

УДК 616.36-002-06:578.834:616.988.7

Т. М. БЕНЦА

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

Ураження печінки при COVID-19

Резюме

COVID-19 (коронавірусна хвороба 2019) – захворювання, викликане новим коронавірусом 2019. Глобальна епідемія нової коронавірусної інфекції, викликаної SARS-CoV-2, становить величезну загрозу для здоров'я людства. У клінічній картині, разом із гострим респіраторним дистрес-синдромом, спостерігаються також ураження печінки. На сьогодні розглядаються такі механізми: пряма пошкоджувальна дія SARS-CoV-2, імуноопосередковане запалення, тяжка гіпоксія, вплив лікарських засобів. Крім того, COVID-19 може викликати загострення і декомпенсацію раніше сформованих хронічних захворювань печінки з розвитком гострої печінкової недостатності. Зміни функціональних показників печінки асоціюються з прогресуванням і тяжкістю інфекційного процесу. Лікарям слід ретельно оцінювати початковий стан печінки, а після призначення терапії посилити моніторинг її функціонального стану, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, ураження печінки

Клінічна картина COVID-19 уперше була описана групою китайських спеціалістів під керівництвом С. Huang у журналі *The Lancet* в січні 2020 року на прикладі 41 пацієнта [8]. Основні симптоми були схожі з проявами грипу і включали лихоманку, непродуктивний кашель та міалгію. Етіологічний чинник захворювання – новий коронавірус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2) [13, 14]. Тому в лютому 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) присвоїла цій інфекції офіційну назву: SARS-CoV-2-інфекція, або COVID-19 (corona virus disease 2019).

Мета-аналіз даних спостереження за 46 959 пацієнтами з COVID-19 дозволив описати клінічну картину захворювання детальніше. Серед симптомів нової коронавірусної інфекції: лихоманка (87,3 %), сухий кашель (58,1 %), задишка (38,3 %), міалгія (35,5 %), біль і відчуття стиснення у грудній клітці (31,2 %) [15]. При ретроспективному аналізі даних встановлено, що частота виникнення симптомів ураження органів травлення при COVID-19 складає 11,4–50 % [11].

Узагальнення результатів досліджень більш ніж 50 авторів показало, що підвищення вмісту аланінової амінотрансферази (АЛТ) у пацієнтів з COVID-19 варіює від 2,5 до 50,0 %, аспарагінової амінотрансферази (АСТ) – від 2,5 до 61,1 % [12]. У систематичному огляді та мета-аналізі 35 досліджень встановлено, що загальна поширеність гіперферментемії складала 19 %, при цьому у хворих з тяжким перебігом інфекції спостерігались більш високі показники рівнів АЛТ та АСТ [21]. Китайські дослідники зафіксували підвищення рівнів АСТ, АЛТ та загального білірубину в 39, 28 та 13 % пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та у 22, 21 та 11 % – із середньотяжким та легким перебігом відповідно [6].

Механізм розвитку ураження печінки на фоні інфекції SARS-CoV-2 продовжує вивчатися. Однак встановлено, що ключовий фактор вірулентності, який відіграє важливу роль у прикріпленні, злитті та проникненні вірусу в клітини – взаємодія рецепторів з

зувального домена (receptor-binding domain – RBD) білка S («білковий шип», від англ. spike – «шип»), який розміщений на зовнішній мембрані SARS-CoV-2, з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors – ACE2). ACE2 виявлені у альвеолоцитах, ендотелії судин, залозистих клітинах епітелію шлунка, ентеро- і колоноцитах, подоцитах, клітинах проксимальних канальців нирок, холангіоцитах, гепатоцитах і, очевидно, стають основними мішенями SARS-CoV-2 [4, 25]. Цікаво, що дослідження із застосуванням методу секвенування РНК показало вищу експресію ACE2 у холангіоцитах, ніж у гепатоцитах [26]. У біоптатах печінки здорової людини виявлено експресію ACE2 у холангіоцитах 59,7 %, тоді як експресія в гепатоцитах складала 2,6 % [3]. Дослідники припускають, що SARS-CoV-2 може призводити до прямого пошкодження внутрішньопечінкових жовчних проток. Однак холестатичний тип пошкодження не є патогномнічною ознакою ураження печінки при COVID-19 і про це свідчить підвищення рівнів лейцинамінорептидази і білірубину тільки у незначній кількості випадків [9].

Дослідження біоптатів тканини печінки померлих пацієнтів за допомогою електронної мікроскопії дозволило встановити включення типових часточок коронавірусу з шипами у цитоплазму гепатоцитів. Гістологічне пошкодження гепатоцитів, патогномнічне для COVID-19, проявлялось набряканням мітохондрій, дилатацією ендоплазматичного ретикулу та дисфункцією клітинних мембран. Крім того, дане дослідження підтвердило здатність коронавірусу до реплікації в гепатоцитах [30].

Перші посмертні дослідження зразків печінки виявили помірний ступінь мікроемуліярного стеатозу, легку часточкову та портальну активність. Таке пошкодження печінки може бути викликане самою інфекцією SARS-CoV-2 або індуковане масивною медикаментозною терапією [31]. Інше дослідження показало велике ураження судин портальної внутрішньопечінкової системи у вигляді гострих (тромбоз і ектазія просвіту судини) чи хронічних змін (фіброзне потовщення судинної стінки) з аномальною конфі-

гурацією внутрішньопечінкових кровеносних судин. Ці дані свідчать про те, що дисфункція згортання крові або пошкодження ендотелію можуть бути пусковими механізмами у патогенезі ураження печінки, пов'язаного з COVID-19 [20].

У теперішній час розглядаються декілька можливих механізмів ураження печінки.

Пряма пошкоджувальна дія SARS-CoV-2. Експресія рецептора ACE2 в холангіоцитах підвищена, що вказує на те, що коронавірус може напряму зв'язуватися з ACE2-позитивними холангіоцитами і викликати порушення функції печінки [10, 12].

Імуноопосередковане запалення при тяжких формах COVID-19 сприяє пошкодженню печінки. Лабораторні тести показують підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера, феритину, прозапальних цитокінів у плазмі крові, таких як інтерлейкін (ІЛ)-1 та інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α , що викликає розвиток «цитокінового шторму» у пацієнтів. Це призводить до гепатоцелюлярного імуноопосередкованого пошкодження печінки через вірус-індуковані цитотоксичні Т-клітини та індукцію дисрегульованої вродженої імунної відповіді [23].

Гіпоксія, пов'язана з пневмонією, може сприяти пошкодженню печінки (внаслідок метаболічного ацидозу, перевантаження кальцієм та змінами проникності мітохондріальної мембрани гепатоцитів) або навіть розвитку печінкової недостатності у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [32].

Медикаментозні ураження печінки. Лікарські засоби, які рекомендуються для лікування хворих на COVID-19, можуть бути потенційно гепатотоксичними. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні було показано, що у 32 хворих з новою коронавірусною інфекцією різного ступеня тяжкості ураження печінки з великою імовірністю могли бути викликані несприятливими медикаментозними реакціями та системним запаленням [24].

Реактивація раніше існуючого захворювання печінки. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо з аутоімунною патологією та після трансплантації печінки, які отримують довгочасну імуносупресивну терапію, належать до групи ризику інфікування SARS-CoV-2. Європейське товариство з вивчення печінки та Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (EASL-ESCMID) не рекомендують знижувати дозування імуносупресивних препаратів у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями печінки. Згідно з рекомендаціями, зниження може бути розглянуто тільки у випадку важкого перебігу COVID-19 при особливих обставинах (наприклад, при медикаментозно-індукованій лімфопенії або бактеріальній чи грибковій суперінфекції) [2]. Пацієнти з цирозом печінки мають підвищений ризик зараження SARS-CoV-2, важкого перебігу захворювання, а також розвитку печінкової декомпенсації [18].

Аналіз даних літератури з клінічного досвіду ведення пацієнтів із пошкодженням легень унаслідок коронавірусної інфекції дозволяє виділити декілька етіотропних препаратів, які рекомендувались для комбінованого лікування: хлорохін, гідроксихлорохін, лопінавір/ритонавір, азитроміцин (у комбінації з гідроксихлорохіном). Q. Cai et al. показали, що більш ніж у 10 % випадків спостерігались підвищені рівні ферментів печінки під час госпіталізації і це можна трактувати як наслідок лікування [9]. У мета-аналізі за

участю 20 874 пацієнтів, проведеному A. Kulkarni et al., сукупна частота медикаментозного ураження печінки складала 25,4 % [17]. Добре відомо, що всі лікарські засоби, які застосовуються для лікування COVID-19 (наприклад, противірусні препарати та хлорохіни), метаболізуються у печінці [28]. Тому в усіх випадках, коли у пацієнтів з COVID-19 виникають відхилення від норми печінкових маркерів, необхідно підтвердити або виключити медикаментозне ураження.

Відомо, що при коронавірусній інфекції в якості антипіретика приймають парацетамол, передозування якого призводить до токсичного пошкодження печінки внаслідок утворення метаболіту, що ковалентно зв'язується з макромолекулами гепатоцита і викликає некроз клітини. Однак якщо препарат застосовується у терапевтичних дозах і печінка функціонує нормально, метаболіт знешкоджується ендегенним глутатіоном і виводиться нирками.

Тривалий час у схемах лікування COVID-19 застосовували гідроксихлорохін [1], при цьому повідомлялось тільки про два випадки гострої печінкової недостатності, пов'язаної з цим препаратом. Гостре підвищення рівня амінотрансфераз при застосуванні гідроксихлорохіну також зустрічалося рідко і було зареєстровано тільки в чотирьох випадках [5]. Такі реакції можна пояснити індивідуальною гіперчутливістю. Тим не менше, гідроксихлорохін слід з обережністю призначати пацієнтам із хронічними захворюваннями печінки, оскільки він може накопичуватися, і тоді виникають токсичні ефекти [27].

Ураження печінки, викликане азитроміцином, у рідкісних випадках виникає протягом 1–3 тижнів після його прийому [22].

Є обмежені дані про взаємозв'язок ураження печінки і прийому ремдесивіру при COVID-19. Зокрема, повідомляється про підвищення вмісту ферментів печінки у трьох госпіталізованих пацієнтів, які отримували ремдесивір під час клінічного погіршення [7]. Прийом комбінації лопінавіру/ритонавіру в 4,8 % випадків викликав підвищення рівня ферментів печінки у 2,5 раза [19]. У пацієнтів із коінфекцією HBV та HCV терапія лопінавіром/ритонавіром може призвести до їх активації.

Гепатотоксичність – характерний побічний ефект тоцилізумабу, механізм якого до кінця не встановлений, можливо, це результат інгібування ІЛ-6, який відіграє важливу роль у регенерації печінки. Застосування тоцилізумабу часто супроводжується підвищенням вмісту АЛТ [23].

Деякі препарати, які застосовуються для контролю «цитокінового шторму», можуть негативно впливати на функцію печінки у пацієнтів, які вже мають ураження печінки. Наприклад, метилпреднізолон підвищує ризик спонтанного бактеріального перитоніту при декомпенсованому цирозі печінки. Слід також враховувати ризик реактивації при цьому хронічного вірусного гепатиту В.

Одне з найчастіших захворювань печінки у всьому світі – неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка часто асоціюється з такими компонентами метаболічного синдрому як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та ожиріння. Саме тому такі пацієнти належать до групи підвищеного ризику важкого перебігу COVID-19. У декількох дослідженнях повідомлялось, що ожиріння є важливим прогностичним фактором смерт-

ності при коронавірусній інфекції. Індекс маси тіла був значно вищим у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Більше того, ожиріння корелювало з необхідністю застосування штучної вентиляції легень та загальним виживанням при COVID-19 [16]. Рівень експресії ACE2 у жировій тканині значно вищий, ніж у легеневій. Це пояснює вразливість жирової тканини до інвазії SARS-CoV-2. Коронавірус може інфікувати жирову тканину, а потім поширюватися на інші органи [29]. Пацієнти з ожирінням мають високий ризик НАЖХП, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку тяжкої форми COVID-19, вищу імовірність порушення функції печінки від моменту госпіталізації і до виписування зі стаціонару та більш тривалий час, протягом якого відбувається виділення вірусу. Встановлено, що НАЖХП пов'язана з прогресуванням коронавірусної інфекції, яке визначається за погіршенням респіраторної симптоматики або результатами комп'ютерної томографії легень під час госпіталізації. При НАЖХП часто спостерігається підвищений рівень прозапальних цитокінів, що робить пацієнтів більш вразливими для COVID-19, тому рекомендується виявлення інфікованих осіб та динамічне спостереження за ними.

Отже, ураження печінки при COVID-19 має багатофакторний характер. Воно є наслідком прямої дії коронавірусу на гепатоцити і холангіоцити, імуноопосередкованого запалення, тяжкої респіраторної дистрес-індукованої гіпоксії і впливу гепатотоксичних лікарських засобів [10]. Крім того, пошкодження печінки часто траплялося у пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції, які тривалий час перебували у лікарні. Порушення функції печінки може бути предиктором загострення і погіршення стану пацієнтів з COVID-19, що може послужити індикатором їх госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Отже, біохімічні показники функції печінки можуть бути використані у якості прогнозування тяжкості стану хворих і лікарі-клініцисти повинні приділяти більше уваги змінам цих показників.

Своєчасне і адекватне лікування COVID-19, ретельне клінічне моніторування пацієнтів мають вирішальне значення і повинні враховувати коморбідність та імунний статус для досягнення найсприятливіших результатів.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Boeckmans J. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? / J. Boeckmans, R. M. Rodrigues, T. Demuyser // Arch. Toxicol. – 2020. – Vol. 94. – P. 1367–1369.
- Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler, P.N. Newsome, M.U. Mondelli [et al.] // JHEP Rep. – 2020. – Vol. 2(3). – P. 100–113.
- Chai X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang // bioRxiv. – 2020. Published online Feb. 4. [preprint]. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
- Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine / W. Tai, L. He, X. Zhang [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2020. – Vol. 17 (6). – P. 613–620.
- Cheema B. Hydroxychloroquine-induced acute liver injury / B. Cheema, D. Triplett, P. Krishnamurthy // Am. J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 114. – P. S1286.
- China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 391 (6). – P. 249–256.
- Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States / S. A. Kujawski, K. K. Wong, J. P. Collins [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26 (6). – P. 861–868.
- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10). – P. 497–506.
- COVID-19: Abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – Vol. 73 (3). – P. 566–574.
- COVID-19 and Liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies / G. Feng, K. I. Zheng, Q-Q. Yan [et al.] // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2020. – Vol. 8. – P. 18–24.
- Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J. S. Lian, J. H. Hu [et al.] // Gut. – 2020. – Vol. 69, No. 6. – P. 1002–1009.
- Garrido I. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020 / I. Garrido, R. Liberal, G. Macedo // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol. 52 (2). – P. 267–275.
- Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10). – P. 212–218.
- Guarner J. Three emerging coronavirus in two decades / J. Guarner // Am. J. Clin. Pathol. – 2020. – Vol. 153 (4). – P. 420–421.
- Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / Y. Cao, X. Liu, L. Xiong [et al.] // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 17. – P. 195–197.
- Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity / R. Kassir // Obes. Rev. – 2020. – Vol. 21 (6). – e13034. DOI: 10.1111/obr.13034
- Kulkarni A.V. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19 / A. V. Kulkarni, P. Kumar, H. V. Tevethia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol. 52. – P. 584–599.
- Kushner T. Chronic liver disease and COVID-19: alcohol Use disorder/ alcohol-associated liver disease, nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, autoimmune liver disease, and compensated cirrhosis / T. Kushner, J. Cafardi // Clin. Liver. Dis. – 2020. – Vol. 15. – P. 195–199.
- Li Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications / Y. Li, S.Y. Xiao // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92 (9). – P. 1491–1494.
- Liver and COVID 19 Infection: A Very Preliminary Lesson Learnt from Histological Post-mortem Findings in 48 patients / A. Sonzogni, G. Previtali, M. Seghezzi [et al.] // Preprints 2020, 2020040438. DOI: 10.20944/preprints202004.0438.v1.
- Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao, Y. Qiu, Jin-Shen He [et al.] // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
- Martinez M.A. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury / M. A. Martinez, R. Vuppalachchi, R.J. Fontana // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 13. – P. 369–376.
- Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown // Lancet North. Am. Ed. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
- Preliminary Study of the Relationship Between Novel Coronavirus Pneumonia and Liver Function Damage: A Multicenter Study / C. Liu, Z. C. Jiang, C.X. Shao [et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2020. – Vol. 28 (2). – P. 107–111.
- SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181 (2). – P. 271–280.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // Front. Med. – 2020. – Vol. 14 (2). – P. 185–192.
- Sultan S. AGA institute rapid review of the gi and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19 / S. Sultan, O. Altayar, S.M. Siddique // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159. – P. 320–334.
- Rismanbaf A. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy, a letter to editor / A. Rismanbaf, S. Zarei // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 8(1). – P. e17. DOI: 10.22037/aaem.v8i1.590.
- Two things about COVID-19 might need attention / X. Jia, C. Yin, S. Lu [et al.] // Preprints. – 2020. DOI: 10.20944/preprints202002.0315.v1.
- Wang Y. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 / Y. Wang, S. Liu, H. Liu [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – Vol. 73(4). – P. 807–816.
- Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 420–422.
- Zhang C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F-S. Wang // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 5(5). – P. 428–430.

Резюме

Поражения печени при COVID-19

Т. М. Бенца

Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019) – заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019. 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, тяжелая гипоксия, воздействие лекарственных препаратов. Кроме того, COVID-19 может вызвать обострение и декомпенсацию ранее сформировавшихся хронических заболеваний печени с развитием острой печеночной недостаточности. Изменения функциональных показателей печени ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Врачам следует тщательно оценивать исходное состояние печени, а после назначения терапии усилить мониторинг ее функционального состояния, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, поражения печени

Summary

Liver injury in COVID-19

T. M. Bentsa

P. L. Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COVID-19 (coronavirus disease 2019) – a disease caused by a new coronavirus 2019. 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, severe hypoxia, drug exposure. In addition, COVID-19 can exacerbate and decompensate previously formed chronic liver diseases with the development of acute liver failure. Abnormalities in functional liver tests are associated with progression and severity of the infection. Physicians should carefully assess the initial state of the liver, and after prescribing therapy, intensify monitoring of its functional state, especially in patients with severe COVID-19.

Key words: COVID-19, liver injury