



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19

Ю.Г. Сандлер, к.м.н.¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, Т.Ю. Хайменова, к.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 18–23.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23

SARS-CoV-2 – COVID-19 представляет серьезную угрозу для мирового общественного здравоохранения. В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и селезенки. Повреждение печени происходит в основном при тяжелом течении COVID-19. Сегодня не до конца понятно, относятся ли изменения лабораторных показателей печени у пациентов с COVID-19 к диагностированным ранее заболеваниям печени, или они отражают повреждение печени при COVID-19. В статье приведены работы, посвященные изучению поражений печени в период заболевания COVID-19 у пациентов без предшествующей патологии или с уже существующей патологией печени. Проанализированы и обобщены потенциальные механизмы поражения печени, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, что расширяет наши знания о COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, заболевания печени, поражения печени

В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника. Тяжелые формы заболевания сопровождаются гипериммунным воспалением, дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием эндотелиальной дисфункции и особых форм васкулопатий (тромботическая микроангиопатия и внутрисосудистая коагулопатия). Это состояние, по мнению ряда экспертов, следует именовать тромбовоспалительным процессом, или COVID-19-ассоциированной коагулопатией [1, 2]. Зарегистрированы три формы симптоматических проявлений и течения SARS-CoV-2 [3]:

- 1) легкая (без пневмонии или легкая пневмония) – 81% случаев;
 - 2) тяжелая (например, одышка, гипоксия или > 50% поражения легких при визуализации в течение 24–48 часов) – 14%;
 - 3) крайне тяжелая (с развитием острого респираторного синдрома, дыхательной недостаточности или полиорганной дисфункции) – 5%.
- Общий коэффициент летальности составил 2,3%; в некритических ситуациях летальные исходы не зафиксированы [4]. К факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся преимуственно возраст (старше 65 лет) и коморбидные состояния [3]:
- сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертензия;

- сахарный диабет;
- хроническая болезнь легких;
- рак (в частности, гематологические злокачественные новообразования, рак легкого и метастазирование);
- хроническое заболевание почек;
- ожирение;
- курение;
- иммунодефицитные состояния;
- хронические заболевания печени [5].

Вероятно, у некоторых пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (болезнь Крона, язвенный колит) или печени (цирроз печени) могут наблюдаться повышенный риск возникновения COVID-19 и более тяжелые формы заболеваний [6].

Восприимчивость ЖКТ к инфекции SARS-CoV-2 может быть обусловлена наличием рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в кишечнике. Как известно, АПФ2 является рецептором вируса SARS-CoV-2. Пищеварительные симптомы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, могут быть вызваны прямой вирусной атакой, а также повреждением тканей и органов вследствие иммунного ответа [7]. Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок. Понимание патогенеза заболеваний органов пищеварения, связанных с вирусом SARS-CoV-2, расширяется, но его влияние на существующие хронические заболевания ЖКТ остается неясным. Частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, по данным



различных исследований, варьируется от 14 до 53% [8]. Рассматривается несколько возможных механизмов повреждающего воздействия коронавирусной инфекции на печень [9–13].

Прямое воздействие SARS-CoV-2 на печень

Механизмы прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени) недостаточно изучены. В более ранних исследованиях, связанных с инфицированием коронавирусами рода *Betacoronavirus* (SARS-CoV (2002–2003 г.) и MERS-CoV (2012 г.)), повреждение печени встречалось достаточно часто и ассоциировалось с тяжестью заболевания [14, 15].

Как известно, SARS-CoV, равно как и SARS-CoV-2, используют АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку, которые широко распространены в клетках сердца, почек, кровеносных сосудов, особенно альвеолярных эпителиальных клетках, а также печени, поджелудочной железы, эпителия кишки, что обеспечивает системность повреждения [16].

Однако не до конца ясно, может ли повреждение печени вызываться непосредственно коронавирусом SARS-CoV-2. Предыдущие данные по секвенированию RNA-seq в базе данных атласа белка человека подтверждают экспрессию АПФ2 в печени SARS-CoV [17]. При этом низкая частота экспрессии АПФ2 наблюдается только в холангиоцитах, но не в гепатоцитах, клетках Купфера или эндотелиальных клетках. Кроме того, SARS-CoV через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Это свидетельствует о возможности непосредственного воздействия SARS-CoV на ткань печени.

Экспрессия АПФ2 в ткани печени в отношении нового коронавируса проанализирована на основании данных секвенирования РНК. Объективная оценка специфической экспрессии АПФ2 в здоровой ткани печени на основании данных RNA-seq двух независимых когорт позволила идентифицировать специфическую экспрессию АПФ2 на холангиоцитах и минималь-

но в гепатоцитах. Результаты показали, что вирус способен напрямую связываться через АПФ2 с холангиоцитами, но не обязательно с гепатоцитами [16]. Уровень экспрессии АПФ2 в клетках желчных протоков значительно выше, чем в гепатоцитах, но сопоставим с уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень потенциальной мишенью для вируса [16].

Исходя из этих данных, можно предположить, что нарушения в биохимических показателях печени у пациентов с COVID-19 связаны не с повреждением гепатоцитов, а с дисфункцией холангиоцитов и другими причинами, такими как лекарственная гепатотоксичность и системная воспалительная реакция, вызывающими повреждение печени.

Метод RNA-Seq также использовали для анализа экспрессии АПФ2 и факторов транскрипции, связанных с его экспрессией в тканях печени в различные периоды после гепатэктомии на мышинной модели острого повреждения печени с частичной гепатэктомией [18]. Экспериментальные результаты продемонстрировали, что повышенная регуляция экспрессии АПФ2 при остром повреждении печени может быть вызвана компенсаторной пролиферацией гепатоцитов. При этом, как правило, у пациентов с COVID-19 повышаются в основном уровни аминотрансфераз, но не щелочной фосфатазы [19].

При аутопсии пациентов с SARS-CoV методом ОТ-ПЦР геном SARS-CoV был обнаружен не только в легких, но также в паренхиматозных клетках, в том числе гепатоцитах, эндотелии сосудов различных органов. При биопсии печени у пациентов с атипичной пневмонией с SARS-CoV выявлены выраженные митозы, ацидофильные тела, клетки Купфера, баллоноподобные гепатоциты. Это позволило предположить, что SARS-CoV индуцирует апоптоз клеток печени и тем самым способствует ее повреждению [14].

Результаты посмертных биопсий у пациентов с COVID-19 показали умеренный микровезикулярный стеатоз, умеренную лобулярную и портальную активность. Это говорит о том, что повреждение могло быть вызвано инфекцией SARS-CoV-2, но не позволяет исключить и лекарственное поврежде-

ние печени, а также развитие гипоксических состояний. Результаты аутопсии печени включают гепатомегалию, дегенерацию гепатоцитов, очаговый некроз, нейтрофильную, лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию, синусоидальную дилатацию, застой и микротромбозы. Однако гистологических признаков повреждения печени, приводящих к печеночной недостаточности, повреждений желчных протоков не наблюдалось [20–22].

Иммуноопосредованное повреждение печени

Иммуноопосредованное повреждение печени может быть связано с синдромом активации макрофагов, в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризуемого цитокиновым штормом COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [23–25]. Нередко системные вирусные инфекции сопровождаются транзиторным повышением трансаминаз, что отражает общую иммунную активацию, гипериммунное воспаление на фоне циркулирующих цитокинов в отсутствие нарушения функции печени. Этот феномен называется *bystander hepatitis* [26].

Более высокая частота повреждений печени отмечается у тяжелых пациентов с инфекцией SARS-CoV2. Крайне тяжелый COVID-19 служит независимым фактором риска повреждения печени. В случаях COVID-19 с летальным исходом частота поражений печени может достигать 58,1–78% [20]. Цитокиновый шторм характеризуется синтезом значительного количества биомаркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, интерлейкинов 1-бета, 6, 2, фактора некроза опухоли альфа, хемокинов, и сопровождается снижением содержания Т-лимфоцитов в крови [23, 27].

Недавние исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2 может в первую очередь поражать Т-лимфоциты, особенно CD4+ и CD8+ Т-клетки, которые активно вовлекаются в патологический процесс COVID-19 [28]. Развитие лимфопении у тяжелых пациентов, потеря Т-клеток, играющих важную роль в подавлении сверхак-



тивных врожденных иммунных реакций во время вирусной инфекции SARS-CoV-2, усиливают воспалительные реакции. Примечательно, что, по результатам аутопсии, выявлено вторичное разрушение лимфоидных тканей у пациентов с COVID-19. Атрофия селезенки наблюдалась во всех зарегистрированных случаях со сниженным количеством лимфоцитов. В селезенке были обнаружены значительная дегенерация клеток, очаговый геморрагический некроз, пролиферация и фагоцитоз макрофагов. Отмечалась атрофия лимфатических узлов, сопровождавшаяся некрозом. Иммуногистохимическое исследование показало резкое снижение количества CD4 и CD8 Т-клеток в селезенке и лимфатических узлах [29].

Синдром системной воспалительной реакции и сепсис – явления не редкие при крайне тяжелом течении COVID-19. Известно, что сепсис определяется как нерегулируемый иммунный ответ на инфекцию, которая приводит к полиорганной дисфункции [30].

При сепсисе печень играет важную роль в иммунной защите и метаболической адаптации к воспалению. При этом печень служит мишенью для сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Патофизиология связанных с сепсисом повреждений печени включает гипоксическое повреждение из-за ишемии и шока, холестаза из-за изменения метаболизма желчи, гепатоцеллюлярное повреждение из-за лекарственной токсичности [31]. Следовательно, сепсис у пациентов с COVID-19 может быть одной из причин поражения печени и существенно ухудшает прогноз COVID-19.

Тяжелая гипоксия (аноксия)

Отличительной чертой COVID-19 является дыхательная недостаточность. Поэтому гипоксический гепатит из-за аноксии часто встречается в тяжелых случаях. Тяжелая гипоксия, аноксия, гиповолемия считаются основной причиной ишемического/гипоксического повреждения печени в случаях COVID-19 с острой легочной недостаточностью и/или шоком. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной

мембраны и обычно проявляется высоким цитолизом [32].

Кроме того, предполагают, что неструктурные белки SARS-CoV-2 видоизменяют структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, диссоциации железа, образованию порфирина, повышению уровня ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, развитию окислительно-стресса, гипоксемии, гипоксии, симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности [33].

Лекарственное повреждение печени

Наиболее частая причина развития повреждений печени при COVID-19 ассоциируется с лекарственно-индуцированными повреждениями печени, которые являются следствием применения этиотропного лечения инфекции SARS-CoV-2 и патогенетической терапии COVID-19 [19, 20].

В период пандемии в первоначальных клинических руководствах рекомендовались препараты для лечения SARS-Cov-2-инфекции, причем некоторые из них, в том числе лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, умифеновир, фамипиравир, рекомбинантный интерферон бета-1b, обладают потенциальной гепатотоксичностью [26].

Гепатотоксичность гидроксихлорохина описана в единичных клинических наблюдениях при лечении больных системной красной волчанкой, поздней кожной порфирией, ревматоидным артритом, малярией. По данным регистра LiverTox, гидроксихлорохин относится к категории С и, вероятно, способен вызывать идиосинкразическое поражение печени [34].

Лопинавир/ритонавир – антитровирусный препарат с известным и хорошо изученным межлекарственным взаимодействием с препаратами иммуносупрессивного действия. Его не следует назначать одновременно с ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус). При одновременном использовании с ингибиторами кальциневрина (циклоsporин, такролимус) необходимо тщательно контролировать концентрацию лопинавира/ритонавира. Имеются данные о при-

менении препарата у пациентов с циррозом печени. Риск гепатотоксичности низкий у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Не рекомендуется применение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. По данным регистра LiverTox, лопинавир – категория D, ритонавир – категория С [26, 34].

Вероятно, помимо прямой лекарственной гепатотоксичности следует отдельно выделить возможность развития идиосинкразического (иммуноопосредованного) повреждения печени, наиболее частой причиной которого являются антибиотики [35].

Следует помнить о межлекарственном взаимодействии у коморбидных пациентов и чаще пользоваться Ливерпульской базой данных по применению препаратов, которые могут использоваться при лечении COVID-19 [36].

Соответственно все пациенты, получающие этиотропную и патогенетическую терапию по поводу COVID-19, нуждаются в мониторинге печеночных показателей для предотвращения тяжелого лекарственного гепатита на этапе как стационарного лечения, так и последующего амбулаторного наблюдения.

Реактивация ранее существовавшего заболевания печени

С учетом высокого бремени ХЗП в мире: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в рамках метаболического синдрома (сахарный диабет, ожирение), цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов В, С – данные заболевания могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19. Не исключено, что пациенты с ХЗП более восприимчивы к повреждению печени от SARS-CoV-2. Однако в настоящее время сведения о наличии прямого влияния ранее существовавшего заболевания печени на течение COVID-19 и наоборот ограничены. В ряде исследований у 2–11% пациентов с COVID-19 имели место ХЗП [8, 13]. Пациенты с ХЗП могут быть более уязвимы к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию из-за тяжелой пневмонии или цитокинового шторма [28, 29, 37].

Следует отметить, что все пациенты с уже установленным циррозом



печени (ЦП) по любой причине декомпенсации подвержены высокому риску заболеваемости и смертности независимо от вирусной эпидемии. Пациенты с ЦП могут быть более восприимчивы к инфекциям из-за системного иммунодефицита, поэтому предотвращение инфицирования SARS-CoV-2 имеет первостепенное значение. Так, Y. Xiao и соавт. отмечали декомпенсацию ЦП у 17% больных COVID-19, не соблюдавших профилактические мероприятия [38].

До настоящего времени не получено однозначных данных относительно возникновения печеночной недостаточности у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) или С (ХГС) на фоне SARS-CoV-2. Пациенты с атипичной пневмонией (SARS-CoV-инфекция 2002 г.), имевшие ХГВ или ХГС, были более склонны к развитию повреждения печени и тяжелого гепатита, что, вероятно, связано с усилением репликации вируса гепатита во время инфекции SARS-CoV [39]. Скорее всего ни ХГВ, ни ХГС не увеличивают риск тяжелого течения COVID-19 [19]. Так, ХГВ, распространенность которого в Китае выше, чем в Европе, по-видимому, не влияет на исход COVID-19.

Не следует забывать, что биологические препараты, которые могут использоваться в патогенетической терапии COVID-19, такие как тоцилизумаб, сарилумаб, способны также вызывать реактивацию скрыто протекающего гепатита В или Е, а следовательно, ухудшать функцию печени. Достоверных данных о том, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП) имеют более высокий риск инфицирования или развития тяжелого течения COVID-19, не получено. Как показывает предварительный опыт (Бергамо, Ломбардия), пациенты со стабильным течением АИЗП при длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии имеют низкий риск осложнений и/или прогрессирования [40]. Однако не исключено, что обострение аутоиммунного гепатита может потребовать более высокой дозы ГКС, а следовательно, потенциально увеличит риск инфекции.

Что касается холестатических повреждений печени, пока не доказано, что инфекция SARS-CoV-2 обостряет холестаза [13].

Как известно, наиболее высокий риск неблагоприятного исхода COVID-19 имеют пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, артериальной гипертензией. Указанные заболевания часто являются составляющими континуума метаболического синдрома (МС), связанного с инсулинорезистентностью, липотоксичностью, неинфекционным воспалением. НАЖБП – одно из звеньев МС и одна из самых распространенных ХЗП в мире. При этом у большинства пациентов в перспективе развивается фиброз третьей стадии, что является основной детерминантой, связанной не только с заболеваниями печени, но и с показателями общей смертности. Инфекция SARS-CoV-2 и связанные с ней иммунные изменения могут рассматриваться как «второе попадание» в печень с простым стеатозом и способны вызывать случайное повреждение печени и стеатогепатит. Основной механизм неизвестен, но он может быть связан с нарушением врожденного иммунитета к вирусу. В частности, в тонкой кишке имеются в значительном количестве рецепторы АПФ2 (считается, что этим обусловлены гастроинтестинальные повреждения). Обсуждается возможность циркуляции вируса через ретикулярную систему печени с учетом интенсивности кровотока по системе воротной вены из тонкой кишки. Печень содержит наибольшее количество макрофагов (клеток Купфера) в организме и является мощным продуцентом цитокинов. Нарушение врожденного иммунного статуса печени может играть решающую роль в исходе COVID-19 [41]. Воспалительные процессы, которые контролируются макрофагами, ключевым компонентом врожденного иммунитета, играют важную стимулирующую роль в патогенезе НАЖБП. Воспаление при МС кардинально отличается от острого классического воспаления, наблюдаемого при бактериальных инфекциях, когда сильный иммунный ответ сопровождается устранением возбудителя и быстрым разрешением до исходного уровня (в случае успеха). Вместо этого метаболическое воспаление характеризуется постоянным, слабым, стерильным воспалением. С этой точки зрения медиаторы воспаления можно рассматривать как ме-

таболические гормоны, регулирующие сигнализацию инсулина. Ожирение и нарушение обмена веществ можно охарактеризовать как воспалительные расстройства низкой степени тяжести, при которых провоспалительные молекулы способны функционировать как метаболические гормоны и влиять на передачу сигналов инсулина.

В немногочисленных ретроспективных наблюдениях продемонстрировано, что пациенты с НАЖБП могут иметь более высокий риск прогрессирования заболевания COVID-19 [42–44]. Так, в китайском ретроспективном наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и верифицированным диагнозом НАЖБП у пациентов с НАЖБП отмечались более высокий риск прогрессирования заболевания (44,7% (34/76) против 6,6% (5/126); $p < 0,0001$), более высокая вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки (70% (53/76) против 11,1% (14/126); $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с исходно здоровыми пациентами с COVID-19 [43]. Пациенты с прогрессирующим заболеванием были старше, имели более высокий индекс массы тела и более высокий процент сопутствующих заболеваний. Авторы отметили, что повреждение печени у пациентов с COVID-19 было частым, но легким по природе, что согласуется с результатами других наблюдений. Характер повреждения печени носил преимущественно гепатоцеллюлярный, а не холестатический характер. Данный факт интересен тем, что холангиоциты имеют высокую экспрессию рецептора АПФ2 с высоким сродством к шиповидному белку SARS-CoV-2. С учетом широкой распространенности НАЖБП это может указывать на то, что значительная часть населения может иметь риск развития тяжелой формы COVID-19.

Заключение

COVID-19 – системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и селезенки.

Механизмы повреждения печени, возникающие в период инфекции SARS-CoV-2, изучены недостаточно. Среди основных патогенетических воздействий на печень следует выделить:

- иммунную активацию и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами с инициацией цитокинового шторма и полиорганной недостаточности;
 - прямую цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени с участием АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку;
 - тяжелую гипоксию, которая приводит к усилению воспалительных процессов, окислительному стрессу, гипоксемии, гипоксии, развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности;
 - лекарственное повреждение печени в рамках прямой гепатотоксичности лекарственных препаратов и идиосинкразического (иммуноопосредованного) повреждения;
 - реактивацию ранее существовавших заболеваний печени (гепатита В, С и Е), прогрессирование НАЖБП, прогрессирование и декомпенсацию цирроза печени.
- Своевременная противовоспалительная терапия COVID-19, тщательное клиническое мониторирование имеют решающее значение и должны носить индивидуальный характер с учетом коморбидности и иммунного статуса для достижения наиболее благоприятных результатов. Изменения ферментов печени при COVID-19, как правило, носят временный характер. Не зарегистрировано ни одного фатального исхода, непосредственно связанного с печеночной недостаточностью у пациентов, не имевших хронических заболеваний. Все пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для оценки отдаленных последствий. ☉

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Cuker A., Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Literature review, 2020.
2. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020 // www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy.
3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Literature review, 2020.
4. 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.
5. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness // www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html.
6. Kane S.V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): issues related to gastrointestinal disease in adults. Literature review, 2020.
7. Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD // Inflamm. Bowel Dis. 2020. Vol. 26. № 6. P. 797.
8. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428–430.
9. Pirola C.J., Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19 // Liver Int. 2020.
10. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease // Liver Int. 2020.
11. Cardoso F.S., Pereira R., Germano N. Liver injury in critically ill patients with COVID-19: a case series // Crit. Care. 2020. Vol. 24. № 1. P. 190.
12. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): what do we know till now? // Arab. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 21. № 1. P. 3–8.
13. Zippi M., Fiorino S., Occhigrossi G., Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis // World J. Clin. Cases. 2020. Vol. 8. № 8. P. 1385–1390.
14. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // J. Pathol. 2004. Vol. 203. № 2. P. 631–637.
15. Alsaad K.O., Hajeer A.H., Balwi M. et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study // Histopathology. 2018. Vol. 72. № 3. P. 516–524.
16. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // bioRxiv. 2020.
17. Uhlen M., Fagerberg L., Hallstrom B.M. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // Science. 2015. Vol. 347. P. 6220.
18. Guan G.W., Gao L., Wang J.W. et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020. Vol. 28. № 2. P. 100–106.
19. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // N. Engl. J. Med. 2020.
20. Li J., Fan J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease // J. Clin. Transl. Hepatol. 2020. Vol. 8. № 1. P. 13.
21. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // Liver Int. 2020. Vol. 40. № 5. P. 998–1004.
22. Liu Q., Wang R., Qu G. et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse // J. Forensic. Med. 2020. Vol. 36. № 1. P. 19–21.
23. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1033–1034.



24. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
25. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020.
26. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper // JHEP Reports. 2020.
27. Liu J., Liang B., Wang X. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // medRxiv. 2020.
28. Chen G., Wu D., Guo W. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019 // J. Clin. Invest. 2020.
29. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // Clin. Infect. Dis. 2020.
30. Leleubre C., Vincent J.L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis // Nat. Rev. Nephrol. 2018. Vol. 14. № 7. P. 417–427.
31. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver – guardian, modifier and target of sepsis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 14. № 1. P. 55–66.
32. 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.
33. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // pan.baidu.com/s/1v8kP0zAyvnACXm-vJHWJuQ.
34. Clinical and research information on drug-induced liver injury: LiverTox® // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. European Association for the Study of the Liver // J. Hepatology. 2019. Vol. 70. № 6. P. 1222–1261.
36. The Liverpool Drug Interaction Group (based at the University of Liverpool, UK), in collaboration with the University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands). Recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies // www.covid19-druginteractions.org.
37. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513.
38. Xiao Y., Pan H., She Q. et al. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 6. P. 528–529.
39. Huang Y., Gao Z. Study of the relationship SARS and hepatitis virus B // Chin. J. Clin. Hepatol. 2003. Vol. 06. P. 342–343.
40. Pietrolunghi A.L., Lohse A.W., Aghemo A., Carbone M. Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic // J. Hepatology. 2020.
41. Lefere S., Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism // JHEP Rep. 2019. Vol. 1. № 1. P. 30–43.
42. Bioquard L., Valla D., Rautou P.-E. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic associated fatty liver disease // J. Hepatol. 2020.
43. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study // J. Hepatology. 2020.
44. Qi X., Liu C., Jiang Z. et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcome of COVID-19 patients with liver injury // J. Hepatology. 2020.

Clinical Aspects of Liver Damage in COVID-19

Yu.G. Sandler, MD, PhD¹, Ye.V. Vinnitskaya, MD, PhD¹, T.Yu. Khaymenova, MD, PhD¹, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University

Contact person: Yuliya G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of the new Coronavirus disease 2019 (COVID-19), has been posing a serious threat to public health worldwide. Currently, COVID-19 is considered to be a systemic disease that impairs immune system function of the body, primarily affecting the lungs, as well as the heart, kidneys, intestines, liver and spleen. Liver injury occurs mainly in severe COVID-19. At present, it remains unclear whether changes in laboratory parameters of the liver found in patients with COVID-19 are a sign of pre-existing liver diseases, or whether they reflect liver damage in COVID-19. The article provides a literature overview of existing liver injuries during the COVID-19 disease in patients without a previous pathology or with an existing liver pathology. The possible mechanisms of liver injury caused by SARS-CoV-2 infection are reviewed and summarized, which complements our knowledge of COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, liver disease, liver injury