

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНЫ**

УДК: 616. 08- 616.8-005/009

Рукопись защищена авторским правом

**УРОКОВ ШУХРАТ ТУХТАЕВИЧ
БАБАНАЗАРОВ УМИД ТУРОБКУЛОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, ПЕРЕНЕСШИХ
COVID – 19.**

Монография

Бухара - 2025

Рецензенты:

Самаркандский государственный медицинский университет

Кафедра “Хирургические заболевания №2”

Д.м.н., доцент

Рузибоев С.А.

Бухарский государственный медицинский институт

Кафедра “Хирургические заболевания в семейной медицине.”

Д.м.н., профессор

Абдумажидов Н.А.

ОГЛАВЛЕНИЕ

АННОТАЦИЯ.....	5
СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЯ	
ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ COVID-19.....	8
1.1 Нормальная анатомия и физиология печени и ее структурные изменения при различных патологиях.....	8
1.2 Воздействие COVID-19 на организм человека.....	20
1.3 Активизации хронических заболеваний при COVID-19.....	28
1.4 Особенности клинического течения ХДЗП после COVID-19, их частота, осложнения и летальность.....	33
1.5 Генетические и иммунологические факторы, влияющие на течение ХДЗП после COVID-19.....	41
Заключение к I главе.....	53
ГЛАВА II. ПАТОГЕНЕЗ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И	
БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ COVID-19 НА	
ПЕЧЕНЬ.....	55
2.1. Влияние SARS-CoV-2 на функции печени.....	55
2.2. Иммунный ответ и цитокиновый шторм.....	57
2.3. Биохимические и метаболические нарушения.....	60
2.4. Роль сопутствующих факторов.....	62
Заключение к II главе.....	63
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1. Оценка лабораторных показателей больных с ХДЗП на фоне перенесенного COVID – 19.....	69
3.2. Результаты изменений диагностических показаний больных с ХДЗП до/после инфицирования COVID – 19.....	73
3.3. Клинические результаты консервативного лечения больных с ХДЗП на фоне перенесенного COVID – 19.....	79

Заключение к III главе.....	81
ГЛАВА IV. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ COVID-19.....	83
4.1. Подходы к профилактике обострения хронических заболеваний печени после COVID-19.....	83
4.2. Лечение сопутствующих состояний.....	86
4.3. Клинические рекомендации по реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями печени после COVID-19.....	89
4.4. Инновационные методы и перспективы лечения хронических заболеваний печени после перенесённого COVID-19.....	92
Заключение к IV главе.....	95
Заключение	98
Использованная литература.....	100

Аннотация

Целью данного исследования является разработка комплексной стратегии ведения пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, перенесших COVID-19, с учетом особенностей патофизиологии обоих заболеваний. Хронические заболевания печени, такие как цирроз, хронический вирусный гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени, значительно повышают риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19. Пандемия SARS-CoV-2 привела к необходимости пересмотра подходов к лечению таких пациентов, учитывая вирусную нагрузку, системное воспаление и иммунологические изменения, влияющие на течение хронической патологии печени. В данной монографии подробно рассмотрены аспекты диагностики, мониторинга и лечения, включая необходимость модификации стандартных терапевтических протоколов, роли противовоспалительной и противовирусной терапии, а также управления осложнениями. Отдельное внимание уделено профилактическим мерам, направленным на минимизацию риска обострений и предотвращение декомпенсации заболеваний. Результаты исследования могут способствовать улучшению качества медицинской помощи и снижению смертности среди пациентов с хроническими заболеваниями печени, перенесших COVID-19.

Annotatsiya

Ushbu tadqiqotning maqsadi ikkala kasallikning patofiziologiyasini hisobga olgan holda, COVID-19 bilan kasallangan surunkali diffuz jigar kasalliklari bilan og`rigan bemorlarni boshqarish bo`yicha kompleks strategiyani ishlab chiqishdan iborat. Jigar sirrozi, surunkali virusli gepatit va alkogolsiz yog`li jigar kasalligi kabi surunkali jigar kasalliklari og`ir kasallik va COVID-19 ning salbiy oqibatlarini xavfini sezilarli darajada oshiradi. SARS-CoV-2 pandemiyasi surunkali jigar kasalligining kechishiga ta`sir qiluvchi virusli yuk, tizimli yallig`lanish va immunologik o`zgarishlarni hisobga olgan holda, bunday bemorlarni davolashga yondashuvlarni qayta ko`rib chiqish zarurligiga olib

keldi. Ushbu monografiya diagnostika, monitoring va davolashning aspektlari, shu jumladan standart terapevtik protokollarni o'zgartirish zarurati, yallig'lanishga qarshi va virusga qarshi terapiyaning roli va asoratlarni boshqarish batafsil muhokama qilinadi. Kasallikning kuchayishi xavfini minimallashtirish va dekompensatsiyalanishining oldini olishga qaratilgan profilaktika choralariga alohida e'tibor qaratilmoqda. Tadqiqot natijalari COVID-19 bilan kasallangan surunkali jigar kasalligi bo'lgan bemorlarning tibbiy yordam sifatini yaxshilashga va o'limni kamaytirishga yordam beradi.

Abstract

The aim of this study is to develop a comprehensive strategy for managing patients with chronic diffuse liver diseases who have had COVID-19, taking into account the pathophysiology of both diseases. Chronic liver diseases such as cirrhosis, chronic viral hepatitis, and non-alcoholic fatty liver disease significantly increase the risk of severe course and adverse outcomes of COVID-19. The SARS-CoV-2 pandemic has led to the need to revise approaches to the treatment of such patients, taking into account the viral load, systemic inflammation, and immunological changes affecting the course of chronic liver pathology. This paper discusses in detail the aspects of diagnosis, monitoring, and treatment, including the need to modify standard therapeutic protocols, the role of anti-inflammatory and antiviral therapy, and the management of complications. Particular attention is paid to preventive measures aimed at minimizing the risk of exacerbations and preventing decompensation of diseases. The results of the study can help improve the quality of medical care and reduce mortality among patients with chronic liver diseases who have had COVID-19.

Сокращения

АГ – артериальная гипертензия.

АЛТ – аланинаминотрансфераза.

АСТ – аспартатаминотрансфераза.

АСЕ2 – angiotensin-converting enzyme.

ВРВП – варикозные расширенные вены пищевода

ГГТ – гамма-глутамилтрансферазы.

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay.

ALF – Acute liver failure.

ARDS – acute respiratory distress syndrome.

ОРВИ – острые респираторные вирусные заболевания.

ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени.

ХЗЛ – хронические заболевания легких.

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

ЩФ – щелочная фосфатаза.

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ COVID-19

1.1 Нормальная анатомия и физиология печени и ее структурные изменения при различных патологиях

Нормальная анатомия и физиология печени: особенности взрослых и детей

Печень – один из крупнейших органов человеческого тела, выполняющий множество функций, включая метаболическую, синтетическую, детоксикационную, иммунную и эндокринную. Она играет центральную роль в поддержании гомеостаза и отличается уникальной способностью к регенерации.

Общая характеристика

- **Масса печени у взрослых:** от 1,2 до 1,5 кг, что составляет примерно 2-3% массы тела.

- **Масса печени у детей:** относительно больше – около 4-5% массы тела у новорожденных, с постепенным уменьшением относительного веса по мере роста.

1. Анатомия печени

1.1. Макроскопическая анатомия

Печень расположена в верхнем правом квадранте брюшной полости под диафрагмой и защищена ребрами.

1. Доли печени:

- Печень состоит из двух основных долей – **правой** (большей) и **левой**, разделенных серповидной связкой.

- Также выделяются **хвостатая доля** и **квадратная доля**, которые функционально относятся к правой доле.

2. Капсула Глиссона:

Глиссонова капсула — это соединительнотканная оболочка печени, покрывающая её поверхность и проникающая внутрь органа вместе с сосудами, желчными протоками и нервами. Она состоит из плотной волокнистой ткани и содержит коллагеновые и эластические волокна, обеспечивая прочность и эластичность. Внутри печени капсула образует соединительнотканые перегородки (трабекулы), разделяющие паренхиму на дольки. Она выполняет защитную функцию, поддерживает структуру печени и участвует в распределении сосудов и желчевыводящих путей.

3. Кровоснабжение:

○ *Печень получает кровь от двух источников:*

▪ **Воротная вена (vena portae)** – приносит 70–80% крови, богатой питательными веществами из желудочно-кишечного тракта. Это крупный венозный сосуд, собирающий кровь от непарных органов брюшной полости (желудка, кишечника, селезёнки, поджелудочной железы) и несущий её в печень для детоксикации и метаболической обработки. Образуется в результате слияния верхней брыжеечной, нижней брыжеечной и селезёночной вен. Проходит в составе печёночной связки и входит в ворота печени, где разветвляется на мелкие ветви, образуя сеть синусоидных капилляров. Морфологически состоит из мощной сосудистой стенки с развитым мышечным слоем, обеспечивающим регуляцию кровотока.

▪ **Печеночная артерия (arteria hepatica)** – обеспечивает 20–30% кислородированной крови. Обычно является ветвью чревного ствола (truncus coeliacus), но может иметь варианты отхождения. В области ворот печени делится на правую и левую ветви, которые разветвляются внутри органа, следуя вместе с воротной веной и желчными протоками. Морфологически состоит из трёх слоёв: эндотелия, развитого мышечного слоя и наружной соединительнотканной оболочки, обеспечивающих

прочность и эластичность сосуда. Участвует в кровоснабжении паренхимы печени и внутрипечёночных желчных путей.

- **Венозный отток** осуществляется через **печеночные вены**, впадающие в нижнюю полую вену. Обычно их три — правая, средняя и левая, хотя могут быть и дополнительные мелкие ветви. Они формируются из слияния внутрипечёночных венозных сосудов, собирающих кровь из синусоидов печени, где она смешивается из воротной вены и печёночной артерии. Морфологически печёночные вены имеют тонкую, но прочную стенку с выраженным эндотелиальным слоем и слабо развитым мышечным слоем, так как кровоток в них пассивный. В области впадения в нижнюю полую вену они не имеют клапанов, что обеспечивает свободный отток крови.

4. Желчные протоки:

- Внутрипечёночные протоки начинаются от желчных капилляров, сливаются в сегментарные, затем в долевые (правый и левый), которые образуют общий печёночный проток и функция их образование желчи. Внепечёночные пути включают общий печёночный, пузырный и общий желчный проток, впадающий в двенадцатиперстную кишку через фатеров сосочек. Морфологически стенка протоков состоит из слизистой с цилиндрическим эпителием, мышечного слоя, обеспечивающего тонус, и наружной соединительнотканной оболочки. Они регулируют транспорт желчи и предотвращают её застой.

1.2. Микроскопическая анатомия

1. Печеночные доли (ацинусы):

- Основная структурная единица печени — гексагональная доля, содержащая центральную вену.
- Между долями расположены портальные тракты, состоящие из:
 - Вены (ветвь воротной вены).
 - Артерии (ветвь печеночной артерии).
 - Желчного протока.

2. Клеточный состав:

○ **Гепатоциты:** основные клетки, составляющие 70–80% массы печени, выполняют большинство функций органа. Гепатоциты — это основные паренхиматозные клетки печени, выполняющие метаболические, детоксикационные и секреторные функции. Они имеют многоугольную форму и организованы в печёночные балки, между которыми проходят синусоидные капилляры. Каждая клетка содержит одно или два ядра, развитую гранулярную и агранулярную эндоплазматическую сеть, митохондрии, аппарат Гольджи и включения гликогена и липидов. Морфологически гепатоциты обладают полярностью: базальная часть контактирует с синусоидами, а апикальная участвует в образовании желчных канальцев. Эти клетки активно регенерируют и играют ключевую роль в обмене веществ, синтезе белков и желчи.

○ **Клетки Купфера** — это специализированные макрофаги печени, расположенные на внутренней поверхности синусоидных капилляров. Они являются частью моноцитарно-макрофагальной системы и выполняют фагоцитарную функцию, поглощая старые эритроциты, токсины, бактерии и другие чужеродные частицы из крови. Морфологически клетки Купфера имеют отростчатую форму, развитый лизосомальный аппарат, многочисленные вакуоли и микроворсинки, увеличивающие площадь контакта с кровью. Они участвуют в иммунном ответе, регуляции воспалительных процессов и метаболизме железа, способствуя поддержанию гомеостаза организма.

○ **Звездчатые (Ито) клетки:** это специализированные липоциты печени, расположенные в перисинусоидальном пространстве Диссе между гепатоцитами и эндотелиальными клетками. В нормальном состоянии они накапливают витамин А в виде липидных капель, регулируют кровоток в синусоидах и поддерживают гомеостаз внеклеточного матрикса. Морфологически имеют звездчатую форму с многочисленными отростками, развитую эндоплазматическую сеть и включения липидов.

При повреждении печени активируются, превращаясь в миофибробласты, синтезирующие коллаген, что может привести к фиброзу и циррозу. Они играют ключевую роль в регенерации печени и процессах фиброгенеза.

- **Эндотелиальные клетки:** образуют синусоиды.

Особенности у детей:

- У новорожденных печень относительно крупнее (до 40% занимает правый верхний квадрант брюшной полости).
- Сосудистая система более развита, что обеспечивает высокий уровень метаболизма.
- Незрелость ферментативных систем ограничивает функции детоксикации.

2. Физиология печени

2.1. Метаболические функции

1. Углеводный обмен:

- Печень участвует в регуляции уровня глюкозы в крови:
 - Гликогенез – синтез гликогена из глюкозы.
 - Гликогенолиз – расщепление гликогена до глюкозы.
 - Глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных источников (например, лактата).
- У взрослых ежедневная продукция глюкозы составляет около 150 г.

2. Липидный обмен:

- Синтез липопротеинов, холестерина, жирных кислот и триглицеридов.
- Бета-окисление жирных кислот для производства энергии.

3. Белковый обмен:

- Синтез плазменных белков (альбумина, факторов свертывания крови, транспортных белков).
- Дезаминирование аминокислот с образованием аммиака, который превращается в мочевины (цикл мочевины).

Особенности у детей:

- У новорожденных процессы глюконеогенеза менее развиты, что делает их более уязвимыми к гипогликемии.

- Липидный обмен в печени детей интенсивнее из-за необходимости обеспечения энергии для роста.

2.2. Детоксикационные функции

• Фаза I:

- Окисление, восстановление, гидролиз (ферменты семейства цитохрома P450).

- Преобразует жирорастворимые вещества в более полярные соединения.

• Фаза II:

- Конъюгация с глюкуроновой кислотой, сульфатами, глутатионом.

- Обеспечивает вывод токсинов, включая билирубин и лекарства.

Особенности у детей:

- У новорожденных незрелость системы цитохрома P450 ограничивает способность к метаболизму некоторых лекарств.

- Это объясняет высокую частоту **гипербилирубинемии новорожденных** (желтуха).

2.3. Синтетическая функция

1. Синтез белков:

- Альбумин – основной белок плазмы, регулирующий онкотическое давление.

- Факторы свертывания (II, VII, IX, X) – зависимы от витамина K.

2. Синтез желчи:

- Печень вырабатывает около 600–800 мл желчи в день у взрослых.

- Желчь необходима для эмульгации и абсорбции жиров.

Особенности у детей:

- У новорожденных продукция желчи снижена, что влияет на переваривание жиров.

2.4. Иммунная функция

- **Клетки Купфера** играют ключевую роль в фагоцитозе бактерий, поступающих из желудочно-кишечного тракта.

- Печень синтезирует белки острой фазы (С-реактивный белок, комплемент), которые участвуют в иммунном ответе.

Особенности у детей:

- Иммунная функция печени у новорожденных снижена, что делает их более уязвимыми к инфекциям.

3. Возрастные изменения печени

- У взрослых функции печени остаются стабильными до 60–70 лет, после чего снижается скорость регенерации и синтетическая функция.

- У детей происходит постепенное развитие всех функциональных систем, достигая зрелости к 12–14 годам.

2.5. Кроветворная функция и факторы свертывания крови

Кроветворная функция печени проявляется преимущественно в эмбриональном и раннем постнатальном периодах, когда она является основным органом гемопоэза. На ранних стадиях внутриутробного развития (примерно с 5-й недели гестации) в печени начинается активное образование эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, а позже — лейкоцитов и мегакариоцитов, предшественников тромбоцитов. В этот период печень выполняет роль кроветворного органа, так как костный мозг ещё недостаточно развит. Гепатоциты и стромальные клетки создают микросреду, способствующую пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток. Купферовские клетки участвуют в утилизации старых эритроцитов и регуляции кроветворения, а звёздчатые клетки Ито могут выделять факторы роста, влияющие на развитие гемопоэтических клеток. После рождения основная кроветворная функция переходит к костному мозгу, но печень сохраняет резервную способность к гемопоэзу и при некоторых патологических состояниях (например, при

миелофиброзе или тяжёлой анемии) может вновь активировать кроветворные процессы, обеспечивая экстра-медуллярный гемопоэз.

Кроветворная функция печени не ограничивается только гемопоэзом в эмбриональном периоде, но также включает синтез большинства факторов свертывания крови, что играет ключевую роль в поддержании гемостаза. Гепатоциты вырабатывают почти все белки коагуляционного каскада, включая фибриноген (I), протромбин (II), проконвертин (VII), фактор Кристмаса (IX), фактор Стюарта-Прауэра (X), а также антикоагулянтные белки — антитромбин III, протеин C и протеин S. Многие из этих факторов зависят от витамина K, который необходим для их карбоксилирования и функциональной активности. Купферовские клетки также участвуют в регуляции свертывания, утилизируя циркулирующие в крови активированные факторы и фибриновые комплексы. В условиях патологий печени (цирроз, гепатит) нарушается баланс между свертывающей и противосвертывающей системами, что может приводить как к кровоточивости, так и к тромбообразованию. Таким образом, печень выполняет не только кроветворную, но и регуляторную функцию в системе гемостаза.

Статистика (по данным зарубежных и отечественных авторов):

- Печень взрослых восстанавливает до 70% своей массы в течение 6–12 недель после резекции (Behrns et al., 2020).
- У новорожденных печень составляет до 5% массы тела, тогда как у взрослых – около 2% (Поносов В.А., 2018).
- Продукция желчи у новорожденных составляет около 200–300 мл в сутки, постепенно увеличиваясь с возрастом (Sherlock S., Dooley J., 2011).

Печень, являясь центральным органом метаболизма и детоксикации, подвергается значительным структурным и функциональным изменениям при воздействии различных патологических факторов. Эти изменения зависят от этиологии, степени повреждения и способности органа к регенерации.

При патологиях

1. Жировая болезнь печени (НАЖБП и НАСГ)

Этиология:

Основными причинами являются ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром и дислипидемия. У 25% населения мира выявляются признаки неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Патогенез:

- Накопление липидов в гепатоцитах вызывает их повреждение.
- Липотоксичность провоцирует оксидативный стресс и воспаление.
- Прогрессирование до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) сопровождается фиброзом.

Структурные изменения:

- Увеличение размеров печени (стеатоз), что выявляется у 60–90% пациентов с НАЖБП при ультразвуковом исследовании.
- Накопление жировых вакуолей в цитоплазме гепатоцитов.
- При прогрессировании — перипеллюлярный фиброз и образование узлов регенерации.

Физиологические изменения:

- Нарушение углеводного и липидного обмена.
- Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у 40–60% пациентов.

2. Алкогольное повреждение печени

Этиология:

Чрезмерное употребление алкоголя, превышающее 40–80 г этанола в день у мужчин и 20–40 г у женщин, является основной причиной алкогольного повреждения печени.

Патогенез:

- Этанол метаболизируется в ацетальдегид, который токсически воздействует на гепатоциты.

- Активация воспалительных путей и оксидативного стресса приводит к апоптозу клеток.

Структурные изменения:

- Стеатоз в начальной стадии.
- Прогрессирование до алкогольного гепатита с воспалением и некрозом гепатоцитов.
- Формирование узлов регенерации и мостовидного фиброза при циррозе.

Физиологические изменения:

- Снижение синтетической функции печени (гипоальбуминемия, коагулопатия).
- Повышение уровней билирубина и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ).

Статистика:

Алкогольный гепатит диагностируется у 35% хронически употребляющих алкоголь, а цирроз развивается у 10–15%.

3. Вирусные гепатиты (HBV, HCV)

Этиология:

Хроническая инфекция вирусами гепатита В или С. По данным ВОЗ, в мире около 296 миллионов человек инфицированы HBV, и 58 миллионов — HCV.

Патогенез:

- Вирусная репликация вызывает иммунный ответ, который повреждает гепатоциты.
- Хроническое воспаление стимулирует фиброз и может привести к циррозу или гепатоцеллюлярной карциноме.

Структурные изменения:

- Воспаление портальных трактов и некроз гепатоцитов.
- Прогрессирующий фиброз, достигающий стадии цирроза (IV стадии по шкале METAVIR).
- Образование регенераторных узлов.

Физиологические изменения:

- Нарушение синтеза белков (снижение уровня альбумина).
- Повышение уровней АЛТ и АСТ, часто в 2–3 раза выше нормы.

Статистика:

Около 20–30% пациентов с хроническим HCV-инфекцией развивают цирроз в течение 20–30 лет.

4. Цирроз печени

Этиология:

Цирроз является конечной стадией многих хронических заболеваний печени, включая вирусные гепатиты, алкогольное повреждение и НАЖБП.

Патогенез:

- Хроническое воспаление вызывает активацию звездчатых клеток Ито, которые синтезируют коллаген.

- Развивается обширный фиброз с нарушением архитектуры печени.

Структурные изменения:

- Узлы регенерации, окруженные плотной фиброзной тканью.
- Нарушение кровотока через портальную систему (портальная гипертензия).
- Уменьшение объема функционирующей паренхимы.

Физиологические изменения:

- Нарушение детоксикации (гипераммониемия).
- Развитие коагулопатии из-за снижения синтеза факторов свертывания.
- Асцит, энцефалопатия.

Статистика:

Ежегодная смертность от цирроза составляет около 2 миллионов человек во всем мире.

5. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Этиология:

Основные факторы риска — цирроз, хронический HBV и HCV, афлатоксин, алкоголь.

Патогенез:

- Постоянное воспаление и регенерация в условиях хронического повреждения ведут к мутациям в ДНК гепатоцитов.

- Эти мутации способствуют неконтролируемой пролиферации клеток.

Структурные изменения:

- Формирование опухолевых узлов, часто на фоне цирротической печени.

- Инвазия сосудов и метастазирование.

Физиологические изменения:

- Уменьшение синтетической функции печени.

- Повышение уровня α -фетопротеина (АФП) у 70% пациентов.

Статистика:

ГЦК является пятой по частоте онкологической причиной смерти в мире, с ежегодной смертностью около 830 тысяч человек.

6. Аутоиммунный гепатит (АИГ)

Этиология:

Нарушение регуляции иммунной системы приводит к атаке Т-клетками собственных гепатоцитов. АИГ встречается у 10–20 человек на 100 тысяч населения.

Патогенез:

- Активация иммунной системы вызывает хроническое воспаление.

- Воспаление приводит к фиброзу и циррозу при отсутствии лечения.

Структурные изменения:

- Лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов.

- Образование "розеток" из дегенерирующих гепатоцитов.

- Фиброз, переходящий в цирроз.

Физиологические изменения:

- Повышение АЛТ, АСТ, гамма-глобулинов.
- Наличие специфических аутоантител (ANA, SMA).

Структурные и физиологические изменения печени при различных патологиях включают повреждение гепатоцитов, воспаление, фиброз, нарушение кровоснабжения и потерю синтетической функции. Эти изменения варьируются от обратимых (например, стеатоз) до необратимых (цирроз, рак). Эффективная диагностика и лечение на ранних стадиях могут значительно улучшить прогноз пациентов.

1.2 Воздействие COVID-19 на организм человека.

Воздействие COVID-19 на организм человека отличается комплексным системным характером, затрагивая практически все органы и системы. Это обусловлено как прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2, так и опосредованным воздействием чрезмерной иммунной реакции организма. Основной путь проникновения вируса — через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), широко экспрессируемый в клетках легких, сердца, почек, печени, эндотелия сосудов, кишечника и других тканей. Такое распределение рецепторов объясняет мультиорганное поражение, которое наблюдается при COVID-19.

На ранних этапах инфекция поражает верхние дыхательные пути, но при прогрессировании проникает в альвеолярные клетки легких, вызывая вирусную пневмонию. Основное проявление в этой стадии — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сопровождающийся гипоксией, воспалением и повреждением альвеолярно-капиллярного барьера. Это приводит к накоплению жидкости в легких, снижению оксигенации крови и развитию дыхательной недостаточности. Одновременно вирус активизирует иммунную систему, вызывая высвобождение

провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β и TNF- α , что приводит к развитию цитокинового шторма — гиперактивного воспалительного ответа, способного поражать ткани и органы.

Сердечно-сосудистая система также значительно страдает при COVID-19. SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелия сосудов, что провоцирует дисфункцию сосудов, гиперкоагуляцию и тромбообразование. Эти процессы приводят к развитию тромбоемболий, инфарктов, инсультов и микротромбозов, которые часто выявляются у тяжелых пациентов. У пациентов с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям вирус может вызывать миокардиты, аритмии и сердечную недостаточность. В печени вирус может непосредственно инфицировать гепатоциты и холангиоциты через ACE2, а также вызывать вторичные повреждения вследствие гипоксии, системного воспаления и токсического воздействия лекарств, что проявляется повышением уровней трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы.

Почки также оказываются уязвимыми: вирус вызывает острое почечное повреждение (ОПП), связанное с гипоксией, воспалением и микротромбозами, а также прямым повреждением почечных клеток. Частота ОПП при COVID-19 достигает 30–50% у госпитализированных пациентов с тяжелым течением. В желудочно-кишечном тракте вирус может вызывать диарею, тошноту, рвоту и нарушение всасывания, что связано с повреждением клеток эпителия кишечника. Одновременно поражение микрофлоры кишечника усугубляет системное воспаление.

Нервная система подвержена как прямому воздействию вируса, так и последствиям системного воспаления. У пациентов наблюдаются неврологические симптомы: головные боли, потеря обоняния и вкуса, когнитивные нарушения, энцефалиты и даже инсульты. Считается, что вирус может проникать через гематоэнцефалический барьер либо через обонятельный эпителий.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто развивается сепсис и полиорганная недостаточность. Эти состояния связаны с массовым повреждением тканей и неконтролируемой активацией иммунной системы. Особенно высока смертность у людей с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертония, ожирение, хронические заболевания легких, печени и почек. Воспалительные процессы усугубляют эти патологии, что увеличивает риск летального исхода. Статистически тяжелое течение COVID-19 с развитием полиорганной недостаточности наблюдается у 15–20% госпитализированных пациентов, а смертность в этой группе может достигать 40–60%.

COVID-19 — это мультисистемное заболевание, которое проявляется как острая респираторная инфекция с возможным вовлечением практически всех органов. Это требует комплексного подхода к диагностике и лечению, направленного на предотвращение как прямого вирусного повреждения, так и вторичных осложнений, связанных с гипоксией, воспалением и тромбообразованием.

SARS CoV-2 в основном поражает нижние дыхательные пути, поэтому его главной мишенью становятся легкие. Однако в последнее время появились многочисленные доказательства того, что вирус атакует и другие внутренние органы: сердце, сосуды, печень, почки, головной мозг, центральную нервную систему, систему пищеварения и другие [8].

Имеются доказательства негативного влияния COVID-19 на развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo*. N.S.Hendren et al. предложено для обозначения кардиологических проявлений COVID-19 ввести новое понятие: острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром (*acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS*), описывающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений коронавирусной инфекции [9]. Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром представлен аритмиями

(фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков), острым миокардиальным повреждением, фульминантным миокардитом, выпотным перикардитом, тампонадой сердца, артериальными и венозными тромб нарушениями в виде острого коронарного синдрома, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен. У большинства больных выявляются признаки легочной гипертензии [10].

Наблюдения показали, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто повышается биомаркер в крови, высвобождаемый разрушенными и умирающими клетками сердечной мышцы [11].

В журнале JAMA Cardiology, повреждения сердечной мышцы отмечены почти у 20% из 416 обследованных пациентов в уханьских больницах. Там же, в реанимационных отделениях, аритмия была отмечена у 44% из 36 пациентов [12].

Коронавирус серьезно поражает легкие не только во время болезни COVID-19: частичное снижение их функции наблюдается и у выздоровевших пациентов. Осматривая людей, излечившихся от коронавируса, китайские медики обнаружили в их легких симптом "матового стекла" снижение прозрачности легочной ткани, которое свидетельствует о необратимых повреждениях [13].

Эти повреждения варьировались от закупорки кровеносных сосудов в альвеолах до рубцевания легочной ткани. "Фиброз может стабилизироваться и не меняться со временем, это верно. У некоторых пациентов функции легких могут не восстановиться полностью, однако последствия этого не будут столь уж существенными, - поясняет профессор Лестерского университета Луиза Уэйн. - Но бывают и случаи прогрессирующего фиброза, а это по-настоящему опасно, потому что рано или поздно он убивает" [14].

Эластичность и растяжимость легочной ткани снижается, нарушается дыхательная функция и затрудняется доступ кислорода через стенки альвеол легких к кровеносным сосудам [15].

Фиброз легких не поддается лечению, так как рубцевание легочной ткани необратимо. Но при своевременном диагностировании фиброза легких можно замедлить, а иногда даже остановить развитие этой болезни [16].

Изменения в ткани легких приводят к развитию ХДН, вторичной легочной гипертензии легочного сердца. Тракционные бронхоэктазы описываются в 27–52,5 % случаев НКИ [17]– это подтип бронхоэктазов, при котором бронхи расширяются вследствие механического растяжения, обусловленного фиброзом прилегающей паренхимы легкого. Формирования бронхоэктазов ускоряется при проведении инвазивной вентиляции легких [18]. Расширенные бронхи теряют способность эффективно эвакуировать слизь, а поражение структуры бронхов и легких может predispose к хроническому кашлю и рецидивирующим инфекциям [19].

У некоторых пациентов, умерших от COVID-19, патологоанатомы Цюрихской университетской клиники обнаружили при вскрытии воспаление всего клеточного слоя на внутренней стороне кровеносных и лимфатических сосудов (эндотелия) различных органов [20]. Ученые пришли к выводу, что новый коронавирус SARS-CoV-2 через рецепторы ACE2 приводит к общему воспалению эндотелия [21].

Это в свою очередь может повлечь за собой серьезные нарушения в его микроциркуляции, способные вызвать нарушения деятельности сердца, легочную эмболию и закупорку сосудов в головном мозге и кишечном тракте. Все это может привести к отказу работы внутренних органов и смерти пациента [22].

Повышенный фон воспаления наряду с возможностью проникновения вирионов SARS-CoV-2 через ГЭБ способствует

повреждению дыхательного центра в стволе головного мозга, что усугубляет гипоксию пациентов с COVID-19. Гипоксия стимулирует дальнейшее повреждение нервной ткани и разрушение ГЭБ, что приводит к формированию порочного круга «вирусная пневмония — гипоксия мозга — повреждение дыхательного центра — усиление гипоксии» и объясняет частую встречаемость неврологических нарушений с тяжелым течением инфекции [23].

Нарушения обоняния и вкуса — типичные симптомы с легкой, среднетяжелой формами COVID-19. В многоцентровом исследовании о дисфункции обоняния сообщили 85,6% пациентов, вкуса — 88,0%. Обонятельная дисфункция появилась раньше других симптомов в 11,8% случаев. Среди 18,2% пациентов без обструкции дыхания через нос или ринореи гипосмия или anosmia наблюдались у 79,7%. Аносмия, связанная с SARS-CoV-2, может быть специфичным для COVID-19 симптомом [24]. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19 [25].

Важно подчеркнуть, что anosmia/ageusia, наблюдаемые у большинства пациентов с COVID-19, могут объясняться не только ишемическим повреждением ЦНС или вирусным повреждением нейронных клеток в обонятельных луковицах, но и резким повышением концентраций ИЛ-6 в сенсорных нейронах. Как известно, ИЛ-6 играет одну из ключевых ролей в формировании цитокинового шторма [26], способствуя индукции белков острой фазы и активации каскада коагуляции крови, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [27].

Как установили бельгийские ученые, нервные клетки служат коронавирусу своего рода воротами в центральную нервную систему. Через окончания обонятельного нерва - первого из черепных нервов, отвечающего за обонятельную чувствительность, - коронавирус проникает в мозг и доходит до центров автономного дыхания и сердцебиения, расположенных в продолговатом мозгу [28].

Отмечается типичная связь между коронавирусами человека и рассеянным склерозом. Так, по данным N. Arbour и соавт. M. Desforges и соавт., РНК НСoV-OC43 чаще отмечали в головном мозге больных рассеянным склерозом [29]. В головном мозге больных РС выявляли однонуклеотидные замены в РНК НСoV-OC43, что позволило предположить возможность «адаптации» НСoVOC43 к «хозяину» с последующим прямым или опосредованным воздействием на головной мозг.

Пандемия COVID-19 резко отрицательно воздействует на состояние пациентов с нервно-мышечными расстройствами [30], мышечными дистрофиями Дюшенна, Беккера и др., мозжечковой атаксией [31].

Инфекция COVID-19 может вызывать потерю дофаминергических нейронов в черной субстанции мозга и увеличивать риск паркинсонизма, депрессии [32].

При COVID-19 встречаются различные демиелинизирующие поражения головного и спинного мозга: воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Гийена—Барре, воспалительная васкулопатия ЦНС, сопровождающаяся повышением в крови титра антител к гликопротеинам олигодендроцитов и миелина [33].

Синдром Гийена—Барре — воспалительная полирадикулонейропатия, ассоциированная с вирусными инфекциями. Обзор 37 опубликованных случаев синдрома Гийена—Барре при COVID-19 показал, что среднее время от появления симптомов COVID-19 до развития синдрома Гийена—Барре составило 11 сут. В 1/2 случаев у пациентов с синдромом Гийена—Барре наблюдались признаки демиелинизации. У 76% пациентов с синдромом Гийена—Барре в ЦСЖ были найдены нарушения уровней альбумина, соответствующие повреждениям ГЭБ [34].

При исследовании атипичной пневмонии SARS ученые установили, что коронавирус способен проникать через нервные клетки в мозг. Когда у

одного из пациентов в Японии, зараженного коронавирусом SARS-CoV-2, произошел эпилептический приступ, ему диагностировали менингит, вызванное проникновением коронавируса в центральную нервную систему [35].

Это дало врачам повод для опасений, что у некоторых пациентов патоген может проникать в ствол головного мозга и повреждать там дыхательный центр. Именно этим объясняется внезапная остановка дыхания у пациентов с COVID-19, которой не предшествовали проблемы с дыхательными органами на фоне инфекции. До сих пор не удалось точно выяснить, способен ли SARS-CoV-2 провоцировать инсульт или повышать риск его развития [36].

Доказано влияние SARS-CoV-2 на уровень тестостерона и гемодинамику яичек. Общий тестостерон (Ts) в сыворотке крови и гемодинамические показатели тестикул снижались, а также ухудшался кровоток тестикул. Имеются данные, свидетельствующие о значительном количестве госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией, которые имели андрогенетическую алопецию и рак предстательной железы, и эта категория пациентов имела более тяжёлое течение инфекции и осложнений [37].

L.E. Lamb et al. наблюдали развитие у пациентов с COVID-19 *de novo* тяжёлых мочеполовых симптомов, особенно частоту мочеиспусканий более 13 эпизодов за 24 часа и ноктурии более 4 эпизодов за ночь. Часть исследуемых также отмечала боль или дискомфорт, связанные с мочеиспусканием. Таким образом авторы подтверждают возможность развития COVID-19 ассоциированного цистита [38].

Острая почечная недостаточность может быть результатом повреждений вследствие синдрома «цитокинового шторма», или иммуноопосредованным поражением почек [39]. По данным С. Fan и соавт., рецепторы АПФ-2 обнаружены также в тканях яичка и клетках Лейдига, что также может говорить о потенциальном риске их повреждения [40].

ОПН при COVID-19 встречается в 5-15% случаев и ассоциирована с высокой смертностью. По данным Y. Cheng, из 710 пациентов у 44% выявили протеинурию и гематурию, а у 26,7% гематурию отмечали уже при поступлении. Повышение уровней креатинина и азотистых шлаков в сыворотке крови наблюдали у 15,5% и 14,1% больных. При развитии ОПН летальность составила более 90% [41-43].

Некоторым пациентам диагностируют мини-инфаркты почки, которые развиваются в результате гибели части почечной ткани, вызванной закупоркой почечной артерии. У 30 процентов больных COVID-19 функции почки ограничиваются до такой степени, что им необходим диализ [44-46].

Важной находкой оказалось выделение вируса с мочой – на сегодняшний день имеются 2 основных предположения: это попадание вируса с кровью в мочу при повреждении почечных канальцев вследствие цитокинового шторма; вирус выделяется в мочу непосредственно из уротелия в связи с высоким числом рецепторов АПФ-2 в проксимальных извитых канальцах почек [47].

При тяжелом протекании COVID-19 кровь быстрее сворачивается. Согласно результатам недавнего исследования, проведенного в Гамбурге, у многих пациентов, умерших от COVID-19, при вскрытии были обнаружены нарушения свертываемости крови, а также артериальные и легочные эмболии [48].

1.3. Активизации хронических заболеваний при COVID-19.

Наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 пациенты с метаболическими нарушениями и хроническими заболеваниями. Среди факторов органного повреждения рассматривается системное гипериммунное воспаление вследствие «цитокинового шторма», цитопатические эффекты, гипоксия, лекарственная токсичность. SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных

сосудов АПФ2 вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, повышение проницаемости, нарушение микроциркуляции, развитие сосудистой тромбофилии и тромбообразование [49].

Ключевым фактором вирулентности является взаимодействие рецептор-связывающего домена белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2, активируемого трансмембранными сериновыми протеазами человека. ACE2 экспрессируется в сурфактанте, секретируемом альвеолоцитами II типа из компонентов плазмы крови [50]. Сурфактант представляет собой поверхностно-активную мономолекулярную пленку, которая расположена на границе раздела фаз воздух — жидкость в альвеолах, альвеолярных ходах и респираторных бронхиолах 1-3-го порядка и препятствует слипанию стенок альвеол при дыхании [51]. Экспрессия ACE2 защищает от повреждения легкие, однако она снижается вследствие его связывания со спайковым белком SARSCoV, что увеличивает риск инфицирования. Усиление экспрессии ACE2 не исключает вероятности увеличения связывания с SARS-CoV. К одной мишени может прикрепиться до трех вирусов [52].

Неструктурные белки SARS-CoV способны видоизменять структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, вызывает диссоциацию железа, образование порфирина, повышение ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, оксидативному стрессу, гипоксемии, гипоксии, развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной кислородной недостаточности [53].

SARS-CoV-2 тропен к бокаловидным клеткам, содержащимся в слизистой оболочке дыхательных путей, кишки, конъюнктиве глаз, протоках поджелудочной и околоушных слюнных желёз. Активная репликация вируса, значительно снижает защитные функции бокаловидных клеток (слизееобразование), что также способствует

проникновение вируса в организм человека [54]. В ответ на распространение коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции, характеризующийся синтезом значительного количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли) и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови [55].

Другие рецепторы хозяина и/или корецепторы, которые способствуют проникновению SARS-CoV-2 в организм человека. Тирозинкиназный рецептор UFO (AXL) специфически взаимодействует с N-концевым доменом S SARS-CoV-2. Используя как псевдотип вируса SARS-CoV-2, так и аутентичный SARS-CoV-2, выяснилось, что избыточная экспрессия AXL в клетках HEK293T способствует проникновению SARS-CoV-2 так же эффективно, как и избыточная экспрессия ACE2, в то время как нокаут AXL значительно снижает инфекцию SARS-CoV-2 в клетках и первичных эпителиальных клетках человека [56]. Растворимый человеческий рекомбинантный AXL блокирует инфекцию SARS-CoV-2 в клетках, экспрессирующих высокие уровни AXL [57]. Уровень экспрессии AXL хорошо коррелирует с уровнем S SARS-CoV-2 в клетках жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с COVID-19. В совокупности результаты показывают, что AXL является новым рецептором-кандидатом для SARS-CoV-2, который может играть важную роль в распространении вирусной инфекции и указывает на то, что он является потенциальной мишенью для будущих стратегий клинического вмешательства [58].

С появлением новых штаммов коронавируса тяжесть течения инфекции постоянно меняется. Имеются подтверждения что наличие хронических заболеваний ведет к худшему развитию ситуации [59].

По данным статистики, больше всего смертей от коронавируса отмечается среди пожилых людей и пациентов с хроническими патологиями.

При патологиях в бронхах уже есть хроническое воспаление. На фоне заражения коронавирусной инфекцией воспалительный процесс усиливается и распространяется по дыхательной системе.

У пациентов с ХОБЛ и курильщиков в дыхательных путях повышены уровни АПФ2, являющегося рецептором проникновения вируса [60]. В метаанализе 11 исследований показано, что у этой категории риск тяжелого течения COVID-19 составляет 4,38. В другом метаанализе [61], включавшем 7 исследований и в общей сложности 1592 пациента с COVID-19, также подчеркивается, что ХОБЛ связана с тяжелым течением COVID-19 [61-62].

При этом коронавирус может вызывать учащение приступов бронхообструкции, развитие астматического статуса, что само по себе является состоянием, угрожающим жизни. При хронической обструктивной болезни легких коронавирус повреждает легочную ткань, что может привести к быстрому развитию дыхательной недостаточности и, как следствие, гипоксии. Риск смерти при таких патологиях существенно выше [63].

Сахарный диабет является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая COVID-19. Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что в зависимости от глобального региона, 20-50% пациентов с COVID-19 имели СД 2 типа [64]. В настоящее время нет доказательств у пациентов с СД 1 типа о повышенном риске развития COVID-19. Для пациентов с СД характерно более быстрое развитие ОРДС. Обосновано ранее упреждающее назначение моноклональных антител для терапии “цитокинового шторма” [64-66].

Гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркты, инсульты, аритмии, пороки сердца и атеросклероз очень опасны сами по себе. При воспалении легких организм и так страдает из-за дефицита кислорода,

проблемы с сердцем повышают эти риски многократно. К тому же при COVID-19 нередко возникают проблемы с кровью: она сгущается, может произойти закупорка сосудов тромбами в головном мозге (и, как следствие, инсульт) или в сердце (инфаркт) [58-67]. Смертность от острого ИМ составляет 40% общей смертности пациентов с COVID-19. АГ является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза [68]. К механизмам возникновения аритмий при COVID-19 относят: нарушение метаболизма и гипоксию; гипокалиемию; развитие вирусного миокардита со злокачественными тахиаритмиями. Некоторые препараты, применяемые в лечении COVID-19, могут приводить к удлинению интервала QT и повышать риск возникновения желудочковых тахикардий типа “пируэт” [68-71].

Пациенты с онкологией серьезно ослаблены, у них подавлен иммунитет – из-за болезни или агрессивных методов лечения (облучение, химиотерапия). На фоне сниженного иммунитета для них опасны любые инфекции, даже ОРВИ. Тем более коронавирус – он способен спровоцировать быстрое и агрессивное воспаление в легких, поражение головного мозга, развитие бактериальных инфекций. Эти осложнения могут привести к летальному исходу [72].

При аутоиммунных патологиях иммунитет человека атакует собственные клетки различных органов и тканей, что может требовать определенных методов лечения – применения иммуносупрессантов — препаратов, подавляющих активность собственной иммунной системы. В случае развития коронавирусной инфекции у таких пациентов ответную реакцию предсказать очень сложно: их организму сложнее бороться с COVID-19, поэтому болезнь они, как правило, переносят в тяжелой форме [71-73].

1.4 Особенности клинического течения ХДЗП после COVID-19, их частота, осложнения и летальность.

Особенности клинического течения отражают глубокое взаимодействие между вирусной инфекцией SARS-CoV-2 и патологическими процессами в печени. COVID-19 оказывает как прямое воздействие на гепатоциты и холангиоциты через рецепторы ACE2, так и опосредованное влияние через системное воспаление, цитокиновый шторм и гиперкоагуляцию. У пациентов с ХДЗП, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатиты и цирроз, течение COVID-19 часто становится более тяжелым, а постковидный период сопровождается прогрессированием фиброза и ухудшением функции печени. Частота обострения или декомпенсации ХДЗП после COVID-19 достигает 40–50%, особенно среди пациентов с циррозом или метаболическими нарушениями (сахарный диабет, ожирение).

У пациентов с НАЖБП COVID-19 усугубляет липотоксичность, воспаление и окислительный стресс, что приводит к ускоренному переходу стеатоза в стеатогепатит и фиброз. Алкогольная болезнь печени после COVID-19 часто сопровождается усилением воспалительных процессов, повышением уровня трансаминаз и увеличением риска алкогольного гепатита. У больных с хроническими вирусными гепатитами В и С (HBV и HCV) наблюдается реактивация вирусной инфекции в 15–20% случаев, особенно при иммуносупрессивной терапии. У пациентов с циррозом после COVID-19 увеличивается риск декомпенсации, включая развитие асцита, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода (до 15–20%), печёночной энцефалопатии и остро-хронического печёночного повреждения. Частота тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом, перенесших COVID-19, достигает 5–10%, что связано с гиперкоагуляцией на фоне системного воспаления и повреждения эндотелия.

Осложнения у пациентов с ХДЗП после COVID-19 включают развитие сепсиса, полиорганной недостаточности, гиперактивацию фиброзных процессов и повышение риска гепатоцеллюлярной карциномы. Частота формирования тяжелых осложнений напрямую зависит от степени повреждения печени до инфекции: у пациентов с декомпенсированным циррозом летальность достигает 30–40%, в то время как у пациентов с компенсированным циррозом этот показатель снижается до 10–15%. Согласно данным исследований, пациенты с ХДЗП имеют в 1,5–2 раза больший риск развития тяжелого течения COVID-19 по сравнению с общей популяцией.

Патофизиологически COVID-19 приводит к ухудшению функции печени через активацию иммунных и воспалительных путей, включая гиперпродукцию цитокинов (IL-6, TNF- α), дисбаланс в системе свертывания крови, гипоксическое повреждение и прямое токсическое воздействие вируса на клетки печени. Эти процессы сопровождаются снижением синтетической функции печени, нарушением детоксикации и усилением фиброобразования. Прогноз пациентов с ХДЗП после COVID-19 определяется степенью повреждения печени, возрастом, наличием сопутствующих заболеваний (например, сердечно-сосудистых или метаболических), а также эффективностью лечения в острый период инфекции. Эти данные подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов, включающего регулярный мониторинг функции печени, применение гепатопротекторов, коррекцию метаболических нарушений и профилактику тромбозов для улучшения прогноза и предотвращения осложнений.

Имеются изрядно вариантов пагубного действия коронавирусной инфекции на печень. Не секрет SARS-CoV-2 эксплуатирует ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2) в ипостаси рецептора для проникновения в внутриклеточную среду. Выявлено, что АПФ-2 в

большей степени экспрессируется на холангиоцитах, что делает печень возможным объектом для вируса [74]. Биопсия печени у больных с атипичной пневмонией с SARS-CoV 2002 г. указала на многочисленное повышение митотических клеток с эозинофильными телами и баллоноподобными гепатоцитами, что дало предположить мысль о том, что SARS-CoV может вызвать апоптоз гепатоцитов и провоцирует повреждение печени. Многие исследования представили, что SARS-CoV посредством специфического белок 7a может вызвать апоптоз в субклеточных уровнях различных органов (включая легкие, почки и печень) каспазо-зависимым путем, доказывая возможность того, что SARSCoV напрямую может действовать на печеночную ткань [75]. В первую очередь на раннем этапе инфекции SARS-CoV у больных были найдены аномальные сывороточные пороги цитокинов и хемокинов: уровни IL-1, IL-6 и IL-10 в сыворотке у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени были выше, чем у пациентов с нормальной или немного пониженной функцией печени, рассчитывая допустимую корреляцию между повреждением печени и воспалительными реакциями, вызванными короновирусной инфекцией. Вдобавок, больные с SARS с HBV/HCV инфекцией были более устойчивы к изменению повреждения печени и тяжелого гепатита обычно связаны с повышением репликации вируса гепатита во время инфекции SARS-CoV [76]. Несмотря на то, что равноправных сведений по SARS-CoV-2 не достигнуто, хронический вирусный гепатит, вероятно, не повышает вероятность тяжелого прогноза COVID-19 [76-78]. Связанное с COVID-19 гепатоцеллюлярное повреждение в основном характеризуется умеренным стеатозом, лобулярным и портальным воспалением, очагами апоптоза/некроза и повышением АЛТ и АСТ в плазме (верхняя левая панель). Предварительные наблюдения предполагают, что повреждение может быть вызвано гепатоцеллюлярной инфекцией с прямыми цитопатическими эффектами SARS-CoV-2, которые могут вызывать

митохондриальную дисфункцию и стресс эндоплазматического ретикулума, способствующие стеатозу. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 может также активировать mTOR (Mammalian target of rapamycin), который в конечном итоге ингибирует аутофагию (как механизм деградации вируса) и способствует выходу вируса из иммунной системы [79]. Кроме того, цитокиновый шторм, гипоксические состояния из-за ОРДС и медикаментозное поражение печени (ЛПП) могут способствовать этому. Также наблюдалось связанное с COVID-19 холангиоцеллюлярное повреждение, которое в основном характеризуется пролиферацией желчных протоков, иногда образованием желчных пробок и повышением γ GT и ALP в плазме [62-65]. Системные вирусные инфекции отчасти объединены с преходящими увеличениями трансаминаз, которые могут отображать всеобщую иммунную активацию или воспаление, вызванные циркулирующими цитокинами без нарушения функции печени, так называемый феномен «bystander hepatitis» - гепатит, не участвующий в процессе.

Повреждение печени при Covid -19 происходит в полной мере за счет гипоксии (кислородного истощения), развивающейся на фоне легочной недостаточности. Гипоксемия, возникающая при отягощенной пневмонии, становится причиной ишемического повреждения печени у пациентов с коронавирусной инфекцией. Понижение содержания кислорода в организме при гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток печени [16-28].

Печень играет важную роль в регуляции иммунного гомеостаза. У пациентов с ХЗЛ, особенно с циррозом печени, может быть нарушена регуляция врожденного и приобретенного иммунитета, и поэтому они могут подвергаться более высокому риску заражения SARS-CoV-2, осложнений, связанных с COVID-19, и смерти [50- 58]. Однако текущие данные не показывают увеличения числа пациентов с ХЗЛ, распространенность которых составляет 3%, что свидетельствует об

отсутствии повышенной восприимчивости к инфекции в этой популяции [80-83]. Тем не менее, пациенты с ХЗЛ могут подвергаться более высокому риску развития более тяжелого течения COVID-19 и более высокой смертности по сравнению с пациентами без ХЗЛ. Действительно, в крупном исследовании, включавшем 2780 пациентов с COVID-19, в котором сравнивались результаты среди пациентов с ХЗЛ и без, сообщалось, что у пациентов с ХЗЛ риск смертности был примерно в 3 раза выше, чем у пациентов без ХЗЛ, и этот риск был значительно выше у пациентов с ХЗЛ, больных циррозом печени (~5 раз).

Также осложнение на печень после коронавируса вызывают лекарственные препараты: антибиотики, противовирусные, жаропонижающие, гормональные, противовоспалительные и препараты других групп, применяемые при лечении COVID-19. Многие из медикаментозных препаратов, которые рекомендованы при лечении коронавируса обладают токсическим действием на печень, тем самым вызывая ее повреждение [54-59].

Данный факт может иметь место у пациентов с COVID-19, когда печеночная недостаточность не была отмечена, даже при самых тяжелых и смертельных случаях заболевания. Таким образом, остаются вопросы, ответы на которые, вероятно, будут получены в дальнейшем. Тем не менее, пациенты с хроническими прогрессирующими заболеваниями печени любой этиологии на стадии цирроза, вследствие снижения иммунитета, пациенты после трансплантации печени и, возможно, с аутоиммунными заболеваниями, находятся в группе риска и нуждаются в ряде случаев в дополнительных мероприятиях. Поражение печени во время пандемии — это широкий спектр потенциальных патомеханизмов, в том числе прямая цитотоксичность в результате активной репликации вируса SARS-CoV-2 в печени, [80-82], иммуноопосредованное повреждение печени из-за тяжелой воспалительной реакции/синдром системной воспалительной реакции (SIRS) при COVID-19, 42 гипоксические изменения, вызванные

дыхательной недостаточностью, сосудистые изменения из-за коагулопатии, эндотелита или застоя в сердце из-за недостаточности правых отделов сердца, лекарственное поражение печени и обострение основного заболевания печени [66-68]. В свете центральной роли печени в производстве альбумина, реагентов острой фазы и факторов свертывания, дисфункция печени может влиять на мультисистемные проявления COVID-19, такие как ОРДС, коагулопатия и полиорганная недостаточность [52-54]. Возможный механизм развития печеночной коагулопатии при коронавирусной инфекции может складываться из:

- снижение синтеза факторов коагуляции (патологический фибриноген), нарушенный синтез витамин К
- тромбоцитопения (гиперспленизм с секвестрацией тромбоцитов, снижение продукции тромбопоэтина)
- сниженная деградация активированных факторов коагуляции (ДВС-синдром) и повышенная активация фибринолитической системы - гиперфибринолиз [80].

В гепатоцитах, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдалось заметное набухание митохондрий, дилатация эндоплазматического ретикулума и уменьшение гранул гликогена. Гистологически наблюдался массивный печеночный апоптоз и некоторые двуядерные гепатоциты. В совокупности как ультраструктурные, так и гистологические данные указывали на типичное поражение вирусной инфекцией [25-28].

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), особенно стеатогепатитом (НАСГ) страдающие от сопутствующих метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертония и ожирение – имеют повышенный риск более тяжелого течения COVID-19 [15-21].

Установлен факт ухудшения прогноза течения COVID-19 у пациентов с повышенной активностью АЛТ, сниженным количеством тромбоцитов и сниженным уровнем альбумина на момент госпитализации, что соответствовало прогрессирующему течению цирроза печени

(классификация Чайлда-Пью). Обобщение результатов лечения, полученных из больницы Оксфордского университета NHS Foundation Trust и Университета Северной Каролины, позволило определить увеличение летальности у пациентов с циррозом печени до 40% [21-23]. Наличие декомпенсированного цирроза печени закономерно повышало нежелательный исход заболевания до 43-63%. Любые системные вирусные инфекции могут протекать с преходящими повышениями активности трансаминаз, которые отражают развитие системной воспалительной реакции, вызванной циркулирующими цитокинами (так называемый “реактивный гепатит”), что, безусловно, будет ухудшать течение хронических заболеваний печени [5-8].

Опубликованные исследования по COVID-19 показали, что 37,2–76,3% пациентов имеют нарушения функции печени [12-16]. Точно так же распространенность повреждения печени сообщается примерно у 21,5–45,71% пациентов [23-32]. В целом у 7,14–64,15% пациентов с COVID-19 были повышены уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и билирубина, тогда как альбумин был снижен до 27,9–33,0 г/л. у невыживших пациентов. Кроме того, у пациентов с COVID-19 с хроническим заболеванием печени (ХЗП) может развиваться декомпенсация печени как системная воспалительная реакция, вызванная COVID-19 [43–46].

Распространенность ХЗЛ составила 4% (95% ДИ от 1,5 до 6,4, $I^2 = 89\%$) среди пациентов с COVID-19, при этом наиболее распространенными были цирроз печени и гепатит В. Аналогично, частота повреждения печени составила 27% (95% ДИ от 18,2 до 35,8, $I^2 = 97\%$; 1) [[68-71]. Следует отметить, что пожилые пациенты с COVID-19 имели более высокий риск поражения печени (стандартизированная разность средних (SMD): 0,81, 95% ДИ от 0,32 до 1,29, $I^2 = 85\%$, $p = 0,001$).

Из исследования Эндрю М. и других включало 103 пациента с циррозом печени и 49 пациентов с нецирротической ХЗЛ, с которого исходило что для пациентов с циррозом включали госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ) в 23,3%, инвазивную вентиляцию легких в 17,5%, неинвазивную вентиляцию легких в 18,6%, заместительную почечную терапию в 4,9% и смерть в 39,8% [74-75].

Причина смерти у пациентов с циррозом была указана как заболевание легких от COVID-19 у 78,7%, сердечно-сосудистое заболевание у 4,3% и заболевание печени у 12,2%. Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 среди населения в целом, включая пожилой возраст, ожирение, почечную недостаточность, болезни сердца и сахарный диабет, были чрезмерно представлены среди умерших, хотя мужского пола и небелой этнической принадлежности не было [79]. Смертность сильно коррелировала с исходным уровнем класса Чайлд-Пью и моделью терминальной стадии заболевания печени (MELD). Смерть наступила у 12,2% пациентов с ХЗЛ без цирроза, 23,9% с циррозом класса А по Чайлд-Пью, 43,3% с циррозом класса В по Чайлд-Пью и 63,0% с циррозом класса С по Чайлд-Пью.

Печеночная декомпенсация произошла у 36,9% и была связана с исходным уровнем класса Чайлд-Пью. Случаи декомпенсации включали нарастание асцита (27,2%), спонтанный бактериальный перитонит (2,9%), печеночную энцефалопатию (16,5%) и кровотечение из варикозно расширенных вен (1%). Декомпенсация печени вовремя COVID-19 была тесно связана с последующим риском смерти: 63,2% пациентов с новой декомпенсацией умерли по сравнению с 26,2% лиц без новой декомпенсации. Примечательно, что у 24,3% пациентов с новой декомпенсацией печени не было респираторных симптомов COVID-19 на момент постановки диагноза [80].

При аутопсии пациентов с COVID-19 печень темно-красная, увеличена; желчный пузырь больших размеров. При микроскопическом

исследовании выявляются микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах [81]. Между тем описанные гистологические изменения в большей степени могут быть обусловлены лекарственным повреждением печени, а не SARS-CoV-2 [76-78].

В период с 25 марта по 8 июля 2020 года, данные о 745 пациентах с ХЗЛ и SARS-CoV-2 (включая 386 с циррозом и 359 без цирроза) были собраны двумя международными регистрами и сопоставлены с данными о пациентах без ХЗЛ с SARS-CoV-2 из больничной сети Великобритании. [82].

Смертность составила 32 % у пациентов с циррозом печени по сравнению с 8 % у пациентов без цирроза ($p < 0,001$). Смертность у больных циррозом печени увеличивалась по классу Чайлд-Пью (А [19%], В [35%], С [51%]), и основной причиной смерти была дыхательная недостаточность (71%). После поправки на исходные характеристики факторами, связанными со смертью в общей когорте ХЗЛ, были возраст (отношение шансов [ОШ] 1,02; 1,01–1,04), класс А по Чайлд-Пью (ОШ 1,90; 7,65) или С (ОШ 9,32; 4,80–18,08) цирроз и алкогольное заболевание печени (ОШ 1,79; 1,03–3,13). По сравнению с пациентами без ХЗЛ ($n = 620$) анализ с сопоставлением показателей предрасположенности выявил значительное увеличение смертности у пациентов с классом В по Чайлд-Пью (+20,0% [8,8–31,3%]) и С (+38,1% [27,1%]). –49,2%]) цирроз печени. Острая печеночная декомпенсация развилась у 46% больных циррозом печени, из них у 21% респираторных симптомов не было [83].

1.5. Генетические и иммунологические факторы, влияющие на течение ХДЗП после COVID-19

Генетические факторы играют значительную роль в прогрессировании хронических заболеваний печени (ХДЗП), особенно после перенесённой инфекции COVID-19. Одним из ключевых генов,

связанных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), является PNPLA3 (пататиновая липазоподобная фосфолипаза). Полиморфизм этого гена (вариант rs738409 C>G) ассоциируется с более высокой вероятностью развития стеатоза, стеатогепатита и прогрессирования фиброза. Исследования показывают, что у носителей варианта G риск ухудшения функции печени после COVID-19 увеличивается в 1,5–2 раза. Кроме того, полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом жиров, воспалением и иммунным ответом (например, TM6SF2, MBOAT7), также влияют на тяжесть течения ХДЗП.

У пациентов с генетически обусловленным нарушением метаболизма железа (например, мутации в гене HFE, вызывающей гемохроматоз) COVID-19 может активировать накопление железа в печени, усугубляя воспаление и усиливая риск фиброза. Генетические мутации, связанные с антиоксидантной защитой (например, мутации в гене SOD2), могут повышать уязвимость печени к окислительному стрессу, вызванному гипоксией и воспалением при COVID-19.

Иммунологические факторы также имеют ключевое значение в патогенезе ХДЗП после COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает гиперактивацию иммунной системы, приводя к цитокиновому шторму, который оказывает значительное влияние на состояние печени. Высокий уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β и TNF- α , усиливает воспалительные реакции в печени, активируя звёздчатые клетки печени, что способствует прогрессированию фиброза. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, включая аутоиммунный гепатит, COVID-19 может усиливать дисфункцию Т-регуляторных клеток, что приводит к усилению аутоиммунного воспаления.

Системное воспаление, вызванное COVID-19, может активировать иммунные пути, связанные с врождённым иммунитетом, включая Toll-подобные рецепторы (TLR). Активация TLR в печени приводит к усиленной продукции реактивных форм кислорода (РФК), что усугубляет

повреждение тканей. Врожденные дефекты иммунного ответа, такие как мутации в генах TLR4 или NOD2, увеличивают риск микробной транслокации и обострения ХДЗП после COVID-19.

Кроме того, у пациентов с вирусными гепатитами В или С COVID-19 может провоцировать реактивацию инфекции за счёт подавления активности цитотоксических Т-клеток и дисфункции интерферонового ответа. Это приводит к увеличению вирусной нагрузки и ухудшению клинического состояния пациентов.

Взаимодействие генетических и иммунологических факторов после COVID-19 создаёт высокую вероятность обострения ХДЗП, ускорения прогрессирования фиброза и развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению должны учитывать как индивидуальные генетические особенности пациента, так и иммунологический профиль, чтобы минимизировать риски и обеспечить эффективное управление хроническими заболеваниями печени.

Помимо известных генетических и иммунологических факторов, все больше внимания уделяется взаимодействию между эпигенетическими модификациями и течением хронических заболеваний печени (ХДЗП) после COVID-19. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция микроРНК (miRNA), играют ключевую роль в регулировании генов, связанных с воспалением, фиброзом и регенерацией печени. Например, изменения метилирования в промоторных областях генов, регулирующих экспрессию цитокинов (IL-6, TNF- α), могут усиливать воспалительный ответ, создавая благоприятные условия для обострения фиброза.

МикроРНК, такие как miRNA-122 и miRNA-34a, участвуют в регуляции липидного обмена, воспаления и апоптоза гепатоцитов. У пациентов с ХДЗП, перенесших COVID-19, наблюдаются изменения уровня этих молекул, что связано с ускорением развития стеатоза, активацией звёздчатых клеток печени и усилением коллагенообразования.

Исследования показывают, что восстановление нормального уровня микроРНК может стать перспективной мишенью для терапевтического вмешательства.

На молекулярном уровне COVID-19 активирует пути, такие как JAK/STAT, MAPK и NF-κB, которые участвуют в воспалении и фиброзе. Эти сигнальные каскады могут быть гиперактивированы у пациентов с генетической предрасположенностью к воспалительным реакциям. Например, мутации в гене SOCS3, который является ингибитором пути JAK/STAT, могут способствовать непрерывной активации воспаления, усугубляя повреждение печени.

Особое внимание следует уделить роли митохондриальной дисфункции в патогенезе ХДЗП после COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 нарушает энергетический метаболизм печени через прямое воздействие на митохондрии, вызывая их фрагментацию, снижение синтеза АТФ и повышение уровня реактивных форм кислорода (РФК). Эти изменения усугубляют апоптоз гепатоцитов и активируют звёздчатые клетки, способствуя фиброзу. У пациентов с мутациями в митохондриальных генах или сниженной функцией митохондриального биогенеза COVID-19 может значительно ускорять прогрессирование заболеваний печени.

Имеются данные, что микробиота кишечника играет важную роль в модификации иммунного ответа и воспалительных процессов в печени после COVID-19. Дисбиоз, вызванный инфекцией и её лечением, усиливает проникновение микробных метаболитов, таких как липополисахариды (ЛПС), в систему воротной вены. Эти метаболиты активируют клетки Купфера через TLR4, способствуя выбросу провоспалительных цитокинов и повреждению гепатоцитов. Генетические варианты, влияющие на состав микробиоты и проницаемость кишечного барьера (например, мутации в гене ZO-1), могут повышать чувствительность печени к этим воздействиям.

Также актуально рассмотреть влияние иммунного старения (иммунологического сенесценса) на течение ХДЗП у пожилых пациентов, перенесших COVID-19. С возрастом иммунная система теряет способность к эффективной регуляции воспаления, что приводит к хронической активации низкоуровневого воспалительного процесса (inflammaging). У пожилых пациентов с предшествующими заболеваниями печени эта хроническая активация, дополненная воздействием COVID-19, ускоряет прогрессирование фиброза и развитие осложнений.

Перспективные исследования также рассматривают вклад аутофагии в защиту печени. COVID-19 подавляет аутофагию, что нарушает очистку повреждённых органелл и белков в гепатоцитах. Это способствует накоплению клеточного стресса и усиливает воспаление. Генетические полиморфизмы в генах, связанных с аутофагией (например, ATG5 и LC3), могут усиливать этот эффект, создавая условия для быстрого прогрессирования ХДЗП.

Эти глубокие молекулярные и системные аспекты патогенеза ХДЗП после COVID-19 подчёркивают необходимость разработки персонализированных стратегий лечения, основанных на генетическом и иммунологическом профилях пациентов. Они также открывают новые перспективы для использования целевых терапий, направленных на регуляцию эпигенетических изменений, микробиоты, митохондриальной функции и аутофагии.

Кроме упомянутых молекулярных и системных факторов, важным направлением изучения остаётся взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с клеточными сигнальными путями, которые управляют воспалением, регенерацией и иммунной толерантностью печени. Например, активация сигнального пути Wnt/ β -катенина, важного для регенерации печени, может быть нарушена при COVID-19, особенно у пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями. Этот дисбаланс снижает

способность печени к восстановлению и создаёт условия для прогрессирования фиброза.

Ещё одним важным аспектом является роль окислительно-восстановительных процессов. COVID-19 вызывает дисрегуляцию антиоксидантных систем, таких как глутатион и супероксиддисмутаза, что приводит к усилению оксидативного стресса. Генетические вариации в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты (например, GSS, SOD1), могут определять индивидуальную чувствительность печени к окислительным повреждениям. Пациенты с нарушенной антиоксидантной защитой чаще сталкиваются с ускоренным развитием стеатоза, воспаления и фиброза.

В последние годы всё больше внимания уделяется роли экзосом в патогенезе заболеваний печени. SARS-CoV-2 изменяет состав и функцию экзосом, выделяемых клетками печени и иммунной системы. Эти внеклеточные везикулы переносят провоспалительные молекулы, такие как IL-6 и TNF- α , усиливая межклеточные воспалительные сигналы. У пациентов с ХДЗП этот механизм может способствовать распространению воспаления и повреждению гепатоцитов. Изучение экзосом как возможной терапевтической мишени является перспективным направлением для предотвращения прогрессирования заболеваний печени.

Дополнительно следует рассмотреть влияние метаболических адаптаций, вызванных COVID-19, на течение ХДЗП. Вирус изменяет энергетический метаболизм клеток, переключая их с аэробного на анаэробный гликолиз. Этот метаболический сдвиг способствует накоплению лактата и продукции реактивных форм кислорода, что усиливает воспаление и фиброз. У пациентов с предшествующими нарушениями метаболизма липидов или углеводов, такими как НАЖБП или сахарный диабет, эти изменения могут усугублять течение болезни. Генетические факторы, регулирующие метаболизм (например, варианты гена PPAR γ), также играют значимую роль в адаптивных реакциях печени.

Особое внимание следует уделить влиянию нейрогуморальных механизмов. COVID-19 активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что приводит к хронической гиперкортизолемии. У пациентов с ХДЗП это может усиливать катаболические процессы, снижать регенераторные способности печени и усугублять воспаление. Более того, хронический стресс, вызванный пандемией, способствует увеличению уровня кортизола, что дополнительно усиливает дисфункцию иммунной системы и печени.

Рассматривая перспективы лечения, особую значимость приобретает терапия, направленная на восстановление иммунной толерантности печени. Использование регуляторных Т-клеток (Tregs) или препаратов, стимулирующих их активность, может помочь в снижении аутоиммунного воспаления и сохранении гомеостаза. Также рассматривается возможность применения препаратов, модулирующих взаимодействие между микробиотой и иммунной системой, таких как пребиотики, пробиотики и постбиотики. Эти вещества способны восстанавливать баланс микробиоты и уменьшать проникновение воспалительных метаболитов в воротную вену.

И наконец, изучение роли редких генетических синдромов, таких как болезнь Вильсона или синдром Альфа-1-антитрипсина, в контексте COVID-19 и ХДЗП может пролить свет на новые мишени для лечения. Эти состояния обостряются при вирусной инфекции, требуя индивидуального подхода к диагностике и терапии. Комбинированный анализ генетических данных, эпигенетических изменений и клинических особенностей пациентов создаёт основу для персонализированной медицины, которая становится ключевым инструментом в управлении ХДЗП после COVID-19.

Помимо известных механизмов, существует всё больше доказательств того, что дисфункция эндотелиальной системы играет центральную роль в обострении хронических заболеваний печени (ХДЗП) после COVID-19. SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелиальных

клеток через прямое воздействие вируса и активацию воспалительных медиаторов. Нарушение эндотелиального барьера в печёночных синусоидах способствует развитию микротромбозов и гипоксии, что усугубляет ишемическое повреждение гепатоцитов. Пациенты с генетическими вариациями в генах, регулирующих эндотелиальную функцию, например, NOS3 или VEGF, могут быть особенно восприимчивы к этим изменениям, что создаёт дополнительные риски прогрессирования фиброза.

Роль сосудистой дисфункции усиливается наличием сопутствующих метаболических заболеваний, таких как дислипидемия и гипертония, которые сами по себе способствуют повреждению эндотелия. В этих условиях COVID-19 становится катализатором для ухудшения микроциркуляции, особенно у пациентов с предшествующим портальным гипертензивным синдромом. Это поднимает вопрос о целесообразности использования антикоагулянтов в постковидной терапии пациентов с ХДЗП, чтобы минимизировать риск тромбообразования без усиления риска кровотечений.

Интересным направлением является влияние хронического системного воспаления на экстраклеточный матрикс печени. У пациентов с COVID-19 наблюдается значительная активация матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют ключевую роль в ремоделировании тканевого матрикса. Эти ферменты, регулируя баланс между синтезом и деградацией коллагена, оказывают влияние на прогрессирование фиброза. Генетические полиморфизмы в генах MMP2 и MMP9 могут усиливать активность этих ферментов, что приводит к более быстрому формированию патологического коллагенового каркаса в печени. Это открывает возможности для разработки таргетных препаратов, подавляющих избыток активности ММП.

Дополнительно следует учитывать изменения в липидном метаболизме, вызванные SARS-CoV-2, и их роль в развитии стеатоза и

стеатогепатита. Вирус изменяет работу ключевых ферментов липогенеза, таких как SREBP-1c, что способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах. У пациентов с изначально нарушенным липидным обменом, например, из-за генетических вариантов гена FADS1, наблюдается более выраженная склонность к прогрессированию стеатогепатита после COVID-19. Это подчёркивает важность метаболической терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности и восстановление липидного баланса.

Психонейроиммунология становится ещё одним важным направлением изучения. Хронический стресс, вызванный пандемией и её последствиями, оказывает влияние на функцию печени через сложное взаимодействие между нервной и иммунной системами. Активизация симпатической нервной системы и выброс стрессовых гормонов, таких как адреналин и кортизол, способствует активации звёздчатых клеток печени и усилению воспаления. Более того, стресс способствует изменению состава микробиоты кишечника, что в свою очередь увеличивает проницаемость кишечного барьера и усиливает проникновение липополисахаридов (ЛПС) в кровь. Этот процесс усугубляет воспаление в печени и может ускорять фиброз.

Дополнительно к этому следует учитывать влияние эпигенетического наследия, которое может передаваться через несколько поколений и усиливать предрасположенность к обострениям ХДЗП. Например, хронический стресс, воздействие токсинов или дефицит питательных веществ могут вызывать устойчивые изменения в экспрессии генов через модификацию гистонов или метилирование ДНК. Эти эпигенетические изменения могут усиливаться под воздействием COVID-19, увеличивая риск прогрессирования заболеваний печени у потомков.

Инновационные подходы к лечению, такие как использование циркулирующих биомаркеров для прогнозирования исходов, могут также сыграть значительную роль. Например, изучение экспрессии микроРНК, связанных с фиброзом (например, miRNA-21 или miRNA-29), может

позволить прогнозировать прогрессирование заболевания на ранних стадиях. Персонализированная терапия на основе этих данных становится неотъемлемой частью будущих стратегий управления ХДЗП.

В целом, углублённое понимание взаимодействия генетических, иммунологических, эпигенетических и метаболических факторов после COVID-19 открывает новые горизонты в диагностике, лечении и профилактике обострений ХДЗП. Это направление требует дальнейших исследований и разработки таргетных подходов, способных минимизировать долгосрочные последствия COVID-19 для пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Продолжая исследование, стоит углубиться в изучение влияния межклеточной коммуникации через экзосомы и внеклеточные везикулы, которые играют ключевую роль в модуляции воспаления и фиброза печени после COVID-19. Экзосомы, выделяемые инфицированными вирусом SARS-CoV-2 клетками, содержат вирусные РНК, провоспалительные цитокины и белки, которые могут стимулировать иммунные клетки и активировать звёздчатые клетки печени. Это создаёт каскад воспалительных процессов, усиливающих фиброз. Исследования показывают, что специфические изменения состава экзосом, включая присутствие miRNA-155 и других проинфламаторных молекул, ассоциируются с прогрессированием фиброза. Целенаправленное воздействие на экзосомы или их состав может стать инновационным подходом к лечению ХДЗП.

Ещё одним интересным аспектом является влияние нарушений оси "печень-микробиота" на иммунный ответ и воспаление после COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает значительные изменения в составе кишечной микробиоты, включая снижение количества полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, и увеличение условно-патогенных бактерий, продуцирующих липополисахариды (ЛПС). Эти ЛПС усиливают воспаление через активацию TLR4-рецепторов в печени,

что способствует развитию фиброза. Генетические предрасположенности к дисбиозу, такие как вариации в генах FUT2 или NOD2, могут усиливать это влияние, повышая риск обострения ХДЗП. Введение терапевтических пробиотиков, пребиотиков и постбиотиков способно частично восстанавливать ось "печень-микробиота" и снижать воспаление.

Также важным направлением является изучение роли митохондриальных ДНК (мтДНК) в качестве иммуномодуляторов. У пациентов с COVID-19 наблюдается повышенное выделение мтДНК в системный кровоток вследствие повреждения митохондрий. Эти молекулы воспринимаются как "опасные сигналы" и активируют врождённый иммунитет, усиливая воспаление через пути, такие как cGAS-STING. У пациентов с ХДЗП, уже имеющих повышенный уровень митохондриального стресса, выброс мтДНК может усугубить воспаление и ускорить прогрессирование заболеваний. Терапевтические подходы, направленные на восстановление митохондриальной функции, такие как использование митохондриальных антиоксидантов (например, митокинонов), представляют перспективное направление.

Иммунная система также претерпевает длительные изменения после COVID-19, что может влиять на течение ХДЗП. Например, SARS-CoV-2 вызывает истощение и дисфункцию Т-клеток, включая CD8⁺ и CD4⁺ лимфоциты, которые играют ключевую роль в противовирусном иммунитете и регуляции воспаления. У пациентов с ХДЗП это истощение усугубляет течение болезни, увеличивая риск инфекционных осложнений и вирусных реактиваций, таких как реактивация гепатита В. Подходы к восстановлению Т-клеточного иммунитета, такие как использование иммуномодуляторов или терапии на основе клеточных технологий, могут быть полезны в таких случаях.

Важным направлением для изучения является влияние долгосрочной гипоксии, вызванной COVID-19, на печёночные звёздчатые клетки (ПЗК). Хроническая гипоксия активирует ПЗК, которые трансформируются в

миофибробласты и производят большое количество коллагена, что ускоряет фиброз. Также гипоксия активирует пути HIF-1 α , которые усиливают ангиогенез и воспаление, что создаёт благоприятную среду для прогрессирования цирроза. Ингибиторы HIF-1 α или его регуляторов рассматриваются как потенциальные терапевтические цели.

Новые данные также предполагают, что SARS-CoV-2 может влиять на экспрессию генов, связанных с регуляцией клеточного цикла и апоптоза, в гепатоцитах. Это может приводить к накоплению сенесцентных клеток, которые, несмотря на остановку деления, активно секретируют провоспалительные цитокины, усиливая воспаление и повреждение тканей. Удаление сенесцентных клеток с использованием сенолитиков — новое направление, которое активно изучается в контексте заболеваний печени.

Дополнительно стоит рассмотреть влияние нарушения регуляции желчеобразования и желчеоттока после COVID-19. Нарушения в экспрессии белков, таких как BSEP и MRP2, отвечающих за транспорт желчных кислот, могут приводить к их накоплению в печени, вызывая воспаление и холестатический стресс. Эти изменения могут быть усилены генетической предрасположенностью, например, мутациями в генах ABCB11 или ABCG5/8. Использование препаратов, регулирующих транспорт желчных кислот, таких как урсодезоксихолевая кислота, может быть полезным в таких случаях.

Эти направления исследований подчёркивают сложность взаимодействий между генетическими, эпигенетическими, иммунологическими и метаболическими механизмами, влияющими на ХДЗП после COVID-19. Понимание этих процессов создаёт основу для разработки новых, более эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике прогрессирования заболеваний печени.

Заключение к I главе

За последние месяцы несколько исследований выявили потенциальную роль участия печени в инфекции и патологии COVID-19.

Повышенные ферменты печени, отражающие повреждение печени, часто встречаются у пациентов с COVID-19 как с хроническими заболеваниями печени, так и без них [80]. Интересно, что в то время, как ранние клинические исследования выявили значительное повышение исключительно АЛТ и АСТ в сыворотке при инфекции SARS-CoV-2, что отражает гепатоцеллюлярное повреждение, недавние исследования и метаанализы также выявили значительное повышение ЩФ и γ -ГТ и следовательно, холангиоцеллюлярное повреждение [72]. Однако до сих пор неясно, являются ли повышенные биохимические показатели печени в сыворотке причиной худшего исхода или следствием тяжелого течения заболевания.

У пациентов с COVID-19 без ранее существовавших заболеваний печени, которые испытали повреждение печени, повреждение в основном легкое. Однако, учитывая центральную роль печени в метаболизме эндо- и ксенобиотиков/лекарств, коагуляции, выработке альбумина и реагентов острой фазы, дисфункция печени может влиять на патофизиологию системного заболевания при COVID-19. Необходимы долгосрочные последующие исследования для изучения потенциальных долгосрочных последствий инфекции SARS-CoV-2, таких как фиброз.

Создание международных регистров, собирающих клинические отчеты о пациентах с заболеваниями печени, которые также дали положительный результат на COVID-19, таких как COVID-Нер и SECURE-Cirrosis, [54-58] вместе с молекулярными и трансляционными исследованиями, несомненно, поможет нам пролить свет на эти проблемы. интригующие вопросы и создать более эффективные гепатозащитные программы для будущих пандемий.

Инфекция SARS-CoV-2 в печени напрямую способствует печеночной недостаточности у пациентов с COVID-19. Следовательно, требуется наблюдение за клиренсом вируса в печени и долгосрочным исходом COVID-19.

ГЛАВА II. ПАТОГЕНЕЗ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ COVID-19 НА ПЕЧЕНЬ

2.1. Влияние SARS-CoV-2 на функции печени

1. Прямое действие вируса через рецепторы ACE2

Вирус SARS-CoV-2 связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), который экспрессируется в клетках печени, включая холангиоциты (60% экспрессии ACE2). Вирус проникает в клетки через рецептор-опосредованный эндоцитоз, что вызывает разрушение клеток и их функциональную недостаточность.

- **Механизм повреждения:**

- Прямое повреждение гепатоцитов.
- Нарушение желчеобразующей функции из-за поражения холангиоцитов.
- Запуск воспалительного процесса через активацию Toll-подобных рецепторов (TLR) в ответ на вирусные компоненты.

- **Развитие:**

- Апоптоз и некроз гепатоцитов.
- Нарушение желчного оттока, что способствует развитию холестаза.
- Прогрессирование воспаления, которое может переходить в хроническое.

2. Иммуноопосредованные повреждения печени

- Иммунная система реагирует на SARS-CoV-2 гиперактивацией врождённого и адаптивного иммунитета. Это приводит к образованию цитокинового шторма, повреждающего печень.

- **Механизм:**

- Высокий уровень IL-6, TNF- α , и IL-1 β запускает каскад воспалительных реакций.

○ Активация клеток Купфера и миграция Т-лимфоцитов в печень вызывает повреждение ткани через секрецию цитокинов и оксидативный стресс.

- **Развитие:**

- Воспалительные инфильтраты в портальных зонах печени.
- Развитие микротромбозов и ишемии.
- Повышенный риск хронического воспаления и фиброза.

3. Гипоксия и влияние цитокинового шторма

- **Патогенез:** Гипоксия, вызванная нарушением оксигенации крови при тяжёлой пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), вызывает гипоксически-ишемическое повреждение печени.

- **Механизм:**

- Уменьшение кровоснабжения печени из-за микротромбозов.
- Активация гепатоцеллюлярной апоптозной программы вследствие гипоксии.

- **Развитие:**

- Некроз гепатоцитов в центролобулярных зонах (зоны III ацинуса).
- Прогрессирование стеатоза и фиброза печени.

4. Роль гипоксически-ишемического повреждения печени в развитии хронических осложнений

- **Патогенез:** Хроническая гипоксия и оксидативный стресс вызывают постоянное повреждение митохондрий гепатоцитов, что нарушает энергетический обмен.

- **Механизм:**

- Увеличение продукции реактивных форм кислорода (РФК).
- Уменьшение синтеза АТФ, необходимого для регенерации клеток.

- **Развитие:**

- Ускоренное развитие стеатоза, стеатогепатита.
- Прогрессирование к циррозу и развитию печёночной недостаточности.

2.2. Иммунный ответ и цитокиновый шторм

1. Роль воспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α) в поражении печени

1. IL-6 и его роль в поражении печени

- **Патогенез:** IL-6 — это один из ключевых провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, Т-клетками, а также клетками Купфера (резидентные макрофаги печени). Он активируется в ответ на инфекционный агент, в данном случае SARS-CoV-2, что приводит к запуску системного воспалительного ответа.

- **Механизм действия:**

- IL-6 связывается с IL-6 рецептором (IL-6R), образуя комплекс, который взаимодействует с белком gp130, активируя JAK/STAT-сигнальный путь.

- Активация этого пути стимулирует экспрессию генов, ответственных за воспаление, антиапоптоз, пролиферацию и острофазовый ответ в печени.

- **Развитие поражения печени:**

- Повышенный уровень IL-6 индуцирует синтез острофазовых белков, таких как С-реактивный белок и фибриноген, что может способствовать гиперкоагуляции и микротромбозу в печени.

- Усиление воспалительного ответа в печени приводит к повреждению гепатоцитов, развитию стеатоза и стимулирует процессы фиброгенеза за счёт активации звёздчатых клеток печени.

- Хроническая активация IL-6 связана с усилением процессов фиброза и может ускорять переход в цирроз.

2. IL-1 β и его роль в повреждении печени

- **Патогенез:** IL-1 β — ключевой медиатор воспалительного каскада, активируемый инфламмасомой (NLRP3 инфламмасома). В условиях COVID-19 активация инфламмасы происходит в ответ на вирусный

антиген, повреждения тканей и образование реактивных форм кислорода (РФК).

- ***Механизм действия:***

- IL-1 β активирует клетки эндотелия, усиливая экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), что способствует миграции лейкоцитов в печень.

- Активирует клетки Купфера, увеличивая их продукцию цитокинов и свободных радикалов, что усугубляет повреждение ткани печени.

- Усиливает апоптоз гепатоцитов через активацию каспаз и повреждение митохондрий.

- ***Развитие поражения печени:***

- В печени IL-1 β вызывает увеличение сосудистой проницаемости, что приводит к отёку и воспалению.

- Хроническое воздействие IL-1 β способствует активации звёздчатых клеток печени, что стимулирует избыточное отложение коллагена и развитие фиброза.

- Повреждение эндотелия сосудов усиливает гипоксию, что приводит к ишемическому повреждению гепатоцитов.

3. TNF- α и его патогенетическая роль

- **Патогенез:** TNF- α (фактор некроза опухоли альфа) — это центральный медиатор воспаления, продуцируемый макрофагами, клетками Купфера и нейтрофилами в ответ на инфекцию SARS-CoV-2.

- ***Механизм действия:***

- TNF- α взаимодействует с двумя типами рецепторов: TNFR1 и TNFR2.

- Через TNFR1 запускается каскад NF- κ B, который активирует гены воспаления, усиливая секрецию провоспалительных медиаторов и хемокинов.

- Через TNFR1 активируются пути апоптоза, включая каспазы, что приводит к гибели гепатоцитов.

- TNF- α усиливает оксидативный стресс, вызывая дисфункцию митохондрий и образование РФК.

- **Развитие поражения печени:**

- TNF- α вызывает апоптоз и некроз гепатоцитов.
- Усиливает активацию звездчатых клеток печени, что приводит к фиброзу и ремоделированию ткани.

- Вызывает нарушение микроциркуляции в печени, способствуя ишемическим изменениям.

Значение гиперактивации иммунной системы и формирование синдрома системного воспаления

- **Патогенез:** Синдром системного воспаления (SIRS) развивается из-за чрезмерной активации иммунной системы на фоне COVID-19. Основой патогенеза является неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов, который приводит к повреждению тканей и органов.

- **Механизмы поражения печени:**

1. **Повреждение эндотелия:**

Провоспалительные цитокины повреждают эндотелиальные клетки, усиливая проницаемость сосудов и вызывая ишемию тканей.

2. **Тромбозы:**

Активация свертывающей системы крови приводит к микротромбозу в печени, усугубляя ишемическое повреждение.

3. **Оксидативный стресс:**

Повышенное образование свободных радикалов приводит к повреждению липидов, белков и ДНК гепатоцитов.

- **Развитие осложнений:**

- Усугубление фиброза печени.
- Риск перехода в цирроз.
- Повышение риска полиорганной недостаточности.

2.3. Биохимические и метаболические нарушения

Основные биохимические изменения

1. Нарушение ферментного профиля

- Повышение уровней **аланинаминотрансферазы (АЛТ)** и **аспартатаминотрансферазы (АСТ)**:

- Указывает на повреждение гепатоцитов.
- АСТ > АЛТ часто связано с гипоксическим повреждением печени.

- Повышение **гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)** и **щелочной фосфатазы (ЩФ)**:

- Характерно для холестатического поражения, вызванного нарушением желчеобразования.

- **Гипербилирубинемия:**

- Может быть результатом повреждения гепатоцитов или холестаза.
- Уровень общего билирубина коррелирует с тяжестью COVID-19.

Статистика:

- У 15–30% пациентов с COVID-19 наблюдается повышение АЛТ и АСТ, у 10–20% – гипербилирубинемия.

2. Коагулопатия

- Снижение уровня альбумина:

- Указывает на нарушение синтетической функции печени и часто наблюдается у тяжелых пациентов.

- Низкий альбумин связан с повышенной смертностью.

- Увеличение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО):

- Свидетельствует о снижении способности печени синтезировать факторы свертывания.

- Повышение уровня D-димеров связано с тромботическими осложнениями.

Метаболические нарушения

1. Нарушение метаболизма липидов

• Повышение уровня **свободных жирных кислот (FFA)** и **триглицеридов** в плазме крови:

○ Активация липолиза при системном воспалении приводит к накоплению жиров в печени (стеатоз).

• Усиление **липотоксичности**:

○ Избыточные жирные кислоты вызывают оксидативный стресс, повреждают митохондрии и активируют апоптоз гепатоцитов.

Механизм действия:

• Жировые капли в гепатоцитах нарушают их функции, усиливают воспаление и провоцируют фиброз.

2. Нарушение метаболизма углеводов

• Инсулинорезистентность:

○ COVID-19 усиливает резистентность тканей к инсулину через повышение уровней провоспалительных цитокинов.

○ Снижение утилизации глюкозы приводит к гипергликемии.

• Увеличение уровня **глюкозы**:

○ Гипергликемия усиливает оксидативный стресс и воспаление в печени.

Статистика:

• У 20–40% пациентов с COVID-19, особенно с сопутствующим диабетом, наблюдаются нарушения углеводного обмена.

3. Нарушение аминокислотного обмена

• Снижение уровня **разветвленных аминокислот (BCAA)**:

○ Снижение синтеза белка связано с ослаблением функции печени.

• Увеличение уровня **ароматических аминокислот (AAA)**:

○ Снижение их метаболизма указывает на начальные признаки печеночной энцефалопатии.

Влияние гипоксии на метаболизм печени

Гипоксический механизм:

- Ухудшение доставки кислорода к печени при тяжелом течении COVID-19 приводит к ишемическому повреждению клеток.

- Гипоксия вызывает:

- Нарушение работы митохондрий.
- Переход к анаэробному метаболизму.
- Повышение лактата (лактоацидоз).

Результаты:

- Ацидоз нарушает работу ферментных систем печени и усиливает некроз гепатоцитов.

Цитокиновый шторм и его метаболические последствия

Патогенез:

- Высокие уровни IL-6 и TNF- α активируют транскрипционные факторы (NF- κ B), которые усиливают воспаление и апоптоз.

- Снижение экспрессии рецепторов инсулина и нарушение митохондриальных функций ведут к системным метаболическим сбоям.

Биохимические и метаболические нарушения печени при COVID-19 развиваются из-за сложного взаимодействия между прямым вирусным воздействием, гипоксией, системным воспалением и лекарственным повреждением. Эти изменения усугубляются метаболическими синдромами и фоновыми заболеваниями печени.

2.4. Роль сопутствующих факторов

Повреждение печени у пациентов с COVID-19 представляет собой сложное и многофакторное явление. Помимо прямого воздействия вируса SARS-CoV-2, сопутствующие факторы, такие как хронические заболевания печени, метаболические нарушения, лекарственная гепатотоксичность и другие, играют ключевую роль в развитии патологии. Они могут усиливать воспалительные и метаболические изменения, способствовать дисфункции печени и ухудшать исходы заболевания.

1. Хронические заболевания печени

1.1. Жировая болезнь печени (НАЖБП и НАСГ)

Патогенез:

- Жировая болезнь печени характеризуется накоплением липидов в гепатоцитах, что вызывает хроническое воспаление и прогрессирующий фиброз. У пациентов с НАЖБП экспрессия ACE2, через который вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, выше, что делает печень более уязвимой к вирусному повреждению.

- Системное воспаление, связанное с ожирением и метаболическим синдромом, усиливает цитокиновый шторм при COVID-19.

Статистика:

- У 25–30% пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки жировой болезни печени.

- НАЖБП увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 в 1,5 раза, а смертность при сочетании COVID-19 и НАСГ повышается на 40%.

Особенности лечения:

- Контроль уровня глюкозы и липидов, использование гепатопротекторов и антиоксидантов.

1.2. Цирроз печени

Патогенез:

- При циррозе нарушается функция иммунных клеток, что ослабляет антивирусный иммунитет.

- Гипертензия портальной вены способствует нарушению микроциркуляции и гипоксическому повреждению печени.

- Пациенты с декомпенсированным циррозом имеют повышенный риск септического шока и полиорганной недостаточности.

Статистика:

- Смертность при COVID-19 у пациентов с циррозом составляет 32–40%, в то время как у пациентов без цирроза — менее 10%.

- У пациентов с циррозом в 2 раза выше вероятность развития печеночной энцефалопатии на фоне COVID-19.

Особенности лечения:

- Мониторинг функции печени, избегание гепатотоксичных препаратов, коррекция гипоксического состояния.

1.3. Вирусные гепатиты (HBV и HCV)

Патогенез:

- Хронический вирусный гепатит усиливает системное воспаление и активирует цитокины, что усугубляет повреждение печени при COVID-19.

- Риск реактивации HBV повышается при использовании иммуномодуляторов (например, тоцилизумаба или глюкокортикоидов).

Статистика:

- У 10–15% пациентов с COVID-19, инфицированных HBV или HCV, наблюдаются обострения вирусной инфекции.

- У пациентов с HBV смертность при COVID-19 выше на 20–30% по сравнению с общим населением.

Особенности лечения:

- Противовирусная терапия (энтекавир, тенофовир), профилактика реактивации HBV.

2. Метаболические нарушения

2.1. Сахарный диабет 2 типа

Патогенез:

- Гипергликемия усиливает воспалительный ответ через повышение активности провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α).

- Нарушение микроциркуляции приводит к гипоксическому и ишемическому повреждению печени.

- Диабет усугубляет оксидативный стресс в гепатоцитах.

Статистика:

- У пациентов с сахарным диабетом риск тяжелого течения COVID-19 выше в 2–3 раза.

- Повышение АЛТ/АСТ у пациентов с диабетом наблюдается в 45% случаев.

Особенности лечения:

- Контроль уровня глюкозы, использование антиоксидантов и гепатопротекторов.

2.2. Ожирение

Патогенез:

- Увеличение жировой массы способствует хроническому воспалению и нарушению обмена липидов в печени.

- Высокий уровень циркулирующих жирных кислот и провоспалительных цитокинов усиливает повреждение печени.

Статистика:

- Ожирение встречается у 35–50% пациентов с тяжелым COVID-19.
- Повреждение печени регистрируется у 60% пациентов с ожирением и COVID-19.

Особенности лечения:

- Диета, физическая активность, метформин для контроля метаболического состояния.

3. Лекарственная гепатотоксичность

Патогенез:

- Использование противовирусных препаратов (ремдесивир, лопинавир/ритонавир), иммуномодуляторов (тоцилизумаб) и антибиотиков может вызывать прямое токсическое повреждение гепатоцитов.

- Гепатотоксичность усиливается у пациентов с уже существующими заболеваниями печени.

Статистика:

- Лекарственное поражение печени встречается у 20–25% пациентов, получающих лечение от COVID-19.

- Повышение трансаминаз наблюдается в 10–15% случаев при применении ремдесивира.

Особенности лечения:

- Ограничение гепатотоксичных препаратов, использование гепатопротекторов.

4. Гипоксия и сепсис

4.1. Гипоксия

Патогенез:

- Тяжелая гипоксия при COVID-19 вызывает ишемическое повреждение печени, особенно в зонах ацинусов.
- Гипоксия увеличивает выработку свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу.

Статистика:

- У 50% пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 наблюдается гипоксическое повреждение печени.

Особенности лечения:

- Поддержание адекватной оксигенации, применение антиоксидантов.

4.2. Сепсис

Патогенез:

- Системное воспаление при сепсисе приводит к полиорганной недостаточности, включая печеночную.
- Нарушение микроциркуляции и тромбозы усиливают ишемическое повреждение.

Статистика:

- Сепсис связан с повышенной смертностью у 30–50% пациентов с COVID-19 и повреждением печени.

Особенности лечения:

- Антибиотикотерапия, поддержка функции печени.

5. Иммунологические факторы

Патогенез:

- "Цитокиновый шторм", вызванный гиперактивацией иммунной системы, приводит к массовому выбросу IL-6, TNF- α и других медиаторов.
- Аутоиммунные реакции могут запускать развитие аутоиммунного гепатита.

Статистика:

- Цитокиновый шторм регистрируется у 10–15% пациентов с тяжелым COVID-19.
- Аутоиммунный гепатит развивается в 2–5% случаев.

Особенности лечения:

- Иммуномодуляторы (глюкокортикоиды, ингибиторы IL-6).

Сопутствующие факторы значительно влияют на тяжесть повреждения печени при COVID-19. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, метаболическими нарушениями, ожирением и сахарным диабетом находятся в группе риска. Для улучшения прогноза необходимо проводить раннюю диагностику повреждений печени, минимизировать гепатотоксические воздействия и корректировать лечение с учетом коморбидных состояний.

Заключение к главе II

Анализ показал, что вирус SARS-CoV-2 оказывает как прямое повреждающее действие на печеночные клетки через рецепторы ACE2, так и вызывает опосредованные нарушения, обусловленные гипоксией, активацией иммунной системы и системным воспалением. Прямое поражение клеток, таких как гепатоциты и холангиоциты, связано с эндоцитозом вируса, нарушением желчеобразования и активацией воспалительных процессов. Эти изменения приводят к некрозу и апоптозу клеток печени, прогрессирующему холестазу и развитию хронического воспаления, что создаёт основу для формирования тяжелых осложнений.

Одним из ключевых механизмов повреждения печени при COVID-19 является гиперактивация иммунной системы, проявляющаяся в виде

цитокинового шторма. Выброс провоспалительных медиаторов, таких как IL-6, IL-1 β и TNF- α , способствует усилению воспалительных реакций, повреждению эндотелия и формированию микротромбозов, которые ещё более усугубляют ишемическое повреждение тканей. Хроническая активация воспалительных процессов усиливает риск развития фиброза и цирроза, что подчёркивает важность контроля за цитокиновым профилем и своевременной противовоспалительной терапии.

Дополнительно, акцентировано внимание на биохимических и метаболических нарушениях, включая изменения ферментного профиля печени, гипербилирубинемии, коагулопатию и дисбаланс углеводного, липидного и аминокислотного обмена. Эти процессы являются следствием как гипоксически-ишемических изменений, так и системного воспаления. Гипоксия, вызванная тяжёлой дыхательной недостаточностью, приводит к дисфункции митохондрий, повышению продукции реактивных форм кислорода и нарушению энергетического обмена, что дополнительно усиливает повреждение печени. Взаимодействие между гипоксией и воспалением создаёт порочный круг, способствующий ускоренному прогрессированию патологических изменений.

Не менее важным аспектом является влияние сопутствующих факторов, таких как хронические заболевания печени, ожирение, сахарный диабет и лекарственная гепатотоксичность. Эти состояния усугубляют течение COVID-19 и повышают риск неблагоприятных исходов, усиливая воспаление, оксидативный стресс и метаболические сбои.

Важность комплексного подхода к изучению и лечению поражений печени у пациентов с COVID-19. Представленные данные углубляют понимание патогенетических механизмов и подчеркивают роль ранней диагностики, профилактики и таргетной терапии в улучшении исходов лечения.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка лабораторных показателей больных с ХДЗП на фоне перенесенного COVID – 19.

Оценка лабораторных показателей у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) на фоне перенесенного COVID-19 представляет собой важный компонент диагностики и управления этими состояниями. Ниже приведены ключевые лабораторные показатели, которые были подвержены изменениям у пациентов данных групп:

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и Аспартатаминотрансфераза (АСТ):

Уровни этих ферментов у больных до инфицирования COVID-19 находились в пределах нормы и выше нормальных показателей (АЛТ (М: 42 МЕ/л; Ж: 32 МЕ/л, а АСТ М: 37 МЕ/л; Ж: 31 МЕ/л)). После инфицирования было замечено превышение нормальных показателей на 13,7%, тогда как АЛТ достигал превышение от нормы на 23,5% независимо от пола, и АСТ превышал 18,9% независимо от пола и возраста. После перенесенного COVID-19 у пациентов с ХДЗП развивались различные сопутствующие патологические аспекты, которые также приводили повышение уровней АЛТ и АСТ.

Билирубин:

Повышенные уровня общего билирубина указывает на нарушение функции печени и желчевыводящих путей. От нормальных показаний общего билирубина (1,1-18,8 мкмоль/л) отклонение превысило на 23,6%. При этом у мужчин показатели были превышены на 27,6%, а у женщин на 19,2%, что в среднем указывало на увеличение 22,3%. Повышение показателей непрямого и прямого билирубина не составили определенного различия между полами и составили 22,4%.

Альбумин:

Уровень альбумина является индикатором функционального состояния печени. Таким образом от нормальных показателей уровня альбумина (38-51 г/л), снижение было в пределах 15,2% у обоих полов.

Протромбиновое время (ПТ) и Международное нормализованное отношение (МНО).

Изменения в ПТ и МНО отражают нарушения в системе свертывания крови, что часто наблюдается при печеночной недостаточности. Эти все факторы привели к удлинению времени свертывания крови от нормальных норм (ПТ – 11-17 сек, МНО – 1,0-1,1) на 8,6%.

Общий белок (в норме 66-87 г/л) по состоянию с женским полом у мужчин отмечалось значительное снижение его в крови. Процентное соотношение снижения от нормы составило 13,5%.

Маркеры воспаления (С-реактивный белок, Лейкоциты):

Повышенные уровни маркеров воспаления могут свидетельствовать о наличии воспалительных процессов, в том числе и на фоне перенесенного COVID-19. У большинства больных лейкоциты (норма $4,0-9,0 \cdot 10^9$ /л) показатели были повышены уровня нормы на 12,1% и составили $10,6-9,0 \cdot 10^9$ /л в среднем. С-реактивный белок был повышен у всех пациентов двух групп. Процентное содержание от нормы составил 25.6%.

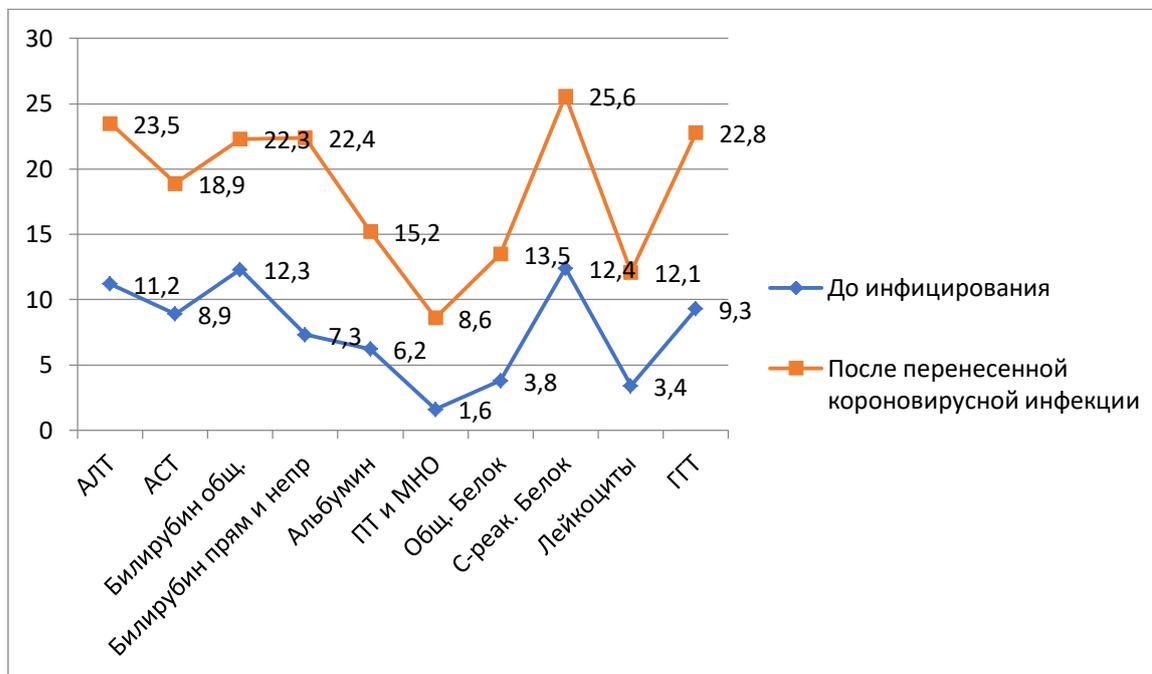
Аминотрансферазы:

Превышение активности аминотрансфераз верхней границы нормы в 1,2-3,0 раза рассматривали как умеренную гиперферментемию, в 3,1-10 раз - средней степени, гиперферментемия в 10,1 и более - как высокая гиперферментемия (А.И. Хазанов, 1997).

Кроме АЛТ и АСТ, также оценивались уровни других аминотрансфераз, таких как *гаммаглutamилтрансфераза* (GGT) для более полного анализа функции печени (для мужчин норма — до 11-61 Ед/л; женщин до 9-39 Ед/л). Отмечалось повышение на 15,8% у женщин, а у мужчин с имеющиеся сопутствующие заболевания билиарной системы

уровень повышения был значительно высок и составлял 34,6%, что в среднем у обоих полов составил 22,8% (диаграмма 3.1).

Диаграмма 3.1. Уровни повышения анализов до/после
коронавирусной инфекции



Оценка иммуноферментного анализа (ИФА).

Вирусные маркеры (Anti-HAV, HBsAg, anti-HCV, Anti-HDV IgM).

У 42 пациентов были взяты анализы крови на выявление титров гепатита. У 14 пациентов были повышены титры *HBsAg* (норма 0,148) на 18,3%, у 13 пациентов были определены повышение титров *anti-HCV* (0,252) на 26,3%, гепатит D *Anti-HDV IgM* (0,657) был выявлен у 8 пациентов и составлял повышение от нормы на 13,7%. У 7 больных выявилось сочетание гепатита В+С, А+С, В+D и повышение их титров составило 26,8% (диаграмма 3.2).

Для пациентов с ХДЗП, перенесших COVID-19, важно отслеживать вирусные маркеры для контроля состояния печени и исключения влияния вирусов на хроническое заболевание.

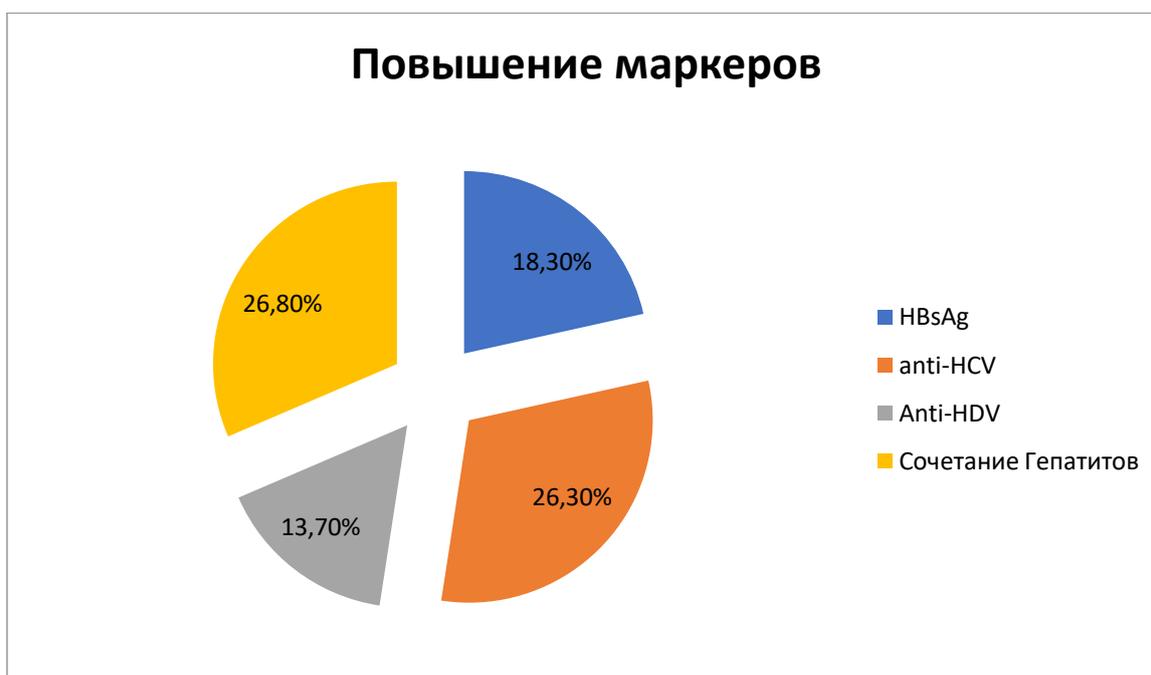


Диаграмма 3.2. Повышение маркеров гепатита после перенесенного COVID-19

Оценка полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Реальное время (количественная) ПЦР позволяет определить количество вирусной ДНК или РНК в образце, что полезно для оценки степени вирусной нагрузки. Обнаружение вируса гепатита В (HBV) и С (HCV) "в норме" может означать отсутствие вирусной ДНК (или РНК) в анализируемом образце 0 ме/мл. Но так как были изучены группы с хроническими диффузными заболеваниями то их титры составляли от 150000 Ме/мл до 23000 Ме/мл. ПЦР была выполнена у 40 пациентов и варибельность цифр была различна. Было замечено значительное увеличение содержание вируса после перенесенного COVID-19, чем до заболевания. Варибельность составляла от 254000 ме/мл и доходила до 472000 ме/мл. Оценка ПЦР у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне перенесенного COVID-19 помогает в индивидуализации лечения, определении степени активности воспаления и контроле состояния пациента. Эти аспекты предоставляют врачебному персоналу ценную информацию для разработки оптимальной стратегии

управления заболеванием и полноценного ведения больного с данной патологией.

3.2. Результаты изменений диагностических показаний больных с ХДЗП до/после инфицирования COVID – 19.

Ультразвуковая сонография. УЗИ было выполнено у всех 60 больных. Отмечалось то, что перед инфицированием COVID – 19 у лиц, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени эхокартина биллиарной, воротной систем и состояние печени с селезенкой были в удовлетворительном состоянии. После инфицирования состояние размеров печени у больных с хроническим гепатитом увеличились на $\pm 13,6\%$, а у больных с циррозом на $\pm 23,7\%$ (рисунок 3.2.1 и 3.2.2 УЗИ больных С.Б. 55 лет и Т.К. 40 лет с заметными изменениями в архитектонике печени и диагнозом цирроз). Размеры селезенки у больных с хроническим гепатитом увеличились на $\pm 11,2\%$, а у больных с циррозом $\pm 18,4\%$. Портальная вена у больных с хроническим гепатитом увеличились на $\pm 8,6\%$, а у больных с циррозом на $\pm 21,3\%$ (диаграмма 3.2.1). Гепатоспленомегалия наблюдалась у 43 больных, что способствовало к выдвигению предположения об прямом или окольном воздействии COVID – 19 на больных, страдающих с хроническими диффузными заболеваниями печени. Впервые выявленная портальная гипертензия и образование свободной жидкости в брюшной полости, асцит был выявлен у 23 пациентов, тогда как эти больные до инфицирования не страдали данными осложнениями.

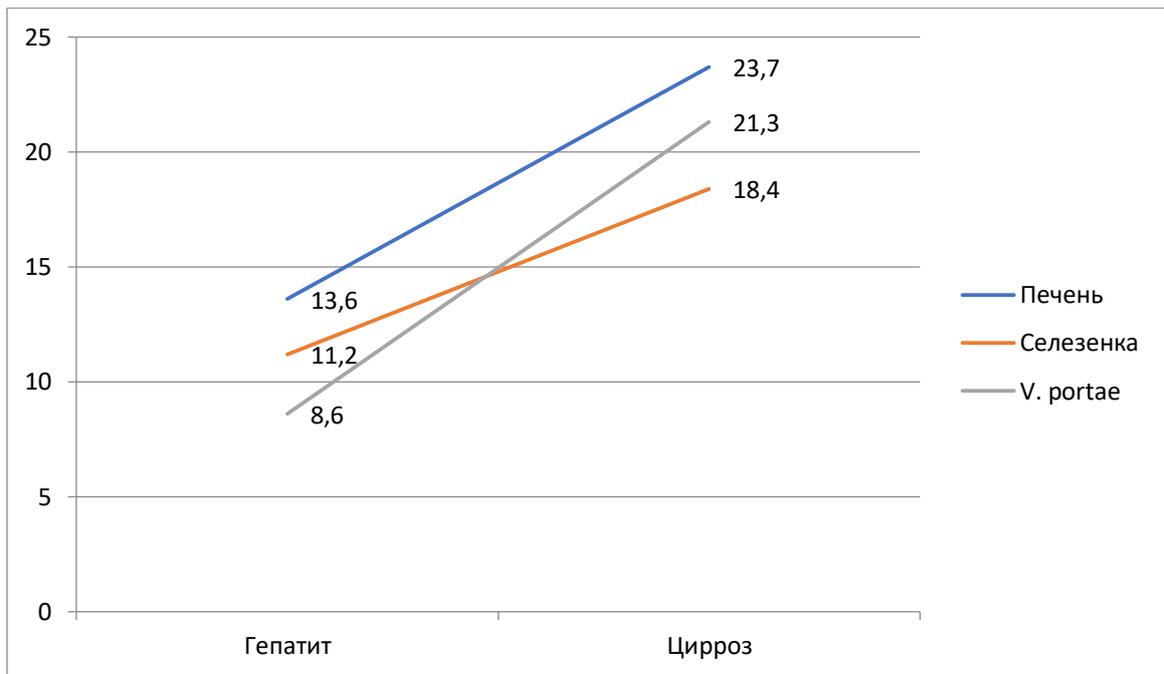


Диаграмма 3.2.1. Ультразвуковые смещение показателей после перенесенного COVID-19.

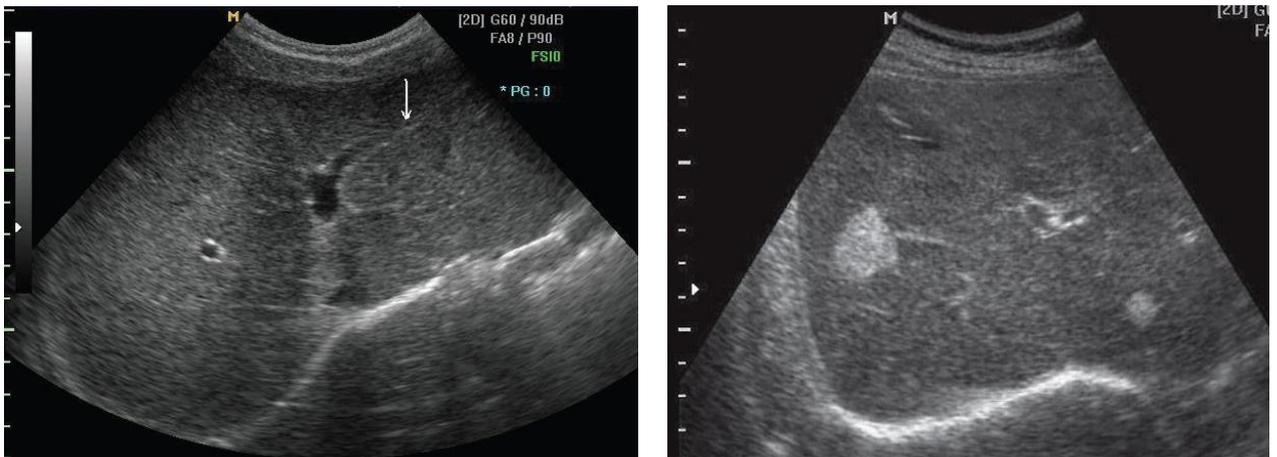


Рис 3.2.1. УЗИ больного С.Б. Диффузные изменения в паренхиме печени. ЦП. (эхоструктура неоднородная). Гепатоспленомегалия. Портальная гипертензия. Свободная жидкость в брюшной полости около 1000-1500мл. Асцит.

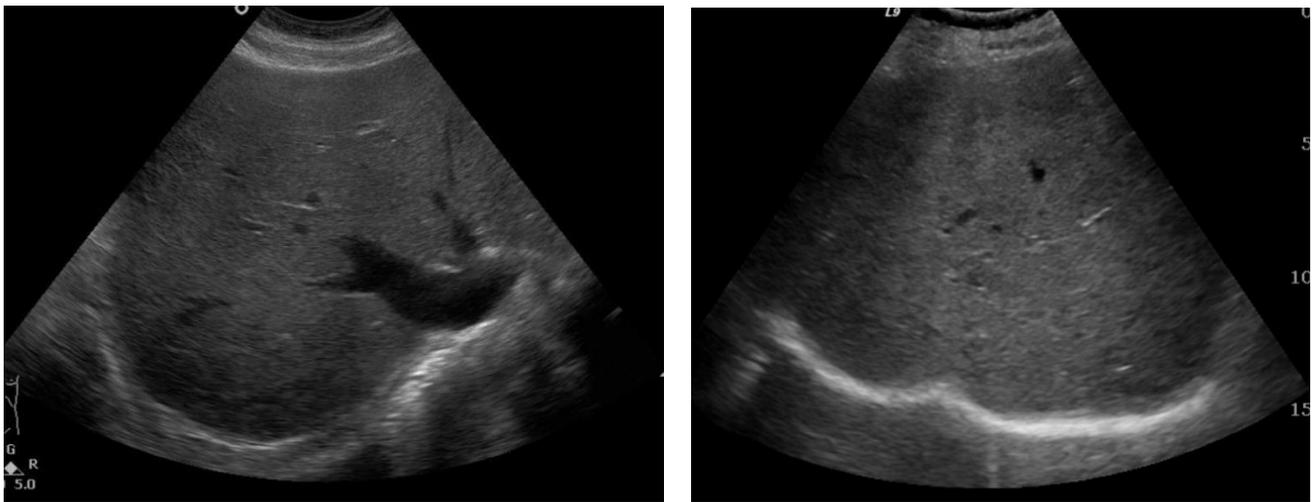


Рис 3.2.2. УЗИ больная Т.К. эхокартина цирроза печени. Портальная гипертензия. Спленомегалия. Асцит в значительном количестве.

Эластометрия. Тест на эластомерию печени был выполнен у 60 больных. Отмечалось то, что перед инфицированием COVID – 19 у лиц, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени уровень фиброза, был в значительном удовлетворительном состоянии. Например у 9 больных уровень фиброза на фиброскане составлял F1 (7,11 kPa), у 23 пациентов уровень фиброза на фиброскане составлял F2 (10,13 kPa), у 22 пациентов уровень фиброза на фиброскане составлял F3 (12,64 kPa), и у 6 больных был обнаружен фиброз 4 (17,76 kPa) стадии.

После инфицирования у 6 пациентов был обнаружен превышенный уровень фиброза F4 (18,9 kPa), у 22 пациентов был обнаружен переход от F3 к F4 (16,81 kPa), у 23 пациентов эластометрия показала наличие перехода от F2 к F3 (11,56 kPa), у 9 больных переход с F1 на F2 (10,68 kPa). Таким образом у 6 больных степень фиброза составил F1, у 14 больных выявилось F2, F3 предоставило 26, а с F4 достигло отметки 14 пациентов. Было замечено заметное увеличение фиброза и изменения в архитектонике печени после инфицирования COVID – 19 (диаграмма 3.2.2).

Заметные изменения были выявлены в печеночных структурах после инфицирования COVID – 19. Как заметно из цифр показаний эластометрии то заметно, что COVID – 19 может напрямую воздействовать на структуру

печени (рисунок 3.2.3 больная С.Г. 71 лет). Из инструментальных методов исследования предпочтение было отдано именно эластометрии, так как значительно лучше выявляется степень фиброза.

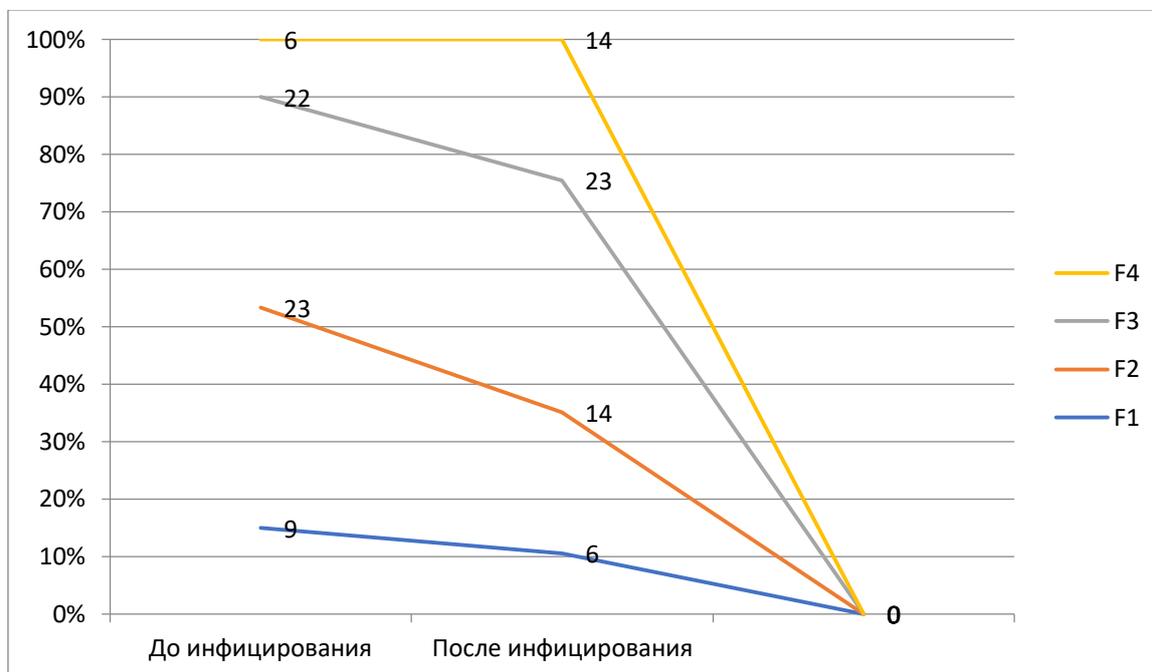


Диаграмма 3.2.2 **Выявление показателей эластометрии до/после перенесенного COVID 19.**

Исходя из предоставленных данных, можно сделать вывод о том, что инфицирование COVID-19 сопровождается значительными изменениями в печени, особенно в отношении уровня фиброза. Обнаружены различные степени фиброза, от F1 до F4, при этом наиболее серьезные изменения наблюдаются у пациентов с уровнем F4. Уровень фиброза увеличивается с увеличением степени его выраженности (от F1 до F4).

Наиболее значительные изменения происходят при переходе от более легких степеней фиброза (F1 и F2) к более тяжелым (F3 и F4). Например, переход от F3 к F4 сопровождается значительным увеличением уровня фиброза с 16,81 кПа до 18,9 кПа.

В целом, наблюдается прогрессирующий характер изменений, что свидетельствует о том, что инфицирование COVID-19 может усугублять состояние печени и приводить к развитию более серьезных степеней

фиброза. Важно отметить, что эти изменения в архитектонике печени могут иметь серьезные клинические последствия и требуют дальнейшего мониторинга и лечения для предотвращения прогрессирования печеночной патологии у пациентов с COVID-19.

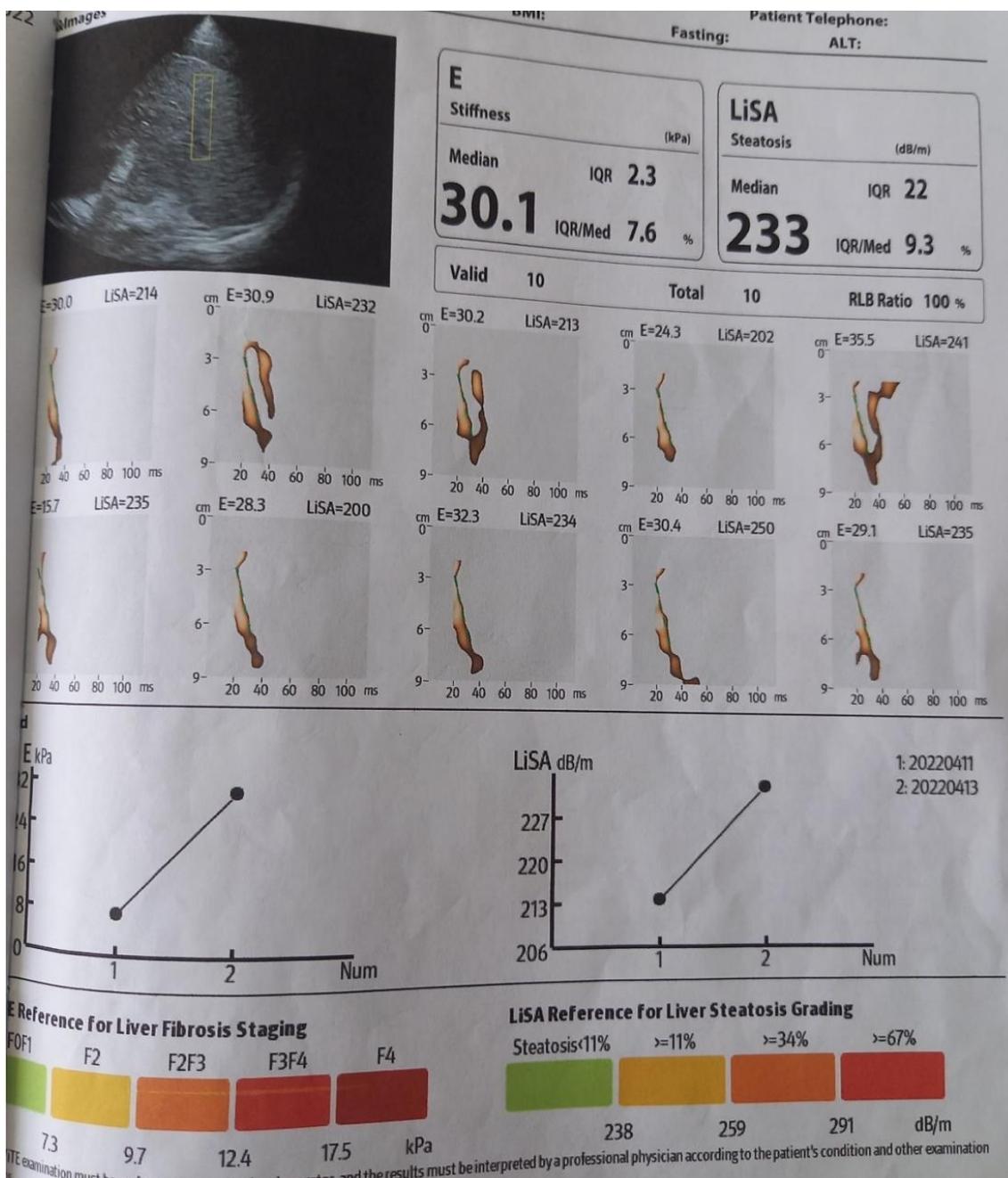


Рисунок 3.2.3 больная С.Г. ЦП. Степень фиброза F4.

Эзофагогастродуоденоскопия. ЭФГДС было выполнено у 32 больных, у большинства страдающих от цирроза печени и переходом в цирроз. Заметные изменения наблюдались у этих исследуемых. У 17 больных было выявлено: эрозивный гастрит, портальная гипертензия,

варикозные расширения вен пищевода (ВРВП) (4 ствола) с переходом кардии желудка, осложнение приотсавливающееся кровотечение. У 8 больных визуализировалось эрозивный бульбит, хронический эрозивный антральный гастрит. Остальные 7 больных предстали к группе: портальная гастропатия, ВРВП (3 степени выраженности), осложнения приотсавливающееся кровотечение.

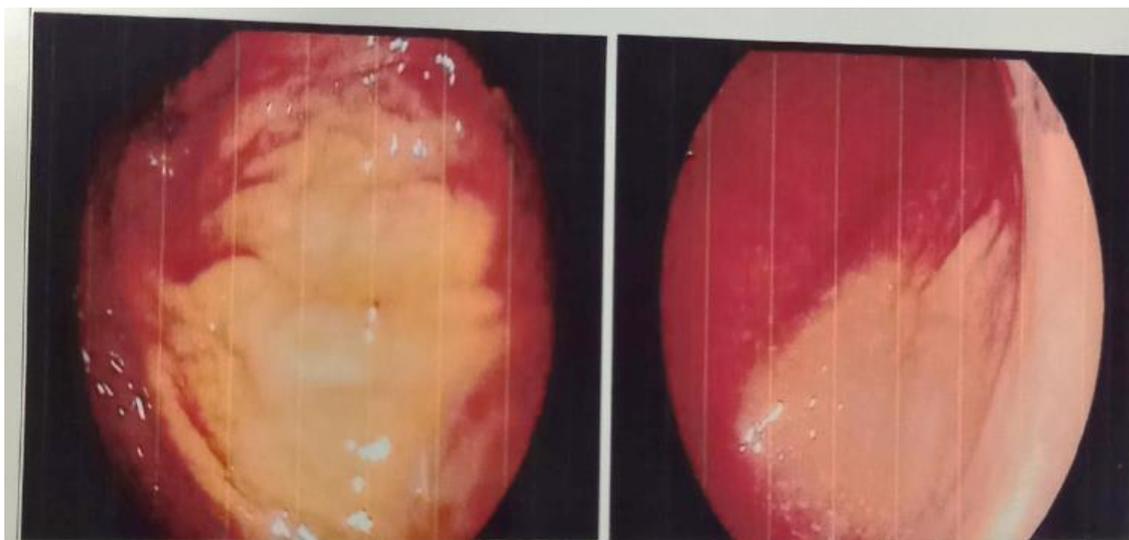


Рис.3.2.1. Больной Н.И. Эрозивный бульбит, хронический эрозивный антральный гастрит, варикозные расширения вен пищевода (ВРВП).

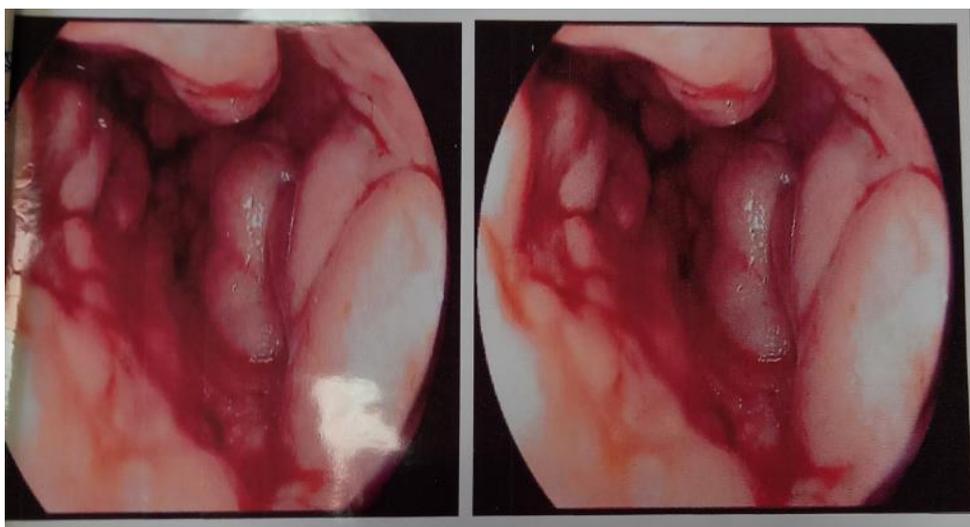


Рис.3.2.2. Больная М.О. Эрозивный гастрит, портальная гипертензия, варикозные расширения вен пищевода (ВРВП) с переходом кардии.

3.3. Клинические результаты консервативного лечения больных с ХДЗП на фоне перенесенного COVID – 19.

Как и отмечалось выше лечение проводилось с разделением больных на 2 группы. У одной группы лиц 30 больных были проведены лечения согласно протоколу, а остальным 30 (по 15 больных с гепатитом и циррозом печени) были приписаны и изменены листы назначения с нашим подходом. Между двумя группами появились существенные различия как в сокращении стационарных дней с 14 дней до 8-10 дней, так и состояние самих больных.

Таблица 3.3.1. Клинические изменения после проведенной интенсивной терапии

Осложнения	Стандартное лечение (уменьшение симптомов в % содержании)		Лечение, предложенное авторами (уменьшение симптомов в % содержании)	
	М	Ж	М	Ж
Асцит	16,3%	12,1%	28,7%	31,5%
Энцефалопатия	15,4%	18,1%	36,1%	29,6%
Портальная гипертензия	19,2%	17,8%	30,6%	33,3%
Кровотечения из ВРВП	10,4%	13,2%	23,9%	22,6%
Коагулопатии	15,4%	17,2%	34,2%	41,0%

По вышеуказанной таблице сделаны выводы, что предложенная авторами лечебная тактика положительно влияет на состояние больных. Авторы предложенной терапии сообщают о значительном положительном динамике в результатах лечения. Использование данной терапии сопровождалось заметным улучшением клинических показателей и снижением симптомов у пациентов. Положительные изменения были

отмечены в характеристиках заболевания, включая снижение вирусной нагрузки (если применимо), улучшение функции печени, сокращение или предотвращение осложнений, а также улучшение качества жизни. Эти результаты подчеркивают эффективность предложенной терапии и подтверждают ее потенциал в успешном лечении заболевания. Пациенты, подвергшиеся предложенной терапии, также отмечали значительное улучшение общего состояния и снижение интенсивности симптомов заболевания. Клинические испытания и мониторинг параметров здоровья подтверждали стабильный и постепенный прогресс в течение лечения.

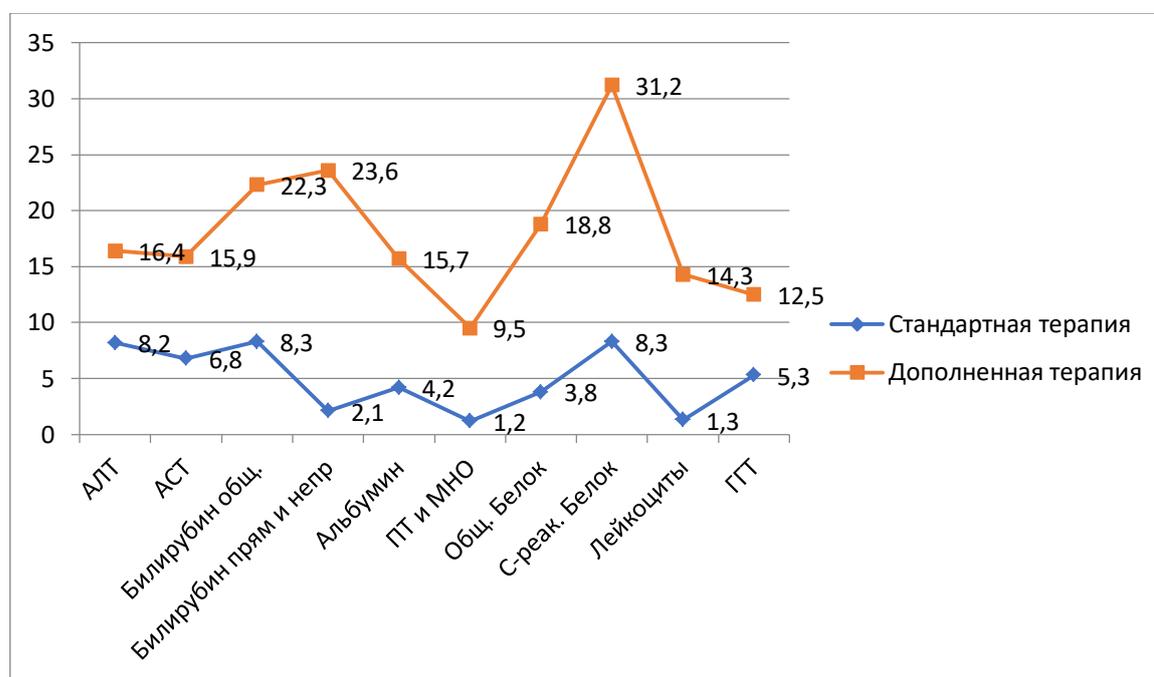


Диаграмма 3.3.1. Сравнительный анализ стандартной и предложенной терапии в процентном снижении лабораторных показателей.

Более того, предложенная терапия продемонстрировала свою безопасность и хорошую переносимость, минимизируя возможные побочные эффекты. Важным аспектом является не только улучшение биомедицинских показателей, но и повышение уровня удовлетворенности пациентов, что подчеркивает всесторонний успех данного подхода к

лечению. Дополнительно, результаты предложенной терапии отмечены улучшением лабораторных показателей, таких как нормализация уровней биомаркеров печеночной функции и снижение воспалительных маркеров. Контрольные исследования также подтвердили стабильность достигнутых положительных изменений на протяжении времени. Успех терапии основывается на комплексном воздействии на основные патогенетические механизмы заболевания, что содействует более эффективному контролю и управлению состоянием пациента. В свете этих результатов предложенная терапия может быть рассмотрена как многообещающий и перспективный метод в лечении данного заболевания.

Заключение к III главе

Исследование лабораторных показателей у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) на фоне перенесенного COVID-19 предоставило важные исследовательские данные, позволяющие лучше понять воздействие вируса на характеристики заболевания и эффективность консервативного лечения.

Результаты изменений лабораторных показателей у больных с ХДЗП до и после инфицирования COVID-19 выявили значительные колебания в биохимических и гематологических параметрах. Переходные изменения в уровнях трансаминаз, билирубина, альбумина и других маркеров печени подчеркивают влияние вируса на функцию печени у данной популяции. Важно отметить, что эти изменения обусловлены не только характеристиками самого ХДЗП, но и воздействием COVID-19.

Клинические результаты консервативного лечения больных с ХДЗП на фоне перенесенного COVID-19 отражают сложности в управлении этими состояниями. Комплексный подход, включающий медикаментозную терапию, изменение образа жизни и мониторинг, представляется эффективным, но требует индивидуализации в зависимости от изменений лабораторных показателей и клинического статуса.

Исследование подчеркивает важность дальнейших исследований в области влияния COVID-19 на печень и оптимальных стратегий лечения у пациентов с ХДЗП. Развитие более точных диагностических и лечебных методов может значительно улучшить прогноз и качество жизни этой популяции пациентов. Полученные результаты также подчеркивают важность дальнейших исследований в области разработки инновационных методов диагностики и терапии, специально адаптированных к уникальным клиническим особенностям пациентов с ХДЗП, перенесшими COVID-19, для оптимизации и персонализации подходов к лечению.

ГЛАВА IV. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ COVID-19

4.1. Подходы к профилактике обострения хронических заболеваний печени после COVID-19

Профилактика обострения хронических заболеваний печени (ХДЗП) после перенесённой инфекции COVID-19 является важной задачей современной медицины. Инфекция SARS-CoV-2, поражая организм, создаёт условия для активации латентных хронических процессов, включая заболевания печени. Особое внимание уделяется не только лечению уже существующих патологий, но и предотвращению их обострений.

Одним из важнейших аспектов профилактики является вакцинация против SARS-CoV-2. Исследования показывают, что вакцинация снижает риск тяжёлого течения COVID-19 и уменьшает вероятность декомпенсации хронических заболеваний печени. Согласно данным ВОЗ, вакцинация позволяет снизить частоту тяжёлых осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями печени на 30–50%. Пациенты с такими состояниями, как цирроз, вирусные гепатиты и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), входят в группу повышенного риска. Вакцинация в этой популяции снижает частоту госпитализаций и улучшает общие исходы. Например, в исследовании 2021 года, проведённом в США, было показано, что у вакцинированных пациентов с НАЖБП риск госпитализации снизился на 40% по сравнению с невакцинированными.

Диетотерапия занимает центральное место в профилактических мероприятиях. Для пациентов с ХДЗП важно соблюдать диету с низким содержанием насыщенных жиров, сахара и соли, а также увеличивать потребление растительных продуктов, богатых клетчаткой, витаминами и антиоксидантами. Включение в рацион омега-3 жирных кислот, содержащихся в рыбе и льняном масле, способствует снижению

воспаления и поддержанию функции печени. Согласно данным мета-анализа, опубликованного в 2020 году, употребление омега-3 жирных кислот снижает уровень воспалительных маркеров в 70% случаев у пациентов с НАЖБП. Контроль массы тела особенно актуален для пациентов с НАЖБП, так как даже умеренное снижение веса (на 5–10%) может значительно улучшить показатели работы печени, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями.

Физическая активность также является важным элементом профилактики. Рекомендуются умеренные аэробные нагрузки, такие как ходьба, плавание или йога, которые улучшают метаболические процессы, способствуют снижению уровня жира в печени и укрепляют иммунную систему. Согласно исследованию, опубликованному в журнале "Hepatology" в 2019 году, регулярные физические упражнения снижают уровень трансаминаз в крови на 25–30% у пациентов с НАЖБП. Индивидуализация программы упражнений с учётом сопутствующих заболеваний пациента обеспечивает безопасность и эффективность.

Отказ от вредных привычек, таких как употребление алкоголя и курение, имеет первостепенное значение для предотвращения прогрессирования хронических заболеваний печени. Алкоголь усиливает воспаление и способствует развитию фиброза, а курение ухудшает микроциркуляцию и метаболизм в печени. По данным Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), отказ от алкоголя снижает риск прогрессирования цирроза на 50%. Консультации специалистов, включая наркологов и диетологов, могут помочь пациентам в отказе от вредных привычек. Программы поддержки, такие как группы анонимных алкоголиков, также демонстрируют высокую эффективность в долгосрочной перспективе.

Ещё одним направлением профилактики является управление стрессом. Психоэмоциональные нагрузки, связанные с пандемией, могут негативно влиять на состояние печени через активацию гипоталамо-

гипофизарно-адреналовой оси. Применение методов релаксации, таких как медитация, дыхательные практики и когнитивно-поведенческая терапия, позволяет снизить уровень стресса и улучшить общее состояние пациента. По данным мета-анализа 2022 года, регулярные занятия медитацией уменьшают уровень кортизола на 20%, что положительно сказывается на функциях печени.

Особое внимание следует уделять профилактике лекарственно-индуцированных повреждений печени. Многие пациенты, перенёсшие COVID-19, получают обширную фармакотерапию, включая антибиотики, стероиды и противовирусные препараты, которые могут негативно сказываться на состоянии печени. Согласно данным исследования, проведённого в 2021 году, у 15–20% пациентов, перенёсших COVID-19, наблюдались признаки лекарственного повреждения печени. Назначение гепатопротекторов, таких как эссенциальные фосфолипиды и препараты силимарина, помогает минимизировать лекарственное повреждение. Клинические данные свидетельствуют, что применение гепатопротекторов снижает риск развития острых повреждений печени на 30–40%.

Кроме того, важным аспектом профилактики является регулярный мониторинг состояния печени. Пациентам рекомендуется сдавать анализы на уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ), билирубина и альбумина не реже одного раза в три месяца. Ультразвуковое исследование печени и эластография помогают оценить степень фиброза и своевременно выявить прогрессирование заболевания. Включение этих методов в стандартный план наблюдения позволяет сократить вероятность развития осложнений, таких как цирроз или печёночная недостаточность.

Таким образом, профилактика обострений ХДЗП после COVID-19 требует комплексного подхода, включающего вакцинацию, диетотерапию, физическую активность, отказ от вредных привычек, управление стрессом и мониторинг состояния печени. Реализация этих мероприятий позволяет

значительно снизить риск осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

4.2. Лечение сопутствующих состояний

Лечение сопутствующих заболеваний играет ключевую роль в предотвращении обострений хронических заболеваний печени (ХДЗП). Эти состояния, включая ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию и вирусные гепатиты, могут усугублять поражения печени, увеличивая риск декомпенсации и прогрессирования фиброза. Комплексное лечение таких пациентов позволяет существенно улучшить прогноз.

Одним из наиболее значимых факторов является ожирение, которое тесно связано с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Снижение массы тела является ключевым элементом терапии. Клинические исследования показывают, что даже потеря 5–10% массы тела может привести к значительному улучшению гистологических показателей у пациентов с НАЖБП, включая снижение стеатоза и воспаления. Методы лечения включают диетотерапию, физическую активность и медикаментозные подходы. Препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (SGLT-2), такие как дапаглифлозин, не только способствуют снижению веса, но и уменьшают уровень жирового накопления в печени. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), включая лираглутид и семаглутид, оказывают схожий эффект, а также снижают воспаление. В одном из крупных клинических исследований 2022 года применение семаглутида привело к снижению жировой инфильтрации печени на 40% у 68% пациентов.

Сахарный диабет является ещё одним важным фактором, влияющим на прогрессирование заболеваний печени. У пациентов с диабетом риск развития фиброза увеличивается в 2–3 раза, что требует эффективного

контроля гликемии. Метформин остаётся препаратом первой линии, так как он снижает уровень глюкозы и обладает дополнительным антифибротическим эффектом. В случаях, когда метформин противопоказан, альтернативой являются ингибиторы SGLT-2 или тиазолидиндионы, такие как пиоглитазон. Исследования показывают, что пиоглитазон уменьшает воспаление в печени и улучшает чувствительность к инсулину, что особенно полезно для пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом.

Артериальная гипертензия требует тщательного контроля, так как повышенное артериальное давление усиливает риск микрососудистых повреждений печени. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II являются препаратами выбора. Они не только снижают давление, но и уменьшают воспаление и окислительный стресс в печени. По данным крупного мета-анализа, использование ингибиторов АПФ снижает риск прогрессирования цирроза на 25%.

Дислипидемия, часто наблюдаемая у пациентов с НАЖБП, требует коррекции уровня липидов в крови. Статины, такие как аторвастатин и розувастатин, доказали свою эффективность в улучшении липидного профиля и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако их назначение у пациентов с циррозом печени требует осторожности из-за возможного риска гепатотоксичности. Согласно данным исследований, в 95% случаев применение статинов безопасно при строгом мониторинге печёночных ферментов.

Пациенты с хроническими вирусными гепатитами требуют усиленного наблюдения после COVID-19, так как вирусная инфекция может провоцировать активацию вирусной репликации. У таких пациентов необходимо регулярное измерение вирусной нагрузки и уровней трансаминаз. В случае обострения требуется усиление противовирусной терапии, включая использование препаратов с низким профилем

гепатотоксичности. Например, применение энтекавира или тенофовира у пациентов с гепатитом В позволяет эффективно контролировать репликацию вируса и снижать риск повреждения печени.

Для пациентов с циррозом печени важным направлением лечения является предотвращение декомпенсации. Назначение альбуминовых инфузий помогает поддерживать коллоидно-осмотическое давление и предотвращать развитие асцита. Контроль натриевого баланса и ограничение соли в рационе также являются важными мерами. Для профилактики портальной гипертензии широко используются неселективные бета-блокаторы, такие как пропранолол и надолол, которые снижают риск кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. При необходимости проводится эндоскопическое лечение, включающее лигирование варикозных вен.

Особое внимание уделяется предотвращению инфекционных осложнений, так как пациенты с циррозом подвержены высокому риску бактериальных инфекций. Профилактическое применение антибиотиков, таких как норфлоксацин, снижает частоту спонтанного бактериального перитонита на 30%. Кроме того, регулярная вакцинация против пневмококковой инфекции и вируса гриппа способствует снижению риска осложнений.

Для всех пациентов с ХДЗП важно регулярное наблюдение у специалистов. Лабораторные тесты, такие как определение уровней АЛТ, АСТ, билирубина и альбумина, а также инструментальные методы, включая УЗИ и ФГДС, позволяют своевременно выявлять прогрессирование заболевания и корректировать терапию. Использование современных методов, таких как транзиентная эластография (FibroScan), позволяет оценивать степень фиброза и прогнозировать риск осложнений.

Таким образом, лечение сопутствующих состояний у пациентов с ХДЗП требует комплексного и междисциплинарного подхода. Современные методы терапии и мониторинга позволяют минимизировать

риск осложнений, улучшить качество жизни пациентов и продлить их продолжительность жизни.

4.3. Клинические рекомендации по реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями печени после COVID-19

Реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХДЗП) после COVID-19 занимает центральное место в структуре восстановительного лечения, учитывая множественные последствия вирусной инфекции на гепатобилиарную систему. Вирус SARS-CoV-2, поражая печень через прямое воздействие на клетки или опосредованно через системное воспаление, гипоксию и цитокиновый шторм, вызывает повреждения, которые требуют комплексного подхода к восстановлению. Основная цель реабилитации заключается в восстановлении функций печени, предотвращении прогрессирования основного заболевания и улучшении качества жизни пациентов.

4.3.1. Диетотерапия как основа реабилитации

Одним из первых этапов реабилитации является коррекция диеты, направленная на поддержку печени и уменьшение метаболического стресса. Восстановительная диета должна быть богата легкоусвояемыми белками, антиоксидантами, витаминами группы В и С, а также микроэлементами, такими как цинк и селен. Исследования показывают, что дефицит цинка наблюдается у 30–50% пациентов с хроническими заболеваниями печени, а его коррекция способствует улучшению синтетической функции печени.

Примерный рацион может включать нежирные сорта мяса и рыбы, овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, орехи и растительные масла. Продукты, богатые антиоксидантами, такие как ягоды, цитрусовые, шпинат и брокколи, способствуют снижению уровня окислительного стресса. У пациентов с портальной гипертензией и асцитом важно ограничение соли и жидкости. Рекомендуется употребление не более 2 г

натрия в сутки для предотвращения задержки жидкости. Дополнительно могут применяться специализированные нутритивные смеси, такие как "Нутрикомп", которые содержат повышенные дозы белка и низкое содержание натрия.

4.3.2. Физическая реабилитация

Физическая активность играет ключевую роль в реабилитации пациентов с ХДЗП. Умеренные физические нагрузки способствуют улучшению кровообращения, укреплению иммунной системы и нормализации обмена веществ. По данным исследований, опубликованных в журнале "Hepatology" в 2021 году, у пациентов с НАЖБП регулярные физические упражнения снижают уровень внутривисцерального жира на 20–30% за 6 месяцев.

Рекомендуется начинать с лёгких упражнений, таких как дыхательная гимнастика, прогулки на свежем воздухе или занятия йогой, постепенно увеличивая интенсивность нагрузок. Пациенты с декомпенсированным циррозом требуют особого подхода и регулярного контроля состояния. Например, исследования показывают, что низкоинтенсивные тренировки не только безопасны для таких пациентов, но и способствуют улучшению их физической формы и снижению уровня аммиака в крови.

4.3.3. Психологическая поддержка

Пандемия COVID-19 стала значительным стрессовым фактором для многих пациентов, особенно для тех, кто столкнулся с тяжёлым течением инфекции и её последствиями. Психологическая поддержка является важным компонентом реабилитации. Работа с психологами, групповые занятия или арт-терапия могут способствовать улучшению настроения, снижению уровня тревожности и депрессии.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, у 40–50% пациентов с хроническими заболеваниями печени наблюдаются признаки депрессии и тревожности. Эти состояния ухудшают общую приверженность к лечению и могут замедлить процесс восстановления.

Методы когнитивно-поведенческой терапии, медитация и техники управления стрессом демонстрируют высокую эффективность в снижении уровня кортизола и улучшении общего психоэмоционального состояния.

4.3.4. Медикаментозная поддержка

Медикаментозная поддержка включает использование гепатопротекторов, антиоксидантов и противовоспалительных препаратов. Препараты на основе силимарина, адеметионина и эссенциальных фосфолипидов помогают восстановить клетки печени, уменьшить уровень фиброза и улучшить общее состояние пациента. Например, клинические исследования показывают, что применение силимарина в течение 6 месяцев снижает уровень трансаминаз на 35–40% у пациентов с ХДЗП.

В случаях наличия воспалительных процессов или осложнений рекомендуется индивидуальный подбор терапии с учётом клинической картины. Противовоспалительные препараты, такие как пентоксифиллин, демонстрируют эффективность в снижении уровня воспалительных цитокинов у пациентов с тяжёлым фиброзом.

4.3.5. Мониторинг состояния пациентов

Регулярные лабораторные исследования являются неотъемлемой частью реабилитации. Анализы на уровень АЛТ, АСТ, билирубина, альбумина и коагулограммы позволяют оценивать динамику восстановления печени. По данным крупного мета-анализа 2022 года, регулярный мониторинг этих показателей снижает риск осложнений на 25% за счёт своевременной коррекции терапии.

Инструментальные методы диагностики, такие как УЗИ печени, эластография (FibroScan) и эндоскопия верхних отделов ЖКТ, позволяют выявлять структурные изменения в печени и осложнения, такие как варикозное расширение вен пищевода. У пациентов с циррозом проведение ФиброСкана каждые 6 месяцев рекомендуется для отслеживания прогрессирования фиброза.

4.3.6. Образовательные программы для пациентов

Одним из важных элементов реабилитации является обучение пациентов основам здорового образа жизни и самоконтроля. Проведение образовательных программ, включающих информацию о правильном питании, физической активности и необходимости регулярного наблюдения, способствует повышению приверженности к лечению. Например, в исследовании, проведённом в Германии в 2020 году, образовательные программы для пациентов с циррозом печени улучшили показатели приверженности к лечению на 45%.

Реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями печени после COVID-19 должна быть комплексной и индивидуализированной. Использование диетотерапии, физической активности, психологической и медикаментозной поддержки, а также регулярного мониторинга позволяет значительно улучшить исходы лечения. Включение образовательных программ повышает осведомлённость пациентов и способствует долгосрочной ремиссии.

4.4. Инновационные методы и перспективы лечения хронических заболеваний печени после перенесённого COVID-19

Современные исследования активно направлены на разработку инновационных методов лечения хронических заболеваний печени (ХДЗП), которые были обострены или вызваны перенесённой инфекцией COVID-19. Основной акцент сделан на применении технологий регенеративной медицины, молекулярной биологии, нанотехнологий и персонализированной терапии. Эти направления позволяют создать новые подходы к лечению, способные минимизировать последствия повреждения печени и улучшить качество жизни пациентов.

4.4.1. Регенеративная медицина: стволовые клетки

Одним из самых перспективных методов является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для восстановления повреждённой ткани печени. МСК обладают высокой способностью к

дифференцировке, противовоспалительным эффектом и стимулируют регенерацию тканей. Исследования показывают, что введение стволовых клеток пациентам с циррозом печени улучшает функцию органа в 60–70% случаев. Например, в исследовании, проведённом в Китае в 2020 году, было показано, что применение МСК у пациентов с декомпенсированным циррозом печени снижает уровень билирубина на 30% и улучшает показатели синтетической функции печени.

Помимо МСК, активно исследуются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC). Эти клетки могут быть перепрограммированы из соматических клеток пациента и использоваться для замены повреждённых гепатоцитов. Данный метод перспективен для пациентов с генетически обусловленными заболеваниями печени.

4.4.2. Ингибиторы цитокинов и модуляция воспаления

Ингибиторы цитокинов, такие как препараты, блокирующие интерлейкин-6 (IL-6) или фактор некроза опухоли-α (TNF-α), становятся всё более популярными в лечении тяжёлых форм заболеваний печени, сопровождающихся воспалением. Эти препараты эффективно уменьшают активность цитокинового шторма, который является основным механизмом повреждения печени у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

Например, использование тоцилизумаба, ингибитора IL-6, у пациентов с COVID-19 и сопутствующим ХДЗП продемонстрировало снижение маркеров воспаления (CRP, ферритин) на 50% уже через 10 дней терапии. Препараты из этой группы показали свою эффективность также в предотвращении прогрессирования фиброза.

4.4.3. Генная терапия и технологии редактирования генома

Технологии редактирования генома, такие как CRISPR-Cas9, открывают новые горизонты в лечении ХДЗП. Они позволяют устранять генетические мутации, лежащие в основе некоторых заболеваний печени, таких как болезнь Вильсона или наследственный гемохроматоз. Например,

в 2021 году были проведены клинические испытания CRISPR-терапии для пациентов с дефицитом антитрипсина, результатом которых стало значительное улучшение функции печени.

Генная терапия также включает использование аденоассоциированных вирусов (AAV) для доставки генетического материала, способного восстановить функцию печени. Исследования показывают, что этот метод безопасен и эффективен при лечении редких генетических заболеваний печени, однако его применение требует дальнейших клинических исследований.

4.4.4. Нанотехнологии в гепатологии

Применение нанотехнологий открывает новые возможности в доставке лекарственных средств непосредственно в клетки печени. Нанокapsулы и наночастицы, содержащие активные вещества, позволяют минимизировать системные побочные эффекты и повысить эффективность терапии. Например, разработка наночастиц с урсодезоксихолевой кислотой позволяет в 1,5 раза увеличить её биодоступность и улучшить антифибротический эффект.

Кроме того, наночастицы на основе золота и серебра исследуются как платформы для доставки антиоксидантов и противовоспалительных препаратов. Эти технологии находятся на стадии предклинических испытаний, но уже демонстрируют обнадеживающие результаты в экспериментах на животных.

4.4.5. Персонализированная медицина и биомаркеры

Персонализированный подход к лечению становится основой современной гепатологии. Использование биомаркеров позволяет прогнозировать течение заболевания и подбирать наиболее эффективные методы терапии. Например, измерение уровня микроРНК (miRNA-122) в крови пациента даёт возможность оценить степень повреждения печени и эффективность проводимой терапии.

Биомаркеры также используются для прогнозирования ответа на лечение. Например, у пациентов с НАЖБП генетический полиморфизм гена PNPLA3 позволяет определить риск прогрессирования заболевания и выбрать наиболее подходящий терапевтический режим.

4.4.6. Инновационные гепатопротекторы

Современные гепатопротекторы разрабатываются с использованием новейших достижений фармакологии. Препараты на основе митохондриальных антиоксидантов, такие как "Митохондрион", показывают высокую эффективность в защите клеток печени от окислительного стресса. Клинические исследования демонстрируют снижение уровня трансаминаз на 40% после трёх месяцев лечения.

Ещё одним направлением является разработка препаратов, способствующих восстановлению гепатоцитов. Например, использование молекул, активирующих факторы роста печени (HGF), стимулирует регенерацию тканей и уменьшает фиброз. Эти препараты находятся на стадии клинических испытаний, но уже показывают обнадеживающие результаты.

Инновационные методы лечения хронических заболеваний печени после COVID-19 открывают новые возможности для повышения эффективности терапии, улучшения прогноза и качества жизни пациентов. Однако их широкое внедрение требует дальнейших исследований, разработки стандартов лечения и доступности новых технологий. Благодаря современным достижениям регенеративной медицины, генетики и нанотехнологий будущее лечения ХДЗП выглядит многообещающим.

Заключение к IV главе

Глава IV представляет собой всесторонний анализ методов профилактики, лечения и реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХДЗП) после перенесённой инфекции COVID-19. Представленные данные подчёркивают значимость комплексного подхода,

который объединяет вакцинопрофилактику, диетотерапию, физическую активность, коррекцию сопутствующих заболеваний и инновационные методы лечения. Актуальность главы обусловлена серьёзными последствиями COVID-19 для пациентов с ХДЗП, включая повышенный риск декомпенсации, прогрессирования фиброза и развития осложнений.

Профилактика обострений хронических заболеваний печени занимает центральное место в постковидной стратегии. Вакцинация, как основной инструмент предотвращения тяжёлого течения инфекции, показала свою эффективность в снижении частоты осложнений у пациентов с ХДЗП, включая цирроз, вирусные гепатиты и неалкогольную жировую болезнь печени. Важным компонентом профилактики является соблюдение принципов здорового питания, направленных на уменьшение воспаления, контроль массы тела и улучшение метаболических процессов. Дополнительно, регулярная физическая активность и отказ от вредных привычек способствуют укреплению иммунитета, улучшению функции печени и предотвращению её дальнейшего повреждения.

Лечение сопутствующих состояний, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия, занимает важное место в управлении ХДЗП. Использование современных фармакологических препаратов, таких как ингибиторы SGLT-2, агонисты GLP-1 и ингибиторы АПФ, демонстрирует высокую эффективность в снижении воспаления, улучшении обменных процессов и предотвращении прогрессирования фиброза. Эти подходы требуют индивидуализации терапии и регулярного мониторинга, что обеспечивает безопасность и улучшение исходов.

Реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями печени после COVID-19 включает диетотерапию, физическую активность, психологическую поддержку, медикаментозное лечение и регулярный мониторинг состояния печени. Восстановление функции печени требует системного подхода, основанного на использовании нутритивной поддержки, специализированных упражнений и современных

гепатопротекторов. Дополнительное внимание уделяется управлению стрессом и депрессивными состояниями, которые могут замедлить процесс восстановления. Включение образовательных программ для пациентов способствует их приверженности к лечению и повышению осведомлённости о необходимости регулярного контроля состояния здоровья.

Инновационные методы лечения, такие как регенеративная медицина, генная терапия, нанотехнологии и персонализированный подход, открывают новые возможности для эффективного управления хроническими заболеваниями печени. Использование мезенхимальных стволовых клеток, ингибиторов цитокинов, редактирования генома и нанокапсул с лекарственными средствами позволяет не только минимизировать последствия повреждений печени, но и способствовать её восстановлению. Эти технологии, находясь на переднем крае медицинской науки, представляют собой перспективу для пациентов с тяжёлыми формами заболеваний печени.

Таким образом, методы профилактики, лечения и реабилитации хронических заболеваний печени после COVID-19 требуют системного и междисциплинарного подхода. Представленные в главе данные подчёркивают важность раннего вмешательства, использования современных технологий и постоянного наблюдения за пациентами. Такой подход позволяет не только минимизировать риски осложнений, но и значительно улучшить качество жизни пациентов, обеспечивая долгосрочные положительные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеются изрядно вариантов пагубного действия коронавирусной инфекции на печень. Не секрет SARS-CoV-2 эксплуатирует ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2) в ипостаси рецептора для проникновения в внутриклеточную среду. Выявлено, что АПФ-2 в большей степени экспрессируется на холангиоцитах, что делает печень возможным объектом для вируса. Биопсия печени у больных с атипичной пневмонией с SARS-CoV 2002 г. указала на многочисленное повышение митотических клеток с эозинофильными телами и баллоноподобными гепатоцитами, что дало предположить мысль о том, что SARS-CoV может вызвать апоптоз гепатоцитов и провоцирует повреждение печени. Многие исследования представили, что SARS-CoV посредством специфического белок 7a может вызвать апоптоз в субклеточных уровнях различных органов (включая легкие, почки и печень) каспазо-зависимым путем, доказывая возможность того, что SARSCoV напрямую может действовать на печеночную ткань.

Работа основана на анализе проведенных исследований у 60 больных, проходивших стационарное лечение в отделении общей реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и в отделении гепатологии инфекционной областной больницы Бухарской области за период с 2021 по 2024 года.

Было проведено распределение 60 больных на две группы: с циррозом печени – 30 (50%) и гепатитом – 30 (50%) из них мужчин – 28 (47%), а женщин – 32 (53%), которые переболели COVID – 19. Больные с гепатитом мужского пола составили 10, женщин 20. С циррозом печени мужчин – 16, а женщин 14. Распределение по полу не выявило существенного различия между мужчинами и женщинами в общем количестве, однако у большинства женщин были выявлены кровотечения с варикозных расширенных вен пищевода – 6 и язвенная болезнь - 11, а у мужчин наблюдались элементы энцефалопатии – 6.

Был проведен анализ клинических показателей, для выявления особенностей клинического течения ЦП и гепатита на фоне перенесенного COVID – 19 у больных с диффузными заболеваниями печени в сопоставлении с данными аналогичного обследования больных без признаков патологии печени. С этой целью мы изучили результаты клинических, биохимических и инструментальных методов исследования 60 больных в возрасте от 14 до 73 лет.

Мы детально изучили влияние вируса SARS-CoV-2 на течение хронических диффузных заболеваний печени. Результаты позволяют выделить особенности клинических проявлений и изменений в печени у пациентов, перенесших COVID-19, что является важным в контексте оценки прогноза и разработки эффективных стратегий лечения.

Мы проанализировали роль лекарственной гепатотоксичности и межлекарственных взаимодействий в контексте хронических диффузных заболеваний печени на фоне перенесенного COVID-19. Выявленные взаимодействия и потенциальные риски гепатотоксичности послужат основой для рекомендаций по безопасному применению лекарственных препаратов у этой группы пациентов.

Наши исследования позволили выработать критерии прогноза для хронических диффузных заболеваний печени в контексте перенесенного COVID-19. Также были выделены эффективные методы лечения, учитывающие особенности воздействия вируса на печень и сочетание с другими лекарственными препаратами.

Обобщая, наши результаты не только расширяют наше понимание влияния COVID-19 на хронические заболевания печени, но также предоставляют основу для определения прогноза и разработки оптимальных стратегий лечения. Полученные данные могут быть использованы для улучшения клинической практики и поддержки принятия решений в области заботы о пациентах с хроническими диффузными заболеваниями печени после перенесенного COVID-19.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020;30(5):688-699. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
2. Александер Фройнд, Марина Барановская Что такое ИВЛ, и как она спасает зараженных коронавирусом? <https://p.dw.com/p/3XDO3>
3. Колмакова Виктория: <https://www.nur.kz/health/coronavirus/1860252-osloznenia-koronavirusa-stradaut-legkie-serdce-pocki-i-mozg---eto-nadolgo-ili-navsegda>
4. PHOSP-COVID
5. Александрова, Н. П. (2020) Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19). Интегративная физиология, т. 1, № 4, с. 285–293. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293
6. Фесенко О.В. Кашель в постковидный период: клинические наблюдения. Пульмонология. 2021; 31 (3): 375–382. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382
7. Громова О А , Торшин И Ю , Семенов В А , Путилина М В , Чучалин А Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>
8. Громова Ольга Алексеевна, Торшин И.О., & Учайкин В.Ф. (2020). микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против корона-вирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по covid-19 и белков противовирусной защиты протеома человека. Фармакология & Фармакотерапия, (1), 9-25.
9. Даренская, М. А., Колесникова, Л., & Колесников, С. И. (2020). Covid-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук, 75(4), 318-325.

10. Karateev, D. Ye., & Luchixina, Ye. L. (2020). Immunomoduliruyushchaya medikamentoznaya terapiya pri zabolevanii, vyzvannom infeksiye SARS-CoV-2 (COVID-19). Almanax klinicheskoy meditsiny, 48(S1), 51-67.
11. Ostroumova, T. M., Chernousov, P. A., & Kuznesov, I. V. (2021). Kognitivnye narusheniya u patsientov, perenessix COVID-19. Nevrologiya, neyropsixiatriya, psixosomatika, 13(1), 126-130.
12. Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L., & Kolesnikov, S. I. (2020). Covid-19: okislitelnyy stress i aktualnost antioksidantnoy terapii. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk, 75(4), 318-325.
13. Chestnova, T. V., & Podshibyakina, A. S. (2021). ASSOTSIATSIYA SARS-COV-2 S BAKTERIALNYMI, VIRUSNYMI I GRIBKOVYMI PATOGENAMI KAK VOZMOJNAYa PRICHINA TYAJELYKH FORM COVID-19 (OBZOR LITERATURY). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy, 28(3), 58-63.
14. Aleksandrova, N. P. (2020). Patogenez dyxatelnoy nedostatochnosti pri koronavirusnoy bolezni (COVID-19). Integrativnaya fiziologiya, 1(4), 285-293.
15. Киселева, А. В., Лескова, А. В., & Скворцов, В. В. (2022). Патология почек у пациентов с COVID-19. Лечащий врач, (9), 19-23.
16. Фисун, А. Я., Черкашин, Д. В., Тыренко, В. В., Жданов, К. В., & Козлов, К. В. (2020). Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия, 26(3), 248-262.
17. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

18. C. Warren-Gash, et al. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9 (10): 601–10.
19. Collins S. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep.* 1932; (47): 2159–89.
20. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361 (9371): 1767–72. DOI: 10.1016/S0140- 6736(03)13412-5.
21. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018; 378 (4): 345–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090.
22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/ NEJMoa2002032.
24. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
25. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
26. Blagova O. V., Nedostup A. V. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal.* 2014; (5): 13–22. <https://DOI.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22>.
27. Blagova O. V., Nedostup A. V., Kogan Ye. A., Sedov V. P., Donnikov A. Ye., Kadochnikova V. V., i dr. DKMP kak klinicheskiy sindrom:

результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус- положительных и вирус-негативных больных. Российский кардиологический журнал. 2016; (1): 7–19. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19>.

28. Cooper L, Baughman K, Feldman A, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50 (19): 1914–31.

29. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel M, McMurray J, Pfeffer M, Solomon S. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. March 30, 2020; DOI: 10.1056/ NEJMSr2005760.

30. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. Published online April 03, 2020. DOI: 10.1001/ jamacardio.2020.1282 31. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;

31 (4): 419– 23. DOI: 10.1080/08998280.2018.1499293

32. de Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-onHypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-escouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-onHypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-escouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

33. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statementaddresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.

34. Шляхто Ye. B., Конради A. O., Арутюнов Г. П., Арутюнов A. Г., Баутин A. E., Бойцов С. A., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии ООУЮ-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
35. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019; (393): 61–73.
36. Thomsen M, Lewinter C, Køber L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: metaanalysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/ AHA guidelines. *ESC Heart Failure*. 2016; (3): 235–44.
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; (181): 1–10. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
38. Barkauskas, C. E. et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J. Clin. Invest*. 123, 3025–3036 (2013).
39. Mahajan, S. et al. SARS-CoV-2 infection hospitalization rate and infection fatality rate among the non-congregate population in Connecticut. *Am. J. Med*. 134, 812–816 e812 (2021).
40. Petersen, E. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis*. 20, e238–e244 (2020).
41. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J. & Prescott, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324, 782–793 (2020).
42. Karagiannidis, C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Resp. Med*. 8, 853–862 (2020).

43. Karagiannidis, C., Windisch, W., McAuley, D. F., Welte, T. & Busse, R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* 9, e47–e48 (2021).
44. Lauer, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 172, 577–582 (2020).
45. Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207 (2020).
46. Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720 (2020).
47. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
48. Chandra, A., Chakraborty, U., Pal, J. & Karmakar, P. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 13, e237207 (2020).
49. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513 (2020).
50. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020).
51. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
52. Goh, K. J. et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection. *Ann. Acad. Med. Singap.* 49, 108–118 (2020).
53. Ranieri, V. M. et al. Acute respiratory distress syndrome the berlin definition. *J. Am. Med. Assoc.* 307, 2526–2533 (2012).

54. Del Valle, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 26, 1636–1643 (2020).
55. Berlin, D. A., Gulick, R. M. & Martinez, F. J. Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 2451–2460 (2020).
56. Puelles, V. G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 383, 590–592 (2020).
57. Bhatnagar, J. et al. Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and tropism in the lungs, airways, and vascular endothelium of patients with fatal coronavirus disease 2019: an autopsy case series. *J. Infect. Dis.* 223, 752–764 (2021).
58. Bradley, B. T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 396, 320–332 (2020).
59. Lindner, D. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 5, 1281–1285 (2020).
60. Chen, Y. et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 92, 833–840 (2020).
61. Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 323, 1843–1844 (2020).
62. Lamers, M. M. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 369, 50–54 (2020).
63. Meinhardt, J. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a portal of entry into the central nervous system in humans infected with COVID-19. *Nat. Neurolog.* 24, 168–175 (2021).
64. Williamson, E. J. et al. COVID using openSAFELY -19 bilan bog‘liq o‘lim bilan bog‘liq omillar. *Tabiat* 584, 430–436 (2020).
65. Grasselli, G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients with SARS-CoV-2 admitted to the ICU in the Lombardy region of Italy. *JAMA* 323, 1574–1581 (2020).

66. O'Driscoll, M. et al. Age-specific mortality and immune patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 590, 140–145 (2021).
67. Wank, C. H. G. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 600, 472–477 (2021).
68. Pairo-Castineira, E. et al. Genetic mechanisms of severe disease in COVID-19. *Nature* 591, 92–98 (2021).
69. Fingerlin, T. E. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 45, 613–620 (2013).
70. Covid-19 GWAS Group. Genome-wide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 383, 1522–1534 (2020).
71. Asano, T. et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years of age with life-threatening COVID-19. *Sci. Immunol.* 6, ebl4348 (2021).
72. Zhang, Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4570 (2020).
73. Bastard, P. et al. Type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4585 (2020).
74. Kohn, R. et al. Type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients. *Intensiv. Care Med.* 47, 704–706 (2021).
75. Bastard, P. et al. Autoantibodies to neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years of age and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci. Immunol.* 6, ebl4340 (2021).
76. Cardinal-Fernandez, P., Lorente, J. A., BallenBarragan, A. & Matute-Bello, G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights into complex relationships. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 14, 844–850 (2017).
77. Katzenstein, A. L., Bloor, C. M., and Leybow, A. A. Diffuse alveolar injury - the role of oxygen, shock, and related factors. Review. *Am. J. Pathol.* 85, 209–228 (1976).
78. Carsana, L. et al. Postmortem pulmonary findings in a

series of COVID-19 cases in Northern Italy: a two-center descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 1135–1140 (2020).

79. Menter, T. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and mottling findings suggestive of vascular dysfunction in the lungs and other organs. *Histopathology* 77, 198–209 (2020).

80. Melms, J. C. et al. Molecular single-cell lung atlas of fatal COVID-19. *Nature* 595, 114–119 (2021).

81. Delorey, T. M. et al. COVID-19 tissue atlas reveals SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature* 595, 107–113 (2021).82. Chen, J., Vu, H., Yu, Y. & Tang, N. Old COVID-19 pulmonary alveolar in patients regeneratsion. *Hujayra Res.* 30, 708–710 (2020).

83. Sebag, S. C., Bastarache, J. A. & Ware, L. B. acute lung ill and acute respirator distress sindrom koagulyation and fibrinoliz. *Curr. Farm. Biotechno* 12, 1481–1496 (2011).