

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID – 19

А.Р. Рейзис, Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова, Х.Г. Омарова,
И.В. Маннанова, А.В. Горелов

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ

РЕЗЮМЕ. В обзоре обобщены последние данные о состоянии проблемы хронических заболеваний печени (ХЗП) на фоне пандемии COVID – 19. Показано, что ХЗП, не предрасполагая к инфицированию, отягощают исходы и прогноз SARS-CoV-2 и связаны с её более тяжелым течением и большей летальностью. При циррозе печени количество баллов по шкале Чайлд-Пью, рост билирубина и уровень изменения АЛТ/АСТ имеют предсказательную силу в отношении летальности, приводя к декомпенсации. Острейшая проблема трансплантации печени в период пандемии связана не только с медицинскими, но социальными, финансовыми и другими условиями конкретных стран. В настоящее время существует лишь несколько временных национальных практических рекомендаций в отдельных странах, которые не могут рассматриваться как единое руководство.

Ключевые слова: хронические заболевания печени (ХЗП), пандемия COVID – 19, течение новой коронавирусной инфекции, взаимовлияние ХЗП и SARS-CoV-2.

Пандемия нового коронавируса COVID – 19 переключила медицину всех стран мира на первоочередную борьбу с этой инфекцией. Однако атака COVID – 19 не отменила болезней, которыми страдало человечество до развития пандемии. И, по мере того, как благодаря совместным усилиям медицинского сообщества, пандемия стабилизируется, а в ряде стран начинает идти на убыль, назревает необходимость вернуть внимание к пациентам с другими заболеваниями и оценить их взаимодействие с новой беспрецедентной инфекцией, об особенностях которой как *per se*, так и в сочетании с другими патологическими состояниями, нам известно ещё очень мало.

В ходе пандемии стало очевидным, что COVID – 19 это не просто острая респираторная инфекция, но заболевание с полиорганным системным поражением, в том числе такого важнейшего органа как печень. Этот вопрос был освещён нами в специальных обзорах [1,2], основанных на обобщении имевшихся на тот момент данных литературы. Было показано, что печень наряду с респираторным трактом активно участвует в патологическом процессе, а течение и исход COVID-19 тесно связаны с частотой и степенью поражения печени этой инфекцией. Однако, проблемы пациентов с

хроническими заболеваниями печени (ХЗП) на фоне пандемии COVID-19 остаются нерешёнными и требуют изучения.

Данное сообщение посвящено обобщению и осмыслению имеющихся сведений о течении и взаимовлиянии ХЗП и COVID-19 в качестве состоявшейся суперинфекции и/или высокой угрозы её наложения.

В специальном обзоре, посвящённом этой проблеме, Covalic A J et al. [3] отмечают, что истинная распространенность и клиническая значимость основных ХЗП при COVID-19 остаются недостаточно определенными. В этот систематический обзор и метаанализ они включили 74 клинических исследования, которые были выявлены после тщательного поиска литературы в трех базах данных. Распространенность пациентов с ХЗП (73 исследования, 24299 пациентов) составила 3% среди всех пациентов с COVID-19. Удельный вес пациентов с ХЗП был аналогичен как в COVID-19 положительной популяции, так и в отрицательной (объединенное OR 0,79 [95% CI 0,60, 1,05], $p = 0,10$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что наличие ХЗП не обязательно предполагает заражение новой вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Однако показано, что присутствие ХЗП было в значительной степени связано с более тяжелым течением COVID-19 (объединенное ИЛИ 1,48 [95% ДИ 1,17, 1,87], $p = 0,001$) и более высокой общей смертностью (объединенное ИЛИ 1,78 [95% ДИ 1,09, 2,93], $p = 0,02$). Кроме того, отмечена тенденция к увеличению числа обращений в ОРИТ и необходимости применения инвазивной искусственной вентиляции легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне ХЗП. Авторы отмечают, что на сегодняшний день клиническое значение хронических заболеваний печени среди пациентов с инфекцией COVID-19 остается достаточно неопределенным. Однако неоспоримо, что наличие ХЗП отягощает исходы и прогноз SARS-CoV-2, так как четко связано с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и большей летальностью.

В обзоре Portincasa P et al. [4] отмечается, что механизмы повреждения печени при новой коронавирусной инфекции являются сложными и включают в себя как прямое повреждение холангиоцитов, так и другие сопутствующие состояния (использование противовирусных препаратов, системный воспалительный ответ, респираторный дистресс-синдром, гипоксия, сепсис, полиорганная дисфункция и др.). У больных при заболевании COVID-19 может наблюдаться повреждение печени. Однако авторы особо подчеркивают, что требуется дополнительное внимание, если пациенты уже имеют в анамнезе ХЗП, что ухудшает прогноз, и удлиняет время пребывания в больнице.

Масштабное целенаправленное изучение вопроса о зависимости COVID-19 от сопутствующих заболеваний, в частности, у пациентов с ранее существовавшим

хроническим заболеванием печени (ХЗП) предприняла большая группа исследователей Sarin S K et al. [5]. Ученые отмечают важность проведённой работы в связи с тем, что вопрос в значительной степени неизвестен. Они изучили показатели поражения печени на фоне SARS-Cov-2 у пациентов с ХЗП, с циррозом или без него. Были собраны данные из 13 стран Азии о пациентах с ХЗП с подтвержденным диагнозом: COVID-19.

Всего было зарегистрировано 228 пациентов (185 ХЗП без цирроза и 43 с циррозом). Наиболее распространенными были жировая болезнь печени (113 чел; 61%) и вирусная этиология поражения печени (26 чел; 60%). При ХЗП без цирроза в сравнении с пациентами в цирротической стадии сахарный диабет встречался с частотой 57,7% против 39,7% - без него ($OR=2,1$ (1,1–3,7), $p=0,01$), а ожирение – 64,3% против 17,2%, ($OR=8,1$ (1,9–38,8), $p=0,002$) соответственно. У 43% пациентов с ХЗП без цирроза печени изменения со стороны печени на фоне COVID -19 были расценены как острое повреждение печени без явлений её недостаточности. У 20% больных с циррозом печени развились: нарастание хронической печеночной недостаточности у 5 чел (11,6%) или острая декомпенсация у 4 (9%). Связанные с поражением печени осложнения увеличивались ($p<0,05$) со стадией заболевания печени следующим образом: балл по шкале Чайлд- Пью, равный 9 или более, предсказывал высокую смертность (AUROC 0,94, ЧСС = 19,2 (95 ДИ 2,3-163,3), $p<0,001$, чувствительность 85,7% и специфичность 94,4%). При декомпенсированном циррозе поражение печени было прогрессирующим у 57% пациентов с 43% летальностью. Рост билирубина и уровень изменения АСТ / АЛТ имел предсказательную силу в отношении летальности среди пациентов с циррозом. Авторы приходят к однозначному выводу: инфекция SARS-Cov-2 вызывает значительное дополнительное повреждение печени у пациентов с ХЗП, приводя к декомпенсации у 1/5 части пациентов с циррозом печени и существенному ухудшению клинического статуса уже декомпенсированного цирроза.

Интересные данные в контексте общей гастроэнтерологии приводят в своей работе «COVID-19 - больше, чем респираторное заболевание: взгляд гастроэнтеролога» Konturek PC, Harsch IA, Neurath MF, Zopf Y [6]. Авторы расценивают пандемию коронавируса-2 (SARS-CoV2) как наиболее драматичное событие со времен Второй мировой войны. При этом с их точки зрения, гастроэнтерология является одной из медицинских дисциплин, которая наиболее связана с этой вирусной инфекцией. Известно, что COVID-19 вызывает у некоторых пациентов типичные симптомы энтерита, такие как диарея или боль в животе. Есть также доказательства того, что эта инфекция может привести к повреждению печени и поджелудочной железы. Поскольку вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в кале, не исключается возможность фекально-орального пути передачи. Более того, показано, что

ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2) вирусного рецептора (ACE2) высоко экспрессируется в желудочно-кишечном тракте и обеспечивает проникновение вируса в желудочно-кишечный эпителий, как продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*. В связи с этим, по мнению авторов, пандемия COVID-19 не может не оказывать влияния на проблемы гастроэнтерологии в более широком смысле: повседневную врачебную практику и рабочие процессы в эндоскопии, что приводит к резкому сокращению процедур скрининга и наблюдения. COVID-19 влияет на терапию пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), особенно тех, кто использует высокие дозы кортикостероидов, иммунодепрессантов и биопрепаратов, а пациенты с ранее существовавшим заболеванием печени, особенно с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с фиброзом или циррозом печени, подвержены высокому риску тяжелой формы COVID-19.

Особенно неблагоприятна выраженная при COVID-19 склонность к тромбоцитопении, исходно характерная для пациентов с циррозом печени. Случай подобного сочетания приводят в своей работе Artru F, Alberio L, Moradpour D, Stalder G. [7]. Авторы сообщают о пациенте с коронавирусной болезнью (COVID-19) и декомпенсированным циррозом печени, у которого получен благоприятный исход тяжелой иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) после введения внутривенного иммуноглобулина и высоких доз дексаметазона. Настоящий случай, по мнению авторов, должен насторожить врачей и заставить предполагать возможность ИТП в случае глубокой тромбоцитопении у пациентов с COVID-19 на фоне цирроза печени.

Отдельной стороной повреждения печени на фоне COVID-19 у пациентов с предшествующим ХЗП является лекарственно - индуцированное поражение (ЛИПП). В работе Xie YB, Wang SY, Zhang C, Wang FS [8] отмечается, что поскольку в настоящее время нет конкретных лекарств для лечения COVID-19, множество потенциально эффективных противовирусных препаратов, вакцин, клеточной терапии, традиционной китайской медицины и других методов находятся на стадии клинических испытаний. Они, в свою очередь, могут вести к повреждению печени, в связи с чем последнее является весьма многофакторным и частым осложнением у пациентов, в особенности среди пациентов, уже имеющих ХЗП, что может дополнительно повлиять на исход заболевания. Авторы отмечают, что патогенез COVID-19 в сочетании с повреждением печени в существующих исследованиях до сих пор неясен, а соответствующие рекомендации и экспертные заключения недостаточны для клинической диагностики и лечения. В настоящее время речь идёт только о пристальном внимании к состоянию печени у этих

больных и доступной симптоматической терапии. Изучение этих вопросов, по мнению авторов, является актуальной задачей для дальнейших исследований.

Особняком среди больных с ХЗП и разразившейся пандемией новой коронавирусной инфекции стоит проблема пациентов, связанных с трансплантацией печени (ТП): как тех, что уже перенесли ТП и находятся на соответствующей иммуносупрессивной терапии, так и ожидающих трансплантацию. Проблема приковала к себе внимание и стоит столь остро не потому, что это частая ситуация, но в связи с абсолютной неотложностью её решения и для конкретного пациента, и для всего многочисленного звена причастных к этому вопросу учреждений (медицинских, социальных и прочих). Этим объясняется тот факт, что в потоке медицинской литературы, посвящённой COVID-19, проблема ТП активно обсуждается.

В работе Dahlqvist G, Ciccarelli O, Van Vlierberghe H, et al. [9] в контексте трансплантации печени (ТП) в эпоху пандемии выражается обеспокоенность по поводу нехватки и безопасности донорства органов, этики использования ограниченных ресурсов здравоохранения для ТП, включая пожертвования, критериев отбора пациентов для ТП в период эпидемии и риска заражения *de novo* COVID-19 в процессе ожидания, во время и после ТП. В сообщении дается несколько рекомендаций, чтобы попытаться смягчить вредное воздействие, которое эта пандемия уже оказывает и ещё может оказать на всю совокупность проблем, связанных с ТП на фоне пандемии COVID -19. При этом авторы подчёркивают, что рекомендации носят не только временный, но и сугубо локальный характер, касающийся конкретных условий конкретной страны (в данном случае Бельгии).

El Kassas M, Alboraie M, Al Balakosy A, et al. [10] делают попытку обобщить рассматриваемую проблему. Авторы отмечают, что трансплантация печени считается окончательным решением для пациентов с терминальной стадией хронического заболевания печени или острой печеночной недостаточностью. Пациенты с трансплантацией печени и кандидаты на неё нуждаются в особом уходе, начиная с предоперационной подготовки и заканчивая хирургическим вмешательством и уходом после операции. Трансплантированные пациенты должны получать иммуносупрессивную терапию для предотвращения отторжения. Такое состояние подавления иммунитета может predispose к различным типам инфекций у реципиентов печени. В условиях, когда мир страдает от пандемии, вызванной новым штаммом семейства коронавирусов SARS-CoV-2, необходимы определенные меры инфекционного контроля для защиты от заражения COVID-19 пациентов с ослабленным иммунитетом и уязвимых пациентов, включая кандидатов на трансплантацию печени и реципиентов. Ограничение не трансплантационных плановых хирургических процедур, ведение пациентов с

трансплантацией в отдельных поликлиниках и стационарных отделениях может предотвратить передачу инфекции как пациентам, так и работникам здравоохранения. Телемедицина может помочь в сортировке пациентов для выявления симптомов COVID-19. Управление иммуносупрессивной терапией и лекарственным взаимодействием у реципиентов печени, инфицированных COVID-19, должно осуществляться с огромной осторожностью, чтобы предотвратить отторжение трансплантата и эффективно лечить вирусную инфекцию.

Но это общие соображения, которые следует учитывать. В основном же в настоящее время существует лишь несколько отдельных временных практических рекомендаций в таких странах, как Бельгия, Индия, Турция, Китай и даже для группы азиатско-тихоокеанских стран AASLD, но все они не могут рассматриваться как единое руководство, так как исходят из местных медицинских и социальных условий. Такие авторы, как Akdur A, Karakaya E, Ayvazoglu Soy EH, et al. [11] или Kabaçam G, Dayangaç M, Üçbilek E, et al. [12] прямо утверждают это, стремясь представить лишь набор фактов и материалов для обдумывания и возможного согласования.

Так, Akdur A et al. [11] в работе из Китая представили 583 пациента, перенесших трансплантацию какого-либо органа, которые были госпитализированы в клиники и отделения неотложной помощи в период с 1 марта по 1 мая 2020 года. Семьдесят четыре из них были реципиентами трансплантата печени (46 мужчин, 28 женщин, из которых было 14 детей и 60 взрослых больных). Авторы констатируют, что пациенты, перенесшие трансплантацию, также пострадали во время пандемии COVID-19. Однако смертельных случаев не наблюдалось. В своих рекомендациях авторы считают важным, чтобы реципиенты трансплантата были предупреждены о соблюдении личной гигиены и тщательно контролировались центрами трансплантации органов. Если есть показания к госпитализации, их следует проводить в изолированные отделения, без каких-либо агрессивных изменений в иммуносупрессивных дозах без абсолютной необходимости.

Sahin TT et al. [13] также подчёркивают, что пациенты с заболеваниями печени нуждаются в особом внимании и постоянном наблюдении, а кандидаты на пересадку печени или уже получившие ТП нуждаются в особом уходе.

Очевидно, что острейшая проблема тактики ведения пациентов, перенесших ТП или находящихся на стадии её ожидания в условиях пандемии COVID-19, не имеет сегодня общего решения. Могут обсуждаться вопросы отношения к обязательной для этих пациентов иммуносупрессивной терапии, допустимости и степени её коррекции в определённых обстоятельствах и т.д. Все остальные стороны проблемы жёстко завязаны

на конкретные национальные условия и возможности и имеют только временное и местное решение.

ВЫВОДЫ:

1. Наличие ХЗП неблагоприятно для суперинфекции COVID-19, отягощает исходы и прогноз заболевания, так как связано с более тяжелым его течением и большей летальностью.
2. Механизмы повреждения печени при COVID -19 являются сложными и включают в себя как прямое повреждение холангиоцитов, так и системный воспалительный ответ, респираторный дистресс-синдром, гипоксию, сепсис, полиорганную дисфункцию и др. Наличие предшествующего ХЗП является дополнительным предрасполагающим фактором для реализации тяжелого течения.
3. Степень поражения печени достоверно увеличивается ($p < 0,05$) со стадией заболевания печени: так, балл по шкале Чайлд-Пью, равный 9 или более, рост билирубина и уровень изменения АСТ/АЛТ имеют предсказательную силу в отношении летальности среди пациентов с циррозом печени, приводя к декомпенсации и/или существенному ухудшению клинического статуса уже декомпенсированного цирроза.
4. Существующие рекомендации и экспертные заключения недостаточны для клинической диагностики и лечения поражений печени при сочетании ХЗП и COVID – 19. Необходимо пристальное внимание к состоянию печени у этих больных и использование доступной симптоматической терапии. Изучение этих вопросов - актуальная задача для дальнейших исследований.
5. Многостороннее вредное воздействие, которое COVID-19 уже оказывает и ещё окажет на всю совокупность проблем, связанных с ТП на фоне пандемии, обусловлена не только медицинскими, но социальными, финансовыми и другими условиями конкретных стран. В настоящее время существует лишь несколько временных практических рекомендаций в отдельных странах, но все они не могут рассматриваться как единое руководство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рейзис А. Р., Понежева Ж. Б., Макашова В. В., Омарова Х. Г., Маннанова И. В., Горелов А. В. 2020. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. <https://doi.org/10.21055/preprints-3111760>
2. Маннанова И. В., Понежева Ж. Б., Макашова В. В., Омарова Х. Г., Рейзис А. Р., Горелов А. В. 2020. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. <https://doi.org/10.21055/preprints-3111776>

3. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Hepatol Int.* 2020;10.1007/s12072-020-10078-2. doi:10.1007/s12072-020-10078-2
4. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting?. *Eur J Intern Med.* 2020;77:18-24. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.035
5. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study) [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Hepatol Int.* 2020;1-11. doi:10.1007/s12072-020-10072-8
6. Konturek PC, Harsch IA, Neurath MF, Zopf Y. COVID-19 - more than respiratory disease: a gastroenterologist's perspective. *J Physiol Pharmacol.* 2020;71(2):10.26402/jpp.2020.2.02. doi:10.26402/jpp.2020.2.02
7. Artru F, Alberio L, Moradpour D, Stalder G. Acute immune thrombocytopaenic purpura in a patient with COVID-19 and decompensated cirrhosis. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e236815. Published 2020 Jul 7. doi:10.1136/bcr-2020-236815
8. Xie YB, Wang SY, Zhang C, Wang FS. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(6):523-527. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20200416-00190. [Прогресс исследования клинических особенностей и механизмов применения COVID-19 в сочетании с повреждением печени]
9. Dahlqvist G, Ciccarelli O, Van Vlierberghe H, et al. Liver transplantation during the COVID-19 epidemic : recommendations from the Belgian Liver Intestine Transplant Committee (BeLIAC). *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(2):340-343
10. El Kassas M, Alboraie M, Al Balakosy A, et al. Liver transplantation in the era of COVID-19. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(2):69-75. doi:10.1016/j.ajg.2020.04.019
11. Akdur A, Karakaya E, Ayvazoglu Soy EH, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) in Kidney and Liver Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2020;18(3):270-274. doi:10.6002/ect.2020.0193
12. Kabaçam G, Dayangaç M, Üçbilek E, et al. The COVID-19 pandemic: Clinical practice advice for gastroenterologists, hepatologists, and liver transplant specialists. *Turk J Gastroenterol.* 2020;31(5):348-355. doi:10.5152/tjg.2020.2041
13. Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. COVID-19 pandemic: Its impact on liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):2987-2999. doi:10.3748/wjg.v26.i22.2987