



## РИЗИК РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ ВНАСЛІДОК ПЕРЕНЕСЕНОЇ COVID-19

*Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах*

Між коронавірусною хворобою (COVID-19) і патологією печінки існує як прямий, так і зворотний зв'язок. COVID-19 істотно впливає на інші, крім дихальної, системи, і печінка є другим після легень органом, який уражається найчастіше. Наявність патології печінки негативно впливає на перебіг COVID-19, а коронавірусна інфекція, своєю чергою, може зумовити появу нових захворювань цього органа.

### ВЗАЄМОДІЯ SARS-CoV-2 І ПЕЧІНКИ

COVID-19 – це респіраторна інфекція, за якої первинні вогнища ураження зазвичай охоплюють дихальну систему. Для проникнення в тканини SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Жовчний міхур і жовчовивідні шляхи рясно експресують рецептори АПФ-2, у здорових тканинах печінки їх рівень порівняно нижчий [1]. Через те що рецептори АПФ-2 експресовані не тільки в гепатоцитах і частіше в холангіоцитах, але й в ендотеліальному шарі малих кровоносних судин, відома теорія щодо механізму ураження печінки полягає в тому, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором АПФ-2, пригнічує активність АПФ-2 і знижує його експресію на клітинній мембрані. Це порушує баланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), призводить до опосередкованої ангіотензином-2 вазоконстрикції, спричиняє запалення. Калікреїн-кінінова система, антагоніст РААС, пом'якшує запальні ефекти шляхом зменшення утворення активних форм кисню (АФК) та зниження артеріального тиску. Інтерналізація АПФ-2 через зв'язування з вірусом зміщує цю рівновагу шляхом підвищення рівня брадикініну, який може активувати рецептор брадикініну-2 і посилити запалення, зокрема через цитокиновий шторм [2].

У пацієнтів з патологією печінки під впливом запалення та фіброзних станів збільшується експресія рецепторів АПФ-2 в гепатоцитах і підвищується їх спорідненість до S-білка SARS-CoV-2. Це призводить до загострення запальних процесів у пацієнтів з уже діагностованою патологією печінки та збільшує кількість пов'язаних з COVID-19 ускладнень [1].

Пошкодження холангіоцитів є частішим через рясну експресію рецепторів АПФ-2. Високі рівні  $\gamma$ -глутамілтрансферази знаходять приблизно

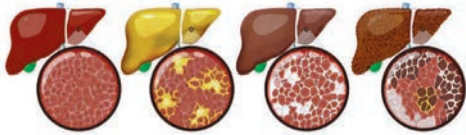
у 24% хворих під час госпіталізації пацієнтів з COVID-19, що свідчить про вірусне ураження жовчного міхура та жовчних шляхів. Дослідження *ex vivo* демонструють вірусне ураження холангіоцитів, що призводить до апоптозу та застою жовчі. Інші дослідження вказують на потенційну дисфункцію печінки, зокрема перевагу підвищення трансаміназ над холестатичними аномаліями в значній кількості пацієнтів з COVID-19. Значно більший ступінь ураження печінки відзначається при тяжких проявах COVID-19 порівняно з легкою формою [1].

Крім можливого прямого ураження печінки через SARS-CoV-2, є інший, спричинений ліками механізм. Порушення функції печінки у хворих на COVID-19 може бути пов'язане з лікуванням комбінацією лопінавір/ритонавір [1].

Унаслідок COVID-19, за даними літератури, можуть виникнути стеатоз і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), фіброз, склероз, цироз, гострий гепатит з холестазом і автоімунний гепатит, гостра печінкова недостатність, ознаки запалення печінки за даними візуалізаційних методик, гепатомегалія й інші хвороби паренхіми печінки. Рідкісними розладами після COVID-19, що описані в літературі, є автоімунна гемолітична анемія, гостре ураження печінки з кальцифікованим вузликом печінки, тромбоз портальної вени, абсцеси печінки, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ), асцит і застійна гепатопатія [2].

### СТЕАТОЗ І НАЖХП

НАЖХП, яку тепер називають метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП), охоплює спектр захворювань, що характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці без значного вживання алкоголю чи інших



вторинних причин. НАЖХП визначається стеатозом печінки без ознак гепатоцелюлярного ураження, тоді як неалкогольний стеатогепатит передбачає стеатоз печінки, що супроводжується запаленням і пошкодженням гепатоцитів, яке може прогресувати до фіброзу та цирозу. Термін МАЖХП запропонований для точнішого відображення патогенезу захворювання, при цьому діагноз встановлюється за наявності стеатозу печінки й одного з таких критеріїв: надмірна вага / ожиріння, цукровий діабет 2-го типу й ознаки метаболічної дисрегуляції [2].

У хворих на НАЖХП відзначається фонове малоактивне запалення, котре підтримується активацією зірчастих клітин і продукуванням клітинами Купфера цитокінів, а саме інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферону- $\gamma$ , ІЛ-6 і АФК, які призводять до запалення та зрештою фіброзних змін [1].

COVID-19 часто зумовлює синдром системної запальної відповіді й активацію запальних цитокінів, як-от ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, моноцитарний хемоатрактант білка-1 (MCP-1), макрофагальний запальний протеїн-1 $\alpha$  та ФНП- $\alpha$ . ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  суттєво впливають на прогресування запалення в пацієнтів з НАЖХП. Установлено, що ІЛ-6 також спричиняє застій жовчі. Крім того, в помірній кількості хворих на COVID-19 підвищується MCP-1, що загострює гепатостеатоз. Активація ядерного фактора  $\kappa$ B й ІЛ-1 зумовлює активацію клітин Купфера та зміщує гомеостаз у бік прозапального M1-підтипу клітин Купфера. Гіпоксія при тяжкій формі COVID-19 спричиняє вторинне ураження печінки. Це призводить до окисного стресу через реперфузійне пошкодження та підсилює запалення [1].

Підвищена імунна відповідь у таких пацієнтів може зберігатися хронічно, що пояснює повільну тривалість одужання та частоту повторних госпіталізацій. Отже, притаманне НАЖХП низькоактивне запалення посилюється під час гострофазової відповіді на COVID-19, що підкреслює взаємодію двох захворювань на молекулярному рівні [1].

Результати досліджень свідчать про потенційний зв'язок між НАЖХП і тяжкістю перебігу COVID-19. Наявність НАЖХП збільшує ймовірність розвитку тяжкої форми COVID-19 (відносний ризик 1,67; 95% довірчий інтервал 1,32-2,13;  $p < 0,001$ ) [3]. Загалом 23,2% пацієнтів з НАЖХП і 22% пацієнтів без НАЖХП з діагнозом COVID-19 потрапляють до відділення інтенсивної терапії. Потреба у вентиляторній підтримці становила від 5 до 40,5% у когорті НАЖХП і від 3,1 до 20% у групі без НАЖХП. Смерть реєструвалася в 11,5 та 9,4% пацієнтів

у групах НАЖХП і без НАЖХП. Клінічні результати демонстрували тенденцію до погіршення в пацієнтів з COVID-19 і супутньою НАЖХП [1].

Стеатоз і НАЖХП були одними з найчастіше зареєстрованих уражень печінки після COVID-19. Коефіцієнт ризику розвитку НАЖХП після COVID-19 становить 1,33 (95% довірчий інтервал 1,15-1,55;  $p < 0,001$ ). У дослідженні за участю 140 пацієнтів показано, що частіше розвивається НАЖХП (у 105 осіб), рідше – стеатоз (у 35 осіб). Зі 140 пацієнтів 24 мали тяжкий перебіг COVID-19, але летальних випадків не було. Кореляція між тяжкістю інфекції та розвитком стеатозу не була встановлена. Є дослідження, що 37% пацієнтів з COVID-19 мали НАЖХП під час первинної госпіталізації та 55% – під час подальшого спостереження. Цей результат корелював зі змінами ваги пацієнтів під час і після COVID-19 (-6 кг під час, +5 кг після), тому автори припустили, що втрата м'язів під час гострої фази та накопичення жиру в печінці під час хронічної/післягострої фази призводять до НАЖХП у осіб, які одужали від COVID-19 [2].

## ФІБРОЗ, СКЛЕРОЗ І ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Фіброз печінки виникає внаслідок надмірного накопичення протеїнів позаклітинного матриксу, включно з колагеном, у печінці в результаті хронічного ураження або стійкого запалення. Цироз печінки характеризується наявністю регенеративних вузликів, оточених фіброзними тяжами, і є найпізнішою стадією фіброзу печінки, за якої значні рубці порушують нормальну архітектуру печінки, що призводить до порушення функції печінки. Є дослідження про підвищений ризик фіброзу та цирозу як ускладнення COVID-19. Близько 65% пацієнтів з гострою формою COVID-19 демонстрували аномальний індекс фіброзу-4 (FIB-4), який, можливо, є похідною системного запалення, гепатоцелюлярного пошкодження та тяжкості інфекції. Проте показники FIB-4 могли бути підвищені хибно в гострій фазі на тлі запалення, тому що після одужання спостерігалось зниження індексу. Близько 5% пацієнтів у постковідній фазі мали підвищений рівень FIB-4 без захворювань печінки в анамнезі, тобто причиною змін FIB-4 була COVID-19. За іншими дослідженнями, фіброз, найімовірніше, спричинений наявними супутніми хворобами або лікуванням, а не COVID-19. Пошкодження печінки може відбуватися опосередковано через інші чинники, як-от гіпоксія, зумовлена COVID-19, а не через прямі цитопатичні механізми [2].



## ГЕПАТИТ

Гепатит – це запалення печінки, котре може бути спричинене різними чинниками, як-от віруси, надмірне вживання алкоголю, певні ліки й автоімунні розлади. У літературі описано випадки, коли після перенесеної COVID-19 у пацієнтів реєстрували гепатит з гострим холециститом, автоімунний гепатит, ідентифікований за підвищеним титром антинуклеарних антитіл і антитіл до гладкої мускулатури, гепатит з холестазом. Усі пацієнти мали легку форму COVID-19, яку лікували симптоматично [2].

## ГОСТРА ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Гостра печінкова недостатність характеризується швидким погіршенням функцій печінки, в тому числі синтетичної, та розвитком печінкової енцефалопатії. Описано випадки коагулопатії та змін психічного стану в осіб з нетяжкою COVID-19 без попереднього захворювання печінки. У цих дослідженнях гостра печінкова недостатність призвела до потреби в трансплантації печінки. Описаний і випадок ГЛГ, ураження печінки та ниркової недостатності у хворого на COVID-19. Було припущено, що гіперактивна імунна відповідь призводить до біліарних склеротичних змін і дисфункції печінки, що, своєю чергою, спричиняє поліорганну недостатність [2].

## ОЗНАКИ ЗАПАЛЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА ДАНИМИ ВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ МЕТОДИК

Запалення печінки – це стан, що характеризується набряком і пошкодженням тканини печінки. У пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають нормальні результати печінкових проб, знаходять запалення печінки на зображеннях за допомогою позитронно-емісійної та магнітно-резонансної томографії. Обстеження, проведені в середньому через 16 днів після виписки, показують, що після COVID-19

пацієнти мали значно вищі стандартизовані значення поглинання порівняно з контрольною групою. Візуалізаційні ознаки запалення печінки виявляють і через 4 місяці після COVID-19 [2].

## ГЕПАТОМЕГАЛІЯ

Гепатомегалія – це фізична знахідка, яка може свідчити про дисфункцію печінки та є неспецифічною ознакою при багатьох захворюваннях. Повідомляється, що збільшення об'єму печінки виникає в 10,4% пацієнтів після інфікування COVID-19 і частіше трапляється в осіб з ожирінням і жінок [2].

## ІНШІ ПАРЕНХІМАТОЗНІ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Застійна гепатопатія – це захворювання печінки, яке виникає внаслідок тривалого пасивного венозного застою в печінці, зазвичай за правобічної серцевої недостатності. Описано випадки застійної гепатопатії з порушенням функції печінки в пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією через 2 тижні після діагностування COVID-19 [2].

Повідомлялося про крововиливи в печінку після інфікування COVID-19. Вважалося, що механізм пошкодження включає ураження ендотеліальних клітин, спричинене поширеним тромбозом судин, що супроводжується мікроангіопатією. Також описано випадки абсцесів печінки з крововиливами [2].

Описаний і випадок ГЛГ після інфікування COVID-19. ГЛГ – це рідкісний, але тяжкий системний запальний синдром, що характеризується надмірною імунною активацією та неконтрольованою проліферацією активованих лімфоцитів і макрофагів. Цей стан призводить до запалення та пошкодження тканин, що вражає декілька органів. Описано випадок холодової автоімунної гемолітичної анемії, що розвинувся через місяць після COVID-19 у пацієнта з гострим холестатичним гепатитом [2].

## ВИСНОВКИ

Між патологією печінки та COVID-19 існує двонаправлений зв'язок. Механізми прямого вірусного ушкодження печінки SARS-CoV-2 зосереджені навколо експресії рецептора АПФ-2 гепатоцитами. Непрямі механізми включають запальну ланку патогенезу COVID-19, побічні ефекти ліків і ускладнення попередніх супутніх захворювань. Поширеними хронічними ускладненнями, котрі виявляють протягом кількох тижнів після інфікування COVID-19, є стеатоз печінки, НАЖХП і фіброз, а ускладнення у вигляді гепатиту спостерігають незабаром після одужання [2].

### Література

1. Moeed A., Larik M.O., Fahim M.A.A., et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on coronavirus disease 2019: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2024; 16 (8): 1185-1198. doi: 10.4254/wjh.v16.i8.1185.
2. Lebbe A., Aboulwafa A., Bayraktar N., et al. New onset of acute and chronic hepatic diseases post-COVID-19 infection: a systematic review. *Biomedicines.* 2024; 12 (9): 2065. doi: 10.3390/biomedicines12092065.
3. Kurniawan A., Hariyanto T.I. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023; 3 (1): e102. doi: 10.52225/narra.v3i1.102.