

# Механизмы повреждения печени при COVID-19

М.Г. Мнацаканян<sup>✉</sup>, А.П. Погромов, А.С. Лишута, В.В. Фомин, О.С. Волкова, О.В. Ташян, И.В. Куприна, Ю.Ф. Шумская

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

## Аннотация

Глобальная эпидемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, представляет большую угрозу для здоровья человечества. В клинической картине наряду с острым респираторным дистресс-синдромом отмечаются также поражения печени. В настоящее время рассматриваются следующие механизмы: прямое повреждающее действие SARS-CoV-2, иммуноопосредованное воспаление, гипоксия, воздействие лекарственных препаратов и реактивация ранее существовавшего заболевания печени. Исследованы 150 больных с COVID-пневмонией, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Из них наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции подтверждено у 84 (56,0%) пациентов. У 55 (36,7%) больных зарегистрировано повышение сывороточных аминотрансфераз, преимущественно аланинаминотрансферазы максимально до 572 ед/л и аспартатаминотрансферазы максимально до 232 ед/л. Отдаленные последствия неизвестны и требуют мониторинга этих больных.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, печень, поражения печени

**Для цитирования:** Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С., Фомин В.В., Волкова О.С., Ташян О.В., Куприна И.В., Шумская Ю.Ф. Механизмы повреждения печени при COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733

ORIGINAL ARTICLE

## Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage

Marina G. Mnatsakanyan<sup>✉</sup>, Aleksandr P. Pogromov, Aleksei S. Lishuta, Victor V. Fomin, Olga S. Volkova, Olga V. Tashchyan, Irina V. Kuprina, Yuliia F. Shumskaya

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

## Abstract

The global epidemic of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is a major threat to human health. In the clinical picture, along with acute respiratory distress syndrome, liver lesions are also noted. The following mechanisms are currently being considered: direct damaging effects of SARS-CoV-2, immuno-mediated inflammation, hypoxia, drug exposure, and reactivation of pre-existing liver disease. We studied 150 patients with COVID-pneumonia who are under inpatient treatment at the University Clinical Hospital No. 1 of Sechenov First Moscow State Medical University. Of these, the presence of SARS-CoV-2 RNA was confirmed by polymerase chain reaction in 84 (56.0%) patients. In 55 (36.7%) patients, an increase in serum aminotransferases was registered, mainly alanine aminotransferase max. up to 572 U/L and aspartate aminotransferase up to a max. of 232 U/L. The long-term consequences are unknown and require monitoring of these patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2, liver, liver damage

**For citation:** Mnatsakanyan MG, Pogromov AP, Lishuta AS, Fomin VV, Volkova OS, Tashchyan OV, Kuprina IV, Shumskaya YF. Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (4): 427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Мнацаканян Марина Генриковна** – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы №1. Тел.: +7(916)714-73-36; e-mail: mnatsakanyanmg@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9337-7453

**Погромов Александр Павлович** – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-7426-4055

**Лишута Алексей Сергеевич** – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-3391-0193

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Волкова Ольга Сергеевна** – к.м.н., дир. Клинического центра. ORCID: 0000-0002-4568-1298

**Ташян Ольга Валерьевна** – к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0001-6759-6820

**Куприна Ирина Вячеславовна** – к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0002-5854-8082

**Шумская Юлия Федоровна** – ординатор каф. госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8521-4045

<sup>✉</sup> **Marina G. Mnatsakanyan.** E-mail: mnatsakanyanmg@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9337-7453

**Aleksandr P. Pogromov.** ORCID: 0000-0002-7426-4055

**Aleksei S. Lishuta.** ORCID: 0000-0003-3391-0193

**Victor V. Fomin.** ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Olga S. Volkova.** ORCID: 0000-0002-4568-1298

**Olga V. Tashchyan.** ORCID: 0000-0001-6759-6820

**Irina V. Kuprina.** ORCID: 0000-0002-5854-8082

**Yuliia F. Shumskaya.** ORCID: 0000-0002-8521-4045

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, охватившая весь мир в течение нескольких месяцев, продолжает распространяться. Согласно данным на начало июня 2020 г. в мире зарегистрировано 7 236 054 подтвержденных случая заболевания, в том числе 411 436 летальных случаев. В клинической картине наряду с лихорадкой и симптомами острого респираторного заболевания (заложенность носа, боль в горле, сухой кашель, аносмия, миалгии) отмечаются также поражения сердечно-сосудистой системы, нарушения гемостаза, присутствуют проявления поражения желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, рвота, тошнота, диарея) [1–3] и изменения со стороны печеночных ферментов. Предполагаемый патофизиологический механизм связан с сильным сродством вируса к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4, 5]. АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей (мембраны пневмоцитов 2-го типа, энтероциты, гладкомышечные клетки большинства органов, в том числе поджелудочной железы, гепатоциты и эпителий желчных ходов). В связи с этим нам представляется интересным проанализировать частоту встречаемости синдрома цитолиза у больных COVID-19.

## Материалы и методы

Нами обследованы 150 больных с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России с 25 апреля 2020 г. по 5 июня 2020 г. Всем больным проведены лабораторные исследования, включающие показатели клинического и биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза – ГГТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, маркеры вирусных гепатитов В и С – HBV и HCV, С-реактивный белок – СРБ). Были выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и назофарингеальный мазок на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

## Результаты

Из 150 больных мужчин 69 (46,0%), женщин 81 (54,0%). Средний возраст 57 лет. У всех больных на момент госпитализации была подтвержденная двусторонняя полисегментарная пневмония различной степени тяжести по данным МСКТ: КТ-1 – легкая, КТ-2 – средней тяжести, КТ-3 – тяжелая, КТ-4 – критическая. Наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР подтверждено у 84 (56,0%) пациентов.

Из 150 больных у 63 были исследованы маркеры к HBV и HCV, выявлены HCVAb только у двух больных, при этом показатели АЛТ, АСТ у них в течение всего периода госпитализации оставались в пределах нормальных значений. Исследование методом ПЦР-диагностики с целью обнаружения РНК HCV этим двум пациентам не проводилось.

Из всех общепринятых сывороточных биохимических тестов, отражающих печеночный профиль, были изменены уровни АЛТ, АСТ. Все остальные показатели – общий билирубин, ЩФ и ГГТ – оставались в пределах референсных значений.

У 55 (36,7%) больных отмечалось повышение уровня АЛТ (максимально до 572 ед/л) и/или АСТ (максимально до 232 ед/л). В этой группе лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2 по данным ПЦР имели 32 (58,2%) пациента.

У этих больных в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов варьировал от  $2,7 \times 10^9/\text{л}$  до  $10,2 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное значение лимфоцитов – от  $0,3 \times 10^9/\text{л}$  до  $2,6 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень СРБ варьировал от 0 до 236,8 мг/л, при этом у 52 (94,5%) больных был выше нормы.

Для возможной оценки взаимосвязи выявленного цитолиза и площади поражения легких проанализированы также данные МСКТ. Результаты распределялись следующим образом: КТ-1 диагностировано у 18 (32,7%) больных, КТ-2 – 9 (13,6%), КТ-3 – 20 (36,3%), КТ-4 – 8 (14,5%). Исходя из этих данных мы не получили убедительной взаимосвязи между площадью поражения легких и гиперферментемией, что позволяет косвенно говорить о непосредственном поражении печени вирусом.

## Обсуждение

Таким образом, по нашим данным, гиперферментемия наблюдалась у 36,7% больных. В обзорной статье I. Garrido и соавт. [6] обобщены результаты исследований более 50 авторов и показано, что частота повышения АЛТ у больных COVID-19 варьирует от 2,5 до 50,0%, АСТ – от 2,5 до 61,1%, что сопровождается слегка повышенными уровнями общего билирубина. Напротив, повышение уровней ЩФ и ГГТ в большинстве исследований не было зарегистрировано, что совпадает с полученными нами данными об отсутствии повышения уровня общего билирубина, ЩФ и ГГТ.

В систематическом обзоре и метаанализе 35 исследований R. Мао и соавт. [7] показали, что общая распространенность гиперферментемии составила 19,0%, при этом у больных с тяжелым течением COVID-19 отмечались более высокие показатели уровней АЛТ и АСТ.

По-прежнему неясно, вызвано ли повреждение печени непосредственно самим вирусом или отражает тяжелую иммунновоспалительную реакцию организма.

В настоящее время рассматривается несколько возможных механизмов поражения печени:

1. Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2. Предварительное исследование (хотя и не рецензированное) показало, что экспрессия рецептора АПФ2 в холянгиоцитах повышена, что указывает на то, что SARS-CoV-2 может напрямую связываться с АПФ2-позитивными холянгиоцитами и вызывать нарушение функции печени [8]. Аналогичные данные приводят G. Feng и соавт. в своей работе [5]. Экспрессия АПФ2 была выявлена в 2,6% гепатоцитов и 59,7% холянгиоцитов, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может напрямую связываться с АПФ2-позитивными холянгиоцитами для нарушения регуляции функции печени [6].

2. Иммуноопосредованное воспаление при тяжелых формах COVID-19, сопровождающееся высоким уровнем СРБ, D-димера, интерлейкина-6, ферритина, также способствует повреждению печени [9]. Повышение печеночных ферментов при таких вирусных инфекциях, как вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, парвовирус и аденовирус, отражает активацию иммунной системы и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами. Можно предположить, что аналогичные механизмы

задействованы в повреждении печени при SARS-CoV-2, для которого характерно состояние цитокинового шторма.

3. Гипоксия, связанная с пневмонией, может способствовать повреждению печени или даже перерасти в печеночную недостаточность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [10].

4. Лекарственное поражение печени. Многочисленные лекарственные препараты, прописанные в клинических рекомендациях по лечению больных COVID-19, такие как гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб и др., и не доказавшие свою эффективность, могут быть потенциально гепатотоксичными [9].

Согласно данным J. Fries и соавт., коррекции дозы гидроксихлорохина у больных с печеночной недостаточностью не требуется [11]. Показано, что лопинавир/ритонавир может вызывать кратковременное и бессимптомное повышение печеночных ферментов [12]. У пациентов с коинфекцией HBV и HCV терапия лопинавиром/ритонавиром может привести к их активации. Применение при лечении COVID-19 препарата тоцилизумаб может вызвать реактивацию HBV и таким образом привести к ухудшению функции печени [13]. Нельзя не учитывать вклад в повреждение печени анальгетиков, жаропонижающих, которые используются больными для купирования лихорадки. С. Liu и соавт. [14] в многоцентровом ретроспективном исследовании показали, что у 32 больных с новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести поражения печени с большей вероятностью могло быть вызвано неблагоприятными лекарственными реакциями и системным воспалением у тяжелых пациентов, получающих медикаментозное лечение.

5. Реактивация ранее существовавшего заболевания печени. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, особенно с аутоиммунными заболеваниями и после трансплантации печени, получающие пожизненную иммуносупрессивную терапию, представляют группу риска инфицирования SARS-CoV-2. В доступной нам литературе мы не встретили сообщений о случаях COVID-19 при аутоиммунном гепатите. В настоящее время Европейское общество по изучению печени/Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (EASL-ESCMID) не рекомендуют снижать иммуносупрессивную терапию пациентам с аутоиммунным заболеванием печени. Согласно рекомендациям, снижение может быть рассмотрено только в случае тяжелого течения COVID-19 при особых обстоятельствах (например, при лекарственно-индуцированной лимфопении или бактериальной/грибковой суперинфекции) [15].

К группе лиц с повышенным риском инфицирования относят также больных с циррозом печени. Однако убедительных данных об увеличении частоты осложнений у пациентов с COVID-19, включая печеночную энцефалопатию, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и печеночную недостаточность, не получено [16]. В исследовании 111 больных с декомпенсированным циррозом печени в гастроэнтерологическом отделении больницы г. Уханя ни у одного из этих пациентов

не было клинических симптомов, свидетельствующих о SARS-CoV-2-инфекции. Авторы объясняют это защитными мерами, которые были предприняты персоналом больницы по профилактике инфекции при ведении пациентов в амбулаторных и стационарных условиях. Напротив, в пяти других больницах г. Уханя была проанализирована заболеваемость у 101 больного с декомпенсированным циррозом печени. У 17 (17,0%) была диагностирована инфекция SARS-Cov-19 [17].

Интересен тот факт, что, учитывая экспрессию рецептора АПФ2 в холангиоцитах, можно было предположить усугубление холестаза у пациентов с первичным билиарным холангитом или первичным склерозирующим холангитом на фоне инфекции SARS-CoV-2, однако в доступной нам литературе подобных сведений не имеется.

Возможным субстратом выявленных лабораторных признаков поражения печени при морфологическом исследовании могут быть следующие изменения.

О.В. Зайратьянц и соавт. [18] при аутопсии более чем 2 тыс. случаев больных, погибших от COVID-19, показали, что во всех наблюдениях в печени выявлялась жировая дистрофия разной степени выраженности. Характерны были также петехиальные кровоизлияния и, нередко, лимфоидная инфильтрация портальных трактов, сходная с реактивным межлочечным гепатитом. В отдельных случаях были обнаружены обширные некрозы ткани печени.

Морфологическое исследование печени пациента, погибшего от COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома, показало умеренный микровезикулярный стеатоз и умеренное лобулярное и перипортальное воспаление, указывая на то, что повреждение печени могло быть вызвано либо инфекцией SARS-CoV-2, либо лекарственными препаратами [19]. Y. Zhang и соавт. [20] сообщали о легкой синусоидальной дилатации и минимальной лимфоцитарной инфильтрации, подчеркивая, что эти изменения неспецифичны и могут быть вызваны как инфекцией SARS-CoV-2, так и гипоксемией или лекарственным повреждением печени. При этом они обращают внимание, что ни в одном из образцов ткани печени не были обнаружены внутриклеточные или внутрицитоплазматические вирусные включения.

## Заключение

Таким образом, при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у больных поражение печени носит многофакторный характер. Оно является следствием прямого вирусного действия на гепатоциты и холангиоциты, иммуноопосредованного воспаления, гипоксии и действия гепатотоксичных лекарственных препаратов. Пока неизвестно, какой из перечисленных механизмов является ведущим, неясны отдаленные последствия выявленных изменений в печени. Учитывая короткий период существования вируса SARS-CoV-2, окончательные выводы преждевременны, пациенты требуют длительного наблюдения и после выписки из стационара.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТ – γ-глутамилтрансфераза  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СРБ – С-реактивный белок  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
HBV – вирусный гепатит В  
HCV – вирусный гепатит С

## АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- Pan L, Mu M, Ren HG, on behalf of the Wuhan Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
- Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
- Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, et al. COVID-19 and Liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8:18-24.
- Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020 [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. doi: 10.1111/apt.15813
- Mao R, Qiu Y, He Jin-Shen, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
- Chai X, Hu L, Zhang Y. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. Published online Feb 4. (preprint). doi: 10.1101/2020.02.03.931766
- Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver International*. 2020;40:1278-81.
- Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-30.
- Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1611-9.
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:S90-S97.
- Casado JL, Del Palacio M, Moya J, et al. Safety and pharmacokinetics of lopinavir in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease. *HIV Clin Trials*. 2011;12:235-43.
- Liu C, Jiang ZC, Shao CX, et al. Preliminary Study of the Relationship Between Novel Coronavirus Pneumonia and Liver Function Damage: A Multicenter Study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):107-11. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003
- 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.
- Schütte A, Ciesek S, Wedemeyer H, Lange CM. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2019;70:797-9.
- Xiao Y, Pan H, She Q, et al. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:528-9.
- Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., и др. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2020. [Zairatyants OV, Samsonova MV, Mihaleva LM, et al. Pathological anatomy of the COVID-19. Atlas. Moscow: Departament zdravookhraneniia g. Moskv, 2020 (In Russ.)].
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. Published online Feb 18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020. doi: 10.1111/liv.14455

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2020



OMNIDOCTOR.RU