

Механизмы поражения печени при COVID-19

Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент кафедры¹
 Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры¹
 Т. Г. Суранова, к.м.н., доцент²
 Т. И. Бонкало, д.псх.н., доцент³

¹Кафедра факультетской терапии ПФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»

Mechanisms of liver damage in COVID-19

T. V. Pinchuk, N. V. Orlova, T. G. Suranova, T. I. Bonkalo

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Scientific and Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; Moscow, Russia

Резюме

В конце 2019 года в Китае был обнаружен новый коронавирус (SARS-CoV-2), вызывающий коронавирусную инфекцию COVID-19. Продолжающаяся пандемия COVID-19 представляет собой серьезную проблему для систем здравоохранения во всем мире. Информации о том, как влияет инфекция на функции печени и о значимости ранее существовавшего заболевания печени как фактора риска заражения и тяжелого течения COVID-19, еще мало. Кроме того, некоторые препараты, используемые для лечения новой коронавирусной инфекции, обладают гепатотоксичностью. В настоящей статье мы проводим анализ данных влияния COVID-19 на функции печени, а также о течении и исходах COVID-19 у пациентов с заболеваниями печени, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой или находящихся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

Ключевые слова: COVID-19, поражение печени, трансплантация печени, прогноз, лечение, гепатопротекторы.

Summary

At the end of 2019, a new coronavirus (SARS-CoV-2) was discovered in China, causing the coronavirus infection COVID-19. The ongoing COVID-19 pandemic poses a major challenge to health systems around the world. There is still little information on how infection affects liver function and the significance of pre-existing liver disease as a risk factor for infection and severe COVID-19. In addition, some drugs used to treat the new coronavirus infection are hepatotoxic. In this article, we analyze data on the impact of COVID-19 on liver function, as well as on the course and outcome of COVID-19 in patients with liver disease, including hepatocellular carcinoma, or those on immunosuppressive therapy after liver transplantation.

Key words: COVID-19, liver damage, liver transplantation, prognosis, treatment, hepatoprotectors.

Актуальность

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, началась в г. Ухане (Китай) в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку SARS-CoV-2 пандемией из-за постоянно растущего числа случаев заболевания за пределами Китая. Поскольку количество случаев заболевания растет во всем мире, важно разработать стратегию защиты людей с тяжелыми хроническими заболеваниями от COVID-19. В этой статье мы рассматриваем данные о том, как COVID-19 может повлиять на состояние здоровья пациентов с хроническими заболеваниями печени и проводимой терапией и как

существующее ранее заболевание печени может повлиять на исходы COVID-19.

Поражение печени при инфекционных заболеваниях

Печень является жизненно важным органом, выполняющим многочисленные функции. Защитная функция печени включает детоксикацию эндогенных и экзогенных факторов. Клетки печени активно участвуют в иммунной защите организма. В печени находятся Т- и В-лимфоциты, эндотелиальные клетки продуцируют медиаторы воспаления ИЛ-1 и ИЛ-6, клетки Купфера являются специализированными макрофагами печени и необходимы для эффективного захвата вируса и нарушения его репликации. Последний процесс включает активацию клеток Купфера интерфероном

(ИФН) -I и предотвращает распространение вируса в соседние гепатоциты. В отсутствие клеток Купфера гепатоциты неспособны подавлять репликацию вируса даже в присутствии IFN-I, что приводит к длительной вирусной репликации и даже к возможной тяжелой Т-клеточной иммунопатологии [1].

Поражение печени отмечается при большинстве инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной этиологии. Вовлечение печени в инфекционный процесс отмечено при ветряной оспе, кори, паротите, краснухе. Поражение печени при инфекциях может быть обусловлено непосредственно прямым гепатотропным действием, как это происходит при вирусных гепатитах, лептоспирозе, инфекционном мононуклеозе. Гепатотоксическим

действием обладает вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Изменение печени на фоне вирусной инфекции обусловлено поражением гепатоцитов, лейкоцитарной инфильтрацией портальных и перипортальных протоков, сдавлением печеночных протоков увеличенными лимфоузлами внутри печени. Развитие гнойно-септических процессов в печени сопровождается формированием гранул, что характерно для туберкулеза, бруцеллеза, туляремии. Острое поражение печени наблюдается при абсцессах и сепсисе. Клинически поражение печени проявляется в синдроме желтухи, гепатомегалии, холестаза, повышении уровня трансаминаз, снижении холинэстеразы. В случаях реактивного гепатита при вирусной инфекции чаще всего после выздоровления отмечается полное восстановление функции печени, в редких случаях возможно развитие аутоиммунного гепатита.

Изучение изменений печени при острых респираторных инфекциях не выявило значимого повышения трансаминаз при гриппе, парагриппе, РС-инфекции. Обнаружено поражение печени при аденовирусной инфекции на фоне иммунодефицита по типу фульминантного гепатита. При осложнении ОРВИ бронхитом, пневмонией, пиелонефритом, обусловленных бактериальной инфекцией, отмечался подъем АСТ и АЛТ, которые исследователи связывали с действием антибактериальных препаратов.

В то же время Л. Я. Закстельская при исследованиях на приматах отмечала значительные изменения печени на фоне гриппа. Выраженное повышение АЛТ отмечено у больных гриппом, осложненным пневмонией. В патогенезе повреждения печени во время гриппозной инфекции связано с воздействием CD8⁺-Т-клеток при отсутствии самого вируса гриппа в печени [2].

Наряду с другими ОРВИ изучалось влияние на печень коронавирусной инфекции. Некоторые коронавирусы вызывают респираторные, желудочно-кишечные, печеночные и неврологические заболевания у животных, однако известно, что только семь из них вызывают заболевания у людей [3].

В 2004 году описан случай ОРВИ – вероятного SARS-6 с нарушением функции печени у трех пациентов с коронавирусной инфекцией [4]. Другие исследования также показали, что некоторые вирусы, которые в первую очередь поражают верхние дыхательные пути, могут вызывать дисфункцию печени. Например, на Ближнем Востоке были отмечены случаи SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающие респираторный синдром. В исследовании Greenough *et al.*, у 90 % пациентов, инфицированных SARS-CoV, было уменьшено количество лимфоцитов, у 25 % была диарея, у 66 % – повышенная концентрация ферментов печени в плазме и выявлялись поражения печени. Клетки печени, экспрессирующие белок SARS-CoV, были обнаружены у умерших пациентов с SARS. Это указывало на возможность прямого вирусного заражения клеток печени.

Нарушения функции печени при COVID-19

Анализ данных о клинической картине новой коронавирусной инфекции COVID-19 показывает, что дисфункция печени является частым явлением у госпитализированных пациентов с тяжелым течением заболевания. Повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) были зарегистрированы, по разным данным, у 16–53 % пациентов [5, 6, 7]. Нарушения функции печени при COVID-19 большинством исследователей считаются легкими и рассматриваются как сопутствующее повреждение [5]. Пациенты с тяжелой формой COVID-19, по-видимому, чаще страдают дисфункцией печени. В крупном исследовании, проведенном в Китае, уровни АСТ и АЛТ были повышены у 18,2 и 19,8 % пациентов с легкой формой и у 39,4 и 28,1 % пациентов с тяжелой формой заболевания соответственно. Другое небольшое исследование, проведенное в Китае, показало аналогичные результаты: уровень АСТ был повышен у 62 % пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с 25 % у тех, кому помощь в ОИТ не требовалась. У пациентов

с субклиническим заболеванием уровни АСТ и АЛТ были повышены в 8,7 и 8,9 % случаев соответственно. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке с участием 5 700 пациентов, у 58,4 % показатели АСТ выше 40 Ед/л и у 39,0 % АЛТ выше 60 Ед/л. В этой же когорте у 56 (2,1 %) пациентов развилось острое повреждение печени, определяемое как повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 15 раз по сравнению с верхним пределом нормы. Из этих 56 пациентов 3 были в возрасте 18–65 лет (3/1 373; 0,2 %) и в дальнейшем были выписаны, а 53 умерли: 25 были в возрасте 18–65 лет (25/134; 18,7 %), и 28 были старше 65 лет (28/469; 6,7 %).

Анализ данных показывает, что частота случаев нарушения функции печени увеличивается пропорционально тяжести течения COVID-19. По-видимому, при COVID-19 повышение АЛТ, гипоальбуминемия и тромбоцитопения являются неблагоприятным фактором прогноза заболевания. Аналогичные данные были получены в педиатрической практике. Немногочисленные исследования младенцев с COVID-19 свидетельствуют о возможности повреждения печени на фоне прогрессирования заболевания с 7-го по 11-й день болезни наряду с множественными поражениями других органов [8].

Патогенез поражения печени при COVID-19

Для выработки единой позиции по вопросам профилактики и лечения поражений печени при COVID-19 была сформирована целевая группа в составе 22 членов из 16 стран и административных регионов Азиатско-Тихоокеанского региона [9]. На основе электронной базы данных о повреждениях печени у пациентов, перенесших COVID-19 в Азиатско-Тихоокеанском регионе, APCOLIS study (APASL COVID Liver Injury Spectrum) (www.surveymonkey.com/r/covid-liver), были сформированы рекомендации по диагностике, лечению и профилактическим мероприятиям оказания медицинской помощи [10]. Было выдвинуто предположение, что механизмы повреждения печени при COVID-19 включают прямое гепатотоксическое

действие вируса, иммунный дисбаланс и полиорганное повреждение, связанное с цитокиновым штормом, а также медикаментозное повреждение печени из-за различных типов лекарств, используемых для лечения инфекции COVID-19. Проведенный анализ свидетельствовал о преимущественно не холестатическом, а гепатоцеллюлярном характере поражения печени с повышением уровня АЛТ [11].

О поражении вирусом желудочно-кишечного тракта свидетельствует тот факт, что уже на ранней стадии коронавирусной инфекции COVID-19 примерно у 2–10% пациентов определяется положительная РНК SARS-CoV-2 в образцах кала и крови, что одновременно сопровождается желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея, боль в животе, тошнота и рвота. Повреждение печени у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть напрямую вызвано вирусной инфекцией клеток печени, поскольку патологические исследования у пациентов с SARS подтвердили присутствие вируса в ткани печени. Выявлено инфицирование вирусом SARS-CoV-2 гепатоцитов и холангиоцитов, что связывают с наличием в них ангиотензинпревращающего рецептора 2 (ACE2), который вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку. При этом уровень экспрессии ACE2 в холангиоцитах сопоставим с уровнем экспрессии клеток альвеолярного типа 2 и в десятки раз выше, чем в гепатоцитах [12].

Chau *et al.* продемонстрировали в своем исследовании, что биопсия печени пациентов с SARS показала значительное увеличение митотических клеток, а также эозинофилов и баллоноподобных клеток печени, что указывает на то, что SARS-CoV может вызывать апоптоз клеток печени и, таким образом, приводить к поражению печени. Возможность SARS-CoV напрямую атаковать ткань печени и вызывать повреждение печени было подтверждено исследователями Tan *et al.*, которые определили специфический белок 7a, посредством которого SARS-CoV может индуцировать апоптоз клеток не только в легких, но и в других органах, включая печень.

Исследования печеночных протоков, пораженных у пациентов с COVID-19, показали их высокую восприимчивость к инфекции COVID-19 и поддержание устойчивой репликации вируса. Вирус SARS-CoV-2 ухудшает барьерную и транспортную функции желчных кислот холангиоцитов [13]. Это предположение подтверждается повышением циркулирующих уровней сывороточной гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у пациентов с COVID-19. В эксперименте на мышах после частичной гепатэктомии была отмечена способность печени при остром повреждении восстанавливать уровень экспрессии ACE 2, что объяснялось регуляцией экспрессии ACE 2 эпителиоцитами желчных протоков [14]. Исходя из преимущественного повышения уровня сывороточных аминотрансфераз, а не холестатических ферментов, было сделано предположение, что повреждение гепатоцитов при COVID-19 не происходит через рецепторы ACE 2, а может иметь альтернативный характер. При отсутствии вирусных антигенов в печени подавляющая системная воспалительная реакция, вызванная SARS-CoV-2, может быть основной причиной полиорганной дисфункции, включая повреждение печени, как это наблюдается при других респираторных вирусных инфекциях [15]. Основной патофизиологический процесс включает вирусный гепатит, вторичный по отношению к подавляющей иммунной реакции, или повреждение микрососудов, обусловленное сепсисоподобной картиной [12, 16].

Результаты аутопсии показали большое количество митотических клеток печени, баллонную дегенерацию гепатоцитов, воспаление, умеренную инфильтрацию лимфоцитов, микротромбоз, стеатоз и центральный дольчатый некроз, сопровождающийся явным апоптозом. При этом эозинофильной инфильтрации, гранулемы, холестаза, стеатоза, фиброза или отложения фибрина выявлено не было. Сравнивая случаи повреждения печени, вызванного SARS-CoV и MERS-CoV, Xu *et al.* отметил, что высокопатогенная коронавирусная

инфекция человека может напрямую привести к повреждению печени или может быть вызвана иммунопатологической реакцией, вызванной чрезмерной воспалительной реакцией. Посмертная биопсия печени у пациентов, умерших от COVID-19, показала только микровезикулярный стеатоз, сопровождавшийся гиперактивацией Т-клеток. Повреждение печени, вероятно, является иммуноопосредованным, а не прямым цитопатическим действием, как описано при других вирусных респираторных заболеваниях [17].

Одним из механизмов повреждения печени может быть цитокиновый шторм, обусловленный избыточным иммунным ответом, вызванным вирусом. У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается аномальное повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Перепроизводство провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, IL-6, IL-2, IL-7, индуцибельный интерферон- γ белок 10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный воспалительный белок 1- α и IL-11) было описано как цитокиновый шторм, приводящий к повышенному риску сосудистой гиперпроницаемости, полиорганной недостаточности и в конечном итоге смерти, когда высокие концентрации цитокинов не ослабевают с течением времени [18]. Активация путей свертывания крови во время иммунного ответа на инфекцию приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к мультиорганному повреждению. Во время воспаления концентрация антикоагулянтов снижалась из-за снижения производства и увеличения потребления. Этот прокоагулянтно-антикоагулянтный дисбаланс предрасполагает к развитию микротромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности [19].

Lu *et al.* [20] наблюдали воспалительный цитокиновый шторм у 40 подтвержденных пациентов с COVID-19, из которых 13 с тяжелым COVID-19 имели значительное и постоянное снижение коли-

чества лимфоцитов и увеличение количества нейтрофилов. В частности, уровни интерлейкина ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 и интерферона- γ в периферической крови у тяжелобольных пациентов продолжали расти. По мере улучшения состояния пациентов с тяжелой формой COVID-19 количество Т-клеток и уровни цитокинов вернулись к тому же уровню, что и у пациентов с легкими симптомами. Lu *et al.* выявили, что лимфоцитопения и уровни С-реактивного белка независимо коррелировали с повреждением печени у пациентов с COVID-19. Было выдвинуто предположение, что основным механизмом данных изменений может быть воспалительный цитокиновый шторм. Сао *et al.* указали, что цитокиновый шторм может вызывать шок и повреждение тканей в таких органах, как сердце, печень и почки, а в тяжелых случаях – дыхательную недостаточность. Кроме того, были обнаружены патологические изменения, такие как атрофия селезенки и некроз лимфатических узлов, которые предполагали иммуноопосредованное повреждение [20, 21].

Гипоксия и шок, вызванные осложнениями, связанными с COVID-19 (такими как респираторный дистресс-синдром, синдром системного воспалительного ответа и полиорганная недостаточность), также могут вызывать ишемическое поражение печени. Гипоксия, связанная с пневмонией, является важным фактором, вызывающим вторичное повреждение печени у пациентов с COVID-19. Снижение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах во время шока и гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. Последующее повреждение митохондрий, выраженное увеличением активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления могут выступать в качестве второго мессенджера, активируя редокс-чувствительные факторы транскрипции и дополнительно усиливая высвобождение множественных провоспалительных факторов, вызывающих повреждение печени [22].

Лекарственное поражение печени во время лечения COVID-19

Печень является основным метаболизирующим органом, ответственным за клиренс лекарственных препаратов. Управлять многочисленными метаболическими реакциями осуществляется ферментными системами, наиболее значимыми из которых являются цитохромы P450 (CYPs). Фармакокинетика особенно важна при критических состояниях организма, поскольку оказывает влияние на эффективность, а также токсичность лекарственных препаратов. Изменения в экспрессии и активности печеночных CYPs при COVID-19 обусловлены медиаторами, продуцируемыми в процессе воспаления, которые в основном являются цитокинами. Считается, что тяжесть заболевания печени коррелирует со степенью изменения метаболизма [15].

Руководство по диагностике и лечению SARS-CoV-2, выпущенное Национальной комиссией здравоохранения Китайской Народной Республики, указывает, что длительное лечение или использование большого количества препаратов может вызвать побочные реакции на функцию печени и повреждение печени из-за лекарственной гепатотоксичности. Многие исследования показали, что антибиотики (макролиды, хинолоны), противовирусные препараты (рибавирин), стероиды и другие препараты, применяемые для лечения пациентов с ОРВИ, могут вызывать повреждение печени. Фактически антибиотики, противовирусные препараты и стероиды широко используются для лечения COVID-19, как и у пациентов с SARS. Некоторые из этих препаратов могут потенциально вызвать повреждение печени во время лечения COVID-19. Недавнее исследование показали, что коэффициент использования лопинавира/ритонавира у пациентов с недавно развившимся повреждением печени был значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени после госпитализации. Важно отметить, что нарушения функции печени привели к более длительному пребыванию в больнице. Повреждение печени у пациентов с COVID-19 могло быть вызвано использованием лопинавира/ритонавира в качестве противовирусного лечения инфекции SARS-CoV-2.

Многогрупповое клиническое исследование показало, что степень поражения печени у пациентов с COVID-19 была связана с различными клиническими типами, при которых у пациентов с легкой и средней степенью тяжести были аномально повышенные АЛТ и АСТ, но скорость повышения была намного ниже у тяжелых больных. Huang C. *et al.* [23] показали, что из 13 пациентов в отделении интенсивной терапии у 8 (62%) была повышена АСТ, а из 28 пациентов, лечившихся вне реанимации, только у 7 (25%) был повышен АСТ. Причиной могло являться то, что тяжелобольные нуждались в длительных и более высокодозированных противовирусных препаратах, таких как лопинавир/ритонавир, антибактериальных препаратах и др. Ритонавир метаболизируется системой цитохрома P450 и может приводить к повышенному образованию токсичных метаболитов, которые кумулируются и вызывают гепатотоксичность [33].

Результаты этого исследования показали, что острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был важным фактором смерти пациентов с COVID-19, а раннее применение глюкокортикоидов снизило риск смерти у пациентов с ОРДС. Авторы обнаружили, что лечение кортикостероидами не влияет на время выведения вируса, продолжительность пребывания в больнице или продолжительность симптомов у пациентов с легкой формой COVID-19. Zha L *et al.* [24] показали, что 11 из 31 пациента с COVID-19 получали терапию кортикостероидами и до 70% пациентов в критическом состоянии получали лечение системными кортикостероидами, что указывает на то, что использование кортикостероидов было связано с тяжестью симптомов.

Хлорохин и его производное гидроксихлорохин – давно известные противомалярийные и иммуномодулирующие препараты, которые показали *in vitro* активность против SARS-CoV-2 в культуре тканей с EC 50 в микромолярном диапазоне. Предлагаемый механизм действия хлорохина неясен. Ингибирование гликозилирования рецепторов хозяина и предотвращение закисления эндосом может играть роль в ингибировании проникнове-

ния, но также были предложены иммуномодулирующие механизмы. Гидроксихлорохин с азитромицином или без него оценивался в исследовании с участием 36 пациентов. Из-за неконтролируемого характера исследования и небольшого размера выборки убедительных доказательств клинической эффективности установить не удалось. Хлорохин и гидроксихлорохин связаны с аритмией из-за удлинения интервала QTc. В предпечатной статье высокие дозы хлорохина были связаны с повышенной смертностью и привели к преждевременной остановке исследования. Эти препараты обычно не связаны с токсичностью для печени, но имеют значительные лекарственные взаимодействия, особенно с иммунодепрессантами против отторжения трансплантатов [25].

Тоцилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6), которое используется у пациентов на поздних стадиях заболевания для лечения синдрома высвобождения цитокинов. Небольшие серии и отчеты о случаях предполагают положительный эффект, но нет результатов рандомизированных контролируемых исследований. Повышение уровня печеночных ферментов часто встречается при приеме тоцилизумаба, но лишь в редких случаях связано с тяжелым повреждением печени. Тоцилизумаб увеличивает риск реактивации вируса гепатита В (HBV) [25, 26].

В терапии COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, применяется антибиотикотерапия. Одним из часто используемых препаратов является амоксициллин + клавулановая кислота. Частота антибиотикоиндуцированных поражений печени на фоне применения амоксициллина/клавуланата достигает 13–23 %. Описаны гепатоцеллюлярные поражения печени, а также случаи холестаза с дуктопенией [33].

COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Следует тщательно оценивать влияние основных заболеваний печени и статус повреждения печени у разных пациентов с COVID-19. Статистика

показывает высокую распространенность хронических заболеваний печени. Только в Китае около 300 миллионов пациентов с хроническим вирусным гепатитом, циррозом, ожирением печени, алкогольной болезнью печени или другими заболеваниями печени. Распространенность ранее существовавших заболеваний печени у пациентов с COVID-19 колеблется от 2 до 11 %.

Пациенты с хроническим гепатитом В, которые получают длительное лечение аналогами нуклеозидов, находятся в стадии иммунной толерантности и имеют подавление вируса. В случае заражения SARS-CoV-2 риск поражения печени у них значительно увеличивается. У пациентов с COVID-19, осложненным аутоиммунным гепатитом, следует обратить особое внимание на влияние глюкокортикоидов на прогноз заболевания.

Предыдущие исследования показали, что у пациентов с SARS и вирусом гепатита В (HBV) или инфицированных вирусом гепатита С вероятность развития тяжелого гепатита выше, что может быть связано с усилением репликации вируса во время инфекции SARS-CoV. Ранее сообщалось, что пациентам с хроническим гепатитом В с инфекцией SARS-CoV может потребоваться больше времени, чтобы вывести вирус из своего организма. Zha *et al.* обнаружили связь между хронической инфекцией HBV и временем, необходимым для выведения SARS-CoV-2. Этот механизм может быть связан с дисфункцией Т-лимфоцитов у пациентов с хронической инфекцией вирусного гепатита В в ответ на другие вирусы, но связь между ними требует дополнительных исследований [25].

Учитывая экспрессию рецептора ACE2 в клетках желчных протоков, необходимо дальнейшее изучение того, вызывает ли инфекция SARS-CoV-2 холестаз у пациентов с первичным билиарным холангитом. Из-за высокого уровня экспрессии рецептора ACE2 в клетках желчных протоков у пациентов с COVID-19, осложненных холангитом, возможно усиление холестаза, в результате повышается уровень щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы [25, 27].

Musa S. *et al.* [28] указали, что к группе с высоким риском тяжелой формы COVID-19, как правило, относятся пациенты старшей возрастной категории и имеющие такие заболевания, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Данные пациенты подвержены высокому риску развития неалкогольной жировой болезни печени. В исследовании, проведенном в Китае с участием 202 пациентов, ожирение и наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) были независимо связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания COVID-19 и более высокой вероятностью нарушения функции печени от поступления до выписки. Другой отчет из Китая, включающий 214 пациентов, показал, что наличие метаболических ассоциированных жировых заболеваний печени и ожирения были связаны с повышенным риском тяжелого заболевания COVID-19 даже с поправкой на возраст, пол, курение, диабет, гипертонию и дислипидемию [28].

В исследовании, проведенном в Нью-Йорке, только 0,4 % пациентов имели ранее существовавший цирроз. Влияние цирроза на течение COVID-19 еще до конца не известно. Выявлено, что цирроз связан с повышенной смертностью у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Пациенты с циррозом и раком печени с системным иммунодефицитом могут быть более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2. Помимо ухода за тяжелобольными, лечение компенсированных циррозов печени остается проблемой в пандемии COVID-19. Учитывая, что при циррозах имеется снижение иммунного статуса и худшие исходы в критическом состоянии, необходимы более интенсивное наблюдение и индивидуальные терапевтические подходы для тяжелых пациентов этой категории. В случае декомпенсированного заболевания лечение должно поддерживаться в соответствии с инструкциями, с использованием телемедицины (где это возможно), консультаций по телефону, чтобы избежать госпитализации. Рекомендуется тестирование на SARS-CoV-2 пациентов с острой декомпенсацией. Посещение

специализированных центров и рутинные лабораторные исследования можно отложить и, при необходимости, проводить на месте или за пределами медицинских учреждений из-за риска инфицирования [25].

Существуют некоторые разногласия относительно процедур скрининга на варикозное расширение вен и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Даже если отсроченный скрининг безопасен для большинства пациентов, он может увеличить относительный риск таких осложнений, как кровотечение из варикозно-расширенных вен на популяционном уровне или диагноз ГЦК на более поздней стадии. Решение должно приниматься в зависимости от имеющихся ресурсов в каждом центре и индивидуальной оценки рисков. Срочные эндоскопические процедуры, такие как операции при кровотечении из варикозно-расширенных вен, бактериальный холангит или другие опасные для жизни состояния, не следует откладывать и проводить в соответствии с рекомендациями [29].

Недостаточно информации о гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) и COVID-19. Тем не менее пациенты с онкологическими заболеваниями могут иметь более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. При быстром ухудшении состояния онкологическим больным рекомендуется уделять особое пристальное внимание. У пациентов с ГЦК уход и лечение должны поддерживаться в соответствии с руководящими принципами, включая продолжение системной терапии, но с учетом минимального очного контакта с медицинским персоналом, с использованием телемедицины и контактов по телефону [25, 30].

COVID-19

и трансплантация печени

Michaels с соавт. недавно описал возможные риски, связанные с трансплантацией у реципиентов, инфицированных SARS-CoV-2, поскольку трансплантация печени может включать передачу вируса от донора реципиенту. Основными аргументами в пользу сокращения трансплантации печени во время пандемии COVID-19 являются: 1) недопустимо высокие

заболеваемость и смертность (20,5%) пациентов, перенесших плановые операции в инкубационный период COVID-19; 2) необходимость резервирования коек в отделении интенсивной терапии и соответствующих ресурсов для пациентов с COVID-19; 3) потенциальный риск начала мощной иммуносупрессивной терапии во время высокого риска заражения SARS-CoV-2. Соответственно перед трансплантацией доноров и реципиентов рекомендуется регулярно проверять на SARS-CoV-2. Потенциальный риск нозокомиального COVID-19 должен быть частью согласия на процедуры, включая трансплантацию печени [25].

Пациенты, принимающие иммунодепрессанты для снижения риска отторжения у трансплантированных пациентов либо для лечения аутоиммунного заболевания печени, имеют более высокий риск заболевания COVID-19 и его тяжелого течения. Иммуносупрессия может повышать риск инфицирования или реактивации вирусных агентов и, особенно при респираторных инфекциях, таких как грипп, пациенты с ослабленным иммунитетом имеют повышенный риск более тяжелого заболевания. Отчет из Италии показывает, что смертность после трансплантации печени сконцентрирована среди пациентов старше 65 лет, перенесших трансплантацию более 10 лет назад. Тем не менее интересно отметить, что в небольших сериях сообщалось о хороших клинических исходах у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 во время иммуносупрессии, предположительно, из-за синдрома высвобождения цитокинов с повышенными уровнями в сыворотке IL-6, IL-8 и TNF- α затупляется в этой популяции. Сообщалось о стойком выделении вируса у пациентов с COVID-19 после трансплантации.

В настоящее время нет оснований для снижения или коррективы приема иммуносупрессивных препаратов у стабильных пациентов в ожидании возможного заболевания COVID-19. Следует поощрять вакцинацию, уделяя особое внимание гриппу и *Streptococcus pneumoniae*. Другая ситуация – это пациент, уже инфицированный SARS-CoV-2, у которого следует рассмотреть возможность сни-

жения дозы кортикостероидов до дозы, достаточной для предотвращения надпочечниковой недостаточности. Доза азатиоприна или микофенолата может быть уменьшена при лимфопении или ухудшении состояния легких. Рекомендуется свести к минимуму личные посещения и отдать приоритет телемедицине [25, 26].

Лечение заболеваний печени у больных COVID-19

По данным Китайской фармацевтической ассоциации, пациентов с COVID-19 со значительным повреждением печени следует лечить гепатопротекторными, противовоспалительными и уменьшающими желтуху агентами, такими как фосфатидилхолин, глицирризиновая кислота, бициклол и витамин Е. Пациенты должны выбираться в соответствии с нарушением функции печени и могут включать 1–2 вида препаратов, чтобы избежать увеличения нагрузки на печень и взаимодействия между лекарственными средствами. Недавно Н. Chen *et al.* [31] сообщили, что производные глицирризиновой кислоты также могут обладать противовирусной активностью против SARS-CoV-2. Глицирризин был предпочтительным противовоспалительным препаратом для защиты от болезней печени и уже много лет используется в клинической практике.

Исследование Zhang *et al.* [7] показали, что у 2–11% пациентов с COVID-19 наблюдались осложнения со стороны печени. Однако взаимосвязь между наличием повреждения печени после заражения COVID-19 у пациентов с уже существовавшим заболеванием печени требует дальнейшего изучения. У пациентов с COVID-19 с повреждением печени основное лечение направлено на COVID-19 с использованием противовирусных препаратов, рациональной кислородной терапии, противомикробных средств и симптоматической поддержки. Пациенты с COVID-19 с незначительными нарушениями функции печени обычно не нуждаются в противовоспалительных и гепатопротекторных препаратах. У пациентов с острым повреждением печени врач должен сначала проанализировать вероятную причину пораже-

ния, а затем принять соответствующие меры. Гепатопротекторные препараты следует вводить с осторожностью. У пациентов с COVID-19, у которых есть подозрение на повреждение печени, вызванное противовирусными препаратами, следует рассмотреть возможность отмены или уменьшения дозы препарата. Кроме того, следует внимательно следить за показателями функции печени, чтобы предотвратить возникновение острой печеночной недостаточности. Пациентам с острой печеночной недостаточностью следует проводить интенсивный мониторинг заболевания, а также проводить симптоматическое и поддерживающее лечение, а также назначать активное этиологическое лечение [25].

Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении печеночной патологии в качестве гепатопротектора включено во все клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени [34], в том числе в клинические рекомендации 2019 года «Лекарственные поражения печени». Применение урсодезоксихолевой кислоты рекомендовано авторами методических рекомендаций по медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19 инфекцию, как препарат, снижающий гепатологические риски. УДХК обладает противовоспалительным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим действиями при заболеваниях печени. Эффективность УДХК была подтверждена в международном исследовании УСПЕХ, где было доказано уменьшение активности воспаления в печени и степени ее стеатоза на фоне терапии в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 24 недель у больных НАЖБП. Также следует отметить способность УДХК защищать не только гепатоциты, но и холангиоциты (клетки-мишени SARS-Cov-2). Отмечается ее высокая эффективность в терапии холестатического и смешанного вариантов лекарственных поражений печени. Данные наблюдения были получены у больных с развившимися нарушениями на фоне приема метотрексата, флутида (антиандроенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов. В руководстве по гепатологии E. Kuntz и H.-D. Kuntz также содер-

жатся рекомендации по применению УДХК для лечения холестатического лекарственного поражения печени. Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует УДХК для лечения аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний печени [34]. Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза). Выделяют три основных механизма действия УДХК:

- защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами [32].

В исследовании на мышах была проведена оценка применения УДХК в терапии бронхиальной астмы наряду с дексаметазоном. Измеряли толщину эпителия, толщину субэпителиальной гладкой мускулатуры, количество тучных и бокаловидных клеток образцов, выделенных из легкого, активность фактора роста эндотелия сосудов, трансформирующего фактора роста – бета, цитокинов, оксида азота и другие показатели. Лечение УДХК в дозе 150 мг/кг улучшало все гистопатологические изменения ремоделирования дыхательных путей. УДХК приводила к снижению толщины эпителия, субэпителиальной толщины гладкой мускулатуры, количества бокаловидных и тучных клеток по сравнению с плацебо. Был сделан вывод, что и ее благотворное воздействие может быть связано с модуляцией производных Th-2-цитокинов и ингибированием апоптоза эпителиоцитов дыхательных путей. Таким образом, антифибротическое действие УДХК может иметь протективное значение не только в профилактике фиброза печени, но фиброза легких у больных, перенесших COVID-19 [35].

Учитывая большой положительный опыт применения препарата в терапии заболеваний печени, в том числе обусловленных лекарственным поражением печени, можно ожидать эффективность применения УДХК

в восстановительном периоде после перенесенного COVID-19. Для подтверждения эффективности УДХК при COVID-19 предлагается проведение рандомизированного открытого клинического исследования. Предполагается, что способность УДХК уменьшать воспаление и предотвращать гибель клеток может быть эффективной в купировании синдрома цитокинового шторма, который может вызвать тяжелое и необратимое повреждение органов, приводящее к полиорганной недостаточности и смерти. При COVID-19 крайне важно контролировать как запрограммированную клеточную гибель (апоптоз), так и гипериммунную воспалительную реакцию у пациентов с COVID-19, чтобы снизить рост заболеваемости и смертности. National Geographic сообщил, что Китай продвигает медвежью желчь в качестве лечения коронавируса. Медвежья желчь богата УДХК, содержащей до 40–50 % от общего количества желчных кислот. УДХК является логичной и достижимой заменой медвежьей желчи, которая доступна в форме таблеток и заслуживает рассмотрения в клинических испытаниях [36].

Прогноз больных с заболеваниями печени при COVID-19

Текущие исследования показали, что неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 был связан с полом (мужской), возрастом (более 60 лет), основными заболеваниями (диабет, сердечно-сосудистые заболевания), вторичным ОРДС и другими связанными факторами. Увеличение количества нейтрофилов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам обычно указывает на более высокую степень тяжести заболевания и худший клинический прогноз. Было обнаружено отсутствие независимых корреляций между АЛТ, АСТ, общим билирубином, щелочной фосфатазой, альбумином и другими показателями функции печени и тяжелым течением COVID-19, указывая на то, что печень не была основным органом-мишенью. Однако показатели АЛТ, АСТ, общий билирубин и другие показатели функции печени были значительно увеличены у паци-

ентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с легкой формой COVID-19, а показатели функции печени постепенно возвращались к норме в процессе выздоровления. Повреждение печени у пациентов с COVID-19 легкой степени часто носит временный характер и может быть восстановлено до нормального состояния без какого-либо специального лечения. Гепатопротекторные препараты обычно назначались пациентам с тяжелым поражением печени. Кроме того, дисфункция печени у пациентов с COVID-19 была связана с активацией процессов свертывания и фибринолиза, относительно низким количеством тромбоцитов, увеличением количества гранулоцитов и соотношением нейтрофилов и лимфоцитов и высоким уровнем ферритина. Хотя эти параметры считались неспецифическими маркерами воспаления, они также соответствовали нарушению регуляции врожденного иммунитета. Стоит отметить, что эти изменения иммунного баланса происходили с увеличением возраста больного. Таким образом, ситуация может быть хуже для пожилых пациентов. О влиянии глюкокортикоидов на прогноз течения COVID-19 у пациентов с аутоиммунным гепатитом неизвестно. Для тяжелых пациентов с COVID-19 требуется более интенсивный мониторинг или индивидуальное лечение, особенно у пожилых пациентов с другими осложнениями [25, 26, 28].

Заключение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 продолжает распространяться по планете и ставит новые задачи. Воздействие вируса на организм человека изучено еще недостаточно. Коронавирус поражает легкие, почки, стенки сосудов и пищеварительный тракт, в результате чего у больного развиваются тяжелая гипоксемия и полиорганная недостаточность. В тяжелых случаях может возникнуть нарушение функции печени. Зарегистрированы случаи тяжелого острого повреждения печени со смертельными исходами.

Для определения степени и причин повреждения печени при COVID-19, для изучения течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Список литературы

- Lang PA, Recher M, Honke N, Scheu S, Borkens S, et al. Tissue macrophages suppress viral replication and prevent severe immunopathology in an interferon-I-dependent manner in mice. *Hepatology*. 2010 Jul; 52 (1): 25–32. DOI: 10.1002/hep.23640.
- Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN, et al. Kupffer cell dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am J Pathol*. 2006; 168 (4): 1169–78.
- Hilgenfeld R.; Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antivir. Res*. 2013, 100, 286–295. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.08.015.
- Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004; 39: 302–310. DOI: 10.1002/hep.20111.
- Bangash M. N.; Patel J.; Parekh D. COVID-19 and the liver: Little cause for concern. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 5, 529–530. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
- Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, et al. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 17 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijerph17145026.
- Zhang C.; Shi L.; Wang F. S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 5, 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. 2020 May 11; 221 (11): 1775–1781. DOI: 10.1093/infdis/jiaa113.
- APASL Covid-19 Task Force, 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 Jul; 14 (4): 415–428. DOI: 10.1007/s12072-020-10054-w.
- Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 493–8. DOI: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00013.
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020. Sep; 73 (3): 566–574. doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766
- Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*. 2020, Oct; 11 (10): 771–775. https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708–20 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- El-Ghiaty MA, Shohieb SM, El-Kadi. Cytochrome P450-mediated drug interactions in COVID-19 patients: Current findings and possible mechanisms. *Med Hypotheses*. 2020 Jun 26; 144: 110033. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110033.
- Adams D. H., Hubscher S. G. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. *Am. J. Pathol*. 2006, 168, 1057–1059. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051296.

- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
- Lu L, Shuang L, Manman X, Yu P, Zheng S, Duan Z, Liu J, Chen Y, Li J. Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. 2020 Preprint. Available from: medRxiv: 2020.02.28.20028514.
- Cao X. COVID-19: иммунопатология и ее значение для терапии. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 269–270.
- Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, Fang J, Wang X, Wang W, et al. An ALOX12–12- HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat Med*. 2018; 24: 73–83. https://doi.org/10.1038/nm.4451.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
- Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, Chen L, Yang G, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Med J Aust*. 2020.
- Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (19): 2286–2293. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
- Wu J, et al. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *J World Journal of Gastroenterology*. 2020. T. 26. N 19. C. 2286. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
- Cheong J, et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2020. T. 26. N5. C. 226–232. DOI: 10.4103/sjg.SJG_147_20.
- Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol*. 2020; 21: 3–8.
- Jothimani D, et al. COVID-19 and Liver. *J Journal of hepatology*. 2020. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
- Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *J European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020. T. 30. C. 00–00. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808.
- Chen H, Du Q. Potential Natural Compounds for Preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Infection. 2020 Preprint. Available from: Preprints: 2020010358.
- Г.В. Волюнец, А.И. Хавкин / Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*. 2020. № 6. С. 62–68. DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012.
- А.Г. Малявин, Т.В. Адашева, С.А. Бабак, Е.Е. Губернаторова, О.В. Уварова. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. Терапия. 2020; 5 (приложение): 1–48. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Available at: https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASLCPG-Drug-induced-liver-injury-2019-04.pdf (date of access: 01.08.2020).
- Isik S, Karaman M., Clikar M. S. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45(4): 339–49. DOI: 10.1016/j.aller.2016.12.003.
- Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S, Steer CJ. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8 (2): 320. Published 2020 Jun 19. DOI: 10.3390/vaccines80203201.

Для цитирования: Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы поражения печени при COVID 19. Медицинский алфавит. 2020; (19): 39–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.

For citation: Pinchuk T.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Bonkalo T.I. Mechanisms of liver damage in COVID 19. Medical alphabet. 2020; (19): 39–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.

