

DOI: 10.21802/artm.2023.2.26.234
УДК 616.98:578.834]-036.1-06:616.36(048.8)

ВПЛИВ ГОСТРОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ НА ПЕЧІНКОВУ ТКАНИНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

І.В. Рачинська, О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик

*Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, м. Чернівці, Україна,
ORCID ID: 0000-0003-4517-666X, e-mail: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-1086-2785, e-mail: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-2784-4348, e-mail: mandryk.olha@bsmu.edu.ua*

Резюме. На теперішній час ми маємо велику кількість пацієнтів, які перенесли гостру коронавірусну хворобу. Для ефективнішого лікування нових випадків та боротьби з ускладненнями старих потрібно краще вивчити механізми впливу вірусу на різні органи, зокрема, на печінку.

Мета. Проаналізувати результати сучасних досліджень щодо змін у лабораторних та інструментальних показниках при гострій коронавірусній хворобі, а також можливі механізми ураження печінки.

Матеріали і методи. Дослідження відкритих публікацій Scopus, Web of Science, PubMed за останні 10 років, а також інших статей, які містили інформацію про зміни, характерні для ураження печінки.

Результати. У пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою часто спостерігались підвищення рівнів трансаміназ (у більшості випадків – за рахунок аланінамінотрансферази), лактатдегідрогенази, білірубину, подовження протромбінового часу, підвищення рівня D-димеру, зниження кількості тромбоцитів, альбумінів. Під час гістологічного дослідження біоптатів виявлено дифузне ураження легень, значне відшаровування пневмоцитів та гіалінових мембран, широкий інтерстиційний фіброз з ділянками фібринозної ексудації та запалення в альвеолярному просторі. У печінці спостерігався апоптоз гепатоцитів, помірний мікрovasкулярний та незначний макроvasкулярний стеатоз. Як можливі патогенетичні механізми ураження печінки слід виділити: пряме ураження вірусом, імуномодульоване запалення, гіперкоагулятивні процеси, печінкова гіпоксія, медикаментозно-індуковані ураження.

Висновки. У результаті дослідження виявлено основні симптоми та клініко-інструментальні зміни, характерні для гострої коронавірусної інфекції, можливі механізми ураження печінки при цьому захворюванні.

Ключові слова: гостра коронавірусна хвороба, печінка, метаболічний синдром.

Вступ. Наприкінці 2019 року довелось зіштовхнутися з новим захворюванням COVID-19, яке в подальшому розповсюдилось по усьому світі, і з наслідками якого ми й досі маємо справу. На травень 2023 року в Україні налічується більше 5 мільйонів людей, які перенесли гостру коронавірусну хворобу або хворіють зараз. У світі кількість інфікованих перевищила 687 мільйонів осіб, серед яких більше 6 мільйонів померло. Наразі в Україні хворіють приблизно 27 тисяч осіб, у США – біля 894 тисяч, у Великій Британії – десь 19 тисяч, у Польщі – більше одного мільйона хворих.

Вірус SARS-CoV-2 може вражати різні органи й системи. Проте, в першу чергу, вражається дихальна система, що проявляється сухим кашлем, задишкою, загальною слабкістю, аж до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, шоку та гострої серцевої недостатності. Водночас, можливе ураження й інших систем та органів, зокрема, органів шлунково-кишкового тракту. Найчастіше це проявляється діареєю, анорексією, нудотою, важкістю в правому підребер'ї. Блювання, відчуття дискомфорту в шлунку та шлунково-кишкова кровотеча також можуть спостерігатись у пацієнтів, однак, ці симптоми зустрічаються дуже рідко.

Печінка – це найбільша залоза шлунково-кишкового тракту та основний детоксикаційний орган нашого організму. При гострій коронавірусній хворобі

ми часто бачимо її пошкодження, що проявляється змінами в біохімічних показниках крові, коагулограмі, імунограмі. Ушкодження печінки вірусом SARS-CoV-2 може бути як пряме, що виникає через взаємодію з рецепторами на поверхні клітин, так і опосередковане, яке з'являється у результаті імуномодульованого запалення, гіперкоагулятивних процесів, ішемії, медикаментозного впливу препаратів. Наявність ушкодження печінки в анамнезі часто призводить до важчого перебігу гострої коронавірусної хвороби та прогресуванню захворювання.

Мета. Дослідити зміни в клінічних та інструментальних аналізах пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою; вивчити можливі механізми ураження печінки вірусом SARS-CoV-2 та наслідки перенесеного захворювання.

Обґрунтування дослідження. Дані лабораторних та інструментальних методів дослідження пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою свідчать про ушкодження печінки як результату хвороби. Однак, вчені не прийшли єдиного висновку щодо основного механізму ушкодження печінкової тканини при COVID-19.

Матеріали і методи. Статистичний аналіз та систематизація наукової літератури з наукометричних баз даних Scopus, Web of Science, PubMed.

Результати дослідження та їх обговорення. У розвитку коронавірусної хвороби вчені виділяють

три стадії: I – це стадія ранньої інфекції, коли вірус проникає в клітину; II – легенева (А – без гіпоксії, Б – з гіпоксією), коли розвиваються легеневі прояви гострої коронавірусної хвороби: кашель, лихоманка, можлива гіпоксія; III – стадія позалегенового системного запалення, що характеризується «цитокіновим штормом» [1].

Незалежно від стадії найчастішими симптомами, які спостерігаються у пацієнтів з коронавірусною хворобою, є такі: лихоманка, сухий кашель, задишка, м'язовий біль, сильна втома, головний біль, втрата або порушення смаку та / або запаху. При ураженні травного тракту можлива поява діареї, нудоти, блювання, дискомфорту в різних відділах черевної порожнини та навіть кровотечі з травного тракту. У дослідженнях Wang та ін. зазначається, що у 41% обстежених пацієнтів спостерігається підвищення рівнів амінотрансфераз, в основному, через аланінамінотрансферази (АЛТ) [2]. Рівень амінотрансфераз прямо залежав від ступеня важкості захворювання: серед пацієнтів з важким перебігом їх підвищення зустрічалось у 55,6% пацієнтів, в той час як при неважкому перебігу їх підвищення зустрічалось лише у 23,5% випадків.

Дослідження знімків комп'ютерної томограми пацієнтів із підтвердженим діагнозом гострої коронавірусної хвороби шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) показало, що серед ПЛР-позитивних випадків частота стеатозу була вища (31,9%), ніж в контрольній групі, де ПЛР-реакція була негативною (7,1%) [3].

При гістологічному дослідженні біоптатів легеневої тканини спостерігались дифузне ураження легень, значне відшаровування пневмоцитів та гіалінових мембран, що свідчить про важке гостре пошкодження легень. Також можна було спостерігати широкий інтерстиціальний фіброз з ділянками фібринозної ексудації та запалення в альвеолярному просторі. На зрізах печінки спостерігався апоптоз гепатоцитів, що проявлявся ущільненням ядер чи сформованими апоптозними тілами. Було виявлено помірний мікроеваскулярний та незначний макроеваскулярний стеатоз [2].

Імуногістологічно в синусоїдах було знайдено велику кількість клітин CD68+ великого розміру. У печінкових часточках та портальних зонах була виявлена невелика кількість CD8+ клітин [2].

Механізми ураження печінкової тканини.

Існує декілька ймовірних механізмів впливу SARS-CoV-2 на печінкову тканину:

1. Прямий вплив вірусу.
2. Імуномодульоване запалення (цитокіновий шторм).
3. Підвищене згортання крові.
4. Печінкові гіпоксія та ішемія як наслідок ураження легень.
5. Медикаментозно-індуковане ураження.

У пацієнтів, хворих на гостру коронавірусну хворобу, виявили, що у більше, ніж 20% з них вірус SARS-CoV-2 знаходився у калі навіть після виведення його з легеневої системи [4, 11, 12]. Це може свідчити про те, що вірус може вражати травний тракт незалежно від легень, залишаючись там на довгий час та спричиняючи появу специфічних симптомів.

Потрапивши в кишечник, вірус може прямо мігрувати до печінки системою портальних вен. Вченими доведено, що вірус SARS-CoV-2 взаємодіє з рецепторами до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) клітин [5-7]. Потрапляючи в організм людини, вірус зв'язується своїми спайковими S-білками з ACE2 рецепторами клітин. У подальшому вірусна РНК за допомогою трансмембранної серинової протеази 2-го типу (TMPRSS2) потрапляє в середину клітини, де проходить процеси трансляції, реплікації, транскрипції [13]. Ці рецептори у великій кількості розташовуються в тканині легень, травного тракту, ендотелію судин [8]. У гепато-біліарній системі найбільша кількість ACE2 рецепторів знаходиться в клітинах жовчних проток (59,7%) та гепатоцитах (2,6%) [3,9]. Можливе пряме ураження печінкових клітин вірусом, однак, вірогідно, більшу роль у процесі ушкодження печінкової тканини відіграє ендотелій судин. Ендотеліальні клітини швидко реагують на ішемічне ураження печінки та стимулюють розвиток оксидативного стресу через похідні активних форм кисню та нітриту азоту [10]. Wang та ін. [2] дослідили, що у гепатоцитах, на які вплинув SARS-CoV-2, спостерігались помітний набряк мітохондрій, розширення ендоплазматичного ретикулуму та зменшення гранул глікогену. При гістологічному дослідженні виявлено масивний апоптоз гепатоцитів та невелику кількість гепатоцитів з двома ядрами. Імуногістохімічне дослідження показало зменшення кількості CD4+ та CD8+ лімфоцитів.

Іншим вірогідним механізмом ураження печінки при гострій коронавірусній хворобі є цитокіновий шторм. Цитокіновий шторм (гіперцитокінемія) – це надмірно сильна реакція імунної системи, що полягає у неконтрольованій активації цитокінами імунних клітин у вогнищі запалення. Це в подальшому призводить до руйнування тканин в осередку запалення, яке може перекинутись на сусідні органи. Інфіковані вірусом SARS-CoV-2 клітини при своєму апоптозі виділяють велику кількість запальних факторів: інтерлейкін (IL)-2, IL-6, IL-7, IL-10, фактор некрозу пухлин (TNF) α [14]. Ці медіатори запалення та хемокіни викликають агрегацію нейтрофілів. У дослідженні вчених [15] виявлено, що у близько 34,5% хворих на COVID-19 спостерігалась нейтрофілія, що є тригером гострого респіраторного синдрому і розвитку сепсису. Вважається, що рівень цитокінів прямо впливає на важкість захворювання. Характерним є також зниження кількості Т-хелперів, Т-супресорів та Т-регуляторних клітин [16]. Зниження імунітету в подальшому може призвести до приєднання бактеріальної флори, що може викликати потребу у призначенні антибактеріальної терапії та призвести до ще більшого ушкодження печінки.

Водночас вважається, що запальна відповідь організму пов'язана з активацією системи коагуляції. У пацієнтів, які потребували штучної вентиляції легень, часто спостерігались подовження протромбінового часу (у 58 %) до 13.0 секунд та підвищення рівня D-димеру, зниження кількості тромбоцитів [17]. Наявність у хворого супутньої патології може лише пришвидшити коагуляційні процеси, викликаючи закупорку судин тромбами та подальшу гіпоксію печінкової тканини. Так, неалкогольна жирова хвороба

печінки та неалкогольний стетогепатит, як прояви печінкової маніфестації метаболічного синдрому, можуть суттєво сприяти виникненню прокоагулянтного та протромботичного стану незалежно від наявності інсулінорезистентності [18].

У важких випадках за умови розвитку респіратного дистрес-синдрому у пацієнтів може виникати асоційоване з пневмонією гіпоксичне ураження печінки, так званий гіпоксичний гепатит. Гіпоксичний гепатит – це стан, який розвивається у пацієнтів з гіпотензивним шоком чи у пацієнтів з важкою гіпоксією, яка може бути спричинена гострою серцевою недостатністю, травмою, оперативним втручанням, дихальною недостатністю [19]. Він проявляється у вигляді стрімкого підвищенням трансаміназ та лактатдегідрогенази (ЛДГ). У пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою цей стан може викликатися гострим респіраторним дистрес-синдромом, органомною недостатністю та іншими ускладненнями. Однак, вважається, що гіпоксичне ураження не є основною причиною підвищення рівня трансаміназ у крові [20].

Для лікування важких форм COVID-19 часто застосовувались такі препарати, як: ремдесивір, лопінавір/ритонавір, тоцилізумаб, гідроксихлорохін та фавіпіравір. Наприклад, у США було вибрано ремдесивір, який раніше використовували для лікування лихоманки Ебола. Ремдесивір пригнічує РНК-залежну РНК-полімеразу. Цей препарат був затверджений в протоколі лікування COVID-19 у США. Лікарям з Південної Кореї та Китаю вдалося знизити рівень смертності шляхом застосування комбінації дифосфат хлорохіну та цинку у добовій дозі 500 мг протягом 10 днів.

За допомогою ретроспективного аналізу даних пацієнтів, які лікувались за допомогою вищезгаданих препаратів, було визначено, що ремдесивір підвищував рівень печінкових ферментів на 23%, викликав гіпоальбумінемію та гіпербілірубінемію [21]; 63% побічних реакцій були спричинені прийомом лопінавіру/ритонавіру (LPV/r), а у 48% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня трансаміназ після госпіталізації та прийому лопінавіру/ритонавіру [22]; тоцилізумаб та фавіпіравір не викликали ураження печінки; гідроксихлорохін викликав підвищення амінотрансфераз у 10 разів [23].

Висновки. На сьогоднішній день ми маємо велику кількість хворих, які стикнулись з COVID-19, що викликав мультиорганне ураження організму, зокрема, пошкодження печінки. Задля ефективного лікування постковідного синдрому та попередження розвитку ускладнень при гострій коронавірусній хворобі важливо зрозуміти основні механізми ураження печінки, щоб у подальшому впливати на них на патогенетичному рівні.

References:

- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39(5):405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, 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
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2020; 41(1):20–32. DOI: 10.1111/liv.14730
- F Xiao, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158(6):1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 526:135–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426:450–4. DOI: 10.1038/nature02145
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203:631–7. DOI: 10.1002/path.1570
- X. Chai, L. Hu, Y. Zhang. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv.* 2020.
- Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int.* 2019; 39:788–801. DOI: 10.1111/liv.14091
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5:434–5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
- Li Y, Hu Y, Yu Y, Zhang X, Li B, Wu J, et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25905
- Medeiros AK, Barbisan CC, Cruz IR, et al. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. *Abdom Radiol (NY).* 2020; 45(9):2748–2754. DOI: 10.1007/s00261-020-02648-7
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395:1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- C Wu, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Inf Dis.* 2020; 71. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in

- Wuhan, China. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
18. Virović-Jukić L, Stojsavljević-Shapeski S, Forgač J, Kukla M, Mikolašević I. Non-alcoholic fatty liver disease – a procoagulant condition? Croat Med J. 2021 Feb; 62(1):25-33. DOI: 10.3325/cmj.2021.62.25
 19. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. J Clin Transl Hepatol. 2016; 4:263-268. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00022
 20. Bangash MN, 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
 21. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382:2327-36. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
 22. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18:1561-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002
 23. Falcão MB, de Goes Cavalcanti LP, Filgueiras Filho NM, de Brito CAA. Case report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19. Am J Trop Med Hyg. 2020; 102:1214-6. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0276

UDC 616.98:578.834]-036.1-06:616.36(048.8)

AN INFLUENCE OF ACUTE CORONAVIRUS DISEASE ON HEPATIC TISSUE (LITERATURE REVIEW)

I.V. Rachynska, O.S. Khukhlina, O.Ye. Mandryk

Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Chernivtsi, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-4517-666X, e-mail: rachynska.ivanna.ls14@bsmu.edu.ua; ORCID ID: 0000-0002-1086-2785, e-mail: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua; ORCID ID: 0000-0002-2784-4348, e-mail: mandryk.olha@bsmu.edu.ua

Abstract. Nowadays we have a great number of patients who have suffered from acute coronavirus disease. More than 687 million people at least once had the positive COVID-test. Moreover, more than 27 thousand people are suffering from this disease in Ukraine now. SARS-CoV-2 virus can damage various organs and systems, primarily the respiratory system that will manifest in a dry cough, shortness of breath, general weakness, up to the development of acute respiratory distress syndrome, shock and acute heart failure. The damage of liver by SARS-CoV-2 virus can be both direct and indirect. The presence of liver damage often leads to a more severe course of acute coronavirus disease. In order to treat new cases more effectively and deal with complications of old ones it is necessary to study better the mechanisms of the viral effect on

various organs, in particular the liver. The best way to find out this mechanism is to examine main laboratory and instrumental indicators, learn about the changes in histological sections.

Aim. The aim of the research was to investigate the results of up-to-date researches of the main changes in laboratory and instrumental indicators because of acute coronavirus disease, as well as possible mechanisms of liver damage.

Materials and methods. Analysis of open publications of Scopus, Web of Science, PubMed for the last 10 years.

The results. In patients with acute coronavirus disease an increase in the levels of transaminases (in most cases due to alanine aminotransferase), lactate dehydrogenase, bilirubin, prolongation of prothrombin time, an increase in the level of D-dimer, and a decrease in the number of platelets and albumins were often observed. Histological examination of biopsies revealed diffuse lung damage, significant desquamation of pneumocytes and hyaline membranes, extensive interstitial fibrosis with areas of fibrinous exudation and inflammation in the alveolar space. Hepatocyte apoptosis, moderate microvascular and minor macrovascular steatosis were observed in the hepatic tissue. Thus, we can suppose that the possible mechanisms of liver damage are direct virus damage, immunomodulated inflammation, hypercoagulative processes, hepatic hypoxia, drug-induced damage. Virus SARS-CoV-2 can get into the cell using angiotensin-converting enzyme 2 receptors. Direct virus influence can be possible because of high quantity of ACE2 receptors in bile-ducts and hepatocytes. Great amount of them is also present in vascular endothelium. As a result of apoptosis of COVID- infected cells a great amount of cytokines is released. This can lead to immunomodulated damage of different organs including liver. Moreover, inflammation leads to hypercoagulable state that in future can cause hypoxia of hepatic tissue because of thrombosis of liver vessels. Cytokine storm that developed in patients with severe COVID-19 pneumonia can lead to the destruction of tissues in the center of inflammation. The large number of cytokines that are released can increase vascular permeability that leads to dyspnea and respiratory failure because of blood and fluid migration. Researches showed us that some of the drugs that are uses as a treatment for COVID-19 may cause drug-induced damage of liver. Remdesivir is known to increase hepatic enzymes, reducing the level of albumin and increasing the level of bilirubin. LPV/r caused side effects more often than other drugs.

Conclusions. As a result of the research the main symptoms, clinical and instrumental changes typical for acute coronavirus infection, possible mechanisms of liver damage because of this disease were revealed. However, we don't have enough information to prescribe a pathogenetically justified treatment so the further investigation is needed.

Keywords: COVID-19, liver, metabolic syndrome.

Стаття надійшла в редакцію 15.05.2023 р.
Стаття прийнята до друку 12.06.2023 р.