

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Д. А. Вологжанин^{1,2}, А. С. Голота¹✉, Т. А. Камилова¹, С. В. Макаренко^{1,2}, С. Г. Щербак^{1,2}¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Спектр клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 продолжает расширяться, возникают важные фундаментальные вопросы, касающиеся ее клеточного тропизма и патогенетических механизмов. Повреждение печени происходит при всех формах COVID-19, особенно при тяжелых и крайне тяжелых, что может быть связано с прямым вирусным поражением, иммунной дисрегуляцией (системным воспалительным ответом и цитокиновым штормом), гипоксическим/ишемическим повреждением, лекарственной гепатотоксичностью и сопутствующими хроническими заболеваниями. Повреждение печени, определяемое в основном по повышению уровней трансаминаз, часто обнаруживают у пациентов с COVID-19, и оно коррелирует с клиническими исходами, включая смертность. Диагностические критерии, патогенез, клинические характеристики, лечение и прогноз поражения печени при COVID-19 должны быть уточнены в дальнейших клинических исследованиях. В настоящее время критически не хватает проверенных вариантов лечения пациентов с COVID-19, что приводит к неотложной необходимости изучения патогенеза полиорганной недостаточности и повреждения печени при этом заболевании. В обзоре представлена информация о патофизиологических механизмах повреждения печени коронавирусом SARS-CoV-2 и развитии печеночной недостаточности при COVID-19. Поиск источников информации проведен в базе данных PubMed по ключевым словам «liver damage in COVID-19» и «immune liver damage in COVID-19».

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19, повреждение печени, системная гепатотоксичность, иммунное повреждение печени, лекарственная гепатотоксичность, сопутствующее хроническое заболевание печени

Вклад авторов: А. С. Голота, Т. А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; Д. А. Вологжанин, С. В. Макаренко, С. Г. Щербак — обсуждение и редактирование текста статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Сергеевич Голота
ул. Борисова, д. 9, лит. Б, 197706, г. Санкт-Петербург, Россия; golotaa@yahoo.com

Статья получена: 14.03.2022 **Статья принята к печати:** 27.03.2022 **Опубликована онлайн:** 31.03.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.009

LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH COVID-19

Vologzhanin DA^{1,2}, Golota AS¹✉, Kamilova TA¹, Makarenko SV^{1,2}, Scherbak SG^{1,2}¹ City Clinical Hospital No. 40 of the Kurortny District, Saint Petersburg, Russia² St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection continues to expand, raising important fundamental issues regarding the SARS-CoV-2 cellular tropism and pathogenic mechanisms. Liver damage is observed in patients with all forms of COVID-19, especially severe and critical forms, which could be due to the direct viral damage, immune dysregulation (systemic inflammatory response and cytokine storm), hypoxia-ischemia, drug-induced hepatotoxicity, and concomitant chronic disorders. Liver damage, defined primarily by elevated transaminase levels, is often observed in patients with COVID-19 and correlates with clinical outcomes, including mortality. Diagnostic criteria, pathogenesis, clinical characteristics, treatment, and prognosis of liver injury in COVID-19 should be clarified in further clinical trials. Currently, there is a critical shortage of proven treatment options for patients with COVID-19, resulting in an urgent need to study the multiple organ failure and liver damage pathogenesis in patients with this disease. The review provides information about the pathophysiological mechanisms of the SARS-CoV-2-induced liver damage and the development of liver failure in COVID-19. Information sources were searched in the PubMed database using the keywords "liver damage in COVID-19" and "immune liver damage in COVID-19".

Keywords: coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, liver damage, csystemic hepatotoxicity, immune liver damage, drug-induced hepatotoxicity, concomitant chronic liver disease

Author contribution: Golota AS, Kamilova TA — data search and analysis, manuscript writing; Vologzhanin DA, Makarenko SV, Scherbak SG — manuscript discussion and editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Aleksandr S. Golota
Borisova, 9, lit. B, 197706, Saint Petersburg, Russia; golotaa@yahoo.com

Received: 14.03.2022 **Accepted:** 27.03.2022 **Published online:** 31.03.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.009

Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой респираторный патоген, вызывающий COVID-19. Осложнения после COVID-19 затрагивают почти все органы, включая печень. Прямая вирусная цитотоксичность, дисрегулируемый иммунный ответ, микроциркуляторные дефекты и тромбоз вносят вклад в системную токсичность при COVID-19. Разнообразные проявления COVID-19 связаны с широким органотропизмом коронавируса SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 инфицирует клетки с помощью полифункционального клеточного рецептора ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2), который присутствует на клеточных мембранах всех органов, в том числе печени, и делает ткани уязвимыми для вторжения коронавируса.

Клеточная серинпротеаза TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) участвует в инвазии SARS-CoV-2, способствуя интернализации вируса в клетку-мишень [1]. ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются на клетках многих тканей, включая железистые клетки желудка, энтероциты, гепатоциты, холангиоциты и эндотелиоциты [2, 3]. Повышенная экспрессия ACE2 на гепатоцитах выявлена при фиброзных/цирротических состояниях печени [2, 4]. Это открытие имеет большое значение: сопутствующее заболевание печени может увеличить печеночный тропизм SARS-CoV-2.

Дисфункция печени может влиять на мультисистемные проявления COVID-19, такие как острый респираторный

дистресс-синдром (ОРДС), коагулопатия и полиорганная недостаточность. Поскольку печень является основным органом метаболизма и детоксикации у человека, даже умеренное снижение ее функции может изменить профиль безопасности и терапевтическую эффективность противовирусных препаратов, метаболизируемых в печени [4].

Эпидемиологические данные о повреждении печени у пациентов с COVID-19

Частота поражения печени в тяжелых случаях COVID-19 (74,4%) выше, чем у пациентов с легким течением заболевания (43,0%). Пациенты с тяжелой формой COVID-19, поступившие в отделение интенсивной терапии (ОИТ), демонстрировали более выраженную дисфункцию печени, чем пациенты с менее тяжелым заболеванием. Частота повышения уровня печеночных трансаминаз в плазме крови пациентов с COVID-19, особенно значительного в тяжелых случаях, достигает 53% у выживших [5, 6] и 78% у умерших [5]. Повышенные уровни аспартаттрансаминазы (АСТ) в сыворотке крови наблюдали почти у 18% пациентов с легкой формой COVID-19 и у 56% пациентов с тяжелой формой, повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) — почти у 20% пациентов с легкой формой COVID-19 и у 28% пациентов — с тяжелой. Уровни холестатических ферментов печени — щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) повышены у 6,1 и 21,1% пациентов с COVID-19 соответственно [7].

Повышенные уровни трансаминаз и билирубина и снижение концентрации альбумина у пациентов с COVID-19 коррелирует с длительностью госпитализации, риском перевода в ОИТ и смертностью в 30-дневный период. У большинства пациентов после выздоровления уровни трансаминаз возвращаются к норме. Пациенты со стойким повышением уровней трансаминаз находились в тяжелом состоянии или страдали хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Повышение уровней ГГТ и ЩФ у пациентов с COVID-19 указывает на повреждение клеток желчных протоков в печени. Повреждение печени может быть вторичным по отношению к повреждению клеток желчных протоков, так как у некоторых пациентов с COVID-19 в биоптатах печени отсутствуют вирусные включения, а патологические изменения проявляются в виде стеатоза микрососудов и умеренного лобулярного и портального воспаления, при этом степень повреждения печени положительно коррелирует с тяжестью инфекции [8].

По результатам метаанализа 11 работ (793 пациента), проведенного в систематическом обзоре, аномально низкий уровень сывороточного альбумина был у 79% (40–99%) пациентов [9]. В метаанализе учитывали значения только исходных лабораторных тестов, выполненных при госпитализации.

В целом, дисфункция печени характерна для 76,3% пациентов, в то время как повреждение печени — для 21,5% пациентов [10].

Механизмы повреждения печени при COVID-19

Патогенез поражения печени, вызванного COVID-19, полностью не выяснен, так как имеющиеся данные все еще скудны и противоречивы. Механизм гепатоцеллюлярного повреждения является многофакторным и включает прямое вирусное повреждение, иммуноопосредованное

повреждение, ишемию и гипоксию, тромбоз и гепатотоксичность лекарственных препаратов [8, 10].

Прямое вирусное повреждение печени

Инфицирование гепатоцитов вирусом SARS-CoV-2, опосредованное клеточным рецептором ACE2, вызывает прямое острое цитопатическое поражение печени и ассоциировано с высокой смертностью [3]. Описаны очаги перипортального и центрлобулярного некроза без значительного воспаления [11].

В дополнение к гепатоцеллюлярному паттерну повышения уровней печеночных ферментов, повреждение печени при COVID-19 может также проявляться холестатическим паттерном. Экспрессия ACE2 на клетках билиарного эпителия приводит к прямому вирусному инфицированию. Происходит набухание эндотелия ветвей печеночной артерии в портальном тракте с сужением просвета, возникают эндотелебит воротной вены, эндотелиолит, тромботический материал в ветвях воротной вены [12].

Экспрессия ACE2 на большей части холангиоцитов (59,7% клеток) и относительно слабая на гепатоцитах (2,6%; средний уровень экспрессии в 20 раз ниже, чем на холангиоцитах), позволяет предположить, что SARS-CoV-2 способствует повреждению печени, вызывая дисфункцию холангиоцитов. Инфицирование SARS-CoV-2 снижает плотность контактов между холангиоцитами и барьерную функцию холангиоцитов. Анализ биоптатов печени в случаях со смертельным исходом показал присутствие коронавируса в цитоплазме гепатоцитов. Значительный апоптоз гепатоцитов в сочетании с присутствием Т-клеток CD4 и CD8 в лобулярном и портальном трактах указывает на прямое инфицирование печени SARS-CoV-2. Эти данные указывают на способность SARS-CoV-2 инфицировать гепатоциты, несмотря на низкую экспрессию ACE2 [10].

Иммуноопосредованное повреждение печени

В процессе заражения SARS-CoV-2 80% иммунных клеток, проникающих в печень, представлены Т-клетками CD8. Инфильтрация Т-лимфоцитов CD4 коррелирует с активацией В-клеток, уровнями нейтрализующих SARS-CoV-2 антител и провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6 и TNF α) и клиренсом SARS-CoV-2 из печени [8]. IL6 служит фактором острого повреждения печени при COVID-19, индуцирующим синусоидальную эндотелиопатию печени с инфильтрацией нейтрофилов и фенотипом гиперкоагуляции [13]. Гиперкоагуляционный и воспалительный фенотип синусоидальных эндотелиоцитов печени считают маркером повреждения эндотелия и предиктором смерти у больных циррозом печени с COVID-19 [14].

Внезапное ухудшение состояния печени на поздней стадии заболевания связано с системным воспалительным ответом, который может повредить несколько органов, в том числе печень, причем пациенты с лимфоцитопенией чаще страдают от дисфункции печени [15]. В клетках печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 присутствуют воспалительные изменения, такие как отек и стеатоз гепатоцитов, пролиферация клеток синуса печени, гиперплазия клеток Купфера и инфильтрация иммунных клеток [16].

При патологоанатомическом исследовании пациентов с COVID-19 обнаружены холестатические особенности,

такие как пролиферация желчных протоков, воспалительные инфильтраты в воротной вене и в некоторых случаях канальцевые/протоковые желчные пробки [17]. Основным фактором, способствующим этому, может быть цитокиновый шторм, характерный для вирусного сепсиса, ассоциированного с SARS-CoV-2, поскольку воспалительные цитокины IL6, TNF α и IL1 β могут вызывать гепатоцеллюлярный холестаз. Стойкий системный IL6-сигналинг, инициированный инфекцией SARS-CoV-2, подавляет синтез альбумина. Гипоальбуминемию при цитокиновом шторме и холестаз в результате подавления выделительной функции гепатобилиарной системы можно рассматривать как часть острой фазы COVID-19. IL6 является сильным митогеном для холангиоцитов, индуцирующим пролиферативный и провоспалительный фенотип [4].

У инфицированных вирусом SARS-CoV-2 повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и лимфопения служат независимыми факторами риска повреждения печени [18]. Учитывая, что гистопатологический анализ не выявил значительного воспалительного поражения печени [19], изменения уровней ферментов печени у пациентов с SARS-CoV-2, вероятно, вызваны гепатитом, который развивается как вторичная реакция на системное воспаление, вызванное SARS-CoV-2 [10].

Гипоксический гепатит

Эндотелиоциты печеночного синуса играют роль в нарушении перфузии, реагируя на воспалительные сигналы. Ишемически-реперфузионное повреждение печени может привести к воспалению за счет активации клеток Купфера, нейтрофилов и тромбоцитов. В условиях ишемии и гипоксии подавление сигнального пути клеточного выживания клеток в гепатоцитах приводит к некрозу этих клеток. У пациентов с ОРДС гипоксия индуцирует окислительный стресс, стойкое увеличение количества активных форм кислорода и секрецию провоспалительных веществ, вызывающих повреждение и некроз гепатоцитов [8].

Гипоксия является типичным признаком тяжелых случаев COVID-19 и служит основным регулятором экспрессии гепатоцеллюлярного ACE2. Этим можно объяснить, почему внепочечную диссеминацию SARS-CoV-2 наблюдают в основном у пациентов с ОРДС и другими гипоксическими состояниями. Анализ геной экспрессии показал, что первичные гепатоциты, инфицированные SARS-CoV-2, гиперэкспрессируют провоспалительные цитокины, подавляя при этом ключевые метаболические процессы. Эти данные иллюстрируют комплексный характер повреждения печени при COVID-19 с взаимовлиянием множества участвующих в нем молекулярных путей, активируемых вирусом SARS-CoV-2. Желчные протоки пациентов с COVID-19 подвергаются гипоксии из-за дыхательной недостаточности (усугубляемой облитерацией перибиллиарного артериального сплетения в результате васкулитных/тромбогенных изменений). Таким образом, нарушение кровотока и гипоксия, а также непрерывная воспалительная стимуляция — основные триггеры разрушения эпителия желчевыводящих протоков у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [4].

Коагуляция и тромбоз

Повышенные уровни маркеров гиперкоагуляции D-димера, фибриногена и фактора FVIII выявлены у

100, 74 и 100% пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19. Микроваскулярный тромбоз может привести к терминальной стадии поражения печени. С помощью аутопсии была выявлена инфильтрация лимфоцитов и моноцитов в портальной области с тромбозом и застоем в синусах, в печени — дегенерация гепатоцитов и лобулярный некроз [16]. Эти данные свидетельствуют о том, что состояние гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 является одной из причин повреждения печени.

Гепатотоксичность антикоронавирусной терапии

Лекарственное поражение печени является причиной дисфункции печени различной степени, наблюдаемой у пациентов с COVID-19. Для лечения COVID-19 широко используют противовирусные препараты (осельтамивир, абидор, лопинавир и ритонавир), антибиотики, стероиды и гормоны, которые вызывают побочные реакции, в том числе повреждение печени. В частности, вероятность повреждения печени при применении лопинавира/ритонавира увеличивается в 4 раза. Печень метаболизирует большинство препаратов против SARS-CoV-2. Повышение уровней АЛТ, ЩФ, билирубина и ГГТ наблюдали у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, которых лечили лопинавиром, ритонавиром и ремдесивиром [20].

Повреждение печени более вероятно у пациентов, получавших несколько видов лекарственных препаратов, а также большое количество гормонов. Повреждение печени нарушает метаболизм и выведение лекарств и повышает токсичность противовирусных препаратов. Поэтому следует придавать большое значение мониторингу функции печени, хотя в большинстве случаев COVID-19 наблюдается легкое повреждение печени, которое обычно носит временный характер и возвращается в норму без какого-либо специального лечения. Таргетная гепатопротекторная терапия необходима пациентам с тяжелым поражением печени. В основе лечения повреждения печени при COVID-19 лежат подавление воспалительной реакции и коррекция гипоксемии с целью предотвращения синдрома полиорганной дисфункции, а также один или два гепатопротектора в зависимости от нарушенной функции печени пациента [15].

К гепатотоксичным терапевтическим средствам относятся противовирусные препараты, которые нацелены на сам вирус (ремдесивир), на IL6 и его эффекторных сигнальные пути (тоцилизумаб и барицитиниб), а также на системное воспаление (дексаметазон), антибиотики и стероиды.

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что комбинация противовирусного препарата ремдесивира, применяемого для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с ингибитором сигнальной протеинкиназы JAK барицитинибом улучшает исходы COVID-19 по сравнению с одним ремдесивиром [21].

Комбинированный препарат лопинавир/ритонавир может вызвать некроз печени и подавление пролиферации гепатоцитов, инициирует воспалительные реакции и усугубляет повреждение печени за счет усиления окислительного стресса. Прием лопинавира/ритонавира повышает уровни ферментов печени в 7 раз [20].

Дексаметазон снижает уровни биомаркеров повреждения эндотелия (ангиопэтина-2 и молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и sRAGE) и воспаления (СРБ) [22].

Использование в лечении пациентов с COVID-19 эндогенных цитокинов интерферонов, секретируемых

клеткой в ответ на вирусную инфекцию (в том числе SARS-CoV-2) для подавления репликации патогена, вызывало лейкопению, лимфопению, повреждение гепатоцитов, аутоиммунный гепатит и другие тяжелые побочные эффекты [8].

Ингибитор клеточной сигнальной JAK-STAT-системы барицитиниб влияет на гиперовоспалительный статус, возникающий во время инфицирования SARS-CoV-2, и может предотвращать эндоцитоз и вирусную инфекцию, но увеличивает риск тромбоза и в дальнейшем приводит к повреждению печени. Обращает на себя внимание рост числа сообщений о повреждении печени, холестазах и гепатите, которые развились в значительном числе случаев использования ингибиторов протеинкиназы JAK для лечения COVID-19 [23].

Моноклональное антитело против рецептора IL6 тоцилизумаб применяют в комплексной терапии тяжелых случаев COVID-19. Тоцилизумаб необходимо отменить, если уровень печеночных ферментов превышает верхний предел нормы более чем в три раза [8].

Эти данные указывают на то, что в ходе лечения пациентов с COVID-19 следует регулярно контролировать ферменты печени, чтобы свести к минимуму вероятность дальнейших осложнений [24].

Принимая во внимание повышенный риск смерти от COVID-19 у пациентов с ХЗП, Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) и Бельгийский консультативный комитет по печени и кишечнику (Belgian Liver and Intestine Advisory Committee, BeLIAC) рекомендовали отдавать приоритет вакцинации против COVID-19 пациентам с ХЗП и реципиентам донорской печени [25].

COVID-19-ассоциированное повреждение печени у пациентов без сопутствующего хронического заболевания печени

Повреждение печени (преимущественно гепатоцеллюлярное, а не холестатическое), наблюдаемое уже при поступлении, коррелирует с клиническими исходами (поступлением в ОИТ, искусственной вентилиацией легких, смертью). Пациенты с аномальным уровнем АСТ при поступлении и пациенты с аномальными уровнями АСТ, АЛТ и ЩФ на пике госпитализации имеют более высокий риск попадания на ИВЛ [26]. Анализ биоптатов пациентов продемонстрировал, что поражение печени коронавирусом является главной причиной нарушения ее функции у пациентов с COVID-19 без ХЗП. SARS-CoV-2 вызывает цитопатию печени с массивным апоптозом и наличием двуядерных (менее зрелых) гепатоцитов в качестве преобладающих гистологических признаков [18, 27].

Из 900 пациентов с COVID-19 28% имели повышенный уровень как минимум одного фермента печени [24]. При исследовании печени пациентов с COVID-19 отмечен эндотелиит [28], а в синусоидах печени — фибриновые микротромбы [29]. Аутопсия печени продемонстрировала расширение и увеличение числа ветвей воротной вены, частичный или полный тромбоз просвета воротных и синусоидальных сосудов, фиброз воротного тракта и микротромбы в синусоидах печени. Ни у одного из этих пациентов не было ХЗП до и во время госпитализации. Все образцы печени показали минимальные признаки воспаления. Гистопатологические данные указывают

на вторичный характер нарушений внутрипеченочной сосудистой сети по отношению к системным изменениям, вызванным вирусом [30].

Главным гепатоцеллюлярным изменением при COVID-19 считают микровезикулярный стеатоз. Однако признаки повреждения печени регистрируют и в отсутствие стеатоза, такие как матовостекловидные гепатоциты, агрегаты фибрина в синусоидальном просвете, синусоидальная дилатация с атрофией гепатоцитов, дилатация пространств Диссе, внутрисинусоидальные скопления фибрина и эритроцитов. Синусоидальная дилатация и активация клеток Купфера указывают на наличие тромботического синусоидита. Внутрипеченочную сосудистую патологию, в том числе синусоидальные микротромбы, наблюдали в печени 15% пациентов, умерших от COVID-19, это маркер заболевания печени, вызванного SARS-CoV-2. Совокупность наблюдений позволяет рассматривать тяжелый тромботический синусоидит как негативный прогностический фактор у пациентов с COVID-19 [17]. Повреждение печени может быть также связано с взаимодействием между внутрипеченочными цитотоксическими Т-клетками и клетками Купфера. Гипоксия и шок могут вызывать ОРДС, дисфункцию гипоксии-реперфузии и ишемию печени. Возможно также косвенное повреждение синусоидального эндотелия в результате системного воспаления и по ятрогенным причинам (ИВЛ) [4].

По результатам аутопсии печени умерших пациентов с COVID-19 выявлен также портальный фиброз, сопровождающийся значительной активацией перитцитов. PHK SARS-CoV-2 обнаружена в просветах сосудов и эндотелиальных клетках воротных вен при аутопсии печени больных COVID-19 [30]. Эндотелиально-опосредованное воспаление — возможный механизм длительного повреждения печени, так как эндотелиопатия сохраняется при «длинной» COVID-19 [31].

Микро- и макровезикулярный стеатоз наблюдали при аутопсии печени пациентов с COVID-19, у которых инфекция SARS-CoV-2 была единственным фактором повреждения печени. Микровезикулярный стеатоз обычно вызван генетическими или приобретенными дефектами процесса митохондриального β -окисления. SARS-CoV-2 влияет на митохондриальную активность и вызывает аномалии митохондриальной кристы пациентов с COVID-19, ухудшающие метаболическое состояние печени [18].

COVID-19-ассоциированный ОРДС может сопровождать дисфункция правого желудочка, приводящая к застойному повреждению печени в результате повышенного центрального венозного давления. В случаях длительной гемодинамической и/или дыхательной недостаточности гипоксия приводит к гибели гепатоцитов, гистопатологически определяемой как центрилобулярный некроз. Кроме того, острая правосторонняя сердечная недостаточность и, как следствие, застой в печени при COVID-19 могут быть вызваны состоянием гиперкоагуляции [4]. Однако в большинстве случаев поражение печени, связанное с SARS-CoV-2, было легким и не отвечало диагностическим критериям гипоксического гепатита даже у пациентов в ОИТ [7].

Среди особенностей COVID-19 — коагулопатия, характеризующаяся повышенными концентрациями D-димера и фибриногена. Повышенный уровень D-димера связан с тяжелой формой COVID-19 и высокой смертностью. Высокие значения D-димера присутствовали почти у всех пациентов (96%), умерших от тяжелой формы

COVID-19, повышенный уровень АЛТ — у большинства (62%), что свидетельствует о связи повреждения печени с тромбозом сосудов печени и коагулопатией. Ни у одного из этих пациентов не было в анамнезе ХЗП или портальной гипертензии [30]. Вскрытие продемонстрировало наличие тромбоцито-фибриновых микротромбов в синусоидах печени, а также агрегатов тромбоцитов в воротной вене, по меньшей мере, у 50% пациентов [30, 32].

В 86% случаев аутопсии пациентов, умерших от тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии, был выявлен умеренный центрлобулярный некроз, связанный с малозаметным лобулярным или портальным воспалением, в 57% случаев — стеатоз и холестаз, в 36% случаев — дискретное разрастание желчных протоков. Хотя большинство пациентов лечили препаратами с низкой гепатотоксичностью, гипоксия, вызванная тяжелым повреждением легких, могла ослабить устойчивость гепатоцитов к токсическому повреждению. Сочетание гипоксии, вызванной тяжелой пневмонией, и лекарственной токсичности представляет собой наиболее вероятную причину повреждения печени у умерших пациентов с COVID-19 [19].

Подтверждена корреляция между повреждением печени и тяжестью COVID-19 [33]. Аномальные результаты печеночных тестов в момент госпитализации повышают риск развития тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии [20]. Тяжесть COVID-19 коррелирует с уровнями АСТ и АЛТ, в частности у пациентов, госпитализированных в ОИТ [24]. У пациентов, поступивших с аномалиями печени, риск смерти коррелирует со степенью повреждения печени: он повышен в 1,4 раза у пациентов с повреждением печени 1-й степени и в 2,8 раза — у пациентов с повреждением печени 2-й степени [34]. Таким образом, повреждение печени служит независимым прогностическим фактором смертности пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

COVID-19 у пациентов с сопутствующим хроническим заболеванием печени

Как показал метаанализ эпидемиологических исследований, общая распространенность ХЗП у пациентов с COVID-19 составила 3%. Инфекция SARS-CoV2 у пациентов с ХЗП связана с повышенной смертностью по сравнению с другими этиологиями [13]. При заболевании печени, диагностированном еще до инфицирования COVID-19, коронавирус влияет на возникновение, тяжесть, прогноз и успех лечения COVID-19 [8]. Люди с ХЗП с большей вероятностью будут инфицированы SARS-CoV-2, поскольку у них низкая иммунная функция. Половина пациентов с аномальными результатами печеночных тестов имели ХЗП, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), алкогольную болезнь печени и хронический гепатит В [20]. НАЖБП — наиболее распространенное в мире хроническое дисметаболическое заболевание печени, представляет собой независимый фактор риска прогрессирования COVID-19 (OR 6,4). Оно связано с более высоким риском нарушения функции печени и более длительным периодом выведения вирусов, кроме того, увеличивает риск тяжелого прогрессирования COVID-19, связанный с метаболической дисфункцией [35].

Исследование пациентов в системе здравоохранения Йель-Нью-Хейвен (США) подтвердило, что у пациентов с аномальными биохимическими тестами печени более высокая вероятность тяжелого протекания заболевания. Повреждение печени было преимущественно

гепатоцеллюлярным, а не холестатическим, аномалии печени у этих пациентов при поступлении усиливались на пике госпитализации. Многомерный анализ позволил выявить связь между показателями функции печени и клиническими исходами (поступление в ОИТ, ИВЛ и смерть) [26]. При повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 следует учитывать связанную с SARS-CoV-2 реактивацию ранее существовавшего заболевания печени, включая аутоиммунное.

Провоспалительная среда, возникающая при гепатоцеллюлярном и холангиоцеллюлярном COVID-19-ассоциированном повреждении, способствует активации звездчатых клеток печени и, как следствие, индукции фиброза у пациентов с ХЗП [4]. Активацию и пролиферацию клеток Купфера часто можно наблюдать как следствие системного воспаления, в частности, в образцах печени умерших пациентов с COVID-19 [8].

Хроническое поражение печени определяет иммуносупрессию, значительно увеличивающую смертность пациентов, как продемонстрировано у 17 425 445 пациентов с COVID-19 [36].

Пациенты с раком печени тоже имеют высокий риск заражения коронавирусом, особенно если проходят курс химио- или иммунотерапии в больнице [37]. У инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 онкологических больных прогноз хуже, чем у пациентов только с COVID-19; смертность этих пациентов достигает 20% [38].

Трансплантация печени

Риск заражения и тяжелого течения COVID-19 в периоперационном или раннем посттрансплантационном периоде повышен из-за высоких уровней иммуносупрессии [39]. В то же время чрезмерный реактивный ответ врожденного иммунитета может вызывать повреждение печени и полиорганную недостаточность, а иммуносупрессия снижает риск гипервоспаления и цитокинового шторма у реципиентов донорской печени [15].

Регистр данных о пациентах с COVID-19 и ХЗП содержит данные 1588 пациентов с ХЗП без цирроза, 772 пациентов — с циррозом и 280 пациентов — реципиентов донорской печени [40]. Острая печеночная декомпенсация произошла у 46% пациентов с циррозом, причем у 21% из них не было респираторных симптомов. Смертность пациентов с острой декомпенсацией печени вдвое выше, чем у пациентов с компенсированным циррозом (44% против 22%; $p < 0,001$) [41].

Патогенетическая ось «ЖКТ–печень» при COVID-19

С ранних фаз пандемии желудочно-кишечные симптомы (ЖКС) упоминали как отличительные признаки COVID-19 наряду с респираторными и печеночными симптомами. Согласно результатам метаанализа 60 исследований с участием 4243 пациентов с COVID-19, распространенность ЖКС составляет 17,6% [42]. ЖКС могут появиться раньше или даже в отсутствие респираторных симптомов [43].

Идентификация SARS-CoV-2 в фекалиях и сочетание ЖКС и печеночной симптоматики указывают на дерегуляцию оси «кишечник–печень» у этих пациентов. Высокая экспрессия рецептора ACE2 в эпителии ЖКТ (в 100 раз выше, чем на гепатоцитах) позволяет вирусу SARS-CoV2 проникать в клетки желчных протоков и подавлять функцию печени [8]. Кишечная инфекция, вызванная

COVID-19, может нарушить эпителиальный и сосудистый барьеры кишечника, что приведет к транслокации вируса в печень через воротную вену. Впоследствии вирионы SARS-CoV-2, выходящие из инфицированных гепатоцитов, попадают в желчь [44]. Желчные пути обеспечивают прямую связь между печенью и кишечником, поэтому SARS-CoV-2 может достичь кишечника и инфицировать его через желчь, вызывая повторную инфекцию. Таким образом, предполагаемый гепатобилиарный механизм может создать замкнутый круг, который объясняет худший исход у пациентов с печеночными и кишечными симптомами [4, 45].

При сравнении умерших пациентов с выжившими тяжелооболеченными были идентифицированы иммуномодулирующие и тканевые белки плазмы крови, связанные с выживаемостью больных COVID-19 [46]. Сравнение органоспецифических «сигнатур смерти» показало значимую корреляцию сигнатуры печени с уровнями АЛТ и АСТ. Среди белков, ассоциированных со степенью тяжести COVID-19 были белки THBS2 (thrombospondin 2), ACTA2 (actin alpha 2), HGF (hepatocyte growth factor), PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor A) из клеток Купфера, TACSTD2 (tumor-associated calcium signal transducer 2) из холангиоцитов, CA2 (carbonic anhydrase 2) и BLVRB (biliverdin reductase B) из эритроидных клеток печени. Таким образом, протеом плазмы может быть использован в качестве жидкостной биопсии для изучения потенциальных терапевтических мишеней, а также для диагностики и стратификации пациентов с

высоким риском в качестве кандидатов на индивидуальную терапию [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирус SARS-CoV-2 затрагивает в основном дыхательные пути, но имеет тропизм к печени и желчевыводящим путям. Поэтому в борьбе с этой новой коронавирусной инфекцией все активнее участвуют гепатологи. В ближайшие месяцы и годы врачи прогнозируют рост числа заболеваний печени, так как SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать и повреждать ткань печени.

Течение и исход COVID-19 во многом зависят от состояния здоровья пациента и сопутствующих заболеваний. НАЖБП, гепатит В и С, цирроз печени, рак печени и прием иммунодепрессантов после трансплантации печени обычно приводят к иммунодефицитному состоянию. Осложнения возникают раньше и в большей степени у пациентов с системным иммунодефицитом.

По мере распространения пандемии и публикации новых данных о влиянии коронавирусов на инфицированный организм стало возможным определить факторы риска осложнений со стороны печени у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Изучение клинической информации о пациентах с COVID-19 и заболеваниями печени важно для выявления печеночных осложнений, прогнозирования ответа на лечение, разработки моделей риска печеночных осложнений и клинических рекомендаций для пациентов с заболеваниями печени и коронавирусной инфекцией.

Литература

- Skok K, Stelzl E, Trauner M, et al. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2021; 478 (2): 343–53. DOI: 10.1007/s00428-020-02903-8.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (2): 120–8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
- Cabibbo G, Rizzo GEM, Stornello C, Craxi A. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat.* 2021; 28 (1): 4–11. DOI: 10.1111/jvh.13440.
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41 (1): 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
- Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33 (3): 309–11. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808.
- Yadav DK, Singh A, Zhang Q, et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021; 70 (4): 807–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52 (4): 584–99. DOI: 10.1111/apt.15916.
- Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential Effects of Coronaviruses on the Liver: An Update. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 651658. DOI: 10.3389/fmed.2021.651658.
- Merola E, Pravadeelli C, de Pretis G. Prevalence of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020; 83 (3): 454–60. PMID: 33094594.
- Mohandas S, Vairappan B. SARS-CoV2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis.* 2020; 21 (12): 687–95. DOI: 10.1111/1751-2980.12951.
- Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92 (9): 1491–4. DOI: 10.1002/jmv.25973.
- Butikofer S, Lenggenhager D, Wendel Garcia PD, et al. Secondary sclerosing cholangitis as cause of persistent jaundice in patients with severe COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41 (10): 2404–17. DOI: 10.1111/liv.14971.
- McConnell MJ, Kondo R, Kawaguchi N, Iwakiri Y. COVID-19 and liver injury: role of inflammatory endotheliopathy, platelet dysfunction and thrombosis. *Hepatol Commun.* 2022; 6 (2): 255–69. DOI: 10.1002/hep4.1843.
- Kaur S, Hussain S, Kolhe K, et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021; 3 (4): 100303. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100303.
- Zhao J-N, Fan Y, Wu S-D. Liver injury in COVID-19: A minireview. *World J Clin Cases.* 2020; 8 (19): 4303–10. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4303.
- Beigmohammadi MT, Jahanbin B, Safaei M, et al. Pathological findings of postmortem biopsies from lung, heart, and liver of 7 deceased COVID-19 patients. *Int J Surg Pathol.* 2021; 29 (2): 135–45. DOI: 10.1177/1066896920935195.
- Fanni D, Cerrone G, Saba L, et al. Thrombotic sinusoiditis and local diffuse intrasinusoidal coagulation in the liver of subjects affected by COVID-19: the evidence from histology and scanning electron microscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (19): 5904–12. DOI: 10.26355/eurrev.202110.26866.
- Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020; 73 (4): 807–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
- Schmit G, Lelotte J, Vanhaebost J, et al. The liver in COVID-19-related death: protagonist or innocent bystander? *Pathobiology.* 2021; 88 (1): 88–94. DOI: 10.1159/000512008.
- Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function

- tests. *J Hepatol.* 2020; 73 (3): 566–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
21. Stebbing J, Sanchez Nieves G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021; 7 (1): eabe4724. DOI: 10.1126/sciadv.abe4724.
 22. Kim WY, Kweon OJ, Cha MJ, et al. Dexamethasone may improve severe COVID-19 via ameliorating endothelial injury and inflammation: A preliminary pilot study. *PLoS One.* 2021; 16 (7): e0254167. DOI: 10.1371/journal.pone.0254167.
 23. Raschi E, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F. Baricitinib, JAK inhibitors and liver injury: a cause for concern in COVID-19? *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19: 1367–69. DOI: 10.1080/14740338.2020.1812191.
 24. Naeem A, Khamuani MK, Kumar P, et al. Impact of coronavirus diseases on liver enzymes. *Cureus.* 2021; 13 (9): e17650. DOI: 10.7759/cureus.17650.
 25. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2021; 74 (4): 944–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.032.
 26. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, et al. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology.* 2020; 72 (4): 1169–76. DOI: 10.1002/HEP.31487.
 27. Pirisi M, Rigamonti C, D'Alfonso S, et al. Liver infection and COVID-19: the electron microscopy proof and revision of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (4): 2146–51. DOI: 10.26355/eurrev_202102_25120.
 28. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 29. Duarte-Neto AN, Monteiro RA, da Silva LF, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020; 77: 186–97. DOI: 10.1111/his.14160.
 30. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020; 40 (9): 2110–16. DOI: 10.1111/liv.14601.
 31. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021; 19 (10): 2546–53. DOI: 10.1111/jth.15490.
 32. Rapkiewicz A, Carsons S, Pittaluga S, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine.* 2020; 24: 100434. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100434.
 33. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020; 21 (1): 3–8. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.03.002.
 34. Chen LY, Chu HK, Bai T, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-19. *J Dig Dis.* 2020; 21 (9): 512–18. DOI: 10.1111/1751-2980.12925.
 35. Mushtaq K, Khan MU, Iqbal F, et al. NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression — The debate continues. *J Hepatol.* 2021; 74 (2): 482–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.006.
 36. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–36. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
 37. Barry A, Apisarnthanarax S, O'Kane GM, et al. Management of primary hepatic malignancies during the COVID-19 pandemic: recommendations for risk mitigation from a multidisciplinary perspective. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (8): 765–75. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30182-5.
 38. Gosain R, Abdou Y, Singh A, et al. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep.* 2020. 8; 22 (5): 53. DOI: 10.1007/s11912-020-00934-7.
 39. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the Third Epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26 (6): 832–4. DOI: 10.1002/lt.25756.
 40. SECURE CIRRHOSIS REGISTRY. <https://covidcirrhosis.web.unc.edu/updates-and-data/>. Accessed 14.12.2021.
 41. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74 (3): 567–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
 42. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
 43. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current Evidence and Implications for Public Health. *Int J Infect Dis.* 2020; 95: 363–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.057.
 44. Han D, Fang Q, Wang X. SARS-CoV-2 was found in the bile juice from a patient with severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 102–4. DOI: 10.1002/jmv.26169.
 45. Vespa E, Pugliese N, Colapietro F, Aghemo A. STAY (GI) HEALTHY: COVID-19 and gastrointestinal manifestations. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* 2021; 23 (2): 179–89. DOI: 10.1016/j.tige.2021.01.006.
 46. Filbin MR, Mehta A, Schneider AM, et al. Longitudinal proteomic analysis of severe COVID-19 reveals survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell interactions. *Cell Rep Med.* 2021; 2 (5): 100287. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100287.

References

1. Skok K, Stelzl E, Trauner M, et al. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2021; 478 (2): 343–53. DOI: 10.1007/s00428-020-02903-8.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
3. Cabibbo G, Rizzo GEM, Stornello C, Craxi A. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat.* 2021; 28 (1): 4–11. DOI: 10.1111/jvh.13440.
4. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41 (1): 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
5. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33 (3): 309–11. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808.
6. Yadav DK, Singh A, Zhang Q, et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021; 70 (4): 807–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
7. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52 (4): 584–99. DOI: 10.1111/apt.15916.
8. Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential Effects of Coronaviruses on the Liver: An Update. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 651658. DOI: 10.3389/fmed.2021.651658.
9. Merola E, Pravadelli C, de Pretis G. Prevalence of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020; 83 (3): 454–60. PMID: 33094594.
10. Mohandas S, Vairappan B. SARSCoV2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis.* 2020; 21 (12): 687–95. DOI: 10.1111/1751-2980.12951.
11. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92 (9): 1491–4. DOI: 10.1002/jmv.25973.

12. Butikofer S, Lengggenhager D, Wendel Garcia PD, et al. Secondary sclerosing cholangitis as cause of persistent jaundice in patients with severe COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41 (10): 2404–17. DOI: 10.1111/liv.14971.
13. McConnell MJ, Kondo R, Kawaguchi N, Iwakiri Y. COVID-19 and liver injury: role of inflammatory endotheliopathy, platelet dysfunction and thrombosis. *Hepatol Commun.* 2022; 6 (2): 255–69. DOI: 10.1002/hep4.1843.
14. Kaur S, Hussain S, Kolhe K, et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021; 3 (4): 100303. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100303.
15. Zhao J-N, Fan Y, Wu S-D. Liver injury in COVID-19: A minireview. *World J Clin Cases.* 2020; 8 (19): 4303–10. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4303.
16. Beig mohammadi MT, Jahanbin B, Safaei M, et al. Pathological findings of postmortem biopsies from lung, heart, and liver of 7 deceased COVID-19 patients. *Int J Surg Pathol.* 2021; 29 (2): 135–45. DOI: 10.1177/1066896920935195.
17. Fanni D, Cerrone G, Saba L, et al. Thrombotic sinusoiditis and local diffuse intrasinusoidal coagulation in the liver of subjects affected by COVID-19: the evidence from histology and scanning electron microscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (19): 5904–12. DOI: 10.26355/eurrev_202110_26866.
18. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020; 73 (4): 807–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
19. Schmit G, Lelotte J, Vanhaebost J, et al. The liver in COVID-19-related death: protagonist or innocent bystander? *Pathobiology.* 2021; 88 (1): 88–94. DOI: 10.1159/000512008.
20. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020; 73 (3): 566–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
21. Stebbing J, Sanchez Nievas G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021; 7 (1): eabe4724. DOI: 10.1126/sciadv.abe4724.
22. Kim WY, Kweon OJ, Cha MJ, et al. Dexamethasone may improve severe COVID-19 via ameliorating endothelial injury and inflammation: A preliminary pilot study. *PLoS One.* 2021; 16 (7): e0254167. DOI: 10.1371/journal.pone.0254167.
23. Raschi E, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F. Baricitinib, JAK inhibitors and liver injury: a cause for concern in COVID-19? *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19: 1367–69. DOI: 10.1080/14740338.2020.1812191.
24. Naeem A, Khamuani MK, Kumar P, et al. Impact of coronavirus diseases on liver enzymes. *Cureus.* 2021; 13 (9): e17650. DOI: 10.7759/cureus.17650.
25. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2021; 74 (4): 944–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.032.
26. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, et al. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology.* 2020; 72 (4): 1169–76. DOI: 10.1002/HEP.31487.
27. Pirisi M, Rigamonti C, D'Alfonso S, et al. Liver infection and COVID-19: the electron microscopy proof and revision of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (4): 2146–51. DOI: 10.26355/eurrev_202102_25120.
28. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
29. Duarte-Neto AN, Monteiro RA, da Silva LF, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020; 77: 186–97. DOI: 10.1111/his.14160.
30. Sonzogno A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020; 40 (9): 2110–16. DOI: 10.1111/liv.14601.
31. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021; 19 (10): 2546–53. DOI: 10.1111/jth.15490.
32. Rapkiewicz A, Carsons S, Pittaluga S, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine.* 2020; 24: 100434. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100434.
33. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020; 21 (1): 3–8. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.03.002.
34. Chen LY, Chu HK, Bai T, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-19. *J Dig Dis.* 2020; 21 (9): 512–18. DOI: 10.1111/1751-2980.12925.
35. Mushtaq K, Khan MU, Iqbal F, et al. NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression — The debate continues. *J Hepatol.* 2021; 74 (2): 482–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.006.
36. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–36. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
37. Barry A, Apisarnthanarax S, O'Kane GM, et al. Management of primary hepatic malignancies during the COVID-19 pandemic: recommendations for risk mitigation from a multidisciplinary perspective. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (8): 765–75. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30182-5.
38. Gosain R, Abdou Y, Singh A, et al. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep.* 2020; 8; 22 (5): 53. DOI: 10.1007/s11912-020-00934-7.
39. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the Third Epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26 (6): 832–4. DOI: 10.1002/lt.25756.
40. SECURE CIRRHOSIS REGISTRY. <https://covidcirrhosis.web.unc.edu/updates-and-data/>. Accessed 14.12.2021.
41. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74 (3): 567–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
42. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
43. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current Evidence and Implications for Public Health. *Int J Infect Dis.* 2020; 95: 363–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.057.
44. Han D, Fang Q, Wang X. SARS-CoV-2 was found in the bile juice from a patient with severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 102–4. DOI: 10.1002/jmv.26169.
45. Vespa E, Pugliese N, Colapietro F, Aghemo A. STAY (GI) HEALTHY: COVID-19 and gastrointestinal manifestations. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* 2021; 23 (2): 179–89. DOI: 10.1016/j.tige.2021.01.006.
46. Filbin MR, Mehta A, Schneider AM, et al. Longitudinal proteomic analysis of severe COVID-19 reveals survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell interactions. *Cell Rep Med.* 2021; 2 (5): 100287. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100287.