

19. Jones A., McCurdy J.D., Loftus E.V., et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(5): 949–955. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.042>
20. Князев О.В., Лазебник Л.Б., Парфенов А.И. и др. Полная элиминация цитомегаловируса после системной трансплантации мезенхимальных стромальных клеток у больного язвенным колитом без противовирусной терапии. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 103–107.
Knyazev O.V., Lazebnik L.B., Parfenov A.I. et al. Complete elimination of cytomegalovirus after systemic transplantation of mesenchymal stromal cells in a patient with ulcerative colitis without antiviral therapy. *Therapeutic Archive*. 2012; 84 (12): 103–107.
21. Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым

активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет. *Колопроктология*. 2023; 22 (1): 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Belousova E.A., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate and severe active ulcerative colitis in the Russian population: subanalysis of the international phase III study of induction and maintenance therapy (UNIFI) over 3 years. *Coloproctology*. 2023; 22 (1): 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Статья поступила / Received 17.11.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Серикова Светлана Николаевна, д.м.н., проф. кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС¹, зав. гастроэнтерологическим центром поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². E-mail: serikovasn@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., проф. кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС¹, рук. гастроэнтерологического центра². E-mail: nvk-gastro@mail.ru

Усова Ольга Анатольевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения². E-mail: uoa-dr-gastro@yandex.ru

Барчо Разиев Аскеровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического центра поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². E-mail: r.barcho67@gmail.com

Прядко Екатерина Игоревна, врач-ординатор¹. E-mail: kateryna.priadko@mail.ru

Георгиаду Виолета Анатольевна, врач-ординатор¹. E-mail: georgiadouviolka@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Серикова Светлана Николаевна. E-mail: serikovasn@mail.ru

About authors

Serikova Svetlana N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgery No. 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Gastroenterological Centre of the Polyclinic for Specialized Course of Outpatient Treatment². E-mail: serikovasn@mail.ru

Korochanskaya Natalya V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgery No. 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Gastroenterological Centre². E-mail: nvk-gastro@mail.ru

Usova Olga A., gastroenterologist at Gastroenterology Dept². E-mail: uoa-dr-gastro@yandex.ru

Barcho Raziel A., gastroenterologist at Gastroenterological Centre of the Polyclinic for Specialized Course of Outpatient Treatment². E-mail: r.barcho67@gmail.com

Pryadko Ekaterina I., resident doctor¹. E-mail: kateryna.priadko@mail.ru

Georgiadu Violeta A., resident doctor¹. E-mail: georgiadouviolka@yandex.ru

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Serikova Svetlana N. E-mail: serikovasn@mail.ru

Для цитирования: Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Усова О.А., Барчо Р.А., Прядко Е.И., Георгиаду В.А. Применение устекинумаба в качестве первой линии биологической терапии у бинаивного пациента с кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции. *Медицинский алфавит*. 2023; (34): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-6-10>

For citation: Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Usova O.A., Barcho R.A., Priadko E.I., Georgiadu V.A. Ustekinumab as first line therapeutic choice of biological therapy in bionave patient affected with ulcerative colitis and intestinal reactivation of cytomegalovirus infection. *Medical alphabet*. 2023; (34): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-6-10>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-34-10-15

Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему

Б. Н. Левитан¹, Т. В. Сердюкова¹, В. В. Скворцов²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19, о которой впервые сообщалось в конце 2019 года, несмотря на завершение в мае 2023-го, продолжает оказывать разрушительное воздействие на глобальное здравоохранение в связи со значительными связанными с ней показателями заболеваемости и смертности. Повреждение печени является распространенным признаком у пациентов с COVID-19 и варьирует от легкого и временного повышения уровня печеночных ферментов до тяжелого поражения печени и даже острой печеночной недостаточности. Целью настоящего обзора является представление данных о распространенности, патофизиологических механизмах, возможностях лечения поражения печени у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. За повреждение печени при COVID-19 ответственны несколько патофизиологических механизмов, включая прямое цитотоксическое действие вируса, цитокиновый шторм, гипоксию и ишемию органа, лекарственную гепатотоксичность. Пациенты с фоновым хроническим заболеванием печени (ХЗП) – циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени, гепатоцеллюлярной карциномой и т.д. – могут иметь повышенный риск развития как тяжелого COVID-19, так и дальнейшего ухудшения состояния печени. У части больных COVID-19 возникают явления постковидного синдрома, известного также как постострый COVID-19, длительный COVID-19 или long COVID-19. К наиболее распространенным проявлениям постковидного синдрома у больных с патологией печени, как развившейся непосредственно в связи с инфекцией SARS-CoV-2, так и у лиц с имевшимися ранее ХЗП, относятся явления астеновегетативного синдрома, а также клинико-биохимические признаки умеренно выраженных синдромов цитолиза и холестаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, гепатотропизм, хронические заболевания печени, цирроз печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver pathology in COVID-19 after end of pandemic: Modern view of problem

B. N. Levitan¹, T. V. Serdyukova¹, V. V. Skvortsov²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The COVID-19 pandemic, first reported in late 2019, despite ending in May 2023, continues to have a devastating impact on global health with significant associated morbidity and mortality rates. Liver injury is a common feature in patients with COVID-19 and ranges from mild and temporary elevation of liver enzymes to severe liver damage and even acute liver failure. The purpose of this review is to present data on the prevalence, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnosis, course features, complications, and treatment options for liver damage in patients with SARS-CoV-2. Several pathophysiological mechanisms are responsible for liver damage in COVID-19, including the direct cytotoxic effect of the virus, cytokine storm, hypoxia and ischemia of the organ, and drug hepatotoxicity. Patients with underlying chronic liver disease (CLD) (liver cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, alcohol-related liver disease, hepatocellular carcinoma, etc.) may have greater risk to develop both severe COVID-19 and further liver deterioration. Some COVID-19 patients experience post-covid syndrome, also known as post-acute COVID-19, long-term COVID-19 or long COVID-19. The most common manifestations of post-covid syndrome in patients with liver pathology, both developed directly in connection with SARS-CoV-2 infection, and in people with pre-existing CLD, include the phenomena of astheno-vegetative syndrome, as well as clinical and biochemical signs of moderate cytotoxicity and cholestasis syndrome.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, post-covid syndrome, hepatotropism, chronic liver disease, liver cirrhosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (*SARS-CoV-2*), в марте 2020 года по указанию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приобрело статус пандемии [1]. За период пандемии, который продолжался до 5 мая 2023 года, согласно официальным данным, в мире было зафиксировано 765 млн случаев COVID-19 и 6,9 млн смертей от его осложнений [2]. Однако и в настоящее время новая коронавирусная инфекция продолжает представлять серьезную угрозу общественному здравоохранению уже в качестве острого респираторного вирусного заболевания. Причем, как стало понятно, дыхательные пути не являются уникальным местом поражения для *SARS-CoV-2* – он может проникать в большинство жизненно важных органов человека, в том числе печень [3, 4].

За время пандемии к проблеме COVID-19 и печень было привлечено пристальное внимание ученых и медиков всего мира, которое не снижается и в настоящий период. Была проделана значительная работа по изучению этой тематики – раскрытию распространенности гепатопатий, ее патогенетических механизмов, клиники, диагностики, особенностей течения, осложнений, стратегии лечения и реабилитации больных с печеночной патологией, связанной с вирусом *SARS-CoV-2*. По данной проблеме практически во всех странах мира было опубликовано огромное количество статей. На декабрь 2023 года только на портале PubMed по запросу *COVID-19 and liver disease* представлено 6252 публикаций. Несомненно, данная тематика будет привлекать внимание медицинской общественности еще на протяжении многих лет.

SARS-CoV-2 наряду с вирусами *SARS-CoV* и *MERS-CoV* является представителем семейства Coronaviridae. Это оболочечный вирус размером 125 нм с одним из самых массивных геномов вирусной РНК, насчитывающей 30 тыс. нуклеотидов. Он включает четыре структурных белка: нуклеокапсид, спайковый (шиповидный), мембранный и оболочечный. Спайковый белок имеет несколько выступов из поверхности клетки, что придает вирусу *SARS-CoV-2* его внешний вид и название [5].

Установлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) человека является основным рецептором для спайкового белка *SARS-CoV-2*. При этом широкое распространение АПФ2 в эпителии большинства человеческих органов объясняет многообразие патологии организма хозяина при COVID-19 [6].

В клинической картине новой коронавирусной инфекции у большей части пациентов наблюдаются только гриппоподобные симптомы – лихорадка, кашель, миалгия и выраженная астенизация, а в случаях тяжелого течения могут быстро развиваться пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и другие жизнеугрожающие осложнения. В то же время нередко у больных COVID-19 наряду с респираторной симптоматикой наблюдаются различные внелегочные проявления, в том числе со стороны печени [3, 4].

Причем патология печени у пациентов с COVID-19 ХЗП считается второй по частоте после заболевания легких [3, 4].

Поражение печени, связанное с инфекцией COVID-19, определяется как любое повреждение органа, вне зависимости от того, возникло ли оно впервые при воздействии вируса *SARS-CoV-2* или у лиц с имевшейся ранее печеночной патологией.

В литературе представлены целый ряд возможных патофизиологических механизмов повреждения печени при COVID-19:

- прямая вирусная цитотоксичность в результате активной репликации *SARS-CoV-2* в печени и билиарном тракте;
- иммуноопосредованная патология печени вследствие дисрегуляции иммунной системы, стимуляции высвобождения цитокинов с возможным развитием цитокинового шторма и синдрома системного воспалительного ответа (SIRS);
- гипоксически-ишемическое повреждение печени, вызванное дыхательной недостаточностью, гипоксемией и тканевой гипоксией, нарушениями микроциркуляции органа вследствие развития эндотелита, образования микротромбов в печеночно-портальной микроциркуляции и коагулопатии;

- застойные явления в печени вследствие возникновения тяжелых сердечных событий, тромбоэмболии легочной артерии, приводящих к правосторонней сердечной недостаточности;
- лекарственно-индуцированное повреждение печени;
- возникновение новых проявлений, обострение и прогрессирование имевшихся ранее хронических заболеваний печени (ХЗП) [4, 7].

Еще одним механизмом гепатотоксического действия коронавируса может являться его способность за счет выработки специфического белка 7a, через каспазозависимый путь индуцировать клеточный апоптоз в печени, вызывая повреждение гепатоцита [8].

Разнообразная гистологическая картина повреждения печени у пациентов, инфицированных вирусом *SARS-CoV-2*, характеризующаяся макро- и микрососудистым стеатозом, дольковыми некрозами, портальным воспалением и сосудистой недостаточностью, по-видимому, связана с перечисленным многообразием механизмов, способных приводить к развитию и прогрессированию печеночной патологии при COVID-19 [9, 10].

Как указывалось выше, проникновение вируса *SARS-CoV-2* в клетки человека осуществляется через взаимодействие между его спайковым белком и рецептором АПФ2 хозяина, причем этот процесс происходит с участием трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и фермента, расщепляющего парные основные аминокислоты (FURIN) [11]. Установлено, что АПФ2, TMPRSS2 и FURIN экспрессируются среди различных типов клеток печени. [12]. Причем, несмотря на более высокую экспрессию АПФ2 в билиарном тракте, чем в печени, большинство исследователей показали, что гепатоцеллюлярное повреждение является более распространенным проявлением COVID-19, по сравнению с холестатическим. По данным литературы, рост активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) встречается при коронавирусной инфекции значительно чаще, чем повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы ГГТП [13].

Подтверждением возможности непосредственного проникновения *SARS-CoV-2* в клетки печени являются результаты аутопсий, представленные Y. Wang, *et al.* (2020). Авторами с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации *in situ* в ряде случаев в цитоплазме гепатоцитов были обнаружены специфические частицы *SARS-CoV-2*, а также связанные с ними отек митохондрий и апоптоз [14].

N. Wanner *et al.* (2022) обнаружили несколько уровней доказательств тропности *SARS-CoV-2* к печени, включая обнаружение непосредственно в клетках печеночной паренхимы РНК вируса, а также его выделение из полученной на аутопсии печеночной ткани. Кроме того, авторы идентифицировали в образцах печени транскриптомные и протеомные профили активности *SARS-CoV-2*, что подтверждает экспрессию входных рецепторов АПФ2 и ускорителей процесса его проникновения TMPRSS2 и FURIN [15].

Транскриптомный и протеомный анализ также показали сильную регуляцию интерферонового ответа, активацию сигнального пути JAK-STAT и печеночно-специфической метаболической модуляции, выявив при инфекции

COVID-19 профиль вирусной активности, который в значительной степени характерен для других гепатотропных вирусных инфекций, в частности вируса гепатита С [16]. Эти недавние открытия дают ценную информацию о патогенезе поражения печени при COVID-19.

Доказательством возможности развития иммуноопосредованного поражения печени при COVID-19 являются ряд исследований, в которых была показана связь между патологией печени и высоким уровнем медиаторов воспаления при тяжелом течении инфекционного процесса [17]. В частности, W. Huang *et al.*, проведя ретроспективное исследование 2623 пациентов, обнаружили положительную корреляцию между развитием у больных COVID-19 цитокинового шторма, повышением IL-6 и активности ферментов цитолиза, что указывает на развитие у них гепатотоксичности [18].

Печень является высокоаэробным органом, в связи с чем она крайне чувствительна к гипоксии [19]. Развитие при COVID-19 поражений сердца, легких и сосудов в сочетании с высокой метаболической активностью печени делает ее очень восприимчивым органом к гипоксически-ишемическому повреждению [20]. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция, микротромбоз, приводящие к нарушениям органной микроциркуляции, могут усугублять данное состояние. Было показано, что повышение уровня трансаминаз коррелирует с патологическими изменениями маркеров коагулопатии, такими как протромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, D-димер, количество тромбоцитов [21]. При этом, по данным аутопсий, у части пациентов с COVID-19 были обнаружены некроз печени ишемического типа и накопление липидных капель (стеатоз) как следствие гипоксически-ишемического поражения печени [22].

Кроме того, у пациентов с COVID-19 вследствие тяжелых сердечных событий, тромбоэмболии легочной артерии, приводящих к правосторонней сердечной недостаточности, могут развиваться застойные явления в печени [23]. Так, по данным аутопсий, застой печеночных синусоидов оценивался в 34,7% [24].

Лекарственные препараты являются нередкой причиной патологии печени при COVID-19 [25]. Из-за нового характера инфекции *SARS-CoV-2*, продолжительного отсутствия целостного представления о ведущих патогенетических механизмах заболевания, значительное время ушло на формирование научно обоснованных рекомендаций по лечению COVID-19. В связи с этим в медицинской практике широко использовались различные группы лекарственных препаратов, в том числе обладающие гепатотоксическим действием.

Применяемые в терапии коронавирусной инфекции, особенно при тяжелом течении заболевания, противовирусные, жаропонижающие, кортикостероиды, антибиотики, иммуномодуляторы, антикоагулянты и др. препараты, а также их комбинации способны вызывать лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП). По данным метаанализа 20874 пациентов с COVID-19, частота ЛИПП составила 25,4% [26].

При проведении оценки специфичности любого вируса к предпочтительной инвазии в гепатоциты используется термин «гепатотропизм» [27]. Согласно имеющимся в настоящее время данным, *SARS-CoV-2* специфически не проявляет

гепатотропизма, но характеризуется тропностью к гепатоцитам пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени или ослабленной иммунной системой [28].

Таким образом, прогрессирование ранее существовавшего ХЗП может быть основным механизмом повреждения печени при инфекции *SARS-CoV-2*.

У лиц с ХЗП могут наблюдаться тяжелые и длительные симптомы COVID-19 [29].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что распространенность патологии печени у пациентов с COVID-19 колеблется в широких пределах: от 21,50 до 45,71% [30]. В другом метаанализе сообщалось о повышении уровня печеночных ферментов примерно у 25% пациентов с COVID-19, а распространенность повышенных АСТ и АЛТ соответственно составила 23,2 и 21,2% [31].

К сожалению, опубликованные многочисленные исследования по проблеме COVID-19 и печень часто не содержат сведения о наличии у пациентов исходного ХЗП. В связи с этим особый интерес представляет проведенный A. J. Kovalic *et al.* (2020) метаанализ 73 исследований, включавший 24299 больных COVID-19. Согласно представленным данным, общая распространенность ХЗП была оценена в 3% [32].

Обращают на себя внимание данные метаанализа 5595 пациентов, инфицированных COVID-19, которые показали, что у 3% пациентов с ранее существовавшими заболеваниями печени наблюдались более высокие показатели тяжелых осложнений (57335) и смертности (17,65%), чем у пациентов без исходного ХЗП [33]. По данным метаанализа 90 тыс. пациентов с COVID-19, относящихся к 40 тематическим исследованиям в США и Китае, проведенного R. Nagarajan *et al.* (2022), установлено, что вероятность развития тяжелого заболевания и смерти от COVID-19 была в 2,44 раза выше у пациентов с ХЗП по сравнению с лицами без исходной патологии печени. При этом с самым высоким риском тяжелого заболевания и смерти от COVID-19 ассоциировались неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и цирроз печени (ЦП) [34].

Все это свидетельствует, что пациенты с ХЗП более склонны к повреждению печени, вызванному COVID-19, чем лица без ХЗП.

Таким образом, инфекция *SARS-CoV-2* у пациентов с ХЗП является дополнительным «ударом» по печени, что может приводить как к появлению новых нарушений функционального состояния печени, так и способствовать дальнейшему прогрессированию имевшегося ранее заболевания [4].

У пациентов с легким течением COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении, может наблюдаться незначительное повышение уровня ферментов цитолиза АЛТ и АСТ при отсутствии характерных для печеночной патологии клинических симптомов. Поэтому проведение тщательного мониторинга печеночных ферментов при новой коронавирусной инфекции имеет существенное значение для своевременной диагностики поражения печени. При отсутствии у больных сопутствующего ХЗП, как правило, гиперферментемия может нормализоваться без гепатопротективной терапии или при кратковременном назначении гепатопротекторов.

Наличие ХЗП в анамнезе больного COVID-19 или выявление его в процессе обследования должно вносить существенные коррективы в тактику ведения пациента и его прогноз. При этом важное прогностическое значение

имеют диагноз ХЗП и результаты обследования пациента, имевшиеся до появления инфекции *SARS-CoV-2*. Высокая потребность в данной информации в значительной степени связана с известными трудностями при проведении углубленного обследования пациента с ХЗП на фоне COVID-19.

Следует напомнить, что в период пандемии, особенно на ее начальном этапе, было существенно ограничено проведение таких методов исследования, как эзофагогастроуденоскопия и пункционная биопсия печени, что в первую очередь крайне затруднило диагностику цирроза печени и такого ведущего его осложнения, как синдром портальной гипертензии, а также связанных с ним осложнений, в том числе кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [35]. Было даже ограничено проведение ультразвукового исследования и компьютерной томографии брюшной полости, что также затруднило диагностику ХЗП и гепатоцеллюлярной карциномы [36].

Согласно данным литературы, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С легкое течение COVID-19 имеет благоприятный прогноз, а при умеренно-тяжелом течении коронавирусной инфекции отмечается риск активации ХВГ. Считается, что проведение терапии современными противовирусными препаратами, особенно у больных хроническим вирусным гепатитом С, является целесообразным [4].

Наличие у больного COVID-19 такой коморбидной патологии, как неалкогольная жировая болезнь печени, связано с наиболее высоким риском тяжелого течения заболевания и необходимостью госпитализации пациента, в том числе в отделение интенсивной терапии. Ретроспективное исследование 327 пациентов COVID-19 с НАЖБП в возрасте до 60 лет, проведенное D. Ji *et al.* показало наличие высокой частоты тяжелого течения и случаев летальности [37].

Считается, что у пациентов с НАЖБП удлинняется время выведения вируса *SARS-CoV-2*, выше вероятность дисфункции печени, развитие кардиальных, почечных и других осложнений, а также высокий риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения [38].

В процессе лечения COVID-19 у пациентов с НАЖБП со стеатозом печени, как правило, наблюдается развитие стеатогепатита, а в постковидном периоде – нередко фиброза печени [34, 39].

Алкогольная болезнь печени (АБП) на фоне COVID-19 рассматривается большинством исследователей как фактор риска неблагоприятных исходов COVID-19. Потенциальные причины, лежащие в основе этого, включают связанную с алкоголем иммунную дисфункцию, низкий нутритивный статус, повышенную восприимчивость к острому респираторному дистресс-синдрому, которые могут оказывать негативное влияние на течение заболевания, ослабляя защиту организма от инфекции и повышая его уязвимость к *SARS-CoV-2* и последующим вторичным бактериальным инфекциям [40].

Кроме того, пандемия COVID-19, по-видимому, дополнительно влияла на поведение пациентов, в том числе на характер употребления алкоголя. В этот период у них имелось много потенциальных факторов, способствовавших повышению потребления алкоголя, – стресс, самоизоляция, переход к дистанционной работе, ограниченный доступ к получению медицинской и психологической помощи. Поэтому наблюдение за этими пациентами должно быть более активным.

У пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) при COVID-19 иммуносупрессивная терапия может противодействовать чрезмерному воспалению, вызванному *SARS-CoV-2*. Имеются данные, что если пациенты с АИГ внезапно снижают или прекращают прием курсового лечения в стабильном периоде данного заболевания, у них появляется высокий риск рецидива [41].

Поэтому, согласно консенсусным рекомендациям, больным АИГ при COVID-19 прием иммуносупрессантов и других препаратов для лечения АИГ прекращать не следует [42].

В отличие от применения иммуносупрессивных препаратов, для которых не было выявлено побочных эффектов, возраст и тяжесть АИГ являются наиболее значимыми факторами, влияющими на исход в этой группе больных. Следует поддерживать рекомендации о том, что во время COVID-19 не следует менять или прекращать назначенное курсовое лечение [5].

Пациенты с компенсированным циррозом печени подвержены риску декомпенсации на фоне и даже после перенесенного COVID-19. При декомпенсированном ЦП, а также у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой, как правило, наблюдается тяжелое течение COVID-19 с высоким риском летальности.

В ряде исследований, проведенных у пациентов COVID-19, протекавшем на фоне ЦП, прогноз был значительно хуже, чем у лиц без ЦП. Так, в крупном многоцентровом исследовании, включавшем 745 больных COVID-19 с ХЗП (386 с ЦП и 359 без ЦП), у лиц с ЦП наблюдался значительно более высокий уровень смертности по сравнению с группой сравнения (32 против 8%; $p < 0,001$). Причем наблюдалась ее зависимость от стадии ЦП по Child-Pugh: 19% – на стадии А, 35% – на стадии В и 51% – на стадии С [43]. По данным D. Kim *et al.* (2021), которые провели многоцентровое обсервационное когортное исследование в 21 медицинском учреждении США, декомпенсированный ЦП был зарегистрирован как независимый фактор риска летальности у 867 больных COVID-19 [44].

У пациентов с COVID-19 на фоне гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в связи с проведением им химиотерапии наблюдается иммуносупрессия. Кроме того, у большинства больных развитие ГЦК связано с ХЗП. Поэтому данные больные должны рассматриваться как группа высокого риска тяжелого течения COVID-19 [45].

Таким образом, учитывая неблагоприятное течение и клинические особенности COVID-19 на фоне большинства ХЗП, тактика ведения и терапия инфекции *SARS-CoV-2*, с точки зрения медикаментозной терапии, мониторинга и последующего наблюдения, должна дополнительно учитывать современные международные и отечественные клинические рекомендации по соответствующему заболеванию печени. При этом к лечению пациентов должен привлекаться консультант-гастроэнтеролог. Причем в настоящее время дистанционное наблюдение и консультации специалиста при COVID-19 могут, а в большом количестве случаев должны осуществляться с использованием возможностей телемедицины.

Несмотря на то что большинство пациентов, инфицированных вирусом *SARS-CoV-2*, выздоравливают в течение нескольких недель после заражения, у части из них возникают явления постковидного синдрома (ПС), известного также как постострый COVID, длительный COVID или

long COVID. Эти термины в настоящее время широко используются для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых лиц после перенесенной инфекции COVID-19. [5,46]. Причем эти симптомы могут сохраняться как с начального периода заболевания, так и развиться после выздоровления и исчезать или рецидивировать с течением времени. Это может быть связано с тем, что репликационно-компетентный вирус обнаруживается в макрофагах бронхоальвеолярного лаважа по истечении 6 месяцев после заражения *SARS-CoV-2* [47].

По мнению Н. Е. Davis *et al.* (2023), long COVID-19 встречается не менее чем в 10% случаев инфекции *SARS-CoV-2*, в связи с чем во всем мире на 2023 год число лиц с симптомами ПС может составлять 65 миллионов [48].

A. Nalbandian *et al.* (2021) рекомендуют определять постострый COVID-19 как наличие стойких симптомов и (или) отсроченных или долгосрочных осложнений инфекции *SARS-CoV-2* по истечении 4 недель с момента появления первых признаков заболевания. Основываясь на последних литературных данных, авторы подразделяют его на две категории: подострый, или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает наличие симптомов в течение 4–12 недель после острого COVID-19, и хронический или постковидный синдром, при котором симптомы и отклонения от нормы, сохраняются или вновь появляются более чем через 12 недель после начала острого COVID-19 и не связаны с другой вновь возникшей патологией [49].

Большинство больных COVID-19 с ХЗП имеют проблемы иммунного ответа и нарушения метаболической функции. По сравнению с общей популяцией, у них снижена способность к клиренсу вируса *SARS-CoV-2*, что способствует более тяжелому и продолжительному течению COVID-19, а также предполагает более высокий риск прогрессирования повреждения печени и развития ПС [5].

К наиболее распространенным проявлениям ПС у больных с патологией печени, возникшей в связи с инфекцией *SARS-CoV-2*, особенно на фоне ХЗП, относятся явления астеновегетативного синдрома: слабость, повышенная утомляемость, нарушения сна, нехватка воздуха, когнитивная дисфункция (забывчивость или неспособность сосредоточиться и ясно мыслить), а также клинико-биохимические признаки умеренно выраженных синдромов цитолиза и холестаза [5, 46, 49]. Вместе с тем у больных ЦП могут нарастать симптомы печеночной энцефалопатии, а у части пациентов с ПС – клинико-лабораторные и инструментальные признаки, связанные с прогрессированием синдрома портальной гипертензии и его осложнений, в том числе отечно-асцитического синдрома и возникновения эзофагогастрального кровотечения [49].

Таким образом, приведенный в нашем обзоре литературы анализ данных многочисленных исследований по проблеме печеночной патологии при инфекции *SARS-CoV-2* убедительно показывает, что имеющиеся знания о причинах и патогенетических механизмах нарушений печени при COVID-19, эффективных вариантах диагностики и лечения подобных пациентов быстро увеличиваются, но не являются достаточно полными. Несмотря на официальное завершение пандемии, качество жизни больных COVID-19, в том числе с патологией печени, особенно лиц с постковидным синдромом, серьезно страдает, а их число продолжает расти.

Серьезную озабоченность мировой медицинской общест-венности и в целом человеческого общества вызывает не только тяжесть воздействия инфекции на здоровье от-дельных пациентов, но и глобальное экономическое бремя болезни, которое является еще одним не менее важным долгосрочным последствием пандемии COVID-19.

Учитывая, что клинично-экономический прогноз послед-ствий случаев COVID-19 с патологией печени, особенно на фоне ХЗП, до сих пор остается недостаточно ясным, требуется дальнейшее проспективное наблюдение таких пациентов, в том числе с ПС, отработка методов их диа-гностики, лечения и реабилитации.

Список литературы / References

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91: 157–160. DOI: 10.23750/abm.v91i11.9397.
2. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed 10.05.2023).
3. Pzagan-Simon M, Serafińska S, Kukla M, et al. Liver Injury in Patients with COVID-19 without Underlying Liver Disease. *J Clin Med.* 2022; 11 (2): 308. DOI: 10.3390/jcm11020308.
4. Khullar N, Bhatti JS, Singh S. Insight into the liver dysfunction in COVID-19 patients: Molecular mechanisms and possible therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2023; 29 (14): 2064–2077. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i14.2064>
5. Gupta T, Sharma H. COVID-19 and the liver: Are footprints still there? *World J Gastroenterol* 2021; 27 (4): 656–669. DOI: 10.3748/wjg.v29.i4.656.
6. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40: 905–919. DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.
7. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8: 13–7. <https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00019>.
8. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020; 368: 1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
9. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41: 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
10. Marjot T, Webb GJ, Bariff AS et al. COVID-19 and liver disease: Mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 348–364. DOI: 10.1038/s41575-021-00426-4.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
12. Einaggar M, Abomhaya A, Elkhatib I, et al. COVID-19 and liver diseases, what we know so far. *World J Clin Cases.* 2022; 10: 3969–3980. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i13.3969.
13. Wijampreecha K, Ungprasert P, Panjawanatnan P, et al. COVID-19 and liver injury: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33: 990–995. DOI: 10.1097/meg.0000000000001817.
14. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020; 73 (4): 807–816. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
15. Wanner N, Andrieux G, Badia-Mompel P, et al. Molecular consequences of SARS-CoV-2 liver tropism. *Nat Metab* 2022; 4: 310–319. DOI: 10.1038/s42255-022-00552-6.
16. Barnes E. Infection of liver hepatocytes with SARS-CoV-2. *Nat Metab.* 2022; 4 (3): 301–302. DOI: 10.1038/s42255-022-00554-4.
17. Premkumar M, Kedarisetty CK. Cytokine Storm of COVID-19 and Its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2021; 9: 256–264. DOI: 10.14218/jcth.2021.00055.
18. Huang W, Berube J, McNamara M et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry.* 2020; 97: 772–776. DOI: 10.1002/cyto.a.24172.
19. Zhang X, Yu Y, Zhang C, Wang H, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediter J Hematol Infect Dis.* 2022; 14: e2022003. DOI: 10.4084/mjhid.2022.003.
20. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020; 40: 2110–2116. DOI: 10.1111/liv.14601.
21. D'Ardes D, Boccatonda A, Cocco G. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022; 28: 1102–1112. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102.
22. Zhao CL, Rapkiewicz A, Maghsoodi-Deerwester M, et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol.* 2021; 109: 59–68. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.015.

23. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41: 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
24. Diaz LA, Idolsaaga F, Cannistra M, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and metaanalysis of autopsy data. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 7693–7706. DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7693.
25. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front. Med.* 2021; 8: 731436. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731436>
26. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV. Systematic review with meta-analysis: Liver mani-festations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52: 584–599. DOI: 10.1111/apt.15916.
27. Marjot T, Webb GJ, Bariff AS, et al. COVID-19 and liver disease: Mechanistic and clinical per-spectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 348–364. DOI: 10.1038/s41575-021-00426-4.
28. Săbăiescu DM, Kamal AM, Kamal CK, et al. Liver damage in the context of SARS-CoV-2. Covid-19 treatment and its effects on the liver. *J Med Life* 2022; 15: 727–734. DOI: 10.25122/jml-2022-0177.
29. Roshan-shad R, Roshan-shad A, Fereidooni R, Hosseini-Bensenjan M. COVID-19 and liver injury: Pathophysiology, risk factors, outcome and management in special populations *World J Hepatol.* 2023; 15 (4): 441–459. DOI: 10.4254/wjh.v15.i4.441.
30. Yadav DK, Singh A, Zhang Q, et al. Involvement of liver in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021; 70: 807–809. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
31. Wijampreecha K, Ungprasert P, Panjawanatnan P, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-anal-ysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33: 990–995. DOI: 10.1097/meg.0000000000001817.
32. Kovacic AJ, Satopathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020; 14: 612–620. DOI: 10.1007/s12072-020-10078-2.
33. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5 (2): 80. DOI: 10.3390/tropicalmed5020080.
34. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Hariharan VS. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Chronic Dis.* 2022; 19: E53. DOI: 10.5888/pcd19.210228.
35. Calderwood AH, Calderwood MS, Williams JL, Dominitz JA. Impact of the COVID-19 Pandemic on the utilization of EGD and colonoscopy in the United States: An analysis of the GIQuIC registry. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* 2021; 23: 313–321. DOI: 10.1016/j.tige.2021.07.003.
36. Kim NJ, Rozenberg-Ben-Dror K, Jacob DA, et al. The COVID-19 pandemic highlights opportuni-ties to improve hepatocellular carcinoma screening and diagnosis in a national health system. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117: 678–684. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001615.
37. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospec-tive study. *J Hepatol* 2020; 73: 451–453. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
38. Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SM. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Ann Hepatol.* 2021; 20: 100271. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.09.015.
39. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020; 69: 1545–1547. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321611.
40. Papagiouanni I, Kotoulas SC, Pataka A, et al. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge. *World J Gastroenterol.* 2023; 29 (2): 257–271. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.257>.
41. Marjot T, Buescher G, Sebode M, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2021; 74 (6): 1335–1343. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.021.
42. Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int.* 2020; 14 (4): 415–28. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10054-w>
43. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74: 567–577. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
44. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients with Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19: 1469–1479. e19. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.027.
45. Dawood DRM, Salum GM, El-Meguid MA. The Impact of COVID-19 on Liver Injury. *Am J Med Sci.* 2022; 363: 94–103 DOI: 10.1016/j.amjms.2021.11.001.
46. Garmel MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozak SE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J.* 2021; 11 (1): 74. DOI: 10.1186/s43066-021-00144-1.
47. Huot N, Planchais C, Rosenbaum P. SARS-CoV-2 viral persistence in lung alveolar mac-rophages is controlled by IFN-γ and NK cells *Nat Immunol.* 2023; 24 (12): 2068–2079. DOI: 10.1038/s41590-023-01661-4.
48. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol E J. Long COVID: Major findings, mechanisms and rec-ommendations. *Nat Rev. Microbiol.* 2023; 21, 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
49. Nalbantian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021 4: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

Статья поступила / Received 30.11.23
Получена после рецензирования / Revised 05.12.23
Принята в печать / Accepted 05.12.23

Сведения об авторах

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования¹. Scopus: 7003706105. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Сердюкова Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования¹. E-mail: 85tatyanka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0842-0336

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней². E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

¹ФБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Левитан Болеслав Наумович. E-mail: boleval@mail.ru

Для цитирования: Левитан Б.Н., Сердюкова Т.В., Скворцов В.В. Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему. *Медицинский алфавит.* 2023; (34): 10–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-10-15>

About authors

Levitan Boleslav N., DM Sci (habil.), head of Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education¹. Scopus: 7003706105. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Serdyukova Tatyana V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education¹. E-mail: 85tatyanka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0842-0336

Skvortsov Vsevolod V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Internal Diseases². E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Levitan Boleslav N. E-mail: boleval@mail.ru

For citation: Levitan B.N., Serdyukova T.V., Skvortsov V.V. Liver pathology in COVID-19 after end of pandemic: Modern view of problem. *Medical alphabet.* 2023; (34): 10–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-10-15>

