

COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии

А. В. Лялюков, Г. М. Коновалова, Е. А. Лялюкова, Е. Н. Чернышева, И. В. Долгалёв, И. В. Друк

Резюме. Цель обзора – представить анализ литературных данных об этиопатогенезе и терапии заболеваний печени при COVID-19. У пациентов с COVID-19 часто встречается повреждение печени, которое может быть вызвано прямым цитопатическим эффектом вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом или лекарственным поражением органа. Учитывая наличие рецепторов ACE2 в печени, она является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. Более того, COVID-19 может вызвать обострение основного хронического заболевания печени, что приведет к ее декомпенсации, острой печеночной недостаточности, ассоциирующихся с более высокой смертностью. Врачам следует тщательно оценивать исходное состояние печени, обращать внимание на изменения в течении фонового заболевания печени, во время лечения следует усилить мониторинг и оценку функции печени у пациентов с тяжелым течением заболевания. Врач должен установить причины поражения печени в сочетании с патофизиологическими изменениями, вызванными COVID-19 и на основе активного лечения основного заболевания, назначить лечение для защиты печени, чтобы уменьшить степень ее повреждения. В настоящее время требуются дополнительные данные, чтобы выяснить характер и степень поражения печени, определить подходы к терапии у пациентов с COVID-19.

Коронавирусное заболевание (COVID-19) – новое инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом (SARS-CoV-2), особенностью которого является быстрое распространение, часто тяжелое течение и высокий уровень летальности [1, 2]. Заболевание охватило все регионы мира и имеет выраженные негативные социальные и экономические последствия [1, 2]. Клинические проявления заболевания характеризуются полисиндромностью с развитием полиорганной недостаточности [2]. Достаточно часто у больных COVID-19, особенно при тяжелом течении, выявляется поражение печени, которое может осложниться явлениями острой печеночной недостаточности [3]. Такие пациенты более длительно пребывают в стационаре и имеют худший прогноз относительно жизни [3].

В настоящее время как на национальном, так и на международном уровне начата работа над созданием рекомендаций по классификации, диагностике и лечению повреждений печени у больных COVID-19 [4-6]. На сегодняшний день недостаточно данных о механизмах и клинических вариантах поражения печени у пациентов с COVID-19, тогда как ее функциональное состояние во многом определяет выбор и возможность продолжения терапии COVID-19. Более глубокие знания в этой области позволят разработать таргетные методы и целостные модели лечения, а также помочь предотвратить неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19.

Целью представленного обзора было обобщение литературных данных о частоте, патогенезе, клиническом течении и терапевтических стратегиях повреждений печени у пациентов с COVID-19.

По данным литературы, у 14-53% пациентов с COVID-19 регистрируются изменения показателей состояния и функции печени [7, 8]. На догоспитальном этапе большая часть (около 90%) пациентов имеет отклонения печеночных тестов, не превышающие двух верхних границ нормы (ВГН).

В исследовании, представленном A. Olry с соавт., около 90% пациентов с COVID-19 при поступлении имели повышение АЛТ в пределах 1-2 × ВГН и менее чем у 4% повышение АЛТ превышало 2 × ВГН [9].

Увеличение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) при поступлении в пределах 1-2 × ВГН регистрировалось в 12,71% случаев, в диапазоне 2-3 × ВГН – у 1,2%, более 3 × ВГН – у 2,4% поступивших на госпитализацию [9].

При этом повышение АСТ и общего билирубина более 3 × ВГН было умеренным (около 6% и 3% соответственно), не выявлено значимого увеличения показателя щелочной фосфатазы (ЩФ).

У 20,75% больных изменения печеночных тестов укладывались в критерии гепатоцеллюлярного поражения (активность АСТ/АЛТ была выше, чем активность ЩФ/ГГТП), у 29,25% – в критерии холестатического поражения (активность ЩФ/ГГТП была выше, чем активность АСТ/АЛТ), у 43,4% больных определялись критерии смешанного поражения печени [9].

По мере нарастания тяжести поражения печени увеличивается риск тяжелого течения: у пациентов с гепатоцеллюлярным (OR 2,73; CI 1,19-6,30; p = 0,02) и со смешанным типом поражения (OR 4,44; CI 1,93-10,23; p < 0,001).

Пациенты с COVID-19, у которых наблюдались отклонения печеночных тестов, особенно по гепатоцеллюлярному

или смешанному типу, имели значительно более высокий риск развития тяжелой пневмонии по сравнению с теми, у кого печеночные пробы были без изменений [9].

Во время госпитализации процент больных с повреждением печени и его тяжесть существенно увеличивались [10].

Изменения печеночных тестов регистрировались в 76,3% случаев. Процент больных с АЛТ и ГГТП более 3 × ВГН увеличивался с 4% до 24% [10].

Отклонение АЛТ более чем 3 × ВГН наблюдалось у 10,38%, АСТ – у 5,66%, общего билирубина – у 2,83%, ГГТП – у 11,64% пациентов [10].

Прогрессирование до тяжелых случаев с развитием печеночной недостаточности отмечалось чаще при смешанном типе поражения печени (гепатоцеллюлярный + холестатический). Наличие гепатоцеллюлярного или смешанного типа повреждения печени увеличивало вероятность развития тяжелого течения заболевания (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,15-8,84 и 11,22; 95% ДИ 4,42-28,45 соответственно). Большинство осложнений, включая печеночную недостаточность, были связаны с тяжелыми вторичными инфекциями в отделении интенсивной терапии.

Механизмы поражения печени при COVID-19

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

Многофакторный анализ показал, что пациенты с отклонениями в результатах анализа функции печени преимущественно были мужчинами старших возрастных групп с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Большинство из них в анамнезе имели фоновое заболевание печени, включая неалкогольную жировую болезнь (НАЖБП), алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит или другую коморбидную патологию.

Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на клетки печени

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [11-13].

АПФ2 экспрессируется во многих органах и тканях. Самый высокий уровень экспрессии рецептора выявлен в альвеолах, тонкой кишке, тестикулах, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани, а также толстой кишке, печени. Распределение АПФ2 в печени своеобразно – наиболее выражено в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов, в меньшей мере в синусоидальных пространствах [11-13]. Примечателен факт, что уровень экспрессии АПФ2 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) [11-13].

Данные аутопсии подтверждают наличие умеренного микровезикулярного стеатоза и воспалительных инфильтратов в паренхиме печени и воротном тракте [14]. Исследование периферической крови демонстрирует значительно уменьшенные, но гиперреактивные клетки CD4 и CD8 в провоспалительном состоянии, с увеличением CCR6+ Th17 CD4 T-клеток и цитотоксическими грануляциями в клетках CD8, что может способствовать гепатоцеллюлярной дисфункции [14].

Предполагается также, что SARS-CoV-2 способен индуцировать апоптоз клеток печени [9], преимущественно за счет выработки специфического белка 7a, который индуцирует клеточный апоптоз через каспазозависимый путь в различных органах (включая легкие, почки и печень), что дополнительно подтверждает возможность SARS-CoV-2 напрямую вызывать повреждение печени. Индекс пролиферации Ki указывает на высокую репликативную активность гепатоцитов и связан с остановкой клеточного цикла после заражения SARS-CoV-2 [14].

Синдром системной воспалительной реакции — «цитокиновый шторм»

Имеются данные, что дисфункция печени может быть результатом не только прямого цитопатического воздействия вируса, а следствием иммунного воспаления, так как, несмотря на экспрессию рецептора АПФ2 в холангиоцитах, у большего числа пациентов регистрируются повышенные трансаминазы [14].

Одним из путей повреждения печени может быть «цитокиновый шторм» в виде избыточного иммунного ответа, вызванного вирусом [14]. «Цитокиновый шторм» – причина тяжелого иммуноопосредованного повреждения и полиорганной недостаточности.

У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается аномальное повышение провоспалительных цитокинов.

Коагулопатии

Чрезмерная активация иммунной системы вызывает повреждение микрососудистого русла, активируя механизмы свертывания крови и подавляя фибринолиз [15]. Возникающая коагулопатия приводит к генерализованным нарушениям микроциркуляции, способствуя развитию полиорганной недостаточности [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 [15].

Один из них – стимуляция синтеза в печени тромбопоэтина 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 имеет в основе несколько механизмов: 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 генерализованными нарушениями микроциркуляции и перспективой развития полиорганной недостаточности [17].

Ишемическое повреждение печени

У больных COVID-19 тяжелого течения на фоне дыхательной недостаточности и тяжелой гипоксии в некоторых случаях развивается выраженный гепатоцитоллиз, проявляющийся 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 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 [18].

В настоящее время в литературе активно обсуждается еще одна гипотеза, возможно, объясняющая ишемический генез повреждения органов. Исследователи из Китая, изучая механизмы снижения уровня гемоглобина у больных COVID-19, пришли к заключению, что вирус *SARS-CoV-2* не взаимодействует непосредственно с эритроцитами. За это отвечают неструктурные белки вируса ORF1ab, ORF10 и ORF3a, которые не являются частью вирусной оболочки, но 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 причинной воспалительного и ишемического повреждения органов [19].

COVID-19 и коморбидность

Доказано, что факторами высокого риска летальных исходов и тяжелого течения инфекции COVID-19 являются: старшая возрастная группа (пожилой, старческий возраст), артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, обструктивные заболевания легких, терминальные стадии хронической болезни почек, требующие проведения диализа, хронические заболевания печени, морбидное ожирение, пребывание в домах престарелых и учреждениях долгосрочного ухода [20].

SARS-CoV-2 и жировая болезнь печени

В настоящий момент в группу риска наиболее уязвимых гепатологических больных для COVID-19, с риском негативного прогноза течения заболевания, относятся:

- 1) пациенты с циррозом печени (особенно декомпенсированным);
- 2) пациенты после трансплантации печени;
- 3) пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени, получающие иммуносупрессивную терапию;
- 4) пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой;
- 5) пациенты с декомпенсированными (прогрессирующее течение) диффузными заболеваниями печени;
- 6) пациенты с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

СД является независимым предиктором поступления в отделение интенсивной терапии или инвазивной вентиляции легких или смерти во время COVID-19 (отношение рисков 1,59; 95% ДИ 1,03-2,45) [20].

Морбидное ожирение также значительно повышает риск необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19, а именно – в 2 раза (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,3-3,2; $p < 0,02$) в сравнении с

пациентами с меньшим ИМТ [21].

Наличие в анамнезе НАЖБ/НАСГ ассоциировано с повышением вероятности 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; $p < 0,01$) [22].

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% [23]. По некоторым данным при эластометрии у 50% пациентов с диабетом выявляется НАСГ и в 57% – фиброз 3-4 стадии [24]. Текущие данные свидетельствуют о том, что на исход инфекции COVID-19 может влиять прогрессирующий фиброз печени при НАЖБП [25]. Наличие диабета, по-видимому, ускоряет течение НАЖБП и является независимым предиктором прогрессирующего фиброза [26].

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; $p < 0,0001$) [27].

Лекарственное повреждение печени

Многие препараты, применяемые для лечения COVID-19, – макролиды, хинолоны, противовирусные средства, стероиды и другие, обладают гепатотоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени. 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 [28]. Ведь пациенты с тяжелыми формами COVID-19 нуждаются в длительных и более высоких дозах противовирусных препаратов.

Национальные руководства и методические рекомендации по диагностике и лечению *SARS-CoV-2*, опубликованные в различных странах, содержат указания на то, что длительное лечение или использование большого количества препаратов может вызвать неблагоприятное влияние на функцию печени и ее повреждение из-за лекарственной гепатотоксичности [4-6, 29].

Поскольку разработка новых агентов специально для *SARS-CoV-2* может занять годы, эффективный подход состоит в том, чтобы проверить, эффективны ли существующие противовирусные препараты для лечения инфекции *SARS-CoV-2*.

Представим опубликованные данные о гепатотоксичности некоторых препаратов, применяемых для лечения больных COVID-19.

Гидроксихлорохин – возможная, но редкая причина идио-синкразического лекарственного поражения печени [30].

Азитромицин может вызывать идиосинкразическое острое повреждение печени. Клиническая картина – холестатический гепатит, возникающий в течение 1-3 недель после начала лечения. Азитромицин также ассоциировался с гепатоцеллюлярным повреждением с коротким латентным периодом (несколько дней) [31].

Было показано, что все формы бета-интерферона вызывают повреждение печени, хотя большинство случаев протекает бессимптомно и в легкой форме. В большинстве случаев проявления такого повреждения носят временный характер с умеренным повышением уровня аминотрансферазы в сыворотке крови [32].

Лопинавир и ритонавир ранее применялись для лечения пациентов с ОРВИ. Однако использование указанных препаратов у пациентов с COVID-19 было связано с 4-кратным увеличением риска повреждения печени.

Коэффициент использования лопинавира/ритонавира у больных с недавно развившимся повреждением печени был значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени без применения указанных препаратов [33].

Применение лопинавира связано с умеренным или тяжелым повышением уровня аминотрансферазы в сыворотке ($> 5 \times \text{ULN}$) на 3-10%. Характер повышения уровня ферментов в сыворотке варьирует от гепатоцеллюлярного до холестатического или смешанного [33].

Ритонавир, используемый в низких «бустерных» дозах, по-видимому, не увеличивает частоту или тяжесть повышения уровня ферментов сыворотки, а то повышение, которое возникает, обычно протекает бессимптомно и проходит самостоятельно, разрешаясь даже при продолжении приема ритонавира. Однако благодаря своим свойствам ферментативного ингибитора ритонавир может повышать плазматический уровень совместно вводимых

лекарств, что в свою очередь увеличивает риск их гепатотоксичности [34].

В настоящее время у нас очень мало данных о потенциальной гепатотоксичности ремдесивира [35].

Барицитиниб в настоящее время проходит клинические испытания в качестве ингибитора янускиназы (JAK) 1 и 2 для лечения ревматоидного полиартрита. Его использование было связано с легким и временным повышением уровня трансаминаз. В крупных клинических испытаниях значения трансаминаз $> 5 \times$ ВГН наблюдались у $< 1\%$ пациентов, принимавших барицитиниб [36].

Иматиниб, одобренный в настоящее время для лечения нескольких видов рака крови, был связан с обычным повышением уровней сывороточных аминотрансфераз, но уровни АЛТ $> 5 \times$ ВГН встречаются только у 2-4% пациентов, получавших лечение в течение 6 месяцев или более [37]. Кроме того, может наблюдаться небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке крови. Эти нарушения обычно легкие, бессимптомные и проходят, несмотря на продолжающуюся терапию. Тем не менее иматиниб был связан с редкими случаями клинически очевидного острого повреждения печени с желтухой [37].

Дарунавир ассоциировался с умеренным и тяжелым повышением сывороточных уровней аминотрансфераз ($> 5 \times$ ВГН) у 3-10% пациентов в целом [38].

Фавипиравир одобрен для лечения гриппа в Японии, а умифеновир одобрен для лечения гриппа в нескольких странах. Данные о воздействии на печень ограничены.

В России для лечения новой коронавирусной инфекции зарегистрировано несколько препаратов, обладающих прямой противовирусной активностью, в частности, генерические аналоги фавипиравира [29].

В клиническом исследовании фавипиравира (регистрационный номер ЛП – 006288), 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 S_{max} и AUC составили 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению со 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) [39]. Сообщается, что применение препарата гидроксихлорохина в качестве противовирусного средства также может сопровождаться нарушениями печеночных функций, в связи с чем рекомендуется с осторожностью применять гидроксихлорохин пациентам с печеночной недостаточностью, гепатитом и не допускать его прием одновременно с другими препаратами, неблагоприятно влияющими на функцию печени [40].

Применение Ацетаминофена (парацетамола) по поводу лихорадки и болей, связанных с инфекцией COVID-19, может быть причиной повреждения печени [38].

Учитывая специфичность SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ, данные о безопасности применения антигипертензивных препаратов, относящихся к классу ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, весьма актуальны [41]. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, не было обнаружено шансов на тяжелое заболевание по сравнению с пациентами, принимавшими другие гипотензивные препараты со скорректированным OR, равным 0,70 (95% ДИ 0,20-2,36; $p = 0,56$) [41].

Тактика ведения пациентов с COVID-19 и повреждением печени

Диагностические вмешательства

При обследовании пациента с инфекцией COVID-19 необходимо активно выявлять клинические симптомы, характерные для ее поражения. Наличие манифестных клинических симптомов (желтуха, энцефалопатия и кровотечения, вызванные коагулопатией и асцитом); а также менее специфических (устоимчивость, слабость, анорексия, тошнота, рвота, лихорадка, озноб, боль в животе, кожный зуд, кожная сыпь) признаков влияет на вероятность худшего клинического исхода.

При диагностике COVID-19 и во время лечения специалистам следует усиливать мониторинг функционального состояния печени, особенно у пациентов с тяжелыми фоновыми патологиями этого органа.

Согласно принятым международным критериям, основанным на определении ВГН, активности АЛТ, ЩФ и концентрации общего билирубина в сыворотке крови, острое лекарственное поражение печени определяется как [42, 43]:

повышение АЛТ $\geq 5 \times$ ВГН,
или
повышение ЩФ ≥ 2 ВГН (при отсутствии известной костной патологии),
или

сочетание повышения АЛТ ≥ 3 ВГН с одновременным повышением концентрации общего билирубина, превышающей $2 \times$ ВГН.

Для оценки степени тяжести поражения печени недостаточно только выявления повышения ферментов печеночного теста, необходимо принимать во внимание результаты исследований свертываемости крови (МНО, фактор V и протромбиновое время). Со степенью тяжести течения COVID-19 и полиорганной недостаточностью коррелируют показатели С-реактивного белка и D-димера, которые у больных с тяжелым течением выше в 5,54 и 4,34 раза соответственно по сравнению с больными с нетяжелым течением [6].

Пациентам с повышенным риском неблагоприятного течения заболевания печени (увеличенный уровень альфа-фетопротеина, прогрессирующее течение цирроза, хронический вирусный гепатит В высокой степени активности, НАСГ, диабет и т. д.) УЗИ органа может быть выполнено после оценки реальной угрозы прогрессирования. В остальных случаях УЗИ должно быть отложено до выздоровления.

Биопсия печени должна быть отложена у большинства пациентов, так как лечение COVID-19 значительно важнее, чем диагностика сопутствующего заболевания печени; связанное с COVID-19 системное воспаление затрудняет оценку гистологических характеристик, специфичных для этиологии заболевания печени; биопсия печени может создавать риск передачи вируса (хотя до настоящего времени вирус не был обнаружен в ткани печени, экспрессия его рецептора на холангиоцитах указывает на такую возможность). В особых случаях стратегия вырабатывается индивидуально на основании коллегиального решения.

Эндоскопические процедуры связаны с повышенным риском распространения SARS-CoV-2. Показания к ним у пациентов с COVID-19 должны ограничиваться чрезвычайными ситуациями, такими как желудочно-кишечное кровотечение, бактериальный холангит или другими угрожающими жизни условиями.

Терапевтическая тактика

Основное лечение должно быть направлено на лечение COVID-19 с использованием противовирусных препаратов, кислородной терапии и симптоматической поддержки.

У пациентов с острым повреждением печени врач должен сначала проанализировать вероятную причину, а затем принять соответствующие меры. У пациентов с COVID-19 при подозрении на повреждение печени, вызванное противовирусными препаратами, следует рассмотреть возможность отмены или уменьшения дозы препарата.

Если установлено острое лекарственное поражение печени – АЛТ $\geq 5 \times$ ВГН или повышения ЩФ ≥ 2 ВГН либо при сочетании повышения АЛТ ≥ 3 ВГН с одновременным повышением концентрации общего билирубина, превышающей $2 \times$ ВГН, должен рассматриваться вопрос об отмене лекарственного препарата, вызвавшего поражение печени.

В тех случаях, когда отклонения показателей АЛТ, ЩФ, общего билирубина не достигают установленных пределов, клиническую ситуацию не следует оценивать как острое лекарственное поражение печени. Но и в таких случаях отмена препаратов также возможна, если риск нежелательных эффектов превышает ожидаемую пользу.

Пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени рекомендуется не снижать иммуносупрессивную терапию. Уменьшение следует рассматривать только в особых случаях (например, вызванная лекарствами лимфопения или бактериальная/грибковая суперинфекция) после консультации специалиста. Также есть мнение, что иммуносупрессия может рассматриваться как дополнительный фактор, способный обеспечить определенную защиту от иммунопатологических реакций, которые способствуют повреждению легких в случаях с более тяжелыми проявлениями COVID-19 [44].

Следует избегать передозировки Ацетаминофена (доза 2-3 г/сут считается без активного употребления алкоголя). При необходимости использования НПВП предлагается включать в комплексную терапию ребамипид в стандартной дозировке (300 мг/сут) с целью предупреждения риска развития кровотечения, а также нормализации функции печени [44].

Гепатопротекторы в лечении повреждений печени у больных COVID-19

Стандартный подход к лечению заболеваний печени – назначение препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами. Клинический опыт, накопленный при лечении больных COVID-19 и поражением печени, демонстрирует эффективность назначения данного класса препаратов [44].

Выбор препаратов имеет особое значение с учетом патогенетических особенностей COVID-19. Экспрессия рецепторов АПФ2, через которые вирус проникает в клетку, высокоспецифична к клеткам желчных протоков (59,7%).

С учетом патогенеза поражения печени при COVID-19, клинических рекомендаций/протоколов лечения пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы и рисков гепатотоксичных эффектов от проводимой терапии, для предотвращения тяжелых осложнений COVID-19 со стороны печени патогенетически обоснованным

средством является применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [44, 45].

УДХК оказывает гепатопротективный и цитопротективный эффект как в отношении гепатоцитов, так и холангиоцитов (клеток-мишеней для коронавируса), чего не установлено у других гепатотропных средств, а также обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием. УДХК обладает способностью тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только в печени, но и в других органах и системах, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких – типичного осложнения COVID-19 [44, 45]. В эксперименте УДХК значительно уменьшала липополисахарид-индуцированный отек легких и воспалительные изменения в них за счет стимуляции выведения жидкости из альвеол, что может быть актуально в комплексной терапии отека легких — смертельного осложнения COVID-19. Вследствие своих плейотропных эффектов УДХК является препаратом выбора для пациентов с НАЖБП, коморбидная отягощенность которых составляет потенциальную группу риска тяжелого течения COVID-19. По данным международного исследования УСПЕХ установлено, что применение УДХК из расчета 15 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 24 недель при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, улучшает показатели липидного обмена и обладает антиатерогенными свойствами. Оптимизация обмена веществ у пациентов с COVID-19 может положительно влиять на прогноз течения инфекции [44, 45].

Заключение

На догоспитальном этапе значительное число пациентов с COVID-19 (14-43%) имеют отклонения печеночных тестов. После госпитализации риск повреждения печени существенно увеличивается. Процент больных с аномальными результатами печеночных тестов достигает 76,3%, что может быть связано с более частым обследованием больных и увеличением лекарственной нагрузки во время госпитализации.

Отклонения печеночных тестов коррелирует с тяжестью течения COVID-19.

Более высокий риск тяжелого течения COVID-19, в том числе развития тяжелой пневмонии, наблюдается у пациентов с гепатоцеллюлярным или смешанным типом повреждения печени.

Поскольку почти у всех пациентов при поступлении проводятся печеночные пробы, отклонения их результатов от нормы можно использовать в качестве предиктора тяжести течения заболевания.

Повреждение печени при COVID-19 может быть связано как с прямым цитопатическим эффектом вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тромбоваскулитом, ишемией, лекарственным поражением органа. Наличие коморбидной патологии, включая фоновые заболевания печени, усугубляет течение патологии печени и может служить фоном для развития острой печеночной недостаточности.

Хронические заболевания печени в стадии декомпенсации ухудшают прогноз течения COVID-19. Пациентам с хроническими заболеваниями печени необходимо строго соблюдать все противоэпидемические правила с целью снижения риска заражения COVID-19. COVID-19 может стать причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени в анамнезе следует проводить своевременное их лечение. В качестве препарата выбора рекомендуется УДХК.

Хронические заболевания печени являются крайне неблагоприятным фоном для развития лекарственного поражения печени, что требуют особого мониторинга для данной категории пациентов. Лечение гепатотоксических реакций, в том числе с развитием острой печеночной недостаточности, проводится согласно существующим протоколам лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. 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.
2. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. Published online February 24, 2020.
3. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Published online February 28, 2020.
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-COVID-19_en.pdf.

5. https://afef.asso.fr/article_actu/paracetamol-et-COVID-19/.
6. <https://www.anses.fr/en/content/anses-warns-against-taking-food-supplements-could-lower-body%E2%80%99s-immune-response>.
7. Li Y., Wang J., Yu Y., Qiu C., Li Z., Ling Q., Zhang G., Li L., Gong Y., Lu Q., Cao L., Gu T., Wang X., Zhang M., Zhang Q., Zhang H., Xu B., Shao L., Pu Y., Zhang W. Maternal antiviral treatment safeguards infants from hepatitis B transmission in contingencies of delayed immunoprophylaxis // *Liver Int.* 2020 Apr 18; [PubMed] [Ref list].
8. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests // *J Hepatol.* 2020; 73: 566-574 // PMC. PubMed.
9. Olry A., Meunier L., Délire B., Larrey D., Horsmans Y., Le Louët H. Drug Induced Liver Injury and COVID 19 Infection: The Rules Remain the Same Drug Safety. 2020; 43: 615-617. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00954-z>
10. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
11. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. Published online March 05, 2020.
12. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
13. Clarke N. E., Turner A. J. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade // *Int J Hypertens.* 2012; 2012: 307-315.
14. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X). Published online February 18, 2020.
15. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis // *Nature.* 2002; 420: 885-891. DOI: 10.1038/nature01326. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
16. 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. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
17. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // *Liver Int.* 2020. DOI: 10.1111/liv.14435. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. 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. № 11. P. 2036-2047.
19. Wenzhong Liu, Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173.
20. 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.
21. Suleyman G., Fadel R. A., Malette K. M., 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.
22. Bramante C., Tignanelli C. J., 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.
23. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective // *J Hepatol.* 2019; 70 (3): 531-544. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414863.
24. Kwok R., Choi K. C., Wong G. L., Zhang Y., Chan H. L., Luk A. O., Shu S. S., Chan A. W., Yeung M. W., Chan J. C., Kong A. P., Wong V. W. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study // *Gut.* 2016; 65: 1359-1368. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309265.
25. 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): e13338. DOI: 10.1111/eci.13338.
26. 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. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
27. 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.
28. Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T. Z., Cutrell J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
29. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)».] Versiya 9 (26.10.2020).]
30. Hydroxychloroquine LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Hydroxychloroquine [updated 2018 Mar 25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548738/>. [Ref list].
31. Azithromycin LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Azithromycin [updated 2017 Aug 8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548434/>. [Ref list].

32. Interferon beta LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Beta Interferon [updated 2018 May 4]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548080/>. [Ref list]
33. Lopinavir LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Lopinavir [updated 2017 Sep 1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547961/>. [Ref list]
34. Ritonavir LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Ritonavir [updated 2017 Sep 1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548301/>. [Ref list]
35. Ritonavir LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Ritonavir [updated 2017 Sep 1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548301/>. [Ref list]
36. Baricitinib LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Baricitinib [updated 2018 Oct 20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548012/>. [Ref list]
37. Imatinib LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Imatinib [updated 2018 Apr 24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547959/>. [Ref list] Support CenterSupport Center.
38. Darunavir LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Darunavir [updated 2017 Sep 1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547994/>. [Ref list] Support CenterSupport Center.
39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата фавипиравир. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata favipiravir. [Instructions for the medical use of the drug favipiravir.]]
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата гидроксихлорохин. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata gidroksiklorohin. [Instructions for the medical use of the medicinal product hydroxychloroquine.]]
41. Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T. Z., Cutrell J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
42. Fontana R. J., Seeff L. B., Andrade R. J., Björnsson E., Day C. P., Serrano J., Hoofnagle J. H. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop // Hepatology. 2010; 52 (2): 730-742. [PubMed] [Ref list].
43. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu., Clinical Practice Guideline Panel: Chair:., Panel members., EASL Governing Board representative // J Hepatol. 2019; 70 (6): 1222-1261. [PubMed] [Ref list].
44. Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L., Kotovskaya Yu. V., Kravchuk Yu. A., Ped V. I., Sas E. I., Syrov A. V., Tarasov A. V., Tarzimanova A. I., Tkacheva O. N., Trukhan D. I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020 // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
45. <http://www.vidal.ru/drugs/ursosan>. Описание препарата в справочнике Видаль. [Opisaniye preparata v spravochнике Vidal'. [Description of the drug in the Vidal reference book.] <http://www.vidal.ru/drugs/ursosan>.]

Е. А. Лялюкова*¹, доктор медицинских наук

И. В. Долгалёв**, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Чернышева#, доктор медицинских наук

И. В. Друк*, доктор медицинских наук

Г. М. Коновалова##, доктор биологических наук, профессор

А. В. Лялюков###

* **ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия**

** **ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, Томск, Россия**

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

ФГБОУ ВПО Майкопский ГТУ Медицинский институт, Майкоп, Россия

ФГБОУ ВО Сочинский ГМУ, Сочи, Россия

¹ Контактная информация: lyalykova@rambler.ru

DOI: 10.26295/OS.2021.16.99.004

COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии/ Е. А. Лялюкова, И. В. Долгалёв, Е. Н. Чернышева, И. В. Друк, Г. М. Коновалова, А. В. Лялюков

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Долгалёв И. В., Чернышева Е. Н., Друк И. В., Коновалова Г. М., Лялюков А. В.

COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии // Лечащий врач. 2021; 2 (24): 20-25.

Теги: коронавирусная инфекция, заболевания печени, острая печеночная недостаточность

© «Открытые системы», 1992-2021. Все права
защищены.