

УДК 616.98:578.834.1]-036.21-06:616.36-002.17-02  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-134-144>

## Факторы, влияющие на развитие фиброза печени, у пациентов, перенесших COVID-19

Кручинина М.В.<sup>1,2</sup>, Першина Н.Е.<sup>1</sup>, Светлова И.О.<sup>1,2</sup>, Кручинина Э.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)  
Россия, 630089, г. Новосибирск, Б. Богаткова 175/1

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

### РЕЗЮМЕ

**Цель обзора** – осветить основные факторы, влияющие на развитие фиброза печени, и возможные механизмы повреждения печени у пациентов, перенесших COVID-19. Проведен поиск с использованием ключевых слов в текстовых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам последних 3 лет о факторах, ассоциированных с фиброгенезом, при коронавирусной инфекции.

Представлены основные механизмы повреждения печени при COVID-19: прямое воздействие на гепатоциты, холангиоциты, гипоксическое, иммуноопосредованное, лекарственно-индуцированное повреждение. Проведен анализ значимости факторов развития фиброза у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, включая хронические диффузные заболевания печени, на фоне которых протекает COVID-19: неалкогольная жировая болезнь печени, алкоголь-ассоциированная болезнь печени, хронические вирусные гепатиты В, С, цирроз печени.

Поражение печени при коронавирусной инфекции развивается по нескольким механизмам. Развитие COVID-19 на фоне диффузной патологии печени различного генеза ассоциировано с прогрессированием этих заболеваний (усиление фиброгенеза), худшим прогнозом.

**Ключевые слова:** факторы, фиброз печени, COVID-19

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках темы госзадания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (№ 122031700094-5).

**Для цитирования:** Кручинина М.В., Першина Н.Е., Светлова И.О., Кручинина Э.В. Факторы, влияющие на развитие фиброза печени, у пациентов, перенесших COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):134–144. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-134-144>.

## Factors affecting the development of liver fibrosis in patients who experienced COVID-19

Kruchinina M.V.<sup>1,2</sup>, Pershina N.E.<sup>1</sup>, Svetlova I.O.<sup>1,2</sup>, Kruchinina E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University  
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

### ABSTRACT

The aim of the review is to highlight the main factors affecting the development of liver fibrosis and possible mechanisms of liver damage in patients who have experienced COVID-19. A search was carried out using keywords in the Scopus, Web of Science, and PubMed databases in literary sources of the last three years on factors associated with fibrogenesis in novel coronavirus infection.

The review presents the main mechanisms of liver damage in COVID-19: direct effects on hepatocytes and cholangiocytes, hypoxia, and immune-mediated and drug-induced damage. We analyzed the significance of factors affecting fibrosis development in patients with COVID-19: chronic diffuse liver diseases, against which COVID-19 occurs, such as non-alcoholic fatty liver disease, alcohol-associated liver disease, chronic hepatitis B, C, and cirrhosis of the liver.

Damage to the liver in coronavirus infection develops by several mechanisms. The development of COVID-19 against the background of diffuse liver pathology of various genesis is associated with progression of these diseases (increased fibrogenesis) and a poorer prognosis.

**Keywords:** factors, liver fibrosis, COVID-19

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was carried out within the topic of the state assignment “Epidemiological monitoring of the population health and study of molecular genetic and biological mechanisms of development of common internal diseases in Siberia to improve their diagnosis, prevention, and treatment” (No. 122031700094-5).

**For citation:** Kruchinina M.V., Pershina N.E., Svetlova I.O., Kruchinina E.V. Factors affecting the development of liver fibrosis in patients who experienced COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):134–144. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-134-144>.

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11.02.2020 определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [1]. За несколько месяцев коронавирусная инфекция охватила весь мир и продолжает распространяться. Согласно данным из доступных источников на начало марта 2022 г., известно о 436 520 897 подтвержденных случаях заболевания в мире, из них в России – 16 398 036.

Риску заражения вирусом SARS-CoV-2 подвержены люди всех возрастов и состояния здоровья.

Были определены факторы риска тяжелых заболеваний и смертности. К ним относятся пожилой возраст, сопутствующая хроническая патология, в частности сахарный диабет, рак, ожирение, сердечно-легочные и хронические почечные заболевания, а также особенности проживания (например, жители учреждений длительного ухода за больными) [2].

SARS-CoV-2 представляет оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*. Название связано со строением вируса: из суперкапсида выдаются большие шиповидные отростки в виде булавы, которые напоминают корону. Нуклеокапсид представляет собой гибкую спираль, состоящую из геномной плюс-нити РНК и большого количества молекул нуклеопротеина N. В суперкапсид встроены гликопро-

теиновые тримерные шипы (гликопротеин S), мембранный протеин М, малый оболочечный протеин Е, гемагглютининая эстераза (HE) (рис. 1) [1, 3].

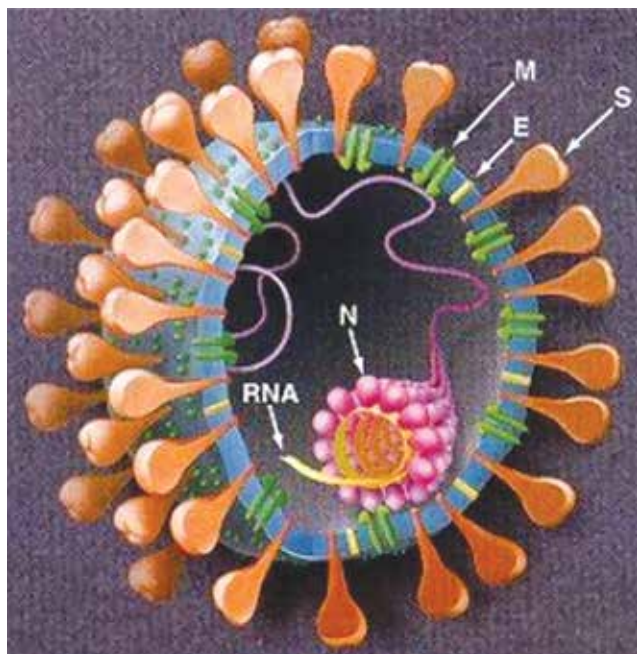


Рис. 1. Модель структуры коронавируса, показывающая расположение шипов (S), гликопротеинов мембраны (M) и оболочки (E). РНК защищена спиральным капсидом из мономеров белка (N) [4]

Входными воротами инфекции являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника [1]. В клинической картине наряду с лихорадкой и симптомами острого респираторного заболевания (заложенность носа, боль в горле, сухой кашель, anosmia, миалгии) отмечаются также поражения сердечно-сосудистой системы, нарушения гемостаза, присутствуют проявления поражения желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, рвота, тошнота, диарея) [5].

При оценке течения заболевания у 74 больных с COVID-19, имевших гастроэнтерологические жалобы, было показано, что тяжелые и критические формы инфекции встречались у них достоверно чаще (в 22,97 и 31,08% случаев соответственно), чем у пациентов, у которых эти симптомы отсутствовали (8,14 и 20,45% больных) [6].

Печень – второй по частоте поражения орган при COVID-19 после легких [7]. С увеличением числа случаев и дальнейшими исследованиями продемонстрировано, что биохимические показатели, такие как сывороточная аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамил-трансфераза (ГГТ) и щелочная фосфатаза значитель-

но повышены у многих пациентов с COVID-19, что свидетельствует о гепатоцеллюлярном и холангиоцеллюлярном повреждении [8].

Хотя печеночная недостаточность, по-видимому, не возникает при отсутствии ранее существовавшего заболевания печени, поражение печени при COVID-19 может коррелировать с общей тяжестью заболевания и служить прогностическим фактором для развития острого респираторного дистресс-синдрома [9].

Цель настоящего обзора – осветить основные факторы, влияющие на развитие фиброза печени, и возможные механизмы повреждения печени у пациентов, перенесших COVID-19.

### ПРОЦЕСС ИНВАЗИИ COVID-19

Ключевым фактором вирулентности является взаимодействие рецептор-связывающего домена белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), активируемого трансмембранными сериновыми протеазами (TMPRSS2, Transmembrane protease, serine 2, ТСП 2) человека [10]. Рецептор ACE2 (АПФ2), важная часть ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, является воротами для проникновения SARS-CoV-2 в клетки хозяина. Ангиотензин-превращающий фермент 2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов. Также АПФ2 и ТСП2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других [1].

Так как основным путем передачи является воздушно-капельный, чаще всего поражаются дыхательные пути. Поэтому при большом количестве репликаций вируса SARS-CoV-2 и накоплении различных провоспалительных цитокинов и хемокинов альвеолярные эпителиальные клетки повреждаются и целостность воздушно-кровенного барьера нарушается. Вирус диффундирует из поврежденных альвеол в капилляры и распространяется в органы и ткани [11]. Так как печень имеет двойной и обильный кровоток, она легко подвергается воздействию COVID-19. Возможен другой путь попадания SARS-CoV-2 в печень. После проникновения SARS-CoV-2 в кишечный тракт он может повреждать эпителий слизистой оболочки кишечника и сосудистый барьер и через воротную вену попадать в печень. Затем SARS-CoV-2 может попасть в желчь по пути желч-

ных капилляров после того, как вирус инфицирует гепатоциты [8].

## МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19

В настоящее время рассматривается несколько механизмов повреждающего воздействия новой коронавирусной инфекции на печень, такие как прямое воздействие SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени), иммуноопосредованное повреждение печени в контексте гипервоспалительного синдрома с цитокиновым штормом, гипоксия (связанная с поражением легких), полиорганная недостаточность, использование гепатотоксичных лекарственных средств, сосудистые изменения из-за коагулопатии, эндотелита или правожелудочковой сердечной недостаточности, обострение основного заболевания печени, хотя конечная причина, скорее всего, является многофакторной [9].

Поражение печени при COVID-19 проявляется как умеренное повышение в сыворотке крови уровня активности АСТ и АЛТ, сопровождаемое умеренным повышением уровня общего билирубина [10, 12, 13]. Ж.Б. Ибраева и соавт., проанализировав 79 историй болезней пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, выяснили, что показатели активности трансаминаз АЛТ и АСТ, превышающих норму в 4 раза, наблюдались у 28 и 16% соответственно. Уровень общего билирубина у 96,0% пациентов оставался в пределах нормы [14].

*Прямое воздействие COVID-19 на печень.* X. Chai и соавт. обнаружили низкую экспрессию ACE2 в гепатоцитах (2,6%), со средним уровнем экспрессии в 20 раз меньше, чем уровень экспрессии в холангиоцитах [15]. Хотя уровень экспрессии ACE2 в печени очень низок, распределение рецептора ACE2 не соответствует уровню инфицирования органа [8]. Показано, что вирус может напрямую связываться с ACE2-позитивными холангиоцитами, но не обязательно с гепатоцитами [15].

Y. Wang и соавт. провели биопсию печени у двух умерших пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем активности трансаминаз. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимии и патологоанатомических исследований они обнаружили большое количество частиц вируса SARS-CoV-2 в цитоплазме клеток печени этих пациентов [16]. Авторы предположили, что повреждение печени, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, в большей степени ассоциировано с системной желчевыводящих путей, в меньшей степени – с воздействием вируса на ACE2 гепатоцитов. Также

в посмертных биопсиях отмечаются массивный печеночный апоптоз и двуядерные гепатоциты на гистологических препаратах, набухание митохондрий и расширение эндоплазматического ретикулума при трансмиссионной электронной микроскопии [2]. Эти результаты свидетельствуют, что поражения печени у пациентов с атипичной пневмонией и SARS-CoV-2 могут быть вызваны дисфункцией холангиоцитов и другими причинами, такими как медикаментозное и системное воспалительное повреждение [15].

*Гипоксическое повреждение.* Печень имеет высокую метаболическую активность и активное кровоснабжение, что делает ее особенно уязвимой к нарушениям кровообращения [17]. Печень достаточно хорошо защищена от ишемического повреждения с помощью двойной системы кровообращения (почти 25% сердечного выброса, который получает печень, распределяется между воротной веной и печеночной артерией), имеет высоко проницаемые синусоиды (позволяют увеличить диффузию кислорода к гепатоцитам), а также способна реагировать на снижение сердечного кровотока путем высвобождения аденозина и расширением печеночного сосудистого русла для увеличения печеночного кровотока [18].

Как известно, COVID-19 чаще поражает легкие, поэтому может вызвать развитие дыхательной недостаточности (ДН). Гипоксемия – главный гемодинамический фактор в развитии гипоксического гепатита при ДН. При ДН отмечается очень низкий уровень парциального давления кислорода. Сердечный выброс и печеночный кровоток при данном состоянии в пределах нормы или даже увеличены [19]. Помимо гипоксии, коронавирусная инфекция может вызывать ряд осложнений, таких как синдром системного воспалительного ответа и полиорганное повреждение, что может привести к реперфузионной дисфункции [19, 20]. Эти два процесса приводят к снижению содержания кислорода и накоплению липидов в гепатоцитах [21], что ведет к гибели клеток. Последующее увеличение количества активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления может действовать как вторичный посредник, дополнительно усиливая высвобождение множества провоспалительных факторов и повреждение печени [17].

Кроме того, имеются данные, что вирус SARS-CoV-2 способен выделять неструктурные белки orf1ab, ORF10 и ORF3a, легко проникающие через клеточную мембрану эритроцита и вытесняющие из порфиринового ядра бета-цепи молекулы гемоглобина атом двухвалентного железа. Один атом железа способен транспортировать четыре молекулы кислорода. Таким образом, происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита. Выделяющийся



ион железа способствует дальнейшему окислению органических молекул. Возникает гемолитическая и микроцитарная анемия. Авторы связывают возникновение дыхательной недостаточности прежде всего с возникшим дефицитом гемоглобина и окислительным повреждением, инициируемым ионами железа, гемолизом [22]. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, развитию окислительного стресса, гипоксемии, гипоксии, симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности [23].

*Иммуноопосредованное повреждение печени.* Спектр потенциальных патофизиологических механизмов поражения печени при COVID-19 обширен, в том числе включает иммуноопосредованное повреждение печени из-за тяжелой воспалительной реакции [9]. Возникновение полиорганной недостаточности у тяжелобольных пациентов COVID-19 в основном связано с внезапным началом воспалительного «шторма».

Так называемый воспалительный (цитокиновый) шторм, или синдром системной воспалительной реакции, тесно связан с активацией как гуморального, так и клеточного иммунитета, который запускается инфекцией COVID-19 [12]. Под термином «цитокиновый шторм» понимают иммунопатологическое состояние, характеризующееся повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в крови, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (IL) 2, IL-6, IL-7, IL-18, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон гамма и ферритин, нарушенной иммунной защитой, развитием жизнеугрожающих системных реакций организма человека [17, 24].

SARS-CoV-2 связывается с эпителиальными клетками легких и вызывает множественные провоспалительные сигналы через Toll-подобные рецепторы, а также активацию цитотоксических Т-клеток. После заражения SARS-CoV-2 цитотоксические Т-клетки быстро активируются, вырабатывая GM-CSF, IL-6 и другие провоспалительные факторы. Позже GM-CSF активирует CD14+/CD16+ воспалительные моноциты, которые вырабатывают больше IL-6 и других провоспалительных факторов. Активированные Т-лимфоциты атакуют инфицированные клетки организма, приводя к их апоптозу и некрозу, пока Т-лимфоциты не истощаются [7].

*Лекарственно-индуцированное повреждение печени.* Поражение печени, возникающее у части пациентов при коронавирусной инфекции, зависит от возраста, географического региона, тяжести протекания

COVID-19 в целом и ряда других обстоятельств. Печень является основным органом метаболизма и детоксикации; таким образом, поддержание здоровой функции печени имеет решающее значение для эффективности и переносимости разных схем лечения COVID-19 [25].

Для борьбы с новой коронавирусной инфекцией было опробовано множество лекарственных средств. Некоторые препараты или их комбинации могут вызывать обострение хронических заболеваний печени и лекарственную гепатотоксичность, а также взаимодействовать с другими препаратами, усиливая их токсическое воздействие на печень.

В более ранних клинических рекомендациях для этиотропного лечения COVID-19 рекомендовали использовать лопинавир/ритонавир, рибавирин, хлорохин, гидроксихлорохин. В настоящее время рекомендовано назначать такие препараты, как фавипиравир, молнуприравир, ремдесивир, умифеновир и интерферон альфа. Помимо противовирусных препаратов используются жаропонижающие, антибиотики, глюкокортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты [1].

Показано, что повышение уровня активности сывороточных ферментов во время лечения гидроксихлорохином было низким и аналогичными таковым у пациентов, получавших плацебо [26]. Но в одном из описанных случаев указано, что у пациентки с тяжелой пневмонией COVID-19, у которой был использован гидроксихлорохин, отмечено 10-кратное увеличение уровней активности трансаминаз; эти уровни быстро регрессировали после отмены препарата [27]. Тоцилизумаб может быть причиной повышения трансаминаз и острого повреждения печени у пациентов с COVID-19 [28]. Механизм лекарственной гепатотоксичности в основном включает дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, липидную дистрофию и инсулинорезистентность [8, 29].

Фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Так, Л.А. Балыкова и соавт. в исследовании, включавшем 200 мужчин и женщин в возрасте 18–80 лет с COVID-19, изучали гепатотоксичность фавипиравира. В группу исследуемого препарата включены 53 (50,96%) мужчины и 51 (49,04%) женщина, в группу стандартной терапии – 47 (49,02%) мужчин и 55 (50,98%) женщин. В обеих группах отмечено повышение как АЛТ (17,3 и 18,6% для основной и контрольной группы соответственно), так и АСТ (12,5 и 12,7% соответственно). Таким образом, фавипиравир сам по себе не приводит к повышению

активности трансаминаз, а их повышение связано, скорее всего, с другими факторами [1, 30].

Лопинавир/ритонавир – комбинированный противовирусный препарат, ингибитор протеазы вируса иммунодефицита человека. Данный препарат в основном метаболизируется в печени, главным образом через цитохром (CYP) P450. Этот путь приводит к образованию токсичного промежуточного продукта, который может вызвать лекарственное повреждение печени [29]. Повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови от умеренного до тяжелого (более чем в 5 раз выше верхнего предела нормы) встречается у 3–10% пациентов, принимавших лопинавир/ритонавир [12]. Также противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 обладает ремдесивир (RDV), первоначально использовавшийся для лечения болезни Эбола. Исследования показали, что использование RDV связано с повышением активности АСТ и АЛТ [29]. В большинстве случаев повышение активности ферментов не отражало тяжелое повреждение печени [31]. Однако случаи острой печеночной недостаточности, предположительно вызванной применением RDV, были зарегистрированы. Описаны два пациента, у которых наблюдалось значительное повышение уровня активности трансаминаз между 3-ми и 10-ми сут терапии ремдесивиром, сопровождающееся коагулопатией и энцефалопатией [31]. Поэтому пациентам со сниженной функцией печени гепатотоксичные препараты следует применять с осторожностью.

S. Gao и соавт. провели ретроспективное многоцентровое исследование, которое включало 4 010 пациентов, получавших лечение в связи с коронавирусной инфекцией в период с 19 декабря 2019 г. по 26 апреля 2020 г. У 395 пациентов (9,85%) развилось острое повреждение печени во время госпитализации. Острое повреждение печени диагностировалось при повышении активности АЛТ или АСТ  $\geq 3 \times$  верхняя граница нормы (ULN), щелочной фосфатазы или общего билирубина  $\geq 2 \times$  ULN. Медикаментозное лечение госпитализированных пациентов с COVID-19 в основном включало противовирусные препараты, антибактериальные, противогрибковые препараты, гидроксихлорохин/хлорохин, кортикостероиды, традиционную китайскую медицину (ТКМ), иммунотерапию и диетологические препараты. Из пациентов, у которых развилось острое повреждение печени, 293 (12,71%) человека лечились антибиотиками, а 25 (35,71%) – противогрибковыми препаратами. Что касается противовирусных препаратов, то 52 (18,18%), 200 (19,92%), 252 (7,23%), 88 (23,78%) и 80 (19,42%) пациентов получали лечение рибавирином, кортикостероидами, ТКМ, парентеральное и

энтеральное питание соответственно. Между пациентами, которые использовали, и теми, кто не использовал эти препараты, наблюдалась достоверная разница в частоте развития лекарственной гепатопатии ( $p < 0,05$ ). Пациенты, которые получали гидроксихлорохин/хлорохин 362 (95,26%) и ТКМ 3234 (92,77%), реже имели острое повреждение печени [25].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Фиброз печени (ФП) – это накопление в печеночной ткани основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина). Развитие септального и перисинусоидального фиброза является универсальным механизмом прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени [32].

В качестве триггеров развития фиброза печени выступают вирусы гепатита В и С, иммунные и метаболические нарушения в печени, окислительный стресс, сопровождающийся активацией свободнорадикального окисления липидов, различные гепатотоксины и гипоксия [32]. Также фиброзные изменения печени возникают при таких заболеваниях, как первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина, болезни Вильсона, первичном билиарном циррозе, хронической сердечно-сосудистой недостаточности [33].

В эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции триггерами развития и прогрессирования фиброза печени могут быть гипоксия, возникновение цитокинового шторма, воздействие лекарственных препаратов, а также непосредственное влияние SARS-CoV-2 на клетки гепатоцитов. Это, в свою очередь, приводит к повреждению гепатоцитов, из которых начинают выделяться различные вещества, включающие перекиси и протеазы. В результате эти биологически активные вещества активируют макрофаги. Активированные макрофаги, в свою очередь, начинают секретировать биологически активные вещества, вызывающие активацию звездчатых клеток. К основным индукторам их активности относят провоспалительные цитокины (IL-1), ФНО $\alpha$ , перекиси, оксид азота, эндотелин, но главная роль в активации звездчатых клеток принадлежит тромбоцитарному фактору (PDGF), активатору плазминогена, трансформирующему фактору роста (TGF $\beta$ 1). Под их воздействием звездчатые клетки выходят из состояния покоя и претерпевают ряд превращений. Наряду с этим увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез [34].

На первом этапе покоящаяся звездчатая клетка под действием перечисленных выше продуктов макрофагов и эндотелия утрачивает депо ретиноидов и начинает секретировать TGF $\beta$ 1, который играет ключевую роль в развитии последующей аутоактивации звездчатых клеток. Под его воздействием звездчатые клетки не только продолжают «активировать сами себя», но и приобретают способность мигрировать в участки воспаления.

Следующий этап сопровождается превращением звездчатых клеток в миофибробласты – клетки вытянутой формы, содержащие фибриллы  $\alpha$ -актина (что придает им некоторую способность к сокращению). Эти клетки продолжают секретировать TGF $\beta$ 1, а также способны к выработке внеклеточного матрикса печени. Миофибробласты приобретают способность к активному делению в участках воспаления. Фиброз печени – это обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического и (или) патогенетического фактора [34].

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Обследуемые, имеющие хронические заболевания печени, особенно цирроз печени, более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции из-за ослабленного иммунитета [35]. Поэтому вполне вероятно, что они в большей степени подвержены к более тяжелому течению COVID-19 с потенциалом прогрессирования фиброза печени. Наиболее распространенными заболеваниями являются неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени (АБП), хронические вирусные гепатиты В и С (ХГВ, ХГС) и как исход данных заболеваний – цирроз печени.

*Неалкогольная жировая болезнь печени.* Неалкогольная жировая болезнь печени – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах. По гистологическим признакам выделяют стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени в исходе НАЖБП. Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3–33,0%, выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93%) [36].

Уровень экспрессии ACE2 в жировой ткани выше, чем в легочной ткани. Этот вывод может объяснять уязвимость жировой ткани к инвазии COVID-19 [37]. Ретроспективное исследование, проведенное M.F. Fondelita и соавт., показало, что в печени пациентов с ожирением факторы проникновения SARS-

CoV-2 по-разному зависят от СД 2-го типа и НАЖБП. В то время как у женщин с ожирением, страдающих СД 2-го типа, уровень ACE2 и TMPRSS2 неожиданно ниже, чем у женщин с ожирением и нормогликемией, у пациентов с ожирением, страдающих стеатогепатитом, экспрессия этих генов заметно выше. Следовательно, поздние стадии НАЖБП могут располагать к COVID-19 [38].

Стоит отметить, что риск развития тяжелого COVID-19 значительно выше у пациентов с НАЖБП, у которых был диагностирован стеатоз печени по результатам компьютерной томографии (отношение шансов (ОШ) 4,32; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,94–9,59) или с промежуточным и высоким уровнем фиброза по тесту FIB-4 (ОШ 5,73; 95%-й ДИ 1,84–17,9), независимо от метаболических сопутствующих заболеваний, по сравнению с пациентами, имеющими НАЖБП с низким индексом FIB-4, или лицами без НАЖБП [39].

Однако проведенное двухвыборочное рандомизированное исследование (TSMR) показало, что НАЖБП (ОШ = 0,97;  $p = 0,61$ ), уровень активности АЛТ (ОШ = 1,03;  $p = 0,47$ ), степень стеатоза (ОШ = 1,08;  $p = 0,41$ ), степень активности НАЖБП (ОШ = 1,02;  $p = 0,39$ ) и стадия фиброза (ОШ = 1,01;  $p = 0,87$ ) не были связаны с тяжелым течением COVID-19. Среди всех сопутствующих НАЖБП факторов риск тяжелой формы COVID-19 был ассоциирован только с индексом массы тела (ИМТ) (ОШ = 1,73;  $p = 7,65 \times 10^{-9}$ ), окружностью талии (ОШ = 1,76;  $p = 2,58 \times 10^{-5}$ ) и окружностью бедер (ОШ = 1,33;  $p = 7,26 \times 10^{-3}$ ).

В настоящее время представляется вероятным, что общее ожирение (индексируемое по ИМТ, окружности талии и бедер), а не НАЖБП, играет причинную роль в развитии тяжелых симптомов COVID-19. Потенциальный механизм, лежащий в основе повышенного риска развития тяжелой формы COVID-19 при увеличении ИМТ, остается неясным. Предварительные гипотезы, объясняющие этот феномен, включали более низкий кардиореспираторный резерв и иммунную дисрегуляцию у пациентов с высоким ИМТ, которые усугубляют симптомы COVID-19. В целом контроль массы тела может быть наиболее важным модифицируемым фактором риска для предотвращения развития тяжелой формы COVID-19 [40].

*Алкоголь-ассоциированная болезнь печени.* Потребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска развития патологии внутренних органов. С алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано почти 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15–49 лет [41]. По данным Национального

научного центра наркологии в Москве, потребление алкоголя на фоне пандемии COVID-19 выросло. Алкогольная болезнь печени независимо ассоциируется с 1,8-кратным повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19 [39].

Существует множество причин, по которым употребление алкоголя может предрасполагать к ухудшению исходов COVID-19. Во-первых, потребление алкоголя и сопутствующие заболевания печени нарушают работу врожденной и адаптивной иммунной системы, влияя на функционирование иммунных клеток, важных для защиты от вирусных инфекций [42].

Во-вторых, хроническое потребление алкоголя ассоциируется с повышенной восприимчивостью к острому респираторному дистресс-синдрому [43]. Это может быть связано с прямым воздействием алкоголя на иммунную функцию в дополнение к дисфункции альвеолярного эпителия и снижению концентрации легочных антиоксидантов у лиц с хроническим злоупотреблением алкоголем [43].

В-третьих, пациенты с чрезмерным потреблением алкоголя часто имеют другие сопутствующие заболевания, включая метаболический синдром, хроническую болезнь почек и табакокурение, которые были независимо связаны с тяжелыми исходами COVID-19 [43].

*Коинфекция SARS-CoV-2 и вирусного гепатита В.* В настоящее время вирус гепатита В (HBV) остается основной причиной цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [44]. L. Chen и соавт. показали, что из 326 подтвержденных пациентов с COVID-19, из которых 20 (6,1%) с коинфекцией вирусного гепатита В (ВГВ), не было различий в продолжительности пребывания в стационаре между двумя группами. Коинфекция ВГВ, по данным авторов, не повлияла на течение и прогноз COVID-19 [45].

R. Yu и соавт. наблюдали за 67 пациентами, которые были разделены на группы с HBsAg+ ( $n = 7$ ) и HBsAg- ( $n = 60$ ) с оценкой уровня активности АСТ, маркеров ВГВ (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb и HBV-ДНК) при поступлении и выписке из стационара. Статистически значимых различий между группами пациентов с положительным и отрицательным HBsAg не обнаружено. Авторы предположили, что инфекция SARS-CoV-2 не ассоциирована с реактивацией HBV у обследованных. Однако наличие HBV также не повлияло на тяжесть течения SARS-CoV-2 [46].

С вирусологической точки зрения, коинфекция с ВГВ не увеличивала цикл распространения вируса или инкубационный период инфекции SARS-CoV-2. С клинической точки зрения, коинфекция HBV не

увеличивала тяжесть заболеваний или продолжительность госпитализации пациентов с COVID-19 [46]. Также ВГВ может вызывать «иммунное истощение», при котором стимулированные Т-клетки не дают такого сильного цитокинового ответа на инфекцию SARS-CoV-2, что приводит к менее тяжелому течению заболевания [2].

Для пациентов с тяжелой формой COVID-19 и коинфекцией ВГВ существует риск реактивации HBV. Обычно это связано с иммуносупрессивной терапией, такой как антагонисты рецепторов IL-6 (тоцилизумаб и силтуксимаб), антагонисты рецепторов IL-1 (анакинра) и высокие дозы кортикостероидов. Данные препараты используют с целью контроля цитокинового шторма, тем самым уменьшая иммуноопосредованное мультиорганное повреждение [44].

J. Liu и соавт. в ретроспективном исследовании наблюдали за 21 пациентом с коинфекцией SARS-CoV-2 и ВГВ. 19 пациентов были протестированы на вирусную нагрузку ДНК HBV, по крайней мере, дважды во время госпитализации. У трех из 19 пациентов развилась реактивация ВГВ, которая проявилась в виде быстрого увеличения вирусной нагрузки ДНК HBV. Эти три пациента были отрицательны на антиген гепатита В и не получали никакого лечения против ВГВ до госпитализации. Во время госпитализации двое из трех пациентов получали метилпреднизолон, что может объяснить реактивацию, а один не получал кортикостероидов [47].

*Коинфекция SARS-CoV-2 и вирусного гепатита С.* Хронический вирусный гепатит С – хроническое воспалительное заболевание продолжительностью более 6 мес с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС). По оценочным данным, в мире у 1% населения (порядка 71 млн человек) выявляются антитела к ВГС (anti-HCV), среди которых 2/3 хронически инфицированы и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения [48].

B. Serbu и соавт. провели исследование, в котором 1 057 пациентов были инфицированы HCV, у 126 (11,9%) подтвержден COVID-19. Из них 95 пациентов (75,4%) находились на лечении по схеме SOF/VEL или достигли устойчивого вирусологического ответа, в то время как у остальных 31 (24,6%) обнаружена активная репликация HCV. Доля тяжелых случаев COVID-19 в активной группе ВГС была значительно выше по сравнению с неактивной группой ВГС (32,2 против 7,3%,  $p < 0,001$ ). Также было показано, что продолжительность пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии по поводу COVID-19 была значительно выше у пациентов с активной инфекцией HCV [49]. В настоящее время



наблюдений за влиянием коронавирусной инфекции на течение вирусного гепатита С, а также его прогноз недостаточно.

**Цирроз печени.** Цирроз – это поздняя стадия фиброза печени, вызванная главным образом НАЖБП/НАСГ, алкогольной болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом [39]. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке, только у 0,4% пациентов с новой коронавирусной инфекцией имелся цирроз. Влияние цирроза на течение COVID-19 еще до конца не известно. Выявлено, что цирроз печени связан с повышенной смертностью у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [50]. Известно, что уровень ACE2 повышается (97-кратное увеличение в паренхиме) при циррозе печени [51]. Поэтому пациенты с циррозом могут быть более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, COVID-19 – заболевание, которое вызывает мультисистемное поражение. Повреждение печени может происходить несколькими путями: прямое воздействие SARS-CoV-2 на гепатоциты, иммуноопосредованное повреждение из-за тяжелой воспалительной реакции, гипоксия, использование лекарственных средств.

Особое внимание обращают на себя диффузные хронические заболевания печени, такие как неалкогольная болезнь печени, алкоголь-ассоциированная болезнь печени, вирусные гепатиты, цирроз печени. Коронавирусная инфекция, видимо, может способствовать прогрессированию перечисленных заболеваний, а также иметь худший исход при этих состояниях.

Данных о дальнейшем наблюдении за больными с хроническими заболеваниями печени, перенесших SARS-CoV-2, в настоящее время недостаточно для определенных выводов, что требует продолжения исследований.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 10.06.2022).
- Driggers K.E., Sadowski B.W., Shagla E., Kwok R.M. Care of the hepatology patient in the COVID-19 era. *Current Hepatology Reports*. 2022;21(2):9–20. DOI: 10.1007/s11901-021-00581-x.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 2020:48.
- Holmes K.V., Enjuanes L. The SARS coronavirus: a post-genomic era. *Science*. 2003;300(5624):1377–1378. DOI: 10.1126/science.1086418.
- Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С., Фомин В.В., Ташян О.В., Куприна И.В. и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733.
- Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
- Idalsoaga F., Ayares G., Arab J.P., Diaz L.A. COVID-19 and indirect liver injury: a narrative synthesis of the evidence. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2021;9(5):760–768. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00140.
- Zhang X.T., Yu Y., Zhang C. Wang H., Zhao L., Wang H. et al. Mechanism of SARS-CoV-2 invasion into the liver and hepatic injury in patients with COVID-19. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis*. 2022;14(1):e2022003. DOI: 10.4084/MJHID.2022.003.
- Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
- Сабиринов И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020;49:49–58.
- Xiaohong Y., Tingyuan L., Zhicheng H., Yifang P., Huawen L., Shicang Y. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese Journal of Pathology*. 2020;49(5):411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
- Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация*. 2020;24(3):26–36. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-26-36.
- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(3):188–197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
- Ибраева Ж.Б., Айткулуев Н.С., Макембаева Ж.И., Суранбаева Г.С., Мурзакулова А.Б., Анарбаева А.А. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 и поражение печени. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021;9:17–21. DOI: 10.17513/mjpf.13266.
- Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
- Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*. 2020;73:807–816. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.

17. Суркова Е.Ю., Мосина Л.М., Есина М.В. К вопросу о некоторых патогенетических особенностях поражения печени при COVID-19. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3. DOI: 10.17513/spno.30880.
18. Waseemand N., Chen P.H. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2016;4(3):263–268. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00022.
19. Сторожаков Г.И., Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Фёдоров И.Г. Гипоксический гепатит. *Архив внутренней медицины*. 2014;6(20):42–47. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-42-47.
20. Петров В.И., Пономарева А.В., Ивахненко И.В., Развальяева О.В., Мешрки Б.А., Стаценко В.И. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. *Вестник ВолгГМУ*. 2020;4(76):9–15. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15.
21. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020;8(1):18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
22. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
23. Сандлер Ю.Г., Винницка Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. *Эффективная фармакология*. 2020;16(15):18–23. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23.
24. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология*. 2021;42(2):175–188. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188.
25. Gao S., Yang Q., Wang X., Hu W., Lu Y., Yang K. et al. Association between drug treatments and the incidence of liver injury in hospitalized patients with COVID-19. *Front Pharmacol.* 2022;13:799338. DOI: 10.3389/fphar.2022.799338.
26. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–Hydroxychloroquine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> (дата обращения: 15.04.2021).
27. Falcao M.B., Pamplona de Goes Cavalcanti L., Filgueiras Filho N.M., Antunes de Brito C.A. Case report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020;102(6):1214–1216. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0276.
28. Muhovic D., Bojovic J., Bulatovic A., Vukcevic B., Ratkovic M., Lazovic R. et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver International*. 2020;40(8):1901–1905. DOI: 10.1111/liv.14516.
29. Satsangi S., Gupta N., Kodan P. Current and new drugs for COVID-19 treatment and its effects on the liver. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021;9(3):436–446. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00174.
30. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Си-макина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
31. Carothers C., Birrer K., Vo M. Acetylcysteine for the treatment of suspected remdesivir-associated acute liver failure in COVID-19: A case series. *Pharmacotherapy*. 2020;40(11):1166–1171. DOI: 10.1002/phar.2464.
32. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):54–58.
33. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;2:13–20.
34. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. Фиброз печени: от фатализма к оптимизму. М.: Прима Принт, 2015:48.
35. Vranić L., Radovan A., Poropat G., Mikolašević I., Milić S. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19-two pandemics hitting at the same time. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1057. DOI: 10.3390/medicina57101057.
36. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
37. Metaweia M.I., Yousif W.I., Moheb I. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *J. Digestive and Liver Disease*. 2021;53(2):146–152. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.010.
38. Fondevila M.F., Mercado-Gomez M., Rodriguez A., Gonzalez-Rellan M.J., Iruzubieta P., Valentí V. et al. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points. *Journal of Hepatology*. 2021;74(2):469–471. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.027.
39. Martinez M.A., Franco S. Impact of COVID-19 in liver disease progression. *Hepatology Communications*. 2021;5(7):1138–1150. DOI: 10.1002/hep4.1745.
40. Li J., Tian A., Zhu H., Chen L., Wen J., Liu W. et al. Mendelian randomization analysis reveals no causal relationship between nonalcoholic fatty liver disease and severe COVID-19. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;20(7):1553–1560.e78. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.045.
41. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
42. Szabo G., Saha B. Alcohol's effect on host Defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159–170.
43. Moon M., Curtis B., Mandrekar P., Ashwani K., Singal A.K., Verna E.C. et al. Alcohol-associated liver disease before and after COVID-19 – an overview and call for ongoing investigation. *Hepatol. Commun.* 2021;5(9):1616–1621. DOI: 10.1002/hep4.1747.

44. Xiang T.D., Zheng X. Interaction between hepatitis B virus and SARS-CoV-2 infections. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(9):782–793. DOI: 10.3748/wjg.v27.i9.782.
45. Chen L., Huang S., Yang J., Cheng X., Shang Z., Lu H. et al. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. *J. Viral Hepat.* 2020;27(12):1504–1507. DOI: 10.1111/jvh.13362.
46. Yu R., Tan S., Dan Y., Lu Y., Zhang J., Tan Z. et al. Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection. *Virology.* 2021;553:131–134. DOI: 10.1016/j.virol.2020.11.012.
47. Liu J., Wang T., Cai Q., Sun L., Huang D., Zhou G. et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID 19 patients with preexisting chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology Research.* 2020;50(11):1211–1221. DOI: 10.1111/hepr.13553.
48. Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2) (дата обращения: 10.06.2022).
49. Cerbu B., Pantea S., Bratosin F., Vidican, I., Turaiche M., Frent S. et al. Liver Impairment and Hematological Changes in Patients with Chronic Hepatitis C and COVID-19: A Retrospective Study after One Year of Pandemic. *Medicina.* 2021;57(6):597. DOI: 10.3390/medicina57060597.
50. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы поражения печени при COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020;19:39–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.
51. Lizardo-Thiebaud M., Cervantes-Alvarez E., Limon-de la Rosa N., Tejeda-Dominguez F., Palacios-Jimenez M., Méndez-Guerrero O. et al. Direct or collateral liver damage in SARS-CoV-2-Infected patients. *Semin. Liver Dis.* 2020;40(3):321–330. DOI: 10.1055/s-0040-1715108.

## Информация об авторах

**Кручинина Маргарита Витальевна** – д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией гастроэнтерологии, вед. науч. сотрудник, лаборатория гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, НГМУ, г. Новосибирск, [kruchmargo@yandex.ru](mailto:kruchmargo@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

**Першина Наталия Евгеньевна** – ординатор, лаборатория гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, [16041997nata@mail.ru](mailto:16041997nata@mail.ru)

**Светлова Ирина Олеговна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, НГМУ; врач-гастроэнтеролог, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, [iosvetlova@yandex.ru](mailto:iosvetlova@yandex.ru)

**Кручинина Элина Владимировна** – клинический ординатор, НГМУ, г. Новосибирск, [linakruchininaaa1998@gmail.com](mailto:linakruchininaaa1998@gmail.com)

(✉) **Кручинина Маргарита Витальевна**, [kruchmargo@yandex.ru](mailto:kruchmargo@yandex.ru)

Поступила в редакцию 20.07.2022;  
одобрена после рецензирования 05.09.2022;  
принята к публикации 08.12.2022