

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ 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 новые сведения о вовлечении печени в патологический процесс при COVID-19. Новая коронавирусная инфекция, вызванная Sars Cov-2, является системным вирусным заболеванием с полиорганным поражением. По данным разных исследователей отмечается повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) от 25% до 46%, при этом степень поражения печени коррелирует с тяжестью, развитием ОРДС и исходом заболевания у больных COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, полиорганные поражения, печень, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза.

Конец 2019 - начало 2020гг. поставило человечество и, в первую очередь, медицину и медико-биологические науки, перед сложнейшей проблемой борьбы с новым инфекционным агентом. Вирус из семейства коронавирусов SARS-Cov-2 демонстрировал не только невиданный масштаб заразительности, обеспечивший развитие пандемии COVID-19, но и непривычные аспекты взаимодействия с организмом на всех уровнях. Именно с этих позиций должны рассматриваться публикации, касающиеся всех сторон изучения нового заболевания, отражающие сегодняшний уровень наших знаний и понимания проблемы, которые могут в дальнейшем оказаться неполными, неточными и даже неверными, но они необходимы нам здесь и сейчас.

Данный обзор обобщает имеющиеся на сегодняшний день новые сведения о вовлечении печени в патологический процесс при COVID-инфекции.

Прежде всего довольно быстро стало понятно, что мы имеем дело не просто с острым респираторным заболеванием. В настоящее время Machhi J. et al. [1] квалифицируют COVID-19 не как острую респираторную инфекцию, а как системное вирусное заболевание с полиорганным поражением, в числе которых, помимо лёгких, фигурируют почки и печень. Именно поражение печени, в связи с отсутствующими и/или минимальными клиническими проявлениями, долгое время оставалось в тени.

В обзорной статье Bertolini A et al. [2] от 23 июля сего года сообщают, что изменения показателей печени часто регистрируются у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией. Так, у 46% госпитализированных больных с COVID-19 при

поступлении отмечался повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме и у 35% - повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ). Наблюдаемое увеличение печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) было ниже 5-кратной нормы и коррелировало с тяжестью заболевания и повышенными маркерами воспаления. Авторы отмечают, что повышение активности печеночных ферментов чаще встречалось у пациентов в США по сравнению с больными из Китая. Также сообщается о незначительном увеличении гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина. Изменение этих показателей выявлялось существенно реже. При этом значительное нарушение функции печени или явная печеночная недостаточность, как причина смерти при COVID-19, встречались редко. В работе подчеркивается, что хотя изменения печёночных проб уже регистрируются при поступлении еще до начала лечения, необходимо учитывать и лекарственное повреждение печени, особенно после применения ацетаминофена, лопинавира/ ритонавира и ремдезивира, которые потенциально гепатотоксичны. По мнению авторов, эти первоначальные наблюдения показывают, что частота нарушений биохимических показателей печени высока у пациентов и коррелирует с тяжестью COVID-19. Однако механизмы, лежащие в основе поражения печени являются многофакторными и связаны с выраженным нарушением системы гемостаза (тромботическая микроангиопатия) и полиорганным воспалением.

В нашей стране по данным от 20.06.2020 в рамках «Круглого стола» [3] отмечается, что патология печени занимает 3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета при тяжёлых формах COVID-19. Подчеркивается, что это заболевание - мультидисциплинарная проблема. Констатируется, что механизмы повреждения печени при COVID-19 практически не изучены. С одной стороны, известно, что важный для патогенеза инфекции ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2) расположен на 60% холангиоцитов, в связи с чем желчевыводящие пути могут быть непосредственной мишенью вируса. Однако, ни клиническая картина (исключительная редкость синдрома холестаза), ни гистологические данные исследования ткани печени умерших больных (преимущественно микровезикулярный стеатоз без поражения желчных протоков) не позволяют сегодня говорить о прямом вирусном поражении печени. С другой стороны, становится всё более очевидным параллелизм степени цитолиза с тяжестью состояния пациента: повышение АЛТ/АСТ не более 3-5 норм у 18% больных лёгкой формой и у 40% тяжёлой формой с подъёмом показателей выше 1000 ед/л. Эти данные свидетельствуют в пользу участия печени в системном воспалительном ответе на фоне цитокинового

шторма, а также ишемии органа, гипоксии и гиповолемии, к которым она особенно чувствительна [3].

Исследования по изучению тонких механизмов патогенеза поражения печени при COVID-19 пока единичны. Так, Yan B et al. [4] представили работу, в которой показали, что система комплемента неожиданно является одним из внутриклеточных путей, наиболее сильно индуцированных инфекцией SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких и гепатоцитах. Эти, безусловно, интересные данные подлежат дальнейшему серьёзному изучению.

Важность определения характера поражения печени при COVID-19 подчёркивается рядом новых работ, посвящённых этой проблеме. В специальной работе Huang H et al. [5] с целью оценки динамических изменений функции печени и взаимосвязи между повреждением печени и прогнозом COVID-19 представлен ретроспективный анализ клинических данных 675 больных в больнице Чжуннань университета Ухань с 3 января по 8 марта 2020 года. Из них - 253 (37,5%) имели нарушения функции печени во время госпитализации, а 52 (7,7%) - повреждения печени. Динамические изменения уровней АЛТ и АСТ были более значительными у пациентов с повреждением печени и у тех, кто умер. Смертность и риск искусственной вентиляции легких у больных с нарушением функции печени увеличились в 19,27 раза по сравнению с больными без повышения АЛТ/АСТ (95% доверительный интервал [ДИ], 4,89-75,97; $P < 0,0001$). Авторы делают вывод, что динамические изменения функции печени могут коррелировать с тяжестью и, главное, с прогнозом COVID-19. Степень повреждения печени тесно связана со смертностью и потребностью в искусственной вентиляции легких, поэтому биохимические показатели должны тщательно контролироваться в течение всего периода госпитализации.

Эти данные в целом подтверждаются в новом систематическом обзоре и метаанализе Kovalic AJ et al. [6]. Авторы проанализировали шесть исследований, охвативших 586 пациентов, которым определяли биохимические показатели печени в группах пациентов с тяжелыми/критическими заболеваниями в сравнении с легкими случаями инфекции COVID-19. У пациентов с коморбидным фоном (ИБС, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких) чаще наблюдалось тяжелое/критическое течение инфекции. Обнаружена значительная связь между тяжестью COVID-19 и повышением уровня АСТ (объединенная средняя разница [MD], 11,70 U / L; доверительный интервал 95% [CI], 2,97, 20,43; $P = 0,009$) и общим билирубином (объединенный MD, 0,14 мг / дл; 95% ДИ 0,06, 0,22; $P = 0,0005$), а также пониженным содержанием альбумина (объединенный MD, -0,68 г / л; 95% ДИ, -0,81, -

0,55; $P < 0,00001$). Было отмечено, что в тяжелых случаях наблюдалась тенденция к повышению уровня АЛТ.

В когортном исследовании Güner R. et al. [7] также выявлено прогностическое значение уровня печеночных ферментов у пациентов с COVID-19, поступивших в городскую больницу Анкары в течение первого месяца пандемии в Турции. Среди 222 пациентов смертность составила 5,4%. Установлено, что наряду с высоким отношением нейтрофилов/лимфоцитов, низким количеством лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов, высоким уровнем мышечных ферментов, ферритина и IL-6, повышенные печеночные ферменты при поступлении были связаны с тяжелым течением, неблагоприятным прогнозом и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Аналогичные данные приводятся в самом последнем по времени (24.07.2020) соответствующем обзоре Wu Y. et al. [8].

Характерно, что в некоторых других обзорах, появившихся почти одновременно, но обобщающих результаты более раннего периода пандемии, приводятся аналогичные данные, но без связи с тяжестью и исходами заболевания. Например, Zarifian A. et al. [9] провели систематический обзор и мета-анализ имеющихся данных о желудочно-кишечных и печеночных проявлениях у пациентов с COVID-19. В мета-анализ были включены 67 оригинальных исследований, объединяющих 13251 пациентов с подтвержденным COVID-19. Показано, что наиболее распространенными желудочно-кишечными симптомами были анорексия (10,2%, 95% ДИ = 6,2-16,4%), диарея (8,4%, 95% ДИ = 6,2-11,2%) и тошнота (5,7%, 95% ДИ = 3,7-8,6%). Выявлены снижение уровня альбумина (39,8%, 95% ДИ = 15,3-70,8%), увеличение АСТ (22,8%, 95% ДИ = 18,1-28,4%) и АЛТ (20,6%, 95% ДИ = 16,7-25,1%). Авторы делают вывод, что желудочно-кишечные и печеночные проявления не редки у пациентов с COVID-19, однако значение и важность определения этих показателей авторами не рассматривались.

Суммируя имеющиеся в настоящее время сведения о поражении печени при COVID-19, можно констатировать следующее:

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является не только острой респираторной инфекцией, но и системным вирусным заболеванием с полиорганным поражением.
2. Печень наряду с респираторным трактом активно участвует в патологическом процессе. Течение и исход COVID-19 тесно связаны с частотой и степенью поражения печени.

3. Исследование механизмов патогенеза и характера поражения печени при COVID-19 делает первые шаги, что требует дальнейшего серьезного целенаправленного изучения для разработки профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;1-28. doi:10.1007/s11481-020-09944-5
2. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. *Hepatology*. 2020;10.1002/hep.31480. doi:10.1002/hep.31480
3. Круглый стол «COVID-19: практические алгоритмы». <https://medq.ru/results/234>
4. Yan B, Freiwald T, Chauss D, et al. SARS-CoV2 drives JAK1/2-dependent local and systemic complement hyper-activation. Preprint. *Res Sq*. 2020;rs.3.rs-33390. Published 2020 Jun 9. doi:10.21203/rs.3.rs-33390/v1
5. Huang H, Chen S, Li H, et al. The association between markers of liver injury and clinical patients with COVID-19 in Wuhan [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;10.1111/apt.15962. doi:10.1111/apt.15962
6. Kovalic AJ, Huang G, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Elevated Liver Biochemistries in Hospitalized Chinese Patients with Severe COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *Hepatology*. 2020;10.1002/hep.31472. doi:10.1002/hep.31472
7. Güner R, Hasanoğlu İ, Kayaaslan B, et al. COVID-19 experience of the major pandemic response center in the capital: Results of the pandemic's first month in Turkey [published online ahead of print, 2020 Jul 19]. *Turk J Med Sci*. 2020;10.3906/sag-2006-164. doi:10.3906/sag-2006-164
8. Wu Y, Li H, Guo X, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. *Hepatol Int*. 2020;10.1007/s12072-020-10074-6. doi:10.1007/s12072-020-10074-6
9. Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 18]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26314. doi:10.1002/jmv.26314