



Поражения печени при Covid-19: патогенез и лечение

Лялюкова Е. А.¹, Долгалёв И. В.², Чернышева Е. Н.³, Друк И. В.¹, Коновалова Г. М.⁴, Лялюков А. В.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия

² ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, Томская обл., Томск, Московский тракт, 2, Россия

³ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Астраханская обл., Астрахань, ул. Бакинская, 121, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет Медицинский институт», 385000, Республика Адыгея, Майкоп, ул. Первомайская, 191, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Сочинский государственный университет», 354000, Краснодарский край, Сочи, ул. Пластунская, 94, Россия

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Долгалёв И. В., Чернышева Е. Н., Друк И. В., Коновалова Г. М., Лялюков А. В. Поражения печени при Covid-19: патогенез и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 178–185. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185

✉ Для переписки:

**Лялюкова
Елена Александровна**
lyalykova@rambler.ru

Лялюкова Елена Александровна, врач-гастроэнтеролог, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, д.м.н., доцент

Долгалёв Игорь Владимирович, врач-терапевт, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, д.м.н., профессор

Чернышева Елена Николаевна, врач — гастроэнтеролог, заведующая кафедрой кардиологии ФПО, д.м.н., доцент

Друк Инна Викторовна, врач-терапевт, эндокринолог, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, д.м.н., доцент

Коновалова Галина Михайловна, профессор кафедры физиологии и общей патологии, д.б.н., доцент

Лялюков Александр Васильевич, аспирант

Резюме

Цель обзора — представить анализ современных литературных данных о патогенезе и терапии поражений печени при Covid-19.

Повреждения печени у больных COVID-19 могут быть вызваны прямым циклопатическим эффектом SARS-CoV-2, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тяжёлой гипоксией или лекарственным поражением. Кроме того, COVID-19 может вызвать обострение и декомпенсацию ранее сформировавшихся хронических заболеваний печени с развитием острой печеночной недостаточности. Врачам следует тщательно оценивать исходное состояние печени, а после назначения терапии усилить мониторинг её функционального состояния, особенно, у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. В каждом клиническом случае врачу необходимо установить возможные механизмы повреждения органа с целью выбора наиболее оптимальной тактики ведения пациента, в которой учитывались бы все аспекты особенностей течения COVID-19 и поражения печени. В настоящее время требуются дополнительные научные сведения, раскрывающие особенности поражений печени во время инфекции SARS-CoV-2 и постковидный период.

С целью оценки отдалённых последствий COVID-19 все пациенты, перенесшие это заболевание, нуждаются в дальнейшем наблюдении.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, печень

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185>



Liver damage while Covid-19: problems of pathogenesis and treatment

E. A. Lyalyukova¹, I. V. Dolgalev², E. N. Chernysheva³, I. V. Druk¹, G. M. Konovalova⁴, A. V. Lyalyukov⁵

¹ FSBEI VO "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health, st. Lenin, 12, Omsk Region, Omsk, 644099, Russia

² FSBEI VO "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, st. Moscow path, 2, Tomsk region, Tomsk, 634050, Russia

³ FSBEI VO "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, st. Bakinskaya, 121, Astrakhan region, Astrakhan, 414000, Russia

⁴ FSBEI VPO "Maykop State Technological University Medical Institute", st. Pervomayskaya, 191, Republic of Adygea, Maykop, 385000, Russia

⁵ FSBEI VO "Sochi State Medical University", st. Plastunskaya, 94, Krasnodar Territory, Sochi, 354000, Russia

For citation: Lyalyukova E. A., Dolgalev I. V., Chernysheva E. N., Druk I. V., Konovalova G. M., Lyalyukov A. V. Liver damage while Covid-19: problems of pathogenesis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 178–185. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185

Elena A. Lyalyukova, gastroenterologist, professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor; *WoS Research ID: AAB-5416-2021, Scopus Author ID: 5665 7486 600, ORCID: 0000-0003-4878-0838*

✉ *Corresponding author:*

Elena A. Lyalyukova
lyalyukova@rambler.ru

Igor V. Dolgalev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with a course in Clinical Pharmacology; *ORCID: 0000-0003-2658-0181*

Elena N. Chernysheva, doctor — gastroenterologist, head of the cardiology department, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Inna V. Druk, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, Associate Professor

Galina M. Konovalova, Professor of the Department of Physiology and General Pathology, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

Alexander V. Lyalyukov, post-graduate student

Summary

The purpose of the review is to present an analysis of the current literature data on the pathogenesis and therapy of liver damage in Covid-19.

Liver damage in COVID-19 patients can be caused by the direct cytopathogenic effect of SARS-CoV-2, an uncontrolled immune response, sepsis, severe hypoxia, or drug damage. In addition, COVID-19 can exacerbate and decompensate previously formed chronic liver diseases with the development of acute liver failure.

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. In each clinical case, the doctor needs to establish the possible mechanisms of organ damage in order to select the most optimal patient management tactics, which would take into account all aspects of the COVID-19 course and liver damage.

Currently, additional scientific information is required to uncover the features of liver damage during SARS-CoV-2 infection and in the postcovid period.

Patients who have undergone COVID-19 need further monitoring to assess the long-term effects of the disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, liver

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Клинические проявления COVID-19 характеризуются полисиндромностью в связи с вовлечением в патологический процесс одновременно многих систем и органов. Достаточно часто у больных COVID-19, особенно при тяжелом течении, выявляются поражения печени, которые могут осложняться явлениями острой печеночной недостаточности. Пациенты с нарушениями функции печени более длительно пребывают в стационаре и имеют худший прогноз [1].

Цель обзора – представить анализ современных литературных данных о патогенезе и терапии поражений печени при Covid-19.

К настоящему времени известно, что вирус SARS-CoV-2 может поражать клетки желудочно-кишечного тракта, а также печень. У 2–10% пациентов с COVID-19 в образцах крови и кала уже на ранней стадии заболевания выявляется РНК SARS-CoV-2, при этом наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, боль

в животе, тошнота, рвота [2,3,4]. Недавние отчеты показали, что нарушение функции печени обнаруживаются у 14–53% пациентов с COVID-19 [5, 6].

У больных с легкой степенью COVID-19 повреждение печени сопровождается 2–3 кратным повышением уровня трансаминаз и билирубина и часто носит транзиторный характер, восстановление показателей до нормальных значений происходит без какого-либо специального лечения [5].

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 значения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина и другие показатели функции печени могут быть многократно увеличены по сравнению с показателями больных легкой формой этого заболевания

и требуют терапевтических вмешательств, постепенно возвращаясь к норме в процессе лечения [5].

У пациентов с тяжелыми вариантами течения COVID-19 вероятность высокого уровня С-реактивного белка (СРБ) в 5,54 раз, АЛТ в 4,22, АСТ в 4,96, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 4,13 и D-димера в 4,34 раза выше, по сравнению с пациентами с нетяжелым течением [6]. По мере ухудшения течения заболевания прогрессирует полиорганная, в том числе печёночная недостаточность [7].

Обсуждается несколько механизмов повреждения печени при COVID-19.

Повреждение печени может быть связано с прямым цитопатическим эффектом вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тяжелой гипоксией, тромбозом, тромбозом, лекарственным поражением органа.

Прямое повреждающее действие SARS-CoV на клетки печени Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2)

Данные аутопсии выявили умеренный микровезикулярный стеатоз и воспалительные инфильтраты в паренхиме печени и воротном тракте [8]. Исследование периферической крови показало значительно уменьшенные, но гиперреактивные клетки CD4 и CD8 в провоспалительном состоянии, с увеличением CCR6 + Th17 CD4 T-клеток и цитотоксическими грануляциями в клетках CD8 [8].

Биопсия печени пациентов с SARS демонстрирует значительное увеличение митотических клеток, эозинофилов и баллонных клеток печени [9]. Доказано, что этот вирус вырабатывает специфический белок 7a, приводящий к апоптозу клеток через каспазозависимый путь в различных органах (включая легкие, почки и печень). Это дополнительно подтверждает возможность SARS-CoV напрямую вызывать повреждение печени. Индекс пролиферации Ki указывает на высокую репликативную активность гепатоцитов и связан с остановкой клеточного цикла после заражения SARS-CoV [10].

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в ткани, вероятно, осуществляется через функциональные

клеточные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, структурный белок которого кодируется геном ACE2. Ген ACE2 экспрессируется во многих органах и тканях. Самый высокий уровень экспрессии мембранного белка ACE2 выявлен в альвеолах, тонкой кишке, тестикулах, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани, а также толстой кишке, печени. Распределение ACE2 в печени своеобразно – наиболее выражено в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов, в меньшей мере в синусоидальных пространствах [11]. Примечателен факт, что уровень экспрессии ACE2 очень низок в гепатоцитах, составляя 2,6% от общего числа клеток, но высокоспецифичен к клеткам желчных протоков (59,7%), что близко к уровню экспрессии в основных клетках-мишенях (альвеолярные клетки типа II) [11]. Таким образом, повреждение печени в определенной степени вызвано прямым повреждением клеток желчных протоков, что обусловлено высокоспецифичностью SARS-CoV-2 к клеткам данного типа.

«Цитокиновый шторм»

Одним из путей повреждения печени может быть «цитокиновый шторм», в виде избыточного иммунного ответа, вызванного вирусом [12,13]. «Цитокиновый шторм» – причина тяжелого иммунопосредованного повреждения и полиорганной недостаточности. Сопутствующий гематологическим изменениям макроскопические изменения в виде некроза лимфатических узлов и повреждения селезенки свидетельствуют о тяжелом иммунном повреждении систем органов, включая печень.

У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается аномальное повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: высокие уровни интерлейкина (ИЛ) –1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17. У пациентов с COVID-19 часто наблюдались лимфоцитопения и высокие показатели С-реактивного белка, которые коррелировали между собой вне зависимости от степени повреждения печени [12, 13].

Чрезмерная активация иммунной системы вызывает повреждение микрососудистого русла, активируя механизмы свертывания крови и подавляя фибринолиз [14, 15]. Повышение уровня D-димера и фибриногена при COVID-19 отмечается даже в легких случаях заболевания. Прогрессирование тяжести COVID-19 связано с нарастанием явлений коагулопатии. Механизм данного синдрома полностью не раскрыт, однако есть несколько теорий, объясняющих патогенез этого явления при инфицировании SARS-CoV-2. ИЛ-6, среди других интерлейкинов, играет важную роль в сети медиаторов воспаления и может вызывать нарушения свертывания крови различными путями. Один из них – стимуляция синтеза в печени тромбозина и фибриногена, повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, тканевых факторов моноцитов и активация внешней системы свертывания крови. Образующийся тромбин, в свою очередь,

является активатором синтеза эндотелием сосудов провоспалительных цитокинов [16].

Развитие тромбоцитопении полигенно и основывается на нескольких возможных механизмах: первый – через прямое повреждение, активацию комплемента, второй – через косвенное повреждение гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Кроме того, воспаление и гипоксия, возникающие при пневмонии, являются причинами агрегации тромбоцитов и тромбоза с повышенным потреблением тромбоцитов. Все эти факторы способствуют запуску состояния гиперкоагуляции с генерализованным нарушением микроциркуляции, способствуя развитию полиорганной недостаточности [17, 18, 19].

Тяжелая гипоксия может привести к развитию выраженного гепатоцитолита, проявляющегося быстро нарастающим повышением АСТ (до 5000–7000 МЕ/мл) и в меньшей мере АЛТ при отсутствии признаков печеночной недостаточности. В основе этих патологических изменений лежат ишемические повреждения печени, связанные с метаболическим ацидозом, перегрузкой

Лекарственное повреждение печени

Многие препараты, применяемые для лечения COVID-19 – макролиды, хинолоны, противовирусные средства, нестероидные противовоспалительные, стероиды и другие, обладают гепатоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени [22]. Степень повреждения печени у пациентов с COVID-19 была связана с различными вариантами интенсивности нарастания концентраций трансаминаз в крови, у пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 трансаминазы были значительно повышены, но скорость нарастания АЛТ и АСТ оказалась намного ниже, чем у тяжелых больных [22]. Причиной этого может быть то, что пациенты с тяжелыми формами COVID-19 нуждаются в длительных и более высоких дозах лекарственных препаратов.

Национальные руководства по диагностике и лечению SARS-CoV-2, опубликованные в различных странах, содержат указания, что длительное лечение или использование большого количества препаратов может вызвать неблагоприятные реакции на функцию печени и повреждение печени из-за лекарственной гепатотоксичности [23].

В России для лечения новой коронавирусной инфекции зарегистрировано несколько препаратов, обладающих прямой противовирусной активностью, в частности, генерические аналоги фавипиравира [24].

В клиническом исследовании фавипиравира (регистрационный номер ЛП – 006288),

COVID-19 и коморбидность

Наличие коморбидной патологии определяет течение и прогноз COVID-19. Выбор лекарственной терапии при COVID-19, особенно, при наличии проявлений печеночной недостаточности, может быть ограничен. Базисная терапия, которую получают пациенты в связи с фоновым заболеванием печени, может влиять на течение и исходы COVID-19.

кальцием и нарушением проницаемости мембран митохондрий. Вызванная гипоксией активация клеток Купфера способствует образованию активных форм кислорода. Эти процессы усиливают воспалительные и иммунные реакции, которые вовлекают множество клеток и сигнальных молекул и ведут к некрозу гепатоцитов [20]. В настоящее время в литературе активно обсуждается ещё одна гипотеза, возможно объясняющая ишемический генез повреждения органов. Исследователи из Китая, изучая механизмы снижения гемоглобина у больных COVID-19, пришли к заключению, что вирус SARS-CoV-2 не взаимодействует непосредственно с эритроцитами. За это отвечают структурные белки вируса (Open reading frames) ORF1ab, ORF10 и ORF3a, которые могут координировать атаку вируса на гем 1-бета цепи гемоглобина и вытеснять из него железо с формированием порфирина. В крови уменьшается количество гемоглобина способного переносить кислород и углекислый газ, что приводит к тяжелой гипоксемии и может стать причиной воспалительного и ишемического повреждения органов [21].

повышение активности АЛТ наблюдалось у 17,3% (18/104) пациентов, АСТ – у 12,5% (13/104) пациентов, креатинфосфокиназы – у 0,9% (1/104) пациентов. При приеме пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличения C_{max} и AUC составили 1,5 и 1,8 раз, соответственно, по сравнению здоровыми добровольцами. Данные увеличения для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) составили 2,1 и 6,3 раза соответственно. Противопоказаниями для назначения препарата является наличие печеночной недостаточности тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) [24].

Сообщается, что применение препарата гидроксихлорохина в качестве противовирусного средства, так же может сопровождаться нарушениями печёночных функций, в связи с чем рекомендуется с осторожностью применять гидроксихлорохин пациентам с печеночной недостаточностью, гепатитом и не допускать его приём одновременно с другими препаратами, неблагоприятно влияющими на функцию печени [25].

Все лекарственные средства, рекомендованные для лечения новой коронавирусной инфекции должны отпускаться по рецепту врача, а во время лечения следует усиливать мониторинг функционального состояния печени у пациентов с тяжелыми фоновыми патологиями этого органа.

Исследования показали, что большое число пациентов с COVID-19 имеют то или иное сопутствующее или фоновое заболевание [26].

Факторами высокого риска летальных исходов и тяжелого течения инфекции COVID-19 являются: старшая возрастная группа (пожилой возраст и старше), артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания,

цереброваскулярные заболевания, обструктивные заболевания легких, терминальные стадии ХБП, требующие проведения диализа, хронические

заболевания печени, морбидное ожирение, пребывание в домах престарелых и учреждениях долгосрочного ухода [27].

SARS-CoV-2 и жировая болезнь печени

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) при наличии метаболических коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19. Жировая болезнь печени, вероятно, рассматривается как часть метаболического синдрома в этой группе пациентов, что может усложнить проблему. Результаты клинических исследований показали, что пациенты с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19, как правило, старше и имеют такие заболевания как диабет и ожирение, которые часто сопровождаются неалкогольным стеатозом/стеатогепатитом, что делает их печень более уязвимой при инфицировании SARS-CoV-2.

Общеизвестно, что сахарный диабет, ожирение и пожилой возраст ассоциированы с НАЖБП и прогрессирующим фиброзом [28, 29]. По данным анализа серии случаев инфекции COVID-19 в 12 больниц Нью-Йорка самыми часто встречающимися заболеваниями помимо артериальной гипертензии (56,6%) были ожирение (41,7%) и сахарный диабет (33,8%) [30]. Имеющиеся данные не подтверждают предположение о том, что люди с СД подвергаются повышенному риску развития COVID-19. Однако было установлено, что сахарный диабет является независимым предиктором поступления в отделение интенсивной терапии или инвазивной вентиляции легких или смерти в COVID-19 (отношение рисков 1,59, 95% Ди: 1,03–2,45) [31, 32].

Морбидное ожирение так же значительно повышает риск необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов с инфекций

COVID-19 – в 2 раза (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,3–3,2; $p < 0,02$) в сравнении с пациентами с меньшим ИМТ [33].

Наличие в анамнезе НАЖБ/НАСГ ассоциировано с повышением риска госпитализации в связи с инфекцией COVID-19 (OR 2,01; 95% ДИ 1,55–2,96; $p < 0,01$) и может объяснять соответствующий риск, отмеченный для ожирения. Каждый дополнительный год наличия НАЖБП/НАСГ ассоциирован со значительным повышением риска госпитализаций по поводу COVID-19 (OR 1,86; 95% ДИ 1,43–2,42; $p < 0,01$) [34].

Частая ассоциация НАЖБП с сопутствующими заболеваниями может играть определенную роль и в исходе инфекции COVID-19. Распространенность НАЖБП и НАСГ в когорте пациентов с СД 2 типа составляет более 60% [35]. По некоторым данным при эластометрии у 50% пациентов с диабетом выявляется НАСГ и в 57% – фиброз 3–4 стадии [36]. Текущие данные свидетельствуют о том, что на исход инфекции COVID-19 может влиять прогрессирующий фиброз печени при НАЖБП [37]. Наличие диабета, по-видимому, ускоряет течение НАЖБП и является независимым предиктором прогрессирующего фиброза [38].

По данным ретроспективного анализа НАЖБП встречается в 37,6% случаев среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и связана с прогрессированием инфекции (OR 6,4; 95% ДИ 1,5–31,2). Кроме того, пациенты с НАЖБП в сравнении с пациентами без НАЖБП имеют более высокую вероятность нарушения функции печени в течение госпитализации (70% против 11,1%; $p < 0,0001$) и большее время вирусной нагрузки ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,4 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) [39].

SARS-CoV-2 и вирусные гепатиты

У пациентов с SARS-CoV и вирусом гепатита В (HBV), вероятность развития тяжелого гепатита выше, что может быть связано с усилением репликации вируса во время инфекции SARS-CoV [40].

Сообщалось, что пациентам с хроническим гепатитом В с инфекцией SARS-CoV может потребоваться больше времени для элиминации вируса из организма. Этот механизм может быть

связан с дисфункцией Т-лимфоцитов у пациентов с хронической HBV инфекцией HBV [41]. При этом, Chen *et al.* на основе компьютерного моделирования высказали предположение, что ингибиторы NS5A гепатита С могут быть эффективными в борьбе с SARS-CoV-2. Ледипасвир и велпатасвир легко ингибировали протеазы SARS-CoV в этой модели. Однако данное положение требуются дополнительных доказательств [42].

SARS-CoV-2 и иммуносупрессивная терапия

Некоторые иммунодепрессанты обладают противовирусной активностью в силу своего механизма действия. Исследования выявили взаимодействие между неструктурными белками SARS-CoV и циклофилинами, что приводит к модуляции иммунных ответов Т-клеток. Исследования *in vitro* показали, что циклоспорин подавляет SARS-CoV в более высоких дозах. Однако его клиническое применение было ограничено выраженным иммунодепрессивным действием [43]. Точно так же микофеноловая кислота проявила мощные противовирусные свойства против SARS-CoV *in vitro* [44]. Интересно, что ингибиторы mTOR (эверолимус)

показали эффективность против инфекций SARS-CoV и MERS-CoV, блокируя раннее проникновение вируса и последствия после заражения [45, 46].

Исследования *in vitro* показали, что противовирусные свойства этих препаратов могут обеспечить некоторую защиту от COVID-19 у пациентов, получающих терапию после трансплантации печени, в частности, для уменьшения тяжести заболевания.

Исследования SARS-CoV и MERS-CoV продемонстрировали, что пациенты после трансплантации печени, находящиеся на иммуносупрессии, не подвергались более высокому риску смерти. Аналогичных данных по SARS-CoV-2 очень мало [47].

Гепатопротекторы и их эффективность при тяжелых гепатотоксических реакциях

Стандартный подход к лечению заболеваний печени - назначение препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами. Клинический опыт, накопленный при лечении больных с COVID-19 и поражением печени демонстрирует эффективность назначения данного класса препаратов [20, 48].

Об эффективности фосфатидилхолина, бициклола сообщалось в первых публикациях китайских исследователей. Подчеркивалось, что пациенты должны принимать не более двух препаратов для лечения печени, чтобы избежать усугубления нагрузки на печень и взаимодействия между лекарственными средствами [20, 49]. Имеются данные [16, 49], что производные глицирризиновой кислоты могут обладать противовирусной активностью против SARS-CoV-2.

Кортикостероиды (метилпреднизолон) использовались у пациентов с COVID-19 для купирования воспаления. Дексаметазон снижает смертность

[49]. Однако их использование может привести к реактивации хронического гепатита В и HBsAg-положительные пациенты должны получать противовирусную терапию, в связи с чем рекомендуется проверять статус ядерных антител к гепатиту В и, в случае положительного результата, лечить пациентов противовирусными препаратами на время стероидной терапии.

Исследователи согласны во мнении, что у пациентов с COVID-19 и повреждением печени основное лечение должно быть направлено на лечение COVID-19 с использованием противовирусных препаратов, кислородной терапии и симптоматической поддержки. Для предотвращения острой печеночной недостаточности необходимо внимательно следить за показателями функции печени. Больным с уже развившейся острой печеночной недостаточностью следует проводить активную терапию с учётом особенностей генеза этого патологического состояния.

Заключение

Повреждения печени у больных COVID-19 могут быть вызваны прямым цитопатогенным эффектом SARS-CoV-2, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тяжёлой гипоксией или лекарственным поражением. Кроме того, COVID-19 может вызвать обострение и декомпенсацию имеющихся у пациента существовавших хронических заболеваний печени с развитием острой печеночной недостаточности.

Врачам следует тщательно оценивать исходное состояние печени, а после назначения терапии усилить мониторинг её функционального состояния, особенно, у пациентов с тяжёлым течением

COVID-19. В каждом клиническом случае врачу необходимо установить возможные механизмы повреждения органа с целью выбора наиболее оптимальной тактики ведения пациента, в которой учитывались бы все аспекты особенностей течения COVID-19 и поражения печени.

В настоящее время требуются дополнительные научные сведения, раскрывающие особенности поражений печени во время инфекции SARS-CoV-2 и постковидный период.

С целью оценки отдалённых последствий COVID-19 все пациенты, перенесшие это заболевание, нуждаются в дальнейшем наблюдении.

Литература | References

1. Chau T.N, Lee K.C, Yao H, Tsang T.Y, Chow T.C, Yeung Y. C., Choi K.W, Tso Y.K, Lau T, Lai S.T, Lai C. L. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004 Feb; 39(2):302–10.
2. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr; 5(4):335–337
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Ou J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 2020; 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30211–7.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–574.
5. Zhang C, Shi L, Wang F.S Liver injury in COVID-19: management and challenges.
6. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5):428–430.
7. Zahedi, M., et al., Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*, 2020: 2020.05.20.20108357. Doi: 10.1101/2020.05.20.20108357
8. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–1069.
9. Xu Z., Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, pp. 420–22. Doi: 10.1016/S2213–2600(20)30076-X
10. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368: 1091.
11. Tan YJ, Fielding BC, Goh PY, Shen S, Tan TH, Lim SG, Hong W. Overexpression of 7a, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *J Virol*. 2004 Dec; 78(24):14043–7.
12. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L., Lely A. T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus.

- A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637.
13. Zhang W., Du R. H., Li B., Zheng X. S., Yang X. L., Hu B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–389.
 14. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833.e3.
 15. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [actualizado 3 Jul 2020] [citado 12 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
 16. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420:885–891. Doi: 10.1038/nature01326
 17. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8:959–970. Doi: 10.2217/imt-2016-0020.
 18. Yin S., Huang M., Li D. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis [Internet].* 2020 doi: 10.1007/s11239-020-02105-8
 19. Mei H., Hu Y. Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19. *Chin J Hematol.* 2020;41:185–191. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002
 20. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.-L., Li J. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
 21. Li J., Li R. J., Lv G. Y., Liu H. Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, no. 11, pp. 2036–2047.
 22. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2012270. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
 23. COVID-19 and the liver D. Jothimani, R. Venugopal, M. F. Abedin, I. Kaliamoorthy, M. Rela. *J Hepatol.* 2020 Jun 15. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006 [Epub ahead of print] PMID: PMC7295524 PMID: 3255366
 24. Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, Version 9. approved. Ministry of Health of Russia 10/26/2020. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062
Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 9. утв. Минздравом России 26.10.2020
 25. Instructions for medical use of the drug favipiravir. Vidal handbook. Moscow. 2020.
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата фавипиравир <http://www.vidal.ru/drugs/avifavir>, Описание препарата в справочнике Видаль.
 26. Instructions for the medical use of the drug hydroxychloroquine. Hydroxychloroquine. Vidal handbook. Moscow. 2020.
 27. Boettler T., Newsome P. N., Mondelli M. U., Matitic M., Cordeo E., Cornberg M. 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
 28. Jeong, In-Kyung et al. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2020; 166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108303
 29. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8
 30. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019 Mar;70(3):531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414863
 31. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
 32. Fadini G. P., Morieri M. L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest [Internet]* 2020 <http://link.springer.com/10.1007/s40618-020-01236-2>;
 33. Guan W., Liang W., Zhao Y., Liang H., Chen Z., Li Y. Comorbidity and its impact on 1590 patients with covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020:2000547
 34. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2012270. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
 35. Bramante C, Tignanelli CJ, Dutta N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for Covid-19. Preprint. *medRxiv.* 2020;2020.09.01.20185850. Published 2020 Sep 2. doi:10.1101/2020.09.01.20185850
 36. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019 Mar;70(3):531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414863
 37. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* 2016;65:1359–68. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309265
 38. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):13338. doi:10.1111/eci.13338
 39. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T. Et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 11–20. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.109
 40. 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):451–453. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.044
 41. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:428–430.

42. Kumar R, Semaine W, Johar M, Tyrrell DL, Agrawal B. Effect of various pyrimidines possessing the 1-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl] moiety, able to mimic natural 2'-deoxyribose, on wild-type and mutant hepatitis B virus replication. *J Med Chem.* 2006;49:3693–3700.
43. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361:1767–1772.
44. Chen Y. W., Yiu C. B., Wong K. Y. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Res.* 2020;9:129.
45. Chan J. F., Chan K. H., Kao R. Y., To K. K., Zheng B. J., Li C. P. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.* 2013;67(6):606–616.
46. Kindrachuk J., Ork B., Hart B. J., Mazur S., Holbrook M. R., Frieman M. B. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2015;59(2):1088–1099.
47. Zumla A., Chan J. F., Azhar E. I., Hui D. S., Yuen K. Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327–347.
48. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020;26(6):832–834.
49. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, Chen L, Yang G, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020 May; 212(9):416–420.
50. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069.