

ДВОЙНОЙ УДАР: ПЕЧЕНЬ И COVID-19

Бабаназаров Умид Туробкулович,
Кайимов Мехриддин Туймуродович
Бухарский государственный медицинский институт

Резюме

Во время клинического течения COVID-19 было замечено, что повреждение печени обнаруживаются у значительной части пациентов, особенно у тех, кто находится в тяжелом или критическом состоянии. К основным патологическим изменениям можно отнести умеренное увеличение синусоидальной лимфоцитарной инфильтрации и мультифокальный некроз печени. Прямые вирусные индуцированные клеточные повреждения и потенциальная гепатотоксичность от терапевтических препаратов являются наиболее вероятными причинами возникающих патологических изменений. Существующие хронические заболевания печени усугубляют течение COVID-19, а также гипервоспалительные реакции связанные с COVID-19 могут способствовать повреждению печени.

Ключевые слова: пандемии Covid -19, хронические диффузные заболевания печени, рецепторы АПФ, печеночные ферменты, цитокиновый шторм.

DOUBLE SHOCK: THE LIVER AND COVID-19

Babanazarov Umid Turobkulovich,
Kayimov Mehriddin Tuymurodovich
Bukhara State Medical Institute

Summary

During the clinical course of COVID-19, it has been observed that liver damage is found in a significant proportion of patients, especially those who are severely or critically ill. The main pathological changes include a moderate increase in sinusoidal lymphocytic infiltration and multifocal liver necrosis. Direct viral induced cellular damage and potential hepatotoxicity from therapeutic agents are the most likely causes of the resulting pathological changes. Existing chronic

liver disease exacerbates the course of COVID-19, and the hyperinflammatory reactions associated with COVID-19 may contribute to liver damage.

Keywords: Covid-19 pandemics, chronic diffuse liver diseases, ACE receptors, liver enzymes, cytokine storm.

Введение. С появлением новых штаммов коронавируса тяжесть течения инфекции постоянно меняется. Имеются подтверждения что наличие хронических заболеваний ведет к худшему развитию ситуации. По данным статистики, больше всего смертей от коронавируса отмечается среди пожилых людей и пациентов с хроническими патологиями.

При коронавирусной инфекции опасны любые хронические заболевания, но эксперты выделяют несколько групп патологий, при которых осложнения проявляются чаще всего, они опасны и могут привести летальному исходу.

Повреждение печени при коронавирусе происходит большинство и за счет гипоксии (кислородного голодания), развивающейся на фоне легочной недостаточности. Гипоксия, возникающая при пневмонии, является причиной ишемического повреждения печени у пациентов с коронавирусной инфекцией. Снижение содержания кислорода при гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток печени.

Установлен факт ухудшения прогноза течения COVID-19 у пациентов с повышенной активностью АЛТ, сниженным количеством тромбоцитов и сниженным уровнем альбумина на момент госпитализации, что соответствовало прогрессирующему течению цирроза печени (классификация Чайлда-Пью).

Цель: Определение частоты печеночных поражений и изучение роли провоцирующих факторов поражения печени при ХДЗП, на фоне COVID – 19;

Материалы и методы: Синтез и сбор исследовательской литературы, изданных в регулярных публикациях.

Результаты: Как и в случае с SARS-CoV, ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), по-видимому, является чувствительным рецептором для SARS-CoV-2 и экспрессируется более чем в 80% альвеолярных клеток легких. В пробирке во время эпидемии атипичной пневмонии идентифицировали АПФ как рецептор-хозяин для проникновения вируса.

Иммуногистохимические исследования тканей человека во время пандемии атипичной пневмонии показали высокую экспрессию белка-рецептора АПФ2 в эндотелии сосудов мелких и крупных артерий и вен. В легких АПФ2 сильно экспрессируется в альвеолярных клетках 2 типа. Интересно, что фиброзированные легкие имели гораздо более высокое окрашивание АПФ2, тогда как бронхиальные эпителиальные клетки демонстрировали более слабую экспрессию. Недавнее исследование показало, что

SARS-CoV-2 обладает в 10-20 раз более высокой аффинностью связывания с рецепторами. [4]

Иммуногистохимические исследования выявили более высокую экспрессию рецепторов АПФ в желудочно-кишечном тракте. Экспрессия АПФ высока в базальном слое плоского эпителия, слизистых оболочек носа, полости рта и носоглотки. Гладкие мышцы слизистой оболочки желудка и толстой кишки также экспрессируют АПФ. Кроме того, АПФ обильно экспрессируется в энтероцитах двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок.

АПФ является рецептором клетки-хозяина для SARS-CoV-2; он присутствует в альвеолярных клетках 2 типа, желудочно-кишечном тракте и печени. [8]

Печеночное распределение АПФ своеобразно. Он высоко экспрессирован в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов, но не в синусоидальном эндотелии. Чай и коллеги обнаружили, что рецептор клеточной поверхности АПФ был более выражен в холангиоцитах (59,7%), чем в гепатоцитах (2,6%). Уровень экспрессии АПФ в холангиоцитах был аналогичен таковому в альвеолярных клетках легких 2 типа, что указывает на то, что печень может быть потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. Иммуногистохимические окраски на АПФ были отрицательными на клетках Купфера, а также на Т- и В-лимфоцитах. [10]

Недавнее исследование, проведенное в Ухане, показало, что у азиатских мужчин экспрессия АПФ была выше, что указывает на возможность более высокой восприимчивости к COVID-19 в этой популяции. [5]

SARS-CoV-2 распространился как зоонозная инфекция; однако болезнь быстро передавалась от человека к человеку воздушно – капельным путем, особенно среди близких контактов. SARS-CoV-2 устойчив и может оставаться жизнеспособным от 2 часов до 14 дней в зависимости от погодных условий.

Потенциал передачи инфекции в сообществе основан на ее базовой скорости воспроизводства, которую обычно обозначают как коэффициент передачи болезни. Это представляет собой количество вторичных случаев, возникающих в результате индексного случая в восприимчивой популяции COVID-19 составляет 2,2. [7]

Предыдущие исследования показали, что от 19,6% до 73% пациентов с атипичной пневмонией имели желудочно-кишечные симптомы. [2]

При ограниченных терапевтических возможностях профилактика с помощью социального дистанцирования, по-видимому, является краеугольным камнем лечения COVID-19. Передача вируса может быть снижена различными методами, описанными в протоколе ВОЗ. [3]

Поражение печени при COVID-19 может быть связано с прямым цитопатическим действием вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом или лекарственным поражением печени. Учитывая более высокую экспрессию рецепторов АПФ в холангиоцитах, печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. Кроме того, COVID-19 может вызывать ухудшение основного хронического диффузного заболевания печени, приводя к печеночной декомпенсации и острой хронической печеночной недостаточности с более высокой смертностью. [1]

В целом, у 4–16% больных с COVID-19 было диагностировано хроническое диффузное заболевание печени, а у 14–53% больных на фоне COVID-19 развилась дисфункция печени, особенно у тех, у кого была тяжелая форма. Печеночная дисфункция была значительно выше у пациентов в критическом состоянии и была связана с неблагоприятным исходом. [8]

В недавнем исследовании из Ухани, написанном Ваном и его коллегами, 4 пациента (2,9%) с COVID-19 имели сопутствующее хроническое диффузное заболевание печени. Вновь из одного исследования из Китая показали, что 23 (2,1%) пациента были положительными на HBsAg, из которых только у одного была тяжелая форма COVID-19. Интересно, что исследование, проведенное Сюй и его коллегами за пределами Ухани выявили 26 пациентов с COVID-19, у 11% из которых было хроническое заболевание печени. В другом исследовании сравнение 113 невыживших и 161 выжившего показало, что у 4% из них был хронический гепатит В. [9]

Случаи острого поражения у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени отмечены у 13 (5%) из 274 больных, из них 10 (76,9%) умерли. С учетом имеющихся данных становится ясно, что повышенный уровень ферментов печени наблюдается преимущественно в тяжелых и критических случаях COVID-19. Повышение АСТ было отмечено у 8/13 (62%) пациентов в ОИТ по сравнению с 7/28 (25%) в условиях вне ОИТ.

Отмеченные пиковые уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ составляли 7590 ЕД/л и 1445 ЕД/л соответственно при тяжелом течении COVID-19. [4]

Любопытно, что у пациентов, получавших терапию лопинавиром/ритонавиром, была отмечена более высокая пропорция повышения уровня ферментов (56,1% **против** 25%). [7]

Было неясно, были ли повышенные ферменты печени вызваны болезнью **как таковой** или лекарственным поражением печени в этой популяции. Возможен эффект повреждения печени из-за воспалительного цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19. Сообщается, что у 14–53% пациентов с COVID-19 развивается какая-либо форма дисфункции печени. [9]

Интересно, что, несмотря на присутствие АПФ в холангиоцитах, у большего числа пациентов развился повышенный уровень трансаминаз. Неопубликованные данные из Ухани, Китай, предоставленные Xu **et al.** показали повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в тяжелых случаях COVID-19. Вопрос о том, усугубляет ли COVID-19 холестаза у пациентов с первичным билиарным холангитом и первичным склерозирующим холангитом, требует дальнейшего анализа. [10]

Может быть, дисфункция печени может быть результатом цитокинового шторма, а не прямого цитопатического действия вирусных частиц. Нужно больше данных, чтобы установить характер и степень поражения печени у пациентов с COVID-19.

В отличие от SARS-CoV и SARS-CoV-2, MERS-CoV применяет дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), коей немало в печени, в качестве рецептора входа в клетку. [6]

Было обнаружено, что низкий уровень альбумина является независимым предиктором тяжелой инфекции MERS-CoV. Биопсия больных, страдающих хроническими

диффузными заболеваниями печени с БВРС показала дольковую лимфоцитарную инфильтрацию и умеренную гидропическую дистрофию гепатоцитов.

Среди больных с БВРС у не выживших пациентов частота поражения печени была выше, чем у выживших (91,3% **против** 77,9% соответственно). Летальность была выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями. [10]

Уровень летальности 3,6–15% был зарегистрирован у 4292 китайских пациентов. Смертность была выше у мужчин (3,25:1), в возрасте старше 75 лет и при сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания). Эти сопутствующие заболевания были отмечены у 48% пациентов в исследовании Чжоу и его коллег, отчеты о 191 пациенте с COVID-19: 54 умерли (смертность 28,2%), из которых 36 (66,6%) имели основное хроническое заболевание. [9]

По данным метаанализа 8 исследований, включающих 46 248 пациентов, в которых анализировалась распространенность сопутствующих заболеваний при COVID-19, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (14–22%), затем сахарный диабет (6–11%), сердечно-сосудистые заболевания (4–7%) и респираторные заболевания (1–3%). [2]

Смертность была выше у пациентов с артериальной гипертензией (48%), затем следует 21% у диабетиков, 14% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 10% у пациентов с хроническими заболеваниями легких и по 4% у пациентов со злокачественными новообразованиями, хроническими заболеваниями почек и цереброваскулярными заболеваниями. болезни. Однако уровень смертности у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями печени составлял 0–2%.

В этом анализе гипертония (48% **против** 24%), диабет (21% **против** 14%) и сердечно-сосудистые заболевания (14% **против** 4%) чаще встречались у невыживших. Жировая болезнь печени, вероятно, рассматривается как часть метаболического синдрома в этой группе пациентов, что может усложнить проблему. [4]

В другом исследовании из Ухани сообщалось о характерных чертах умерших пациентов (n = 113). Уровни АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТ и билирубина были значительно выше у не выживших, чем у выживших. Повышенный уровень АСТ (>40 ЕД/л) наблюдался у 59 (52%) умерших и 25 (16%) выздоровевших пациентов, а также повышенный уровень АЛТ (>41 ЕД/л) был обнаружен у 30 (27%) умерших и 30 (19%) выздоровевших пациентов. Точно так же гипоальбуминемия (<32 г/л) была обнаружена у 74 (65%) умерших пациентов по сравнению с 22 (14%) выздоровевшими пациентами. Билирубин сыворотки составил 12,6 мкмоль и 8,4 мкмоль у умерших и выздоровевших соответственно. В недавнем отчете Chen *et al.*, у 13 (5%) пациентов с COVID-19 развилось острое поражение печени в течение болезни, из них 10 (76,9%) умерли. Хотя цифры невелики, это дает важную информацию о пациентах с COVID-19 и дисфункцией печени. [9]

Дисфункция печени значительно чаще встречалась у пациентов в критическом состоянии и ассоциировалась с неблагоприятным исходом.

Хотя доказательства менее ясны, текущие рекомендации по лечению включают противовирусные препараты, антибиотики, внутривенные жидкости и

кортикостероиды. Осельтамивир использовался у 89,9% пациентов в Уханьской серии. Хотя ремдесивир изначально был многообещающим, недавнее рандомизированное контрольное исследование не показало клинической пользы при COVID-19, за исключением незначительного более быстрого клинического выздоровления. Более того, поражение печени наблюдалось у 10-13% группы, получавшей ремдесивир. [8]

Поскольку это РНК-вирус, можно было бы ожидать, что рибавирин широкого спектра действия будет работать; к сожалению, во время вспышки атипичной пневмонии рибавирин был связан со значительной токсичностью, включая тяжелый гемолиз. Любопытно, что Омрани и его коллеги обнаружили, что интерферон альфа-2А в сочетании с рибавирином улучшает выживаемость на 14-й день (70% против 17%, $p = 0,004$), но не на 28-й день (30% против 17%, $p = 0,054$) во время вспышки ближневосточного респираторного синдрома коронавируса. [7]

Лопинавир/ритонавир, одобренный для лечения ВИЧ-инфекции, продемонстрировал активность *in vitro* против SARS-CoV и был эффективен при MERS-CoV.

Эти препараты испытываются при COVID-19. Было показано, что лопинавир, ингибитор протеазы, эффективен в борьбе с SARS-CoV. Ритонавир был добавлен для повышения минимального уровня лопинавира за счет ингибирования фермента CYP450 в печени. Недавно опубликованное открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 199 пациентов с тяжелой формой COVID-19 не показало пользы от лопинавира и ритонавира (99 пациентов). Текущие рекомендации по лечению COVID-19 включают кортикостероиды, противовирусные препараты, антибиотики и внутривенные жидкости. [7]

В этом исследовании у 20,5% и 41% пациентов до рандомизации были повышены АСТ и АЛТ соответственно; однако наличие цирроза печени, АЛТ или АСТ более чем в 5 раз превышало верхнюю границу нормы в этом исследовании. Повышение билирубина и повышение уровня АСТ было отмечено у 3,2% и 2,1% пациентов в группе лечения соответственно.

Важно отметить, что использование ритонавира для ингибирования CYP450 повысит минимальные уровни ингибиторов кальциневрина, наиболее часто используемых средств иммуносупрессии у реципиентов трансплантированных паренхиматозных органов, что может привести к потенциальной токсичности препарата. [10]

Антибиотики, подобные как фторхинолоны и цефалоспорины третьего поколения, употреблялись для снижения вторичной инфекции. Кортикостероиды (метилпреднизолон) использовались у пациентов с COVID-19 для купирования воспаления, а недавно было обнаружено, что дексаметазон снижает смертность. Их использование может привести к реактивации хронического гепатита В. Таким образом, HBsAg-положительные пациенты должны получать противовирусную терапию, и мы рекомендуем проверять статус основных антител к гепатиту В и, в случае положительного результата, лечить пациентов противовирусными препаратами на время стероидной терапии. [4]

Недавно Чен и соавт. построили трехмерную модель кристаллической структуры протеаз SARS-CoV-2. Виртуальный скрининг активного вирусного сайта

продемонстрировал, что ингибиторы гепатита С NS5A могут быть эффективными в борьбе с SARS-CoV-2. Ледипасвир и велпатасвир легко ингибировали протеазы SARS-CoV в своей модели. Однако требуется больше доказательств. [3]

Обсуждение и заключение. У больных на фоне COVID-19 зачастую обнаруживаются повреждение печени, которое вероятно вызвано влиянием вирусных частиц на клетки желчных протоков другими словами функциональным нарушением, обусловленный применением противовирусных препаратов. Всё-таки существуют результаты гистопатологических освидетельствований пациентов с COVID-19, показывающие незначительный стеатоз микрососудов и воспаление в зоне vena portae, таким образом по результатам аутопсии не выявлено сущего пагубного воздействия вирусных частиц на гепатоциты.

Вывод. COVID-19 в нынешнее время является пандемией с общей смертностью инфицированных пациентов от 12 до 26%, которая увеличивается с возрастом и сопутствующими заболеваниями. COVID-19 вызывает острую дыхательную недостаточность, и непременно печеночная дисфункция возникает в тяжелых случаях и связана с летальным исходом. Необходимы более масштабные исследования с долгосрочным наблюдением, чтобы охарактеризовать степень и причину повреждения печени при COVID-19. Влияние COVID-19 на основное хроническое заболевание печени требует детальной оценки, и в этой области необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol*
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–273.
3. Бабаназаров У.Т., Уроков Ш.Т., & Бахронов Д.Г. (2022). Хронические диффузные заболевания печени во время пандемии COVID-19. *PEDAGOGS Jurnal*, 11(3), 26–44. Retrieved from <https://pedagoglar.uz/index.php/ped/article/view/1334>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–733.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
6. Babanazarov Umid Turobkulovich, & Kayimov Mehridin Tuymurodovich. (2022). Coronavirus Infection -A Trigger Factor in Liver Damage. *Eurasian Research Bulletin*, 15, 5258. Retrieved from <https://www.geniusjournals.org/index.php/erb/article/view/2795>
7. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450–454.

8. Kayimov Mehridin Tuymurodovich, & Babanazarov Umid Turobkulovich. (2022). Manifestation of Coagulopathy in Patients on The Background of Covid-19. Eurasian Research Bulletin, 15, 59–64. Retrieved from <https://geniusjournals.org/index.php/erb/article/view/2796>
9. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A. Specific AПΦ expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Bio-Rxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
10. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020:
11. Zhou C. Evaluating new evidence in the early dynamics of the novel coronavirus COVID-19 outbreak in Wuhan, China with real time domestic traffic and potential asymptomatic transmissions. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.15.20023440>.