастного препарата в желчные протоки и просвет желчного пузыря не получено (А). МРХПГ. Холедох до 5 мм, прослеживается на всем протяжении. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены (красная стрелка: холедох и долевые протоки) (Б)

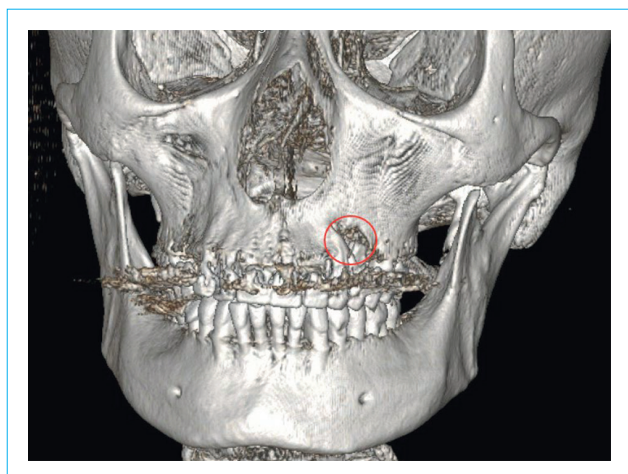


Рис. 2. КТ костей лицевого черепа. Выделенная область: выявлено разрежение костной ткани округлой формы в области корней зубов 2.4, 2.5, — очаг хронической инфекции

В дальнейшем к жалобам пациентки присоединилась боль в области верхней челюсти, которая усиливалась при приеме пищи, дискомфорт в грудной клетке справа. Возникновение новых жалоб сопровождалось эпизодом повышения температуры тела до 38,2 °С. За этим последовало необходимое дообследование: по результатам КТ органов грудной клетки выявлена картина бактериальной пневмонии слева. А по результатам КТ костей черепа (рис. 2): обнаружен очаг хронической инфекции в области корней зубов 2.4 и 2.5 (области премоляров правой половины верхней челюсти). При бактериологическом исследовании крови получен рост *Staphylococcus aureus* (MSSA, VSSA).

Выявление очагов инфекции в области верхней челюсти, гемокультуры в совокупности

с признаками органной дисфункции (гипербилирубинемия, гипоальбуминемия рассматривались в рамках печеночной недостаточности) и синдромом системного воспалительного ответа позволило рассматривать сепсис как одну из причин развития холестатического поражения печени. Как продемонстрировано в исследовании J.M. Bender et al. [6], развитие желтухи у пациентов с коронавирусной инфекцией было связано в первую очередь с сепсисом, а также «гипервоспалительным» синдромом и ишемическим повреждением печени. Наличие желтухи было ассоциировано с более тяжелым течением инфекционного заболевания и более высокой смертностью.

Пациентке были назначены антибактериальные препараты широкого спектра действия в соответствии с выявленным возбудителем и результатами определения антибиотикочувствительности: пиперациллин/тазобактам и ванкомицин. Вместе с этим была проведена хирургическая санация очага инфекции верхней челюсти и полностью отменен преднизолон, доза которого до этого постепенно уменьшалась. В результате проводимого лечения удалось добиться положительной динамики: боль в области верхней челюсти, дискомфорт в грудной клетке перестали беспокоить, кожные покровы пациентки приобрели более светлый оттенок, температура тела нормализовалась, лабораторно отмечалось снижение маркеров холестаза и воспаления. Однако динамика была ограниченной: первоначальное уменьшение значений маркеров холестаза остановилось на уровне общего билирубина 345 мкмоль/л, ЩФ 603 ед/л, ГГТ 406 ед/л, и дальнейшей нормализации значений не происходило. При этом сохранялся значительно повышенный уровень ферритина, триглицеридов, не происходило и полной нормализации уровня прокальцитонина.

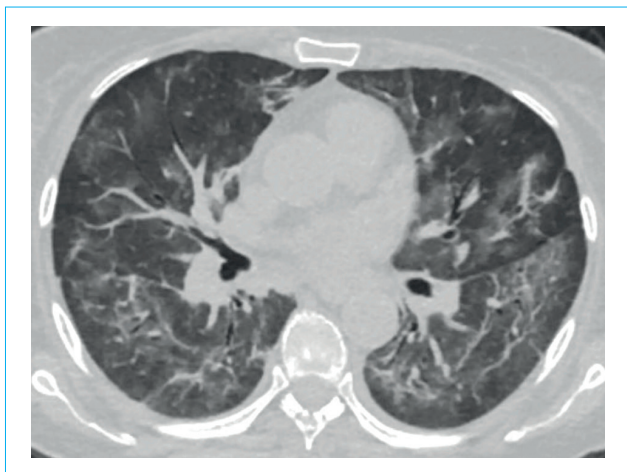


Рис. 3. КТ органов грудной клетки. В обоих легких преимущественно в центральных отделах полиморфные участки «матового стекла» и ретикулярных изменений с нечеткими контурами. Суммарный объем поражения 26–50 % с обеих сторон

Впоследствии течение заболевания осложнилось развитием эпизода одышки смешанного характера, сухого кашля. При объективном осмотре частота дыхательных движений составляла 23 в минуту, сатурация была снижена до 86 %. По данным КТ органов грудной клетки (рис. 3): выявлены интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с преимущественно центральным распределением. При этом по результатам ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 не была обнаружена.

*Морфологическим субстратом рентгенологического синдрома «матового стекла» выступает появление в легочной интерстиции и частично альвеолярных пространствах экссудата и/или транссудата. Острое развитие подобных изменений чаще всего ассоциировано с отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом, вирусной пневмонией [7, 8]. Учитывая острое начало, преимущественно центральное расположение изменений по типу «матового стекла» по данным КТ и отрицательный результат*

#### Динамика лабораторных показателей: маркеры холестаза и ферритин

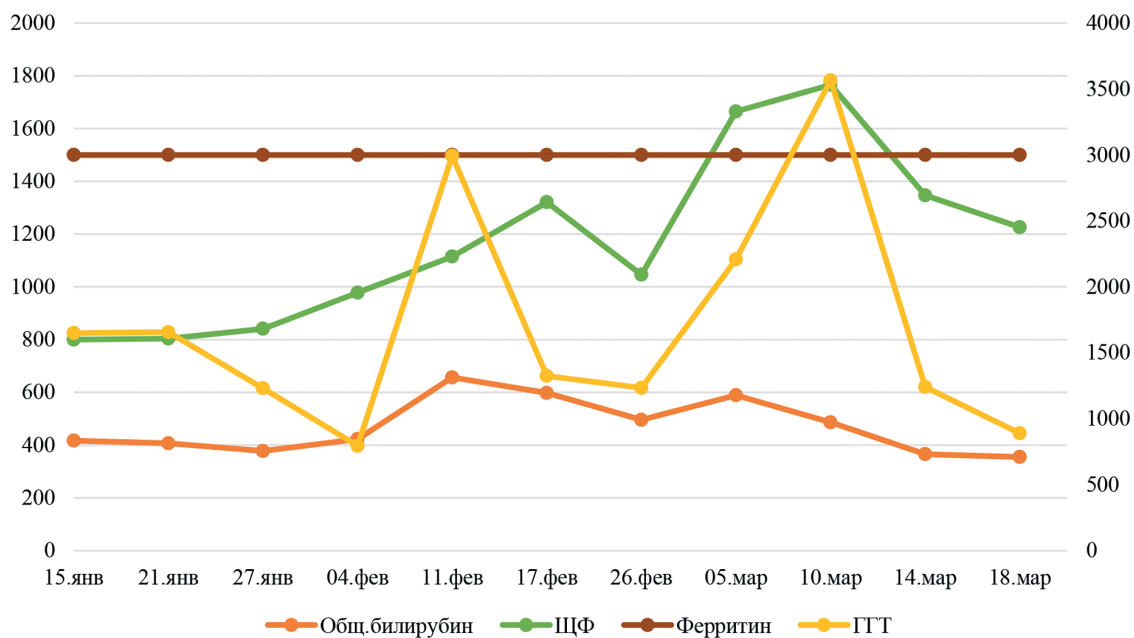
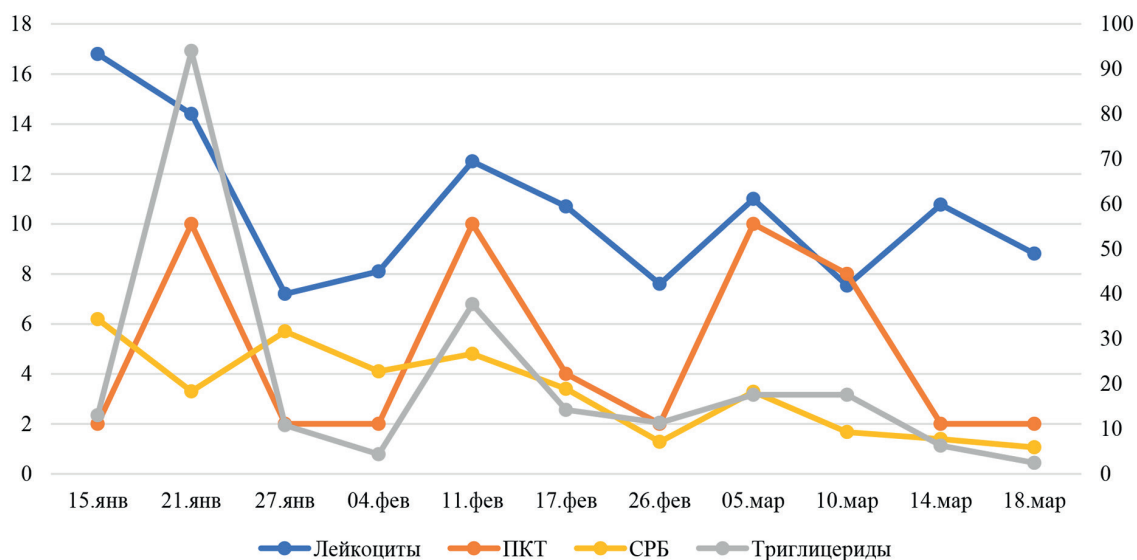


Рис. 4а. Динамика лабораторных показателей за время наблюдения: маркеры холестаза и ферритин

### Динамика лабораторных показателей: воспалительные маркеры



	15 январь	21 январь	27 январь	04 февраль	11 февраль	17 февраль	26 февраль	05 март	10 март	14 март	18 март
Лейкоциты, тыс. в мкл	16,80	14,40	7,20	8,10	12,50	10,70	7,60	11,00	7,53	10,77	8,81
ПКТ, нг/мл	2	10	2	2	10	4	2	10	8	2	2
СРБ, мг/л	13,00	94,00	10,80	4,35	37,70	14,20	11,34	17,57	17,57	6,26	2,44
Триглицериды, ммоль/л	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500

Рис. 4б. Динамика лабораторных показателей за время наблюдения: маркеры воспаления

мазка из зева и носоглотки, состояние пациентки было расценено как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Развитию этого состояния предшествовала отмена приема глюкокортикостероидов, а в анализах крови при этом отмечалось элевация маркеров воспаления и холестаза (рис.4а и 4б).

Пациентке был назначен дексаметазон внутривенно в суточной дозе 16 мг в сутки, проводилась инсуффляция увлажненного кислорода, что привело к быстрому улучшению состояния пациентки: одышка уменьшилась, сатурация составляла 98 % без кислородной поддержки, при повторной КТ органов грудной клетки (рис. 5) — регресс выявленных ранее изменений. На фоне очередного этапа отмены терапии глюкокортикостероидами развился аналогичный эпизод ОРДС с нарастанием признаков холестаза. Одновременно с этим у пациентки сохранялось отсутствие аппетита, в связи с чем она продолжала терять вес.

Внезапное развитие дыхательной недостаточности синхронно с нарастанием холестаза на фоне продолжающейся антибактериальной терапии, ранее эффективной, быстрый регресс симптомов после назначения глюкокортикостероидов и сохраняющееся повышение воспалительных маркеров дали повод задуматься, что сепсис — не единственный фактор, влияющий на состояние пациентки. Таким фактором может быть вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), в основе которого лежит расстройство регуляции иммунного ответа у генетически предрасположенных лиц, возникающее при воздействии триггера (в частности, коронавирусной инфекции) и приводящее к неконтролируемой активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов и, как следствие, к тяжелому воспалительному повреждению органов [5, 9]. Следует учитывать, что сепсис, инфекция COVID-19 и ГЛГ объединены общим



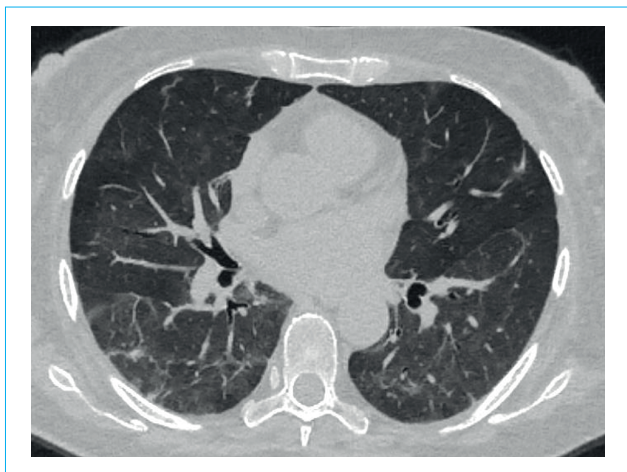


Рис. 5. КТ органов грудной клетки. Уменьшение объема выявленных ранее изменений

звеном в патогенезе — «цитокиновым штормом». Последний приводит к ОРДС и острому повреждению печени. Более того, по мнению ряда авторов, коронавирусная инфекция может приводить к развитию синдрома перекреста «ГЛГ-сепсис». Проведение дифференциального диагноза между сепсисом и синдромом перекреста представляет трудную задачу: признаки ГЛГ могут встречаться у пациентов с сепсисом, и наоборот, сепсис может развиваться на начальных этапах ГЛГ [10, 11]. Для верификации диагноза используются шкалы *H-score* и *HLH 2004*. Помимо клинических и лабораторных критериев, обе включают важный признак — картина

гемофагоцитоза или синдрома активации макрофагов при морфологическом исследовании или костного мозга, или лимфоузлов и селезенки. Указанные изменения могут встречаться и в ткани печени [12, 13].

На следующем этапе с целью уточнения диагноза была проведена трепанобиопсия костного мозга и пункционная биопсия печени. По результатам морфологического исследования трепаната картина соответствовала вторичным изменениям, признаков синдрома активации макрофагов не было обнаружено. Морфологическое исследование биоптата, в свою очередь, продемонстрировало следующую картину (рис. 6А и 6Б): (1) многие купферовские клетки были значительно увеличены в размерах, имели «пенистый» вид цитоплазмы, другие были заполнены буроватым цероидом, третьи — с признаками жировой дистрофии. Очаговые скопления купферовских клеток, заполненных цероидом, окрашенным билирубином, образовали очаговые скопления по типу мелких макрофагальных гранул — фагоцитом; (2) признаки выраженного очагово-распространенного билирубиностаза: в цитоплазме многих гепатоцитов зеленовато-бурые округлые гранулы, по-видимому, билирубина; в некоторых неравномерно расширенных канальцах Геринга желчные пробочки, несколько отличающиеся друг от друга по цвету и структуре, что свидетельствовало о повторявшихся эпизодах билирубиностаза. В 8 из 10 портальных трактов отсутствовали желчные протоки, в оставшихся трактах определялись структуры, напоминающие мелкие деформированные протоки.

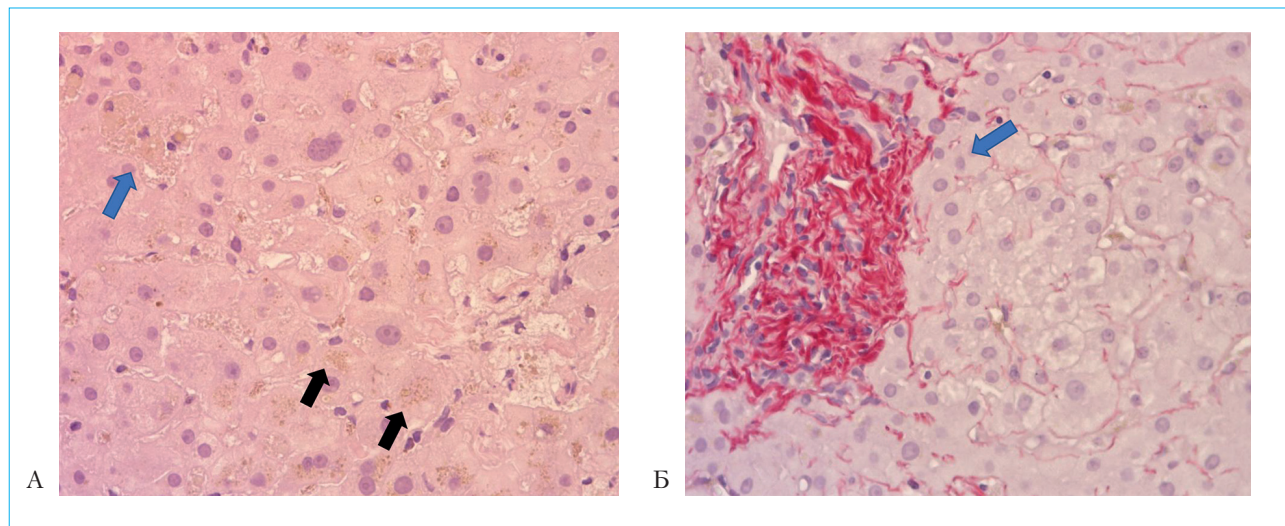


Рис. 6. Морфологическое исследование. Биоптат печени. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 200$ . Выраженный очагово-распространенный билирубиностаз: в цитоплазме многих гепатоцитов зеленовато-бурые округлые гранулы (черные стрелки), по-видимому, билирубина; в некоторых неравномерно расширенных канальцах Геринга желчные пробочки. Очаговые скопления купферовских клеток, заполненных цероидом, окрашенным билирубином, образовали очаговые скопления по типу мелких макрофагальных гранул — фагоцитом (синяя стрелка) (А). Морфологическое исследование. Биоптат печени. Окраска: пикросириус. Увеличение  $\times 200$ . Синдром «исчезающих желчных протоков»: в 8 из 10 портальных трактов (синяя стрелка) отсутствуют желчные протоки (Б)

При дополнительном иммуногистохимическом исследовании (окрашивание СК7): в ткани печени на территории портальных трактов не определялись СК7-позитивные клетки, что подтверждает заподозренный при гистологическом исследовании «синдром исчезающих желчных протоков»; (3) картина умеренного гемосидероза клеток стенок синусоидов, что может наблюдаться при эпизодах интраваскулярного гемолиза и гемофагоцитоза.

Обнаруженный при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании синдром «исчезающих желчных протоков» — редкий феномен, который характеризуется облитерацией мелких желчных протоков и постепенным развитием билиарного цирроза [14]. Чаще всего этот синдром развивается вследствие приема различных лекарственных средств: антибактериальных препаратов, антиконвульсантов, НПВС, генно-инженерных биологических препаратов, к которым относится олокизумаб [15]. Тем не менее препарат обладает высоким профилем безопасности, среди нежелательных реакций со стороны печени и желчных протоков зарегистрировано только повышение уровня трансаминаз, и применялся он однократно. Помимо этого, исчезновение протоков наблюдается в рамках паранеопластического синдрома, при аутоиммунных заболеваниях печени, реакции «трансплантат против хозяина», ВИЧ-инфекции и гистиоцитозах [14, 16]. В случае гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза происходит цитокин-опосредованная (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) активация купферовских клеток и лимфоцитов, участвующих в повреждении желчных протоков. Еще одним свидетельством ГЛГ выступают признаки гемосидероза клеток синусоидов [16].

Чрезмерная активность макрофагов могла быть обусловлена не только синдромом активации макрофагов, ключевым морфологическим признаком ГЛГ, но и фагоцитозом билирубина, часть которого после конъюгации в гепатоцитах поступала в оставшиеся немногочисленные желчные протоки, а оставшийся избыток приводил к разрушению гепатоцитов.

Принимая во внимание клинические, лабораторные и инструментальные данные, был произведен расчет H-score: в результате получено 136 баллов (длительная иммуносупрессия, гиперферритинемия, гипертриглицеридемия, элевация АСТ и данные гистологического исследования внесли вклад в итоговый результат), что соответствует 9–16 % вероятности наличия ГЛГ.

Закономерно возникали вопросы: почему сумма по H-score составила лишь 136 баллов и почему отсутствуют некоторые клинические признаки? Выяснилось, что гемофагоцитарный синдром, развившийся вследствие инфекции COVID-19, имеет свои особенности. Так, наиболее часто встречающимися симптомами являются гиперферритинемия, элевация АСТ,

лихорадка, гипертриглицеридемия, тромбоцитопения и спленомегалия. В большинстве случаев пациенты имеют менее 130 баллов по шкале H-score [17].

Был сформулирован клинический диагноз:

Основное заболевание: сочетанные заболевания: 1. Холестатический гепатит тяжелого течения: синдром «исчезающих желчных протоков». 2. Постковидный гипертрофический синдром: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (H-score = 136 баллов). Фоновое заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19 в октябре 2021 г., леченная ГКС и ингибитором IL-6.

Осложнение основного заболевания:

Сепсис (*S. aureus* MSSA, VSSA). Одонтогенная инфекция (хирургическая санация ротовой полости). Бронхопневмония в S1–S2 левого легкого. Полиорганная недостаточность: печеночная недостаточность: гипоальбуминемия. Острый респираторный дистресс-синдром. Дыхательная недостаточность I–II ст. Нормохромная анемия средней степени тяжести. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность по смешанному типу.

После разрешения бактериальной пневмонии, санации очагов инфекции антибактериальная терапия была прекращена. Продолжалась терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон 8–16 мг/сутки), препаратами урсодезоксихолевой кислоты (15 мг/кг веса), трансфузия человеческого иммуноглобулина (0,5 г/кг веса № 2), альбумина (20 % 100,0), коррекция водно-электролитных нарушений, белково-энергетической недостаточности (парентеральное питание Кабивен), сеансы плазмафереза. На фоне проводимого комплекса лечебных мероприятий удалось достичь положительной динамики: пациентка отметила улучшение общего самочувствия, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, стала набирать вес. Лабораторно отмечалось снижение уровня билирубина, ГГТ, ЩФ. Уровень альбумина сохранялся в пределах нормальных значений. Несмотря на сохраняющийся повышенный уровень ферритина, значения С-реактивного белка, триглицеридов постепенно уменьшались вплоть до нормального уровня.

## Обсуждение

Изменения лабораторных показателей функции печени нередко можно встретить при инфекции COVID-19: на начальных этапах чаще всего происходит элевация трансаминаз (АЛТ, АСТ) вследствие ишемического гепатоцеллюлярного повреждения; на более поздних этапах, особенно у пациентов с тяжелым течением инфекции, преобладает холестатический паттерн. Последний тесно ассоциирован с ростом значений воспалительных маркеров, что указывает на наличие общих цитокин-зависимых молекулярных механизмов [18, 19].

Известно, что у некоторых пациентов коронавирусная инфекция, даже после элиминации вируса,



может провоцировать и поддерживать чрезмерную активацию врожденного и приобретенного звена иммунитета, что приводит к избыточной продукции цитокинов и развитию гипервоспалительных синдромов. К одним из таких относится вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [20, 21]. Патогенез повреждения печени при ГЛГ во многом остается неизвестным, однако частыми гистологическим находками являются: инфильтрация активированными макрофагами (купферовскими клетками) в зоне портальных трактов и синусоидов, дилатация последних, признаки гемосидероза. Дальнейшее повреждение активированными макрофагами и лимфоцитами мелких желчных протоков и их облитерация, вызывающая холестаза. Гиперферритинемия, важнейший лабораторный признак, является отражением фагоцитоза эритроцитов купферовскими клетками [16]. Продолжающееся повреждение печени может приводить к развитию ДВС-синдрома, вторично усугубляющего повреждение печени [22]. Помимо этого, гемофагоцитарный синдром может сочетаться с сепсисом, независимо провоцирующим развитие холестаза [10, 11]. Существует несколько механизмов развития холестаза при сепсисе. Один из них подразумевает следующее: образование провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) в ответ на эндотоксинемию приводит к снижению экспрессии белков переносчиков базолатеральной (NTCP, OATP) и каналикулярной мембраны (BSEP, MRP2) гепатоцитов и аквапоринов, участвующих в образовании желчи [23].

Таким образом, основными этиологическими факторами желтухи у пациентов с инфекцией COVID-19 выступают «гипервоспалительный» синдром, в частности гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, и сепсис.

Диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза традиционно базируется на расчете значения H-score и выявлении критериев шкалы HLH 2004. Оба инструмента широко используются в клинической практике и включают основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки синдрома: лихорадку, гепатоспленомегалию, цитопению периферической крови, гипертриглицеридемию, гиперферритинемия, признаки гемофагоцитоза в костном мозге, лимфатических узлах или печени и пр. Помимо самого наличия признаков, обязательно учитывается степень их выраженности. Для верификации диагноза оптимальным считается 169 баллов по шкале H-score (соответствует 40–54 % вероятности) или наличие 5 из 8 критериев HLH 2004 [12, 13, 24]. Некоторые из указанных

признаков могут встречаться и у пациентов с коронавирусной инфекцией тяжелого течения, однако в случае реконвалесценции, как правило, регрессируют. Персистенция признаков может говорить о развитии ГЛГ [5]. С момента начала пандемии в 2020 году число случаев ГЛГ заметно увеличилось, при анализе 60 из них выяснилось, что 5 и более критериев HLH 2004 удовлетворяют 13 % пациентов, 3–4 критерия – 35 % пациентов, менее 3 критериев – более 50 % пациентов; 12 % пациентов имели 169 и более баллов по шкале H-score. Чаще остальных встречались такие признаки, как: гиперферритинемия (97 % случаев), элевация АСТ (93 %), лихорадка (71 %), гипертриглицеридемия (47 %), тромбоцитопения (48 %) и спленомегалия (44 %). В качестве основной причины такого несоответствия критериям выделяют неполноценное обследование (например, трепанобиопсия костного мозга, пункционная биопсия печени была доступна к проведению только в 30 % случаев) [17]. В связи с этим ряд авторов рекомендует воздержаться от применения H-score в диагностике ГЛГ у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 ввиду недостаточной чувствительности метода и в первую очередь опираться на клиническую картину [13, 17, 25].

## Заключение

Несмотря на то что гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к редким синдромам, с возникновением новой коронавирусной инфекции COVID-19 число пациентов, у которых он наблюдается, возросло. Стало известно, что COVID-19 в 10 раз чаще других респираторных вирусных инфекций провоцирует развитие ГЛГ. Таким образом, следует рассматривать возможность развития ГЛГ, в том числе в составе синдрома перекреста с сепсисом, у всех пациентов с желтухой неясного генеза, лихорадкой и системными воспалительными проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции. В основе желтухи в представленном наблюдении лежал еще один редкий феномен – синдром «исчезающих желчных протоков», сформировавшийся, по-видимому, вследствие повреждения активированными макрофагами и лимфоцитами желчных протоков. Рутинно применяемые шкалы и критерии диагностики гемофагоцитарного синдрома в ситуации после перенесенной коронавирусной инфекции не обладают достаточной чувствительностью, в связи с чем необходим тщательный анализ клинической картины, исключение других причин желтухи.

## Литература / References

- Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palygova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2019;29(1):101–31 [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Y., Raikhelson K.L., Palygova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2019;29(1):101–31 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Shaw S., Bourne T., Meier C., Carrington C., Gelinas R., Henry A., et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MABS*. 2014;6(3):773. DOI: 10.4161/MABS.28612
- Padda M.S., Sanchez M., Akhtar A.J., Boyer J.L. Drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2011;53(4):1377–87. DOI: 10.1002/HEP.24229
- Chalasan N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–66. DOI: 10.1038/AJG.2014.131
- Braga Neto M.B., Badley A.D., Parikh S.A., Graham R.P., Kamath P.S. Calm before the storm. *N Engl J Med*. 2022;386:479–85. DOI: 10.1056/NEJMcps2111163
- Bender J.M., Worman H.J. Jaundice in patients with COVID-19. *JGH Open*. 2021;5(10):1166–71. DOI: 10.1002/jgh3.12645
- Karnaushkina M.A., Averyanov A.V., Lesnyak V.N. Ground Glass Opacities on Ct of the Chest in the Practice of the Clinician: Pathogenesis, Significance, Differential Diagnose. *Russ Arch Intern Med*. 2018;8(3):165–75. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175
- Parekh M., Donuru A., Balasubramanya R., Kapur S. Review of the chest CT differential diagnosis of ground-glass opacities in the COVID era. *Radiology*. 2020;297(3):E289–302. DOI: 10.1148/RADIOL.2020202504/ASSET/IMAGES/LARGE/RADIOL.2020202504.FIG15B.JPEG
- Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I., Sucak G.T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):1. DOI: 10.1007/S00296-020-04636-Y
- Chu R., van Eden C., Suresh S., Sligl W.I., Osman M., Tervaert J.W.C. Do COVID-19 Infections Result in a Different Form of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1–16. DOI: 10.3390/IJMS22062967
- Hindi Z., Khaled A.A., Abushahin A. Hemophagocytic syndrome masquerading as septic shock: An approach to such dilemma. *SAGE open Med case reports*. 2017;5:2050313X17746309. DOI: 10.1177/2050313X17746309
- Fardet L., Galicier L., Lambotte O., Marzac C., Aumont C., Chahwan D., et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66(9):2613–20. DOI: 10.1002/ART.38690
- Dandu H., Yadav G., Malhotra H.S., Pandey S., Sachu R., Dubey K. Hemophagocytic histiocytosis in severe SARS-CoV-2 infection: A bone marrow study. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(6):1291–301. DOI: 10.1111/IJLH.13619
- Afdhal N.H. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts. *Goldman's Cecil Med Twenty Fourth Ed*. 2012;1:1011–20. DOI: 10.1016/B978-1-4377-1604-7.00158-5
- Sundaram V., Björnsson E.S. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1(8):726–35. DOI: 10.1002/HEP4.1088
- Padhi S., Sarangi R., Patra S., Chandra Samal S. Hepatic Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hepat A Other Assoc Hepatobiliary Dis*. 2020;(Dic):1–15. DOI: 10.5772/intechopen.90238
- Retamozo S., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Flores-Chávez A., Soto-Cárdenas M.J., Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1233–44. DOI: 10.1007/S10067-020-05569-4
- Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20–32. DOI: 10.1111/LIV.14730
- Herta T., Berg T. COVID-19 and the liver – Lessons learned. *Liver Int*. 2021;41 Suppl 1(Suppl 1):1–8. DOI: 10.1111/LIV.14854
- Meazza Prina M., Martini F., Bracchi F., Di Mauro D., Fagnoli A., Motta M., et al. Hemophagocytic syndrome secondary to SARS-Cov-2 infection: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–5. DOI: 10.1186/S12879-021-06532-7/FIGURES/2
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00019
- Bhogal H.K., Sanyal A.J. The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5(1):87. DOI: 10.2741/E598
- La Rosée P., Horne A., Hines M., von Bahr Greenwood T., Machowicz R., Berliner N., et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77. DOI: 10.1182/BLOOD.2018894618
- Liu J.M., Chi J. Is COVID-19-associated cytokine storm distinct from non-COVID-19 secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Exp Biol Med*. 2022;247(4):330–7. DOI: 10.1177/15353702211068840

## Сведения об авторах

**Гречишниковая Василиса Романовна\*** – ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: k.vasilis@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

**Ткаченко Петр Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики

## Information about the authors

**Vasilisa R. Grechishnikova\*** – Medical resident, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: k.vasilis@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

**Petr E. Tkachenko** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician (gastroenterolo-

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tkachenko\_p\_e@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-323X>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Некрасова Татьяна Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: petrovna257@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

gy), Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tkachenko\_p\_e@staff.sechenov.ru; 119435, г. Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-323X>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Tatyana P. Nekrasova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: petrovna257@yandex.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bld. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Expert (gastroenterology).

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 12.05.2022 Принята: 06.06.2022 Опубликовано: 30.07.2022  
Submitted: 12.05.2022 Accepted: 06.06.2022 Published: 30.07.2022