

УДК 616.36

**ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННОЕ С COVID-19:  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ****Иванова Вера Васильевна,**

преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации  
Россия, г. Санкт-Петербург

**Аннотация**

В статье обсуждаются патологические процессы, протекающие в печени при SARS-CoV-2 инфекции. Повреждение печени при COVID-19 вызвано многими факторами, которые включают прямое вирусное поражение, лекарственное повреждение печени, гипоксически-реперфузионные нарушения, иммунный стресс и цитокиновый шторм. Особый риск тяжелого течения COVID-19 имеют пациенты с предшествующими заболеваниями печени, такими как алкогольная и неалкогольная болезнь печени, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Настоящий обзор также рассматривает механизмы повреждения печени, включая экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) и роль иммуноопосредственных воспалительных процессов.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, повреждение печени, хроническое заболевание печени, вакцина.

**LIVER INJURY ASSOCIATED WITH COVID-19:  
PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS****Ivanova Vera Vasilevna,**

Lecturer, department of infectious diseases (course of medical parasitology and tropical diseases)  
"Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian  
Federation, Russia, St. Petersburg  
ivanovavmeda@gmail.com

**ABSTRACT**

The article discusses the impact of COVID-19 on liver health, with a particular focus on damage associated with SARS-CoV-2 infection. Liver injury in COVID-19 is caused by many factors, including direct viral injury, drug-induced liver injury, hypoxia-reperfusion disorders, immune stress, and cytokine storms. Patients with preexisting liver disease, such as alcoholic and nonalcoholic severe liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, are at particular risk for severe disease. The present studies also examine mechanisms of liver injury, including the

expression of angiotensin-converting enzyme 2 and the role of immune-mediated inflammatory processes.

---

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, liver damage, chronic liver disease, vaccine.

---

SARS-CoV-2 обладает широкой органотропностью, а экспрессия РНК SARS-CoV-2 обнаружена во многих органах, в том числе и в печени [1], [2]. Гибридизация *in situ* показала, что генетический материал SARS-CoV-2 определяется в просветах сосудов и порталных эндотелиальных клетках печени [3]. Электронная микроскопия выявила частицы вируса SARS-CoV-2 в цитоплазме гепатоцитов, а в гепатоцитах, инфицированных коронавирусом, наблюдалась очевидная дисфункция клеточных мембран, набухание митохондрий и расширение эндоплазматического ретикулума [4]. Эти данные указывают на то, что SARS-CoV-2 может напрямую вызывать поражение клеток печени. Многочисленные исследования продемонстрировали, что ведущую роль в проникновении вируса в клетку играет ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), [5], [6]. Взаимодействие рецептор-связывающего домена (receptor-binding domain - RBD) белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором АПФ-2, активируемого трансмембранными сериновыми протеазами (TMPRSS2 -Transmembrane protease, serine 2) обеспечивает прикрепление, слияние и проникновение вируса в клетку человека. АПФ-2 в основном, экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках легочной ткани [5]. Также исследования показали, что уровень экспрессии АПФ-2 в холангиоцитах, был сопоставим с экспрессией в альвеолярных клетках II типа, также был выявлен достаточно высокий уровень экспрессии АПФ-2 в синусоидальных эндотелиальных клетках печени (LSEC) и гепатоцитах [7]. Экспрессия АПФ-2 в гепатоцитах не так выражена, как в холангиоцитах, но все же обнаруживается [8]. Исследование материала, полученного при биопсии протоков печени, показала, что часть повреждений печени при COVID-19, связана с прямым повреждением холангиоцитов вирусом и последующим накоплением желчной кислоты [9]. Эти данные указывают на то, что печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2, а прямое воздействие SARS-CoV-2 на холангиоциты, вызывает повреждение клеток и дисфункцию желчных протоков, что является одним из предполагаемых механизмов поражения печени.

Важно отметить, что экспрессия АПФ-2 значительно увеличивается в гепатоцитах и холангиоцитах при гипоксии, а также при предшествующих заболеваниях печени [10], [11], что указывает на то, что SARS-CoV-2 инфекция может усугубить течение уже существовавшего ранее повреждения печени. Проведенные исследования показали, что у пациентов определяются повышенные уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), что может свидетельствовать о поражении холангиоцитов и холестазае, а также повышение печеночных трансаминаз, что свидетельствует о повреждении клеток печени и цитолизе. Однако при оценке причин повреждения печени при COVID-19 нельзя игнорировать использование большого количества препаратов, а, в тяжелых случаях, развитие полиорганной недостаточности и иммуноопосредованного повреждения печени, что указывает на то, что прямое воздействие вируса на клетки нельзя выделять как единственный и ключевой фактор повреждения печени.

В терапии пациентов с COVID-19 применяется широкий спектр препаратов: жаропонижающие, противовирусные, антибактериальные препараты, препараты растительного происхождения, иммунодепрессанты и другие медикаментозные средства,

которые могут напрямую или косвенно приводить к лекарственному повреждению печени. Между тем, взаимодействие между несколькими препаратами, принимаемыми одновременно, а также прекращение приема лекарств у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени (вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая дистрофия печени, рак печени и т. д.), может усугубить риск развития повреждения печени.

Большинство жаропонижающих препаратов, принимаемых пациентами с COVID-19, содержат парацетамол — препарат, который может вызвать у пациентов нарушение функции печени. В начале пандемии в соответствии с Временными методическими рекомендациями для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) для лечения применялись такие препараты как лопинавир/ритонавир, колхицин, азитромицин, гидроксихлорохин, которые обладают подтвержденной гепатотоксичностью. В материалах, предоставленных Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), данные препараты не были рекомендованы для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [13]. Не смотря на то, что Лопинавир/ритонавир (ингибитор протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 вируса иммунодефицита человека), продемонстрировал *in vitro* активность против SARS-CoV, было подтверждено, что применение данного препарата является подтвержденным фактором риска развития тяжелого поражения печени [14], [15], [16]. В ретроспективном исследовании, охватившем 417 пациентов с COVID-19, лопинавир увеличивал риск поражения печени в четыре раза, по сравнению с группой пациентов, имеющих в анамнезе прием антибактериальных препаратов, интерферонов, нестероидных противовоспалительных препаратов, рибавирина или препаратов растительного происхождения, которые также могут вызвать повреждение печени повреждение. Было установлено, что у пациентов с нарушением функции печени, была выше частота применения лопинавира, глюкокортикоидов и тимопептидов в анамнезе. Длительное применение умеренных или высоких доз глюкокортикоидов ( $\geq 10$  мг/день преднизолона или его эквивалента) в терапии COVID-19 также было ассоциировано с тяжелым поражением печени. Длительная инфузия анестетика кетамина госпитализированным пациентам приводила к заметному повышению общего билирубина и усугубляла холестатическое повреждение печени у пациентов, тогда как даже длительные инфузии высоких доз пропофола и фентанила не приводили к увеличению общего билирубина у пациентов. Это говорит о том, что пациентам с COVID-19 следует избегать высоких доз кетамина для обезболивания. Кроме того, есть данные о повреждении печени и реактивации вируса гепатита В (HBV), на фоне приема глюкокортикостероидов и тоцилизумаба. Это связано с тем, что кортикостероиды могут активировать репликацию вируса гепатита В (HBV), подавляя функцию цитотоксических Т-клеток и напрямую стимулируя геномные последовательности HBV, а тоцилизумаб, ингибитор интерлейкина-6 (IL-6), может не только напрямую вызывать повреждение печени, но и вызывать реактивацию гепатотропных вирусов. Следовательно, рекомендуется сопоставлять преимущества применения данных препаратов с возможностью повреждения печени и соблюдать осторожность перед их клиническим применением; более того, если у пациента, принимающего гепатотоксический препарат, выявляется повышение ферментов печени, необходимо подтвердить или исключить лекарственное повреждение печени.

Было выявлено, что SARS-CoV-2 напрямую связывается с многочисленными рецепторами, присутствующими в LSEC, такими как АПФ-2, L-SIGN, CLEC4G и CLEC4M [17]. Отличительной особенностью инфекции SARS-CoV-2 является повреждение сосудов с тяжелым повреждением эндотелия, микроангиопатией, распространенным тромбозом и

неоангиогенезом, являющимися ответом на повреждение эндотелия. Поэтому некоторые исследователи считают, что COVID-19 — это сосудистое заболевание. Более 40% пациентов с COVID-19 с различной степенью гипоксемии нуждаются в искусственной вентиляции легких, а доля тяжелых пациентов, нуждающихся в кислородной терапии, может достигать 71,1%. Высокая метаболическая активность и сложное кровоснабжение печени делают ее особенно уязвимой к нарушениям кровообращения, а длительная гипоксия и реперфузия могут привести к повреждению печени. SARS-CoV-2 может приводить к увеличению количества ветвей воротной вены, поражению внутripеченочной сосудистой сети, связанному с массивным расширением просвета, частичным или полным тромбозом просвета печеночных синусоидальных и воротных вен, а также фиброзу портального тракта [3]. Было обнаружено, что по сравнению с пациентами без значительного повреждения печени, применение тоцилизумаба и ишемия являются независимыми предикторами тяжелого повреждения печени и играют важную роль в патогенезе повреждения печени. В условиях системного стресса компенсаторное снижение висцерального и периферического кровотока приводит к уменьшению печеночного кровотока, что приводит к гепатоцеллюлярной гипоксии. Отличительным признаком ишемического повреждения печени является центрилобулярный некроз, который обычно проявляется лабораторно, как повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. В условиях шока и гипоксии снижение накопления кислорода и липидов в гепатоцитах может привести к гибели клеток. Последующее повреждение митохондрий и значительное повышение количества активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления могут привести к повреждению печени за счет активации редокс-чувствительных факторов транскрипции и дальнейшего усиления высвобождения множества провоспалительных факторов. Между тем, клетки Купфера могут продуцировать цитокины в ответ на ишемию и запускать рекрутирование и активацию нейтрофилов. Кроме того, нарушение микроциркуляции, вызванное повреждением синусоидальных эндотелиальных клеток печени, может еще больше усугублять коагулопатию и приводить к развитию тромбозов у пациентов [17]. Данный процесс обычно быстро прогрессирует, и проявляется выраженным повышением уровня трансаминаз (в 20 раз превышающим верхнюю границу нормы), сопровождающийся повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), показатели которого могут быть восстановлены до нормы после коррекции гипоксии. [4].

У пациентов с дыхательной недостаточностью и сердечной недостаточностью, может наблюдаться резкое, но преходящее повышение уровня трансаминаз в сыворотке, более чем в 20 раз превышающее верхний предел нормы, и гипоксический гепатит может быть диагностирован после исключения других причин некроза клеток печени. Тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19 коррелирует с повреждением эндотелия, а уровень растворимого тромбомодулина, ангиопоэтина-2 и E-селектина повышен только у тяжелобольных пациентов. Однако антиген фактора фон Виллебранда (ФВ), маркер повреждения эндотелия, прогрессивно увеличивался по мере прогрессирования заболевания; когда антиген VWF превышал 423%, наблюдался более высокий уровень смертности. У пациентов с COVID-19 можно обнаружить IL-6 и его циркулирующие рецепторы, и эти комплексы могут вызывать повреждающие изменения в LSEC и способствовать коагуляции, что приводит к повреждению печени.

Как инфекционное заболевание, вызывающее иммуноопосредованное воспалительное поражение, COVID-19 может вызывать не только воспалительное поражение легких, но и полиорганную и мультисистемную дисфункцию, а поражение печени, связанное с COVID-19, является проявлением синдрома системной воспалительной реакции. У некоторых пациентов с COVID-19 на ранних стадиях не наблюдается тяжелых

клинических симптомов, но затем внезапно ухудшается состояние и развивается полиорганная недостаточность. Основной причиной может быть воспалительный цитокиновый шторм, вызванный гипериммунной реакцией. В сыворотке больных, инфицированных SARS-CoV-2, обнаружены повышенные уровни экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, интерферон-индуцируемого белка-10, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17. Однако у пациентов с COVID-19 с повреждением печени наблюдаются более высокие уровни воспалительных цитокинов, а повышенный уровень IL-6 и снижение CD4 + Т-клеток были идентифицированы как независимые факторы риска тяжелого повреждения печени [15], [16]. В исследовании протеомики печени у пациентов с COVID-19 было показано, что RIG-I, TNF и IL1R высоко экспрессируются в тканях печени, и эти сигналы в конечном итоге интегрируются в NF-κB-опосредованный воспалительный путь. Массивное высвобождение воспалительных цитокинов может вызвать цитокиновый шторм и привести к синдрому системного воспалительного ответа, острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной дисфункции. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 системная воспалительная реакция может вызвать дисфункцию кровообращения и неадекватную перфузию кислорода в крови, что приводит к гипотонии, гипоксии и нарушениям свертываемости крови. Гистопатологические исследования показали некроз гепатоцитов, мононуклеарную инфильтрацию и тромбоз в печени пациентов с тяжелой формой COVID-19.

#### Вывод:

SARS-CoV-2 оказывает значительное влияние на функции печени, особенно у пациентов с уже существующими заболеваниями печени. Основные механизмы повреждения печени включают прямое воздействие вируса, лекарственное поражение и системные воспалительные реакции. В таких условиях критически важно внимательное наблюдение за функциями печени и корректировка медикаментозного лечения для предотвращения рецидивов и усугубления печеночных заболеваний. Регулярное мониторинговое показателей печени и вакцинация уязвимых групп населения могут помочь снизить риски, связанные с COVID-19.

#### Список литературы:

1. Пуэльес В.Г., Лутгехетманн М., Линденмейер М.Т., Сперхейк Дж.П., Вонг М.Н., Олвайс Л., Чилла С., Хайнеманн А., Ваннер Н., Лю С., Браун Ф., Лу С., Пфедферле С., Шредер А.С., Эдлер К., Гросс О., Глатцель М., Вихманн Д., Вих Т., Клюге С., Пюшель К., Эпфельбахер М., Хубер Т.Б. Мультиорганный и почечный тропизм SARS-CoV-2. Новый англ. Дж. Мед. 2020;383(6):590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Ваннер Н., Андриё Г., Бадиа И.М.П., Эдлер К., Пфедферле С., Линденмейер М.Т., Шмидт-Лаубер К., Чогалла Дж., Вонг М.Н., Окабаяши Ю., Браун Ф., Лютгехетманн М., Мейстер Э., Лу С., Норьега М.Л.М., Гюнтер Т., Грундхофф А., Фишер Н., Браунингер Х., Линднер Д., Вестерманн Д., Хаас Ф., Родл К., Клюге С., Аддо М.М., Хубер С., Лозе А.В., Райзер Дж., Ондрушка Б., Сперхак Дж.П., Саес-Родригес Дж., Боеррис М., Хайек С.С., Эпфельбахер М., Скатулло П., Пуэльес В.Г., Хубер Т.Б. Молекулярные последствия тропизма печени SARS-CoV-2. Нат. Метаб. 2022;4(3):310–319. doi: 10.1038/s42255-022-00552-6. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

3. Сонцогни А., Превитали Г., Сегецци М., Грация Алесслио М., Джанатти А., Лицини Л., Моротти Д., Зерби П., Карсана Л., Росси Р., Лаури Э., Пеллегринелли А., Небулони М. Гистопатология печени при тяжелой дыхательной недостаточности при COVID 19 позволяет предположить наличие сосудистых изменений. Печень Межд. 2020;40(9):2110–2116. doi: 10.1111/liv.14601. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Ван Ю., Лю С., Лю Х., Ли В., Линь Ф., Цзян Л., Ли С., Сюй П., Чжан Л., Чжао Л., Цао Ю., Кан Дж., Ян Дж., Ли Л., Лю С., Ли Ю., Не Р., Му Дж., Лу Ф., Чжао С., Лу Дж., Чжао Дж. Инфицирование печени SARS-CoV-2 напрямую способствует к печеночной недостаточности у пациентов с COVID-19. Дж. Гепатол. 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Хэмминг И., Тименс В., Бултуис М.Л., Лели А.Т., Навис Г., ван Гур Х. Тканевое распределение белка АПФ-2, функционального рецептора коронавируса SARS. Первый шаг в понимании патогенеза SARS. Дж. Патол. 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/путь.1570. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Хоффманн М., Кляйне-Вебер Х., Шредер С., Крюгер Н., Херрлер Т., Эриксен С., Ширгенс Т.С., Херрлер Г., Ву Н.Х., Ниче А., Мюллер М.А., Дростен К., Полманн С. Вход клеток SARS-CoV-2 зависит от АПФ-2 и TMPRSS2 и блокируется клинически проверенным ингибитором протеазы. Клетка. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Пирола С.Дж., Сукоян С. Вирус SARS-CoV-2 и экспрессия рецепторов хозяина в печени: предполагаемые механизмы поражения печени при COVID-19. Печень Межд. 2020;40(8):2038–2040. doi: 10.1111/liv.14500. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Чай С., Ху Л., Чжан Ю., Хан В., Лу З., Кэ А., Чжоу Дж., Ши Г., Фан Н., Фань Дж., Цай Дж., Фань Дж., Лан Ф. Специфическая экспрессия АПФ-2 в холангиоцитах может вызвать повреждение печени после инфекции 2019-nCoV. БиоRxiv. 2020 г.: 10.1101/2020.02.03.931766. [Перекрестная ссылка] [Академика Google]
9. Чжао Б., Ни К., Гао Р., Ван Ю., Ян Л., Вэй Дж., Лв Т., Лян Дж., Чжан Ц., Сюй В., Се Ю., Ван С., Юань З., Лян Дж., Чжан Р., Линь С. Резюме инфекции SARS-CoV-2 и повреждения холангиоцитов с помощью органоидов протоков печени человека. Белковая клетка. 2020;11(10):771–775. doi: 10.1007/s13238-020-00718-6. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Пайзис Г., Тикеллис К., Купер М.Э., Шембри Дж.М., Лью Р.А., Смит А.И., Шоу Т., Уорнер Ф.Дж., Зуилли А., Баррелл Л.М., Ангус П.В. Хроническое повреждение печени у крыс и людей активирует новый фермент ангиотензинпревращающий фермент 2. Кишечник. 2005;54(12):1790–1796. doi: 10.1136/gut.2004.062398. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Хуан Ц., Се Ц., Ши С.С., Сян С.Г., Линь Л.Ю., Гун Б.Д., Чжао Г.Д., Ван Х., Цзя Н.Н. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 при фиброзе печени крыс,

- индуцированном CCL4. Межд. Дж. Мол. Мед. 2009;23(6):717–723. doi: 10.3892/ijmm\_00000185. [PubMed] [CrossRef] [Академия Google]
12. Баналес Х.М., Хьюберт Р.К., Карлсен Т., Стрзабоско М., ЛаРуссо Н.Ф., Горс Г.Дж. Патобиология холангиоцитов. Нат. Преподобный Гастроэнтерол. Гепатол. 2019;16(5):269–281. doi: 10.1038/s41575-019-0125-у. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Маржот Т., Эберхардт К.С., Беттлер Т., Белли Л.С., Беренгер М., Бути М., Джалан Р., Монделли М.Ю., Моро Р., Шуваль Д., Берг Т., Корнберг М. Влияние COVID-19. 19 о печени и уходе за пациентами с хроническими заболеваниями печени, гепатобилиарным раком и трансплантацией печени: обновленный документ с изложением позиции EASL. Дж. Гепатол. 2022 год: 10.1016/j.jhep.2022.07.008. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Чу К.М., Ченг В.К., Хунг И.Ф., Вонг М.М., Чан К.Х., Чан К.С., Као Р.Ю., Пун Л.Л., Вонг К.Л., Гуан Ю., Пейрис Дж.С., Юэнь К.Ю., Group H.U.S.S. Роль лопинавира/ритонавира в лечении атипичной пневмонии: первоначальные вирусологические и клинические данные. Грудь. 2004;59(3):252–256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Чжан К., Ляо С., Ли Дж., Бай Ю., Лв Л., Ю К., Цю Л., Ли К., Юань Г., Чжан А., Мэй З. Факторы риска у пациентов с Covid-19 развил тяжелое повреждение печени во время госпитализации. Гут. 2021;70(3):628–629. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321913. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Ляо С., Чжан К., Ган Л., Бай Ю., Ли Дж., Юань Г., Цай Ю., Чжан А., Хэ С., Мэй З. Воспалительные цитокины, субпопуляции Т-лимфоцитов и ритонавир. участвует в повреждении печени пациентов с COVID-19. Трансдукт сигнала. Цель. Там. 2020;5(1):255. doi: 10.1038/s41392-020-00363-9. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Кондо Ю., Лараби Дж.Л., Гао Л., Ши Х., Шао Б., Гувер С.М., МакДэниел Дж.М., Хо Ю.К., Силаси-Мансат Р., Арчер-Хартманн С.А., Азади П., Шринивасан Р.С., Резаи А.Р., Борчук А., Лоуренс Дж.К., Лупу Ф., Ахамед Дж., МакЭвер Р.П., Папин Дж.Ф., Ю З., Ся Л. L-SIGN представляет собой рецептор на синусоидальных эндотелиальных клетках печени для вируса SARS-CoV-2. JCI-инсайт. 2021;6(14) doi: 10.1172/jci.insight.148999. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].