

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

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

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ

РЕЗЮМЕ: обзорная статья посвящена анализу имеющихся данных о различных причинах и частоте поражения печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Большинство ученых выявили повышенный уровень печеночных ферментов (от 37% до 69%) при тяжелом течении инфекции. Причины поражения печени связывают с системным полиорганным поражением с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, в частности, к массивному высвобождению интерлейкина 6, что обуславливает тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, наличием сопутствующей патологии печени, а также возможностью ее лекарственного повреждения от 4,2% до 45,4% в зависимости от препаратов (противовирусные, антибиотики и др.)

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, системное полиорганное поражение, повреждение печени, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза.

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 является проблемой здравоохранения во всем мире. Тяжелое течение инфекции выражается не только развитием острого респираторного синдрома, но и сопровождается полиорганной недостаточностью, в том числе с поражением печени. Известно, что важными предикторами неблагоприятных исходов COVID-19 являются возраст пациента и сопутствующие заболевания, к которым, в том числе, относятся хронические диффузные болезни печени. В данном обзоре обобщены имеющиеся на сегодняшний день новые сведения о частоте и причинах поражения печени при COVID-инфекции.

Shengliang Xin et al. [1] у 7.467 пациентов с COVID-19 сравнивали данные биохимического анализа крови - АЛТ, АСТ, общий билирубин и лактатдегидрогеназу (ЛДГ) у больных с тяжелым течением инфекции по сравнению с легкими случаями. Повышенный уровень печеночных ферментов чаще регистрировался у пациентов с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 (37,1% - АЛТ, 47,4% - АСТ). Повышенный уровень билирубина и ЛДГ отмечался у 19,8% и 77,8% пациентов с тяжелой формой болезни соответственно. Было установлено, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 риск повышения уровня АЛТ увеличивается в 2,35 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,38-3,98, $P=0,135$), уровня АСТ в 3,21 раза (95% ДИ 2,59-3,98, $P=0,192$), концентрации общего билирубина в крови в 1,87 раз (95% ДИ 1,32-2,65, $P=0,492$),

возрастания ЛДГ в 4,83 раза (95% ДИ 2,90-8,05, $P=0,131$) по сравнению с легким течением инфекции. Другими словами, пациенты с тяжелой формой COVID-19 были более восприимчивы к поражению печени. Это может быть связано с уровнем ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), являющимся важным звеном патогенеза инфекции. Однако была показана относительно низкая экспрессия этого фермента в печени, в основном локализованная в клетках желчных протоков, а не в гепатоцитах.

Эти данные находят подтверждение в другом многоцентровом ретроспективном исследовании, представленном в обзорной статье Yu Fu et al [2], в котором собраны результаты обследования больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 из трех больниц в Ухане, Китай. Всего было включено 482 пациента, среди которых у 142 (29,5%) больных было выявлено повышение уровней печеночных ферментов (АЛТ у 67,6%, АСТ у 69% больных) и общего билирубина у 16,2% пациентов при первичном исследовании. При проведении многофакторного анализа было установлено, что у этой группы больных достоверно чаще регистрировалась боль в грудной клетке (OR (отношение шансов) 1,765; $P=0,018$), одышка (OR 2,495; $P=0,001$), повышенный уровень С-реактивного белка (OR 1,007; $P=0,008$), повышенный уровень лейкоцитов в крови (OR 1,139; $P=0,013$) и повышенная концентрация гемоглобина (OR 1,024; $P=0,001$). Таким образом, авторы делают вывод, что изменения функции печени тесно взаимосвязаны с тяжестью течения и с прогнозом инфекции COVID-19.

Однако, Anand V. Kulkarni et al. [3], проведя масштабный ретроспективный метаанализ данных 20 874 пациентов с целью оценить частоту поражения печени при SARS-CoV-2, показали невысокий удельный вес поражения печени. Авторы обнаружили, что распространенность хронических заболеваний печени среди инфицированных вирусом SARS-CoV-2 составила 3,6%. Среди них большинство больных имели цирроз печени (61,12%), у 19,56% пациентов регистрировалась неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), хронический гепатит В (ХГВ) был у 17,85% больных, хронический гепатит С (ХГС) – у 0,73%, недифференцированный хронический гепатит (НХГ) – у 0,24% больных, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – у 0,49% пациентов. Частота повышения аминотрансфераз при первичном обследовании регистрировалась у 23,1% больных, а в период болезни – у 24,4% пациентов. Среди пациентов с тяжелым течением инфекции поражение печени с увеличением активности печеночных ферментов составило 3,9%. Авторами была посчитана вероятность развития тяжелого течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени, которая составила 0,81% (95% ДИ 0,31-2,09; $P=0,67$) по сравнению с пациентами без хронических заболеваний печени. Было показано, что пациенты с высокими уровнями печеночных аминотрансфераз имели повышенный

риск летального исхода (3,46, 95% ДИ 2.42-4.95, $P<0,001$) и тяжелого течения COVID-19 (2,87, 95% ДИ 2.29-3.6, $P<0,001$) по сравнению с пациентами с нормальными показателями АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Исследователями установлено, что механизмы повреждения печени многофакторны, кроме этого, нельзя исключать гепатотоксическое влияние лекарственных препаратов. Данный метаанализ оценивал частоту поражения печени при использовании таких лекарственных средств как, дарунавир (45,4%), лопинавир/ритонавир (37,2%), арбидол (38%), ремдесивир (15,2%), хлорохин (4,2%), антибиотиков (левофлоксацин, азитромицин, цефалоспорины – 38%), противовирусных средств (осельтамивир, ацикловир – 36,4%) и др.

Caí et al. в своей работе [4] выявили, что первичное повреждение холангиоцитов может приводить к последующей аномалии гепатоцитов. Они описали повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) у 0,34% больных при первичном исследовании и у 11% больных повторно, а глутамилтранспептидазы (ГГТ) у 17,1% исходно и у 48,7% в течение всего срока госпитализации. Таким образом, авторы делают предположение, что повреждение холангиоцитов происходит на ранних стадиях COVID-19.

Другие исследователи видят причину повреждения печени при инфекции SARS-CoV-2 в возникающей системной воспалительной реакции с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм, который ведет к поражению тканей [5]. Провоспалительные цитокины инициируют клетки Купфера к массивному высвобождению интерлейкина 6 (ИЛ-6), который запускает стойкую воспалительную реакцию в печени и приводит к повреждению гепатоцитов.

Li X. et al. [6] исследовали 312 пациентов в Ухане (Китай) и обнаружили, что 83,2% пациентов с тяжелым и 61,1% больных с легким течением SARS-CoV-2 инфекции имели повышенный уровень ИЛ-6 >7 нг/л. Zhang et al. [7] также сообщили, что все пациенты с тяжелой формой COVID-19 (сатурация кислорода $<90\%$) имели уровень ИЛ-6 >20 нг/л. На основании этих исследований можно сделать вывод, что ИЛ-6 тесно связан с повреждением печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Еще один патогенетический механизм повреждения гепатоцитов при SARS-CoV-2 связан с ишемией печени, гипоксией и гиповолемией, к которым она особенно чувствительна. Тяжелое течение инфекции приводит к снижению доставки и/или утилизации кислорода печенью, значительному повышению уровней аминотрансфераз. При этом некоторые исследователи описывают, что у пациентов с дыхательной недостаточностью и снижением сатурации крови наблюдается венозный застой в печени, который также может вызывать поражение гепатоцитов [8]. Умеренный стеатоз

микрососудов с легким воспалением печени у пациентов с COVID-19 указывает на возможность лекарственного поражения печени [9].

Обобщая небольшое количество имеющихся в настоящее время исследований о частоте поражении печени у пациентов с SARS-CoV-2, можно сделать вывод, что данные авторов разноречивы, но большинство из них считает, что у больных с этой инфекцией регистрируются нарушения функции гепатоцитов с высокой частотой, при этом тяжесть заболевания связана со степенью повреждения печени. Механизмы, лежащие в основе поражения печени при COVID-19, недостаточно исследованы, но ясно, что они - многофакторны и могут быть связаны с полиорганным воспалением, гипоксией, системной воспалительной реакцией, сопутствующими заболеваниями, обуславливающими нарушение работы печени. Кроме этого, возможно гепатотоксическое воздействие некоторых лекарственных средств. Необходимо дальнейшее изучение причин и частоты повреждения печени при COVID-19.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Shengliang Xin, Jinghang Xu. Abnormal Liver Function Tests of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Mainland China: A Systematic Review and Meta- Analysis. Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology, 2020, Vol. 29, P. 219-226; doi:10.15403/jgld-2513
2. Yu Fu, Rui Zhu, Tao Bai, Ping Han et al. Clinical Features of COVID-19-Infected Patients With Elevated Liver Biochemistries: A Multicenter, Retrospective Study / Hepatology, 2020. [published online ahead of print, 30 June 2020] <https://doi.org/10.1002/hep.31446>
3. Anand V. Kulkarni, Pramod Kumar, Harsh Vardhan Tevethia et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. / Aliment Pharmacol Ther. 2020; 52:584–599. doi: 10.1111/apt.15916
4. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol 2020 Apr 13. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.0066.
5. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020;55:105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
6. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020 Apr 20. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.0068.

7. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res* 2020;21:74. doi:10.1186/s12931-020-01338-8
8. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020 Apr 6. doi:10.1111/liv.14470
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X