

**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С COVID-19, У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ**

*Мухаммедова Зарифа Рамазоновна*

*Ассистент кафедры общей гигиены и экологии Бухарского государственного медицинского института.*

**Абстрактный.** COVID-19 (coronavirus Disease 2019 - заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019 года) продолжает представлять угрозу для здоровья населения во всем мире. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что пациенты с нарушением обмена веществ и хроническими заболеваниями наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2). Среди возможных факторов поражения органов рассматривают системное гипериммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», цитопатические эффекты, гипоксию, лекарственную токсичность и др.

**Ключевые слова:** коронавирус; заболевание, вызванное новым коронавирусом; поражение печени, клинические случаи.

Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors - рецептор ангиотензин превращающего фермента 2), вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, повышение проницаемости, нарушение микроциркуляции, развитие сосудистой тромбофилии и тромбообразование. Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. При данной инфекции регистрируются лейкопения и тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка, ферритина, активности лактатдегидрогеназы, D-димера. Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен и, по-видимому, обусловлен возможной пролиферацией гепатоцитов, повреждением печени в ответ на системное воспаление, развитием лекарственной гепатотоксичности.

Приводим клинический случай развития лекарственного гепатита у пациента с COVID-19 на фоне приема тоцилизумаба - препарата, ингибирующего рецептор интерлейкина-6. Длительно сохраняющаяся гиперферментемия после прекращения терапии, по-видимому, обусловлена замедленным периодом полувыведения тоцилизумаба, оказывающего влияние

на окислительно-восстановительную систему цитохромов печени. Пациенты с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к клиническим последствиям COVID-19, поскольку при данной инфекции нередко наблюдаются гипоксия и гипоксемия вследствие тяжелого течения пневмонии или «цитокинового шторма». Кроме того, пациенты с уже установленным диагнозом цирроза печени подвержены высокому риску заболеваемости и смерти в связи с более высокой восприимчивостью к инфекциям, прежде всего, из-за наличия системного иммунодефицита, что было показано во втором клиническом наблюдении. Наличие декомпенсированного цирроза печени определяет не только повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, но и прогрессирование собственно хронического заболевания печени. Для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 существенное значение имеет тщательное клиническое мониторирование, персонифицированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий. Спешка неизвестной пневмонии, начавшаяся в конце декабря 2019 г. в Китае, стала причиной развития чрезвычайной ситуации в мировом здравоохранении - пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) [1, 2]. В связи с этим 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила данной инфекции официальное название: SARS-CoV-2-инфекция, или COVID-19 (corona virus disease 2019).

Новый коронавирус - антропозоонозный (?), одноцепочечный, содержащий РНК-вирус. Относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Филогенетический анализ SARS-CoV-2 установил тесную связь с изолятом SARS-подобного коронавируса летучих мышей BM48-31/BGR/2008 (идентичность - 96%), которые, по-видимому, служат резервуаром SARS-CoV-2 и через промежуточных хозяев осуществляют переход от млекопитающих к человеку [3]. Обсуждается химерное происхождение данного вируса.

Накапливается информация о патогенезе новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Взаимодействие рецепторсвязывающего домена (receptor-binding domain - RBD) белка S («белковый шип», от англ. spike - «шип»), который расположен на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors - ACE2) - ключевой фактор вирулентности, играющий важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетки [6]. ACE2 обнаружены в альвеоцитах, эндотелии сосудов, железистых клетках эпителия желудка, энтеро- и колоноцитах,

подоцитах, клетках проксимальных канальцев почек, холангиоцитах (значительно реже - в гепатоцитах) и, по-видимому, становятся основными мишенями SARS-CoV-2 [6].

При инфицировании и распространении в организме нового коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции («цитокиновый шторм»), вызванной синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) в крови [7], что приводит к окислительному стрессу, выраженному воспалению в легких, гипоксемии, гипоксии, развитию острого респираторного дистресс-синдрома, коллапсу кровообращения и полиорганной кислородной недостаточности [8]. Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с ACE2, локализованными в эндотелии кровеносных сосудов, усиливает эндотелиальную дисфункцию и проницаемость, нарушает микроциркуляцию, способствует развитию тромбофилии и тромбозов [8].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, злокачественными опухолями. При хронических заболеваниях печени наиболее высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с циррозом печени [9].

### **Поражение печени при COVID-19**

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что SARS-CoV и MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus - коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) вызывают повреждение печени у инфицированных пациентов [10]. При COVID-19 также были обнаружены изменения функциональных показателей печени, которые ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [11].

Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. С помощью молекулярно-генетических методов исследования геном SARS-CoV-2 определяется не только в мазках из зева, носа, ткани легких, но и в паренхиматозных клетках, эндотелии сосудов других органов, в том числе и в гепатоцитах [11].

Патогенез повреждения печени при COVID-19 мало изучен. Среди возможных факторов рассматривается вирус-индуцированное влияние (цитопатический эффект), системное иммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др. Кроме того, следует учитывать, что усилению патологического повреждения печени у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов способствует реактивация вирусных гепатитов (B, C, D, E),

прогрессирование метаболически ассоциированных заболеваний печени (в частности неалкогольного стеатогепатита), а также прогрессирование и декомпенсация цирроза печени [12].

Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен, поскольку экспрессия ACE2 в холангиоцитах намного выше, чем в печеночных клетках, и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолоцитах 2-го типа [11]. Это позволяет предполагать, что при COVID-19 поражение печени определяется прежде всего повреждением холангиоцитов. Однако отсутствие выраженного холестаза при инфицировании SARS-CoV-2 может указывать на другие пути проникновения вируса в гепатоциты. Еще одно возможное объяснение: при COVID-19 вирус вызывает дисфункцию холангиоцитов и тем самым опосредованно способствует повреждению или пролиферации гепатоцитов. Не исключается развитие лекарственной гепатотоксичности, а также повреждение печени в ответ на системное воспаление.

Ранее было показано, что у 14-53% инфицированных пациентов обнаруживали отклонения в биохимическом анализе крови [10, 11, 13], а в 2-11% случаев развитие COVID-19 наблюдали на фоне хронического заболевания печени [11]. Повышение активности аланиновой и аспарагиновой aminотрансфераз (АЛТ/АСТ), как правило, не превышало 1,5-2 норм от верхней границы нормы и иногда сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина.

Описаны редкие случаи острого вирусного гепатита, вызванного SARS-CoV-2. В частности, наблюдали благополучное разрешение COVID-19 у пациентки 59 лет с метаболическим синдромом, получавшей терапию по поводу инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека [14].

Частота поражения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [11, 15]. Лишь в ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции печени (снижение альбумина до 26,3-30,9 г/л) [16].

Практически отсутствуют данные о прижизненной морфологии печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Однако накапливается информация по результатам патологоанатомического вскрытия в отношении морфологических изменений печени у пациентов, умерших от COVID-19. В ткани печени выявляется микро- везикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, отмечено преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах [17]. Указанные гистологические изменения могут

быть обусловлены цитопатическим воздействием SARS-CoV-2, но не позволяют исключить лекарственно-индуцированное повреждение печени [11].

Приводим клиническое наблюдение успешно леченного лекарственного гепатита, возникшего у пациента с COVID-19.

### **Клиническое наблюдение 1**

Больной Ф., врач, 43 года, контактировал с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2. Заболел остро 05.06.2020, когда появились выраженная слабость, повышение температуры тела до 38,3 °С, кашель, одышка. Через несколько дней отметил отсутствие обоняния и аппетита. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ 1 - объем поражения легочной ткани 25%). Самостоятельно принимал антибиотики, бронхолитики, антикоагулянты с незначительным эффектом. В связи с нарастанием слабости и одышки вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которой был доставлен в многопрофильный стационар. На фоне приема препаратов отметил появление жидкого стула до 4-6 раз в сутки, что могло быть обусловлено как поражением SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы, кишечника), так и развитием антибиотикоассоциированной диареи.

В анамнезе у пациента бронхиальная астма (постоянной терапии не получал); на протяжении 10 лет избыточная масса тела; периодически регистрировалось повышение активности трансаминаз (не более 2 норм от верхней границы нормы при нормальном уровне липидов и глюкозы в крови). Однако наш коллега, несмотря на понимание, что эти изменения, вероятно, служат проявлением стеатогепатита, не предпринимал никаких мер для коррекции клинической ситуации. Вредные привычки Ф. отрицал.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела - 32,72 кг/м<sup>2</sup> (вес - 106 кг, рост - 180 см). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание жесткое, хрипов нет. Число дыхательных движений (ЧДД) - 22 в мин. SpO<sub>2</sub> (peripheral oxygen saturation - периферическое насыщение кислородом) - 92%. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений (ЧСС) - 95 в мин, артериальное давление - 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9-8-7 см. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. При поступлении отмечены лейкопения и нейтропения, относительный лимфоцитоз, а также изменения показателей коагулограммы, свидетельствующие о гипокоагуляции (табл. 1).

Электрокардиограмма (при поступлении): синусовый ритм, тахикардия (ЧСС - 100 в мин), нарушение внутрижелудочковой проводимости.

При рентгенографии органов грудной клетки от 17.06.2020 сохранялась картина двусторонней вирусной пневмонии с площадью поражения 2550% (степень тяжести 2).

В отделении проводилось внутривенное введение альбумина, Ремаксолола, менадиона натрия бисульфита, пиридоксина, тиамина, рибофлавина, антисекреторных, диуретических и антибактериальных препаратов; внутрь получал спиронолактон, пропранолол, омега-3, пентоксифиллин, лактулозу и др.

### **ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Muxamedova Z. R., Yuldasheva D. X. Comparative analysis of clinical signs in patients with covid-19 who suffer chronic viral hepatitis c //British Medical Journal. – 2022. – Т. 2. – №.
2. Мухамедова З. Р. Сурункали Гепатит С Билан Касалланган Беморларда Ковид Ни Кечиши //amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. – 2022. – С. 29-33.
3. Akhrorovich O. A. Poultry farm as a source of environmental pollution //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – 2021. – Т. 11. – №. 11. – С. 554-558.
4. Ramazonovna M. Z. Functional State of the Liver and Pancreas in Covid-19 //European journal of innovation in nonformal education. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 333-338.
5. Шокиров Ш. Т., Ганиев А. А., Зайнутдинов М. О. Остеопороз В Дентальной Имплантологии. Принципы лечения и профилактики (обзор) //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – №. 4. – С. 160-163.
6. Муратова Н., Абдуллаев Ш. Применение остеопластических материалов на основе гидроксиапатита и коллагена при восстановлении дефектов челюстных костей //Stomatologiya. – 2020. – Т. 1. – №. 1 (78). – С. 69-74.
7. Якубова М. М. и др. Оптимизация лечебной тактики у больных с патологической извитостью внутренних сонных артерий //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №. 6. – С. 107-109.
8. Yakubova M. M., Mukhiddinova M. A. Change in lipoprotein with multiple sclerosis in the proces of demyelination : дис. – Tashkent Medical Academy, 2018.
9. Абдуллаев Ш., Халилов А., Алимжанов Х. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в хирургической стоматологии //Медицина и инновации. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 80-85.

10. Yu, Abdullayev Sh, and N. Yu Muratova. "Application of osteoplastic compositions in mandibular endoprosthetics." *Conferencea* (2022): 263-264.
11. Абдуллаев Ш. и др. Complications in the treatment of mandibular fractures Literature review //in Library. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 684-691.
12. Muratova, N. Yu, I. I. Khasanov, and Sh Yusupov. "Application of ultrasonic cavitation in treatment of the purification of wounds of the maximum-face region." (2017).
13. Юсупова Д., Абдуллаев Ш., Халилов А. Prevention of the formation of postoperative hypertrophic scars on the face //in Library. – 2020. – Т. 20. – №. 4. – С. 24-26.
14. Юсупова Д., Джураев Б., Абдурахмонов С. Changes of hemostatic bed parameters in the healing process postoperative facial scar //in Library. – 2021. – Т. 21. – №. 4. – С. 477-483.
15. Халимова Х. М., Якубова М. М. Эффективность Корвитина при остром ишемическом инсульте с сердечно-сосудистыми нарушениями //Український медичний часопис. – 2011. – №. 4. – С. 61-63.
16. Muxamedova Z. R., Yuldasheva D. X. Comparative analysis of clinical signs in patients with covid-19 who suffer chronic viral hepatitis c //British Medical Journal. – 2022. – Т. 2. – №.
17. Ortikov A. A. Some hygiene issues according to the conditions of the workers of poultry farms //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – 2021. – Т. 11. – №. 3. – С. 496-501.
18. Ganiev A. A., Abdullaev S. Y., Abdurahmonov S. Z. Combined treatment for early-stage skin cancer of the head and neck area //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 4. – С. 3-6.
19. Ramazonovna M. Z. Fibrotic changes in the cardiovascular and respiratory systems after suffering covid-19 //барқарорлик ва етакчи тадқиқотлар онлайн илмий журналі. – 2022. – С. 81-86.