

Заболевания печени на фоне суммирующих патологических факторов при коронавирусной инфекции

И.В. Маев¹, М.А. Осадчук^{✉2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Печеночные последствия инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время признаны важным компонентом CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г.). Этот аспект наиболее клинически актуален у пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями печени (ХЗП), которые подвергаются чрезвычайно высокому риску тяжелого COVID-19 и смерти. Факторами риска тяжелого течения ХЗП, особенно у лиц с циррозом печени и неалкогольной жировой болезнью печени, выступают прямое и опосредованное цитотоксическое действие коронавируса на фоне системного воспаления, нарушения свертываемости крови и иммунной дисфункции. Серьезное негативное воздействие пандемии при наличии ХЗП и трудности взаимоотношения с пациентами способствуют прогрессирующему увеличению глобального бремени заболеваний печени на систему здравоохранения.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, хронические заболевания печени, цирроз печени, факторы риска, постковидные медицинские и социальные последствия

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.А. Заболевания печени на фоне суммирующих патологических факторов при коронавирусной инфекции. Терапевтический архив. 2022;94(11):1326–1332. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201934

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Liver disease during the pandemic of COVID-19 infection: prediction of the course and tactics of management: A review

Igor V. Maev¹, Mikhail A. Osadchuk^{✉2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The hepatic consequences of SARS-CoV-2 infection are now recognized as an important component of CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19). This aspect is most clinically relevant in patients with pre-existing chronic liver disease (CKD), who are at extremely high risk of severe COVID-19 and death. Risk factors for severe CKD, especially in people with liver cirrhosis and non-alcoholic fatty liver disease, are the direct and indirect cytotoxic effects of coronavirus against the background of systemic inflammation, blood clotting disorders and immune dysfunction. The severe negative impact of the pandemic in the presence of CKD and the difficulties of patient relationships contribute to the progressive increase in the global burden of liver disease on the health system.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, chronic liver disease, liver cirrhosis, risk factors, post-COVID medical and social consequences

For citation: Maev IV, Osadchuk MA. Liver disease during the pandemic of COVID-19 infection: prediction of the course and tactics of management: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1326–1332. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201934

Печень и коронавирусная инфекция

Всемирная организация здравоохранения в марте 2020 г. причислила инфекцию, вызванную коронавирусом 2, связанным с тяжелым острым респираторным синдромом (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2), к пандемии, которая привела к катастрофическим последствиям в сфере мирового общественного здравоохранения. Течение коронавирусного заболевания нередко сопровождается тяжелым острым респираторным синдромом, вплоть до развития фатальных осложнений, особенно у лиц с коморбидной патологией [1, 2]. С начала пандемии высказываются опасения, что ранее существова-

вшие хронические заболевания печени (ХЗП) могут располагать к неблагоприятным исходам после заражения SARS-CoV-2, особенно из-за перекрывающихся факторов риска, таких как пожилой возраст, ожирение и сахарный диабет. Кроме того, прогрессирующее заболевание печени, связанное с иммунной дисрегуляцией и коагулопатией, инициирует более тяжелое течение CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г.) [3]. Усугубляет сложившуюся ситуацию глобальное бремя ХЗП, оказываемое на здравоохранение и экономику многих стран мира. Так, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается у 25% населения планеты, а цирроз

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

✉Mikhail A. Osadchuk. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

печени (ЦП) поражает более 122 млн человек, и у 10 млн из них отмечается декомпенсация заболевания [4–6]. Поэтому понимание естественного течения COVID-19 у пациентов с ХЗП различной этиологии и с разной степенью тяжести имеет первостепенное значение.

Механизмы повреждения печени при инфекции COVID-19

Установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки через связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на поверхности клетки-хозяина с помощью белка S [7]. Повышенная экспрессия АПФ2 наблюдается также в холангиоцитах (59,7% клеток) и в меньшей степени в гепатоцитах (2,6% клеток). Это доказывает, что инфекция SARS-CoV-2 нарушает функцию печени за счет прямой цитотоксичности и индукции апоптоза из-за непрерывной репликации вируса [8]. Следующим патологическим моментом, ответственным за дисфункцию печени при COVID-19, является иммунологическая воспалительная реакция, сопровождающаяся высоким уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, ферритин, лактатдегидрогеназа, D-димер, интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-2, что свидетельствует о прямой связи между синдромом цитокинового шторма и тяжестью заболевания [9]. В печени SARS-CoV-2 активирует звездчатые клетки печени и клетки Купфера, являющиеся источником продукции многих воспалительных факторов (фактор некроза опухоли α , ИЛ-6 и хемокины) [10].

Респираторный дистресс-синдром может вызывать окислительный стресс, который увеличивает продукцию активных форм кислорода и перекисей липидов, которые индуцируют выработку окислительно-восстановительных факторов транскрипции с последующим высвобождением провоспалительных агентов, ведущих к повреждению печени. Гипоксия также является одной из основных причин повреждения печени у пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 [11]. Проводимая терапия самой коронавирусной инфекции в ряде случаев может также ухудшать функциональное состояние печени.

Таким образом, основные механизмы повреждения печени у пациентов с COVID-19 носят многофакторный характер и могут быть представлены в следующей последовательности [12]:

1. Прямое вирусное повреждение печени, связанное с SARS-CoV-2, основанное на экспрессии входных рецепторов АПФ2 как на гепатоцитах, так и холангиоцитах. При данном повреждении морфологически выявляются очаги некроза печени как в перипортальной области, так и в участке, прилежащем к конечным печеночным венам, без значительной воспалительной клеточной инфильтрации в окружающей области, что соответствует картине острого повреждения печени вирусом [12]. Внутрпеченочное присутствие SARS-CoV-2 определяется с помощью электронной микроскопии и гибридизации *in situ*, что указывает на возможность прямого повреждения клеток печени и репликацию вируса в гепатоцитах [5].
2. Медикаментозное поражение печени, вызванное терапией COVID-19 антибиотиками и противовирусными препаратами (азитромицином, ингибиторами протеазы, моноклональными антагонистами рецептора ИЛ-6). Ремдесивир (нуклеозидный аналог ингибитора вирусной РНК-полимеразы), одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, связан с 23% увеличением уров-

ня биохимических тестов печени [13]. Фавипиравир инициирует гепатотоксичность у 7,76% больных [14]. Следует отметить, что биологические препараты, такие как тоцилизумаб и барицитиниб, применяемые при тяжелом течении COVID-19, могут привести к реактивации инфекции при вирусном гепатите В (ВГ-В). Определенной гепатотоксичностью могут обладать ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [15]. Наличие предшествующего микровезикулярного стеатоза при морфологическом исследовании печени повышает вероятность медикаментозного поражения печени [16]. С другой стороны, микровезикулярный стеатоз с наличием легкого лобулярного и портального воспаления может непосредственно указывать на лекарственное поражение печени [17]. В настоящее время пациентам с декомпенсированным ЦП и повышением активности трансаминаз >5 от верхней границы нормы не рекомендуется назначать ремдесивир [13]. Наличие предшествующего микровезикулярного стеатоза при морфологическом исследовании печени повышает вероятность медикаментозного поражения печени или сопровождает его [16].

3. Сопутствующие ХЗП у пациентов с COVID-19 (ВГ-В и вирусный гепатит С – ВГ-С, НАЖБП, ЦП). Лечение этих заболеваний противовирусными препаратами для ВГ-В или ВГ-С может быть прервано на время лечения COVID-19, что может привести к вирусной активности [13]. Кроме того, лечение кортикостероидами COVID-19 может способствовать репликации ВГ-В [18].
4. Развитие гиперовоспалительного цитокинового шторма: примерно у 20% пациентов инфекция COVID-19 сопровождается повышением уровня воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , что приводит к повреждению печени [12]. В этом случае посмертная гистопатология печени выявляет микровезикулярный стеатоз, сопровождающийся гиперактивацией Т-клеток, что указывает на вероятность иммуноопосредованного повреждения печени [19].
5. Гипоксически-ишемическое поражение печени с развитием ишемического гепатита с абсолютным доминированием аспаратаминотрансферазы (АСТ). Данная патология чаще всего ассоциирована с кардиомиопатией, которая нередко является последствием инфекции COVID-19 и встречается примерно у 33% больных в США [20].
6. Развитие холангиопатии при COVID-19 сопровождается стриктурой желчных протоков, имитирующей склерозирующий холангит [13, 16]. У этих пациентов развиваются тяжелая форма COVID-19, циркуляторная и вентиляционная недостаточность.

Диагностика поражения печени при инфекции COVID-19

Нарушение функции печени в условиях пандемии коронавирусной инфекции определяется в первую очередь по повышению уровня АСТ или аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы, которые обычно возвращаются к нормальному уровню в течение 2–3 нед, часто без специального лечения [21].

Повреждения печени часто регистрируются при ультразвуковом исследовании брюшной полости и компьютерной томографии в виде гепатомегалии, перипортального

отека, перихолекистозной жировой прослойки и портальной лимфаденопатии. При этом отмечается более низкий коэффициент плотности печени при компьютерной томографии печени и селезенки у пациентов с COVID-19, чем в контрольной группе. Оценка жесткости печени (LS) с помощью комбинированного ультразвукового исследования и эластографии выявила линейную корреляцию между печеночными ферментами и биохимическими маркерами острого повреждения печени, что указывает на то, что эластография может использоваться как надежный неинвазивный индикатор повреждения печени у пациентов с COVID-19 [22].

Предикторы неблагоприятного течения и смертности

Повышение уровня АЛТ или АСТ более чем в 3 раза или общего билирубина более чем в 2 раза свидетельствует о наличии печеночной недостаточности и тяжелом течении COVID-19 [12]. Доминирование уровня АСТ над АЛТ связано с тяжелым течением COVID-19, сопровождается увеличением смертности, которая может быть результатом иммуноопосредованного воспаления или внепеченочного системного повреждения внутренних органов [13, 18]. Уровень сывороточного альбумина оказался заметно ниже у пациентов, умерших от COVID-19 [23], что дало право отнести его к независимому предиктору высокой смертности пациентов [19]. Показано, что неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19 включает повышение уровня ИЛ-6, ферритина, прокальцитонина и С-реактивного белка.

ХЗП при инфекции COVID-19

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что пациенты со стабильно протекающими ХЗП без выраженного фиброза/цирроза вследствие гепатита В и С, холестатических заболеваний печени, таких как первичный билиарный холангит или первичный склерозирующий холангит, обладают повышенной восприимчивостью к наиболее тяжелой форме инфекции COVID-19 [24].

С другой стороны, пациенты с SARS, инфицированные ВГ-В или ВГ-С, оказались более уязвимы, вероятно, потому, что репликация вируса носит усиленный характер во время инфекции SARS-CoV [25]. Для пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и НАЖБП характерны повышенная восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и более длительная элиминация вируса SARS-CoV-2 [2, 19, 26].

Хронический ВГ, по-видимому, не увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 [27]. Пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск прогрессирования заболевания (6,6% против 44,7%; $p < 0,0001$), более высокую вероятность дисфункции печени от поступления до выписки (70% против 11,1%; $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без НАЖБП [28]. У пациентов с НАЖБП показатели неинвазивного фиброза (индекс фиброза-4 – FIB-4 и показатель фиброза при НАЖБП) коррелируют с более высокой вероятностью развития тяжелой формы COVID-19 независимо от сопутствующих метаболических заболеваний [29, 30].

У пациентов с ЦП в сочетании с COVID-19 регистрируется более высокая смертность [31, 32]. Многоцентровое исследование, проведенное в Северной Америке, констатировало, что у пациентов с ЦП и COVID-19 смертность выше по сравнению с пациентами, страдающими только COVID-19 (30% против 13%, $p = 0,03$) [32]. Анализ большой когорты из международного регистра SECURE-Cirrosis и COVID-Hep ($n = 745$) пациентов с ХЗП и SARS-CoV-2, включающей 386 пациентов с ЦП и 359 без ЦП, продемонстрировал 32% смертность у пациентов с ЦП по сравнению с 8% у пациентов без ЦП ($p < 0,001$). Смертность у пациентов с ЦП увеличивалась по классу Чайлд–Пью (А [19%], В [35%], С [51%]), и основной причиной смерти стала дыхательная недостаточность (71%) [33]. В дополнение к более плохим исходам от COVID-19 сообщалось о частой декомпенсации функции печени среди пациентов с ранее существовавшим ЦП [34, 35].

Данные Европейской ассоциации по трансплантации печени (ТП) и кишечника/Европейского регистра транспланта-

Таблица 1. Рекомендации по тактике ведения больных ХЗП в пандемию инфекции COVID-19 [39]

Table 1. Recommendations for the management of patients with chronic liver disease in the pandemic infection COVID-19 [39]

Заболевания печени	Рекомендация Американской ассоциации по изучению печени [38]	Документ с изложением позиции Европейского общества по изучению печени, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний [40, 41]	Рекомендация Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени [42]
ВГ-В и ВГ-С	• Продолжение лечения ВГ-В или ВГ-С, если лечение уже проводится • Нет противопоказаний к началу лечения ВГ-В и ВГ-С у пациентов без COVID-19 • У пациентов с COVID-19 начало лечения ВГ-В обычно не является немедленно оправданным, но и не противопоказано, и его следует рассматривать при наличии клинического подозрения на обострение ВГ-В или при назначении иммунодепрессантов, кортикостероидов или моноклональных антител к ИЛ-6 • Начало лечения ВГ-С у пациента с COVID-19 не является немедленным и может быть отложено до разрешения COVID-19		
Аутоиммунные заболевания печени	• У пациентов с АИГ без COVID-19 рекомендуется продолжать терапию иммунодепрессантами, поскольку снижение дозы или отмена препарата может вызвать обострение заболевания • При активном АИГ рекомендуется начинать иммуносупрессивную терапию, несмотря на инфекцию COVID-19 [43] • У пациентов с АИГ с инфекцией COVID-19 и повышенными биохимическими показателями активность процесса должна быть подтверждена данными биопсии печени [38] • У пациентов с АИГ и активным COVID-19 следует рассмотреть возможность снижения общего уровня иммуносупрессии в полном объеме для уменьшения риска суперинфекции или медикаментозной лимфопении, что должно быть индивидуально откорректировано в зависимости от тяжести COVID-19 [38] • Необходимо сделать акцент на вакцинации против <i>Streptococcus pneumoniae</i> и гриппа [40]		

Таблица 1. Рекомендации по тактике ведения больных ХЗП в пандемию инфекции COVID-19 [39]

Table 1. Recommendations for the management of patients with chronic liver disease in the pandemic infection COVID-19 [39]

Заболевания печени	Рекомендация Американской ассоциации по изучению печени [38]	Документ с изложением позиции Европейского общества по изучению печени, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний [40, 41]	Рекомендация Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени [42]
НАЖБП	Ранняя госпитализация должна рассматриваться для всех пациентов с НАЖБП, инфицированных SARS-CoV-2 [40].		
ЦП	Пациенты с ЦП или ГЦК подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19 - Если диагностирован COVID-19, рекомендуется ранняя госпитализация - Каждый пациент с острой декомпенсацией функции печени должен быть проверен на инфекцию SARS-CoV-2 - Продолжать эпиднадзор за течением коронавирусной инфекции, насколько позволяют обстоятельства, произвольная задержка около 2 мес является разумной [43] - Если пациенты инфицированы COVID-19, рекомендуется профилактика токсичности лекарств, например ограничение дозы ацетаминофена (<2 г в день) - В связи с отменой плановой эндоскопии первичная профилактика β-адреноблокаторами у пациентов с клинически значимой портальной гипертензией оправдана	- Пациентов с ЦП следует рассматривать как группу повышенного риска тяжелого течения COVID-19 - Все пациенты с начальными проявлениями печеночной декомпенсации или острой печеночной недостаточностью должны быть проверены на SARS-CoV-2 даже при отсутствии респираторных симптомов - Ранняя госпитализация должна рассматриваться для всех пациентов с ЦП, инфицированных SARS-CoV-2 - Следует придерживаться профилактики спонтанного бактериального перитонита, желудочно-кишечного кровотечения и печеночной энцефалопатии, чтобы предотвратить госпитализацию из-за осложнений, связанных с портальной гипертензией - Не назначать НПВП пациентам с ЦП и портальной гипертензией - Все пациенты должны быть вакцинированы против <i>S. pneumoniae</i> и гриппа	Рассмотреть возможность отсроченного скрининга варикозно-расширенных вен, неинвазивные методы, такие как LS (плотность печеночной ткани), FIB-4 или подсчет тромбоцитов, могут использоваться для выявления пациентов с высоким риском кровотечения из варикозно-расширенных вен (критерии Baveno VI) [40]
Реципиенты трансплантата печени и иммунодепрессанты	Реципиенты трансплантата без COVID-19 - Нет показаний к снижению иммуносупрессии у бессимптомных пациентов после ТП без COVID-19, поскольку оно может спровоцировать острое отторжение - Акцент на важности вакцинации против <i>S. pneumoniae</i> и гриппа Реципиенты трансплантата с COVID-19 - У реципиентов ТП с активным COVID-19 и повышенными биохимическими показателями печени не следует предполагать острое клеточное отторжение без подтверждения биопсии - Минимизация дозы иммунодепрессантов должна рассматриваться в каждом конкретном случае при консультации со специалистом в зависимости от тяжести течения COVID-19 и риска отторжения трансплантата - Снизить общий уровень иммуносупрессии, особенно дозы антиметаболитов (например, азатиоприна или микофенолата), чтобы снизить риск суперинфекции - Тщательный мониторинг уровней ингибиторов кальциневрина, признаков острого повреждения почек, а также потенциальных лекарственных взаимодействий - Не показано, что терапия препаратами анти-ИЛ-6 увеличивает риск острого клеточного отторжения	Реципиенты трансплантата без COVID-19 - Рекомендовать не снижать иммуносупрессивную терапию для предотвращения инфекции SARS-CoV-2 - Все пациенты должны быть вакцинированы против <i>S. pneumoniae</i> и гриппа Реципиенты трансплантата с COVID-19 - Уменьшение дозы следует рассматривать только при особых обстоятельствах (например, при медикаментозной лимфопении или бактериальной/грибковой суперинфекции в случае тяжелого течения COVID-19) после консультации со специалистом - Следует тщательно контролировать уровни препаратов ингибиторов кальциневрина и механистическую мишень ингибиторов рапамицина, когда их вводят вместе с такими препаратами, как гидроксихлорохин, ингибиторы протеазы, или вместе с новыми пробными препаратами для лечения COVID-19 - Ранняя госпитализация должна быть рассмотрена для всех реципиентов ТП, у которых развился случай COVID-19	Реципиенты трансплантата без COVID-19 - Дозы иммунодепрессантов не следует снижать у пациентов с длительной ТП при отсутствии инфекции COVID-19 - Все реципиенты ТП должны быть вакцинированы против гриппа и пневмококковой инфекции Реципиенты трансплантата с COVID-19 - Уменьшение иммуносупрессии может быть рассмотрено у пациентов с диагнозом умеренной инфекции COVID-19 - Иммуносупрессия должна быть снижена у пациентов с лимфопенией, лихорадкой или прогрессирующей пневмонией

Таблица 1. Рекомендации по тактике ведения больных ХЗП в пандемию инфекции COVID-19 [39] (Окончание)**Table 1. Recommendations for the management of patients with chronic liver disease in the pandemic infection COVID-19 [39] (End)**

Заболевания печени	Рекомендация Американской ассоциации по изучению печени [38]	Документ с изложением позиции Европейского общества по изучению печени, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний [40, 41]	Рекомендация Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени [42]
ГЦК и другие виды рака	Эпиднадзор за лицами с риском ГЦК (например, ЦП, ВГ-В); произвольная задержка в 2 мес является разумной • Избегать наблюдения за ГЦК у пациентов с COVID-19, пока инфекция не разрешится • Продолжить лечение ГЦК или хирургическую резекцию, когда это возможно, не откладывая из-за пандемии	Надзор за ГЦК следует откладывать только на основании имеющихся ресурсов и индивидуальной оценки риска. Пациенты с повышенным риском (увеличение уровня α-фетопroteина; прогрессирующим ВГ-В, ЦП, связанным с ВГ-С, неалкогольным стеатогепатитом/диабетом) должны иметь приоритет • У пациентов с COVID-19 наблюдение за ГЦК можно отложить до выздоровления • Для пациентов с ГЦК уход должен поддерживаться в соответствии с рекомендациями, включая продолжение системного лечения и оценку ТП • Для пациентов с ГЦК, инфицированных COVID-19, рекомендуется ранняя госпитализация. Следует отложить локорегионарную терапию и временно отменить ингибиторы контрольных точек иммунитета	• Во время пандемии при недавно диагностированной ГЦК может быть рассмотрен вопрос об отсрочке плановой ТП, резекционной хирургии или лучевой терапии • Могут быть начаты абляционные процедуры, трансартериальная химиоэмболизация, ингибиторы киназы или иммунотерапия. Можно рассмотреть изменение графика иммунотерапии на 4–6 нед • Среди неинфицированных пациентов с ГЦК, которые уже находятся на лечении, терапию ГЦК следует проводить так, как это будет целесообразным • Если пациенты с ГЦК заражаются COVID-19, необходимо приостановить иммунотерапию, направленную на ГЦК

тов печени (149 центров ТП, 103 реципиента после ТП, инфицированных COVID-19) показали, что общая смертность у реципиентов с ТП, инфицированных COVID-19, составила 16% [36]. Заслуживают внимание данные о том, что уровень смертности у онкологических больных COVID-19 выше, чем у неонкологических пациентов [37].

Рекомендации Глобального общества по изучению печени [36–38] в отношении пациентов с ХЗП, реципиентов с ТП и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) представлены в **табл. 1**.

Заключение

Поскольку в настоящее время не существует эффективных гепатопротекторов, важно не отвлекаться на минимально повышенный уровень ферментов печени и сосредоточиться на общем лечении и поддерживающей терапии [44]. Статистические данные свидетельствуют о том, что 2–11% пациентов одновременно страдают заболеваниями печени и COVID-19 [45]. Пожилые пациенты с COVID-19 и другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и НАЖБП, более подвержены повреждению печени. Стоит отметить, что терапевтические препараты могут быть гепатотоксичными, особенно у пациентов с ХЗП. Кроме того, пациенты, принимающие иммунодепрессанты, должны находиться под тщательным наблюдением из-за развития возможных лекарственных взаимодействий [46, 47]. Следует учитывать, что значительная часть выписанных пациентов с COVID-19 имеют аномальные показатели функциональных проб пе-

чени даже через 2 мес наблюдения [47]. Настораживают данные о возможном увеличении потребления алкоголя, наркотиков и лиц с ожирением после эпидемии, что может способствовать дальнейшему развитию и прогрессированию ХЗП [48, 49]. Особого внимания заслуживают данные о том, что тяжесть течения COVID-19 не зависит от лечения ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Кроме того, у пациентов, получавших другие антигипертензивные средства, не отмечено существенных различий в проявлении инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II [50, 51].

Снижение доступности плановой медицинской помощи, увеличение коечного фонда в отделениях интенсивной терапии и измененные графики приоритетов уже оказывают негативное влияние на пациентов с ХЗП, ожидающих ТП [52]. Косвенные последствия пандемии, по-видимому, могут иметь серьезные последствия для пациентов с повреждением печени, препятствуя стандартной клинической помощи и создавая условия, способствующие развитию дополнительных ХЗП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ВГ-В – вирусный гепатит В
ВГ-С – вирусный гепатит С
ИЛ – интерлейкин

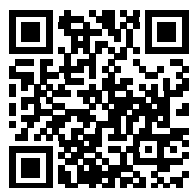
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ТП – трансплантация печени
ХЗП – хроническое заболевание печени
ЦП – цирроз печени
SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coronavirus disease (COVID-19). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 28.09.2020.
2. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(3):e14104. DOI:10.1111/nmo.14104
3. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-96. DOI:10.1016/j.jhep.2014.08.010
4. Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет в контексте «диабетической болезни печени»: возможности ассоциированной терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(4):586-93 [Maev IV, Osadchuk MM, Osadchuk MA, Mironova ED. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes in the context of diabetic liver disease: possibilities of associated therapy. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(4):586-93 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15141
5. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(4):807-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.05.002
6. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100322. DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100322
7. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-60. DOI:10.1007/s11427-020-1637-5
8. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;283:103548. DOI:10.1016/j.resp.2020.103548
9. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359-86. DOI:10.1007/s11481-020-09944-5
10. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: "When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in." *Front Immunol.* 2020;11:2132. DOI:10.3389/fimmu.2020.02132
11. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020;92(10):1818-24. DOI:10.1002/jmv.26036
12. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491-4. DOI:10.1002/jmv.25973
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-36. DOI:10.1056/NEJMoa2007016
14. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:683296. DOI:10.1101/2020.03.17.20037432
15. Резник Е.В., Юдин Д.В., Гудилова Ю.Ю., и др. Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):932-5 [Reznik EV, Yudin DV, Gudilova YuYu, et al. A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(8):932-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200975
16. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):13-7. DOI:10.14218/JCTH.2020.00019
17. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
18. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
19. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451-3. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.044
20. Faruqui S, Okoli FC, Olsen SK, et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(7):1414-25. DOI:10.14309/ajg.0000000000001264
21. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020;40(9):2095-103. DOI:10.1111/liv.14455
22. Effenberger M, Grander C, Fritsche G, et al. Liver stiffness by transient elastography accompanies illness severity in COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000445. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000445
23. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
24. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428-30. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30057-1
25. YueHua H, ZhiLiang G. Study of the relationship SARS and hepatitis virus B. *J Clin Hepatol.* 2003;19(6):342-3. Available at: <http://www.lcgdbzz.org/en/article/id/LCGD200306010>. Accessed: 24.01.2022.
26. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infectio. *bioRxiv*. Published online 2020. DOI:10.1101/2020.02.03.931766

27. Lippi G, de Oliveira MHS, Henry BM. Chronic liver disease is not associated with severity or mortality in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):114-5. DOI:10.1097/MEG.0000000000001742
28. Huang W, Li C, Wang Z, et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. *Sci China Life Sci*. 2020;63(11):1678-87. DOI:10.1007/s11427-020-1733-4
29. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020;69(8):1545-7. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321611
30. Буверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):226-32 [Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(12):226-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178912226-232
31. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(5):1063-71. DOI:10.1016/j.jhep.2020.06.001
32. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut*. 2021;70(3):531-6. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322118
33. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021;74(3):567-77. DOI:10.1016/j.jhep.2020.09.024
34. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):368-70. DOI:10.1016/j.jmii.2020.03.005
35. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(1):26-37. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.039
36. Polak WG, Fondevila C, Karam V, et al. Impact of COVID-19 on liver transplantation in Europe: alert from an early survey of European Liver and Intestine Transplantation Association and European Liver Transplant Registry. *Transpl Int*. 2020;33(10):1244-52. DOI:10.1111/tri.13680
37. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020;10(7):935-41. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0516
38. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020;72(1):287-304. DOI:10.1002/hep.31281
39. Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *J Viral Hepat*. 2022;29(1):4-20. DOI:10.1111/jvh.13590
40. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep*. 2020;2(5):100169. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100169
41. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100113
42. APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int*. 2020;14(4):415-28. DOI:10.1007/s12072-020-10054-w
43. Major Updates to COVID-19 Clinical Insights Document. Available at: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/COVID19-ClinicalInsightsUpdates-4162020.pdf>. Accessed: 16.04.2020.
44. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529-30. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30084-4
45. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. DOI:10.1126/scitranslmed.abd3876
46. Mao R, Liang J, Shen J, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):425-7. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30076-5
47. An YW, Song S, Li WX, et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci*. 2021;18(1):176-86. DOI:10.7150/ijms.50691
48. Pawlotsky JM. COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):523-5. DOI:10.1038/s41575-020-0328-2
49. Da BL, Im GY, Schiano TD. Coronavirus Disease 2019 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. *Hepatology*. 2020;72(3):1102-8. DOI:10.1002/hep.31307
50. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566-74. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.006
51. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021;27(5):377-90. DOI:10.3748/wjg.v27.i5.377
52. Lembach H, Hann A, McKay SC, et al. Resuming liver transplantation amid the COVID-19 pandemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):725-6. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30187-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022



OMNIDOCUTOR.RU