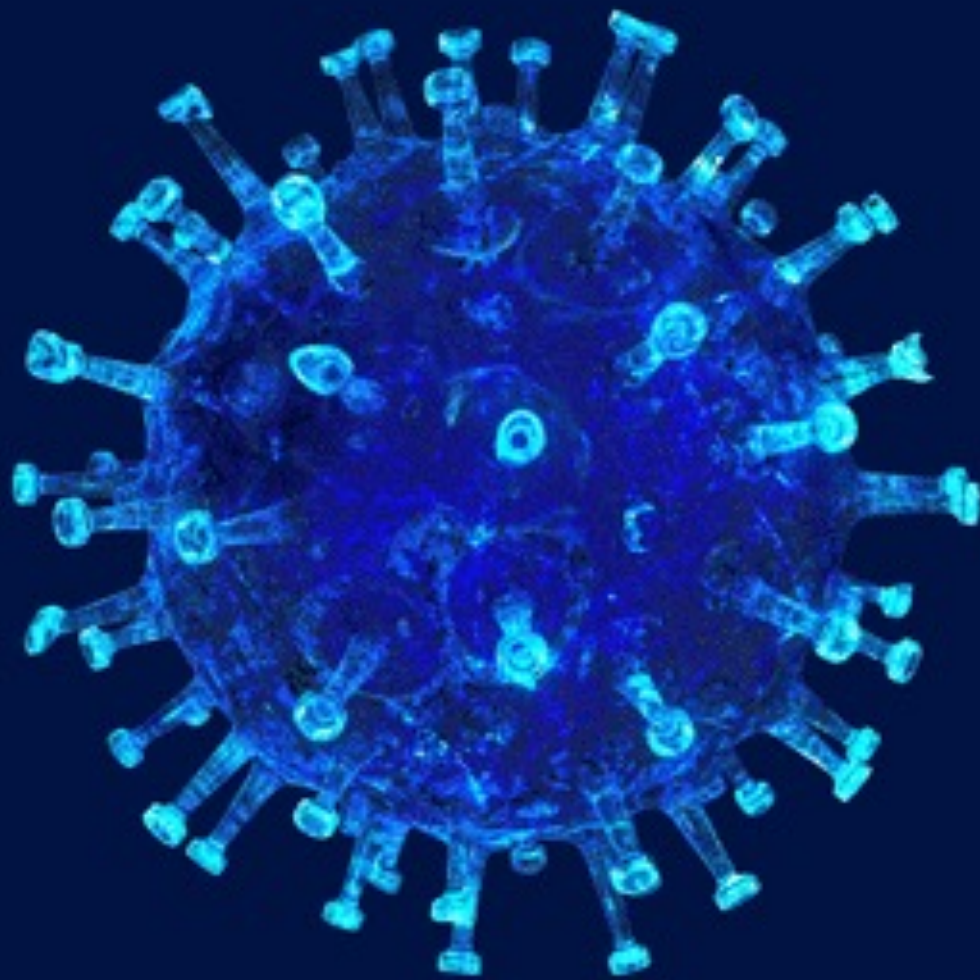
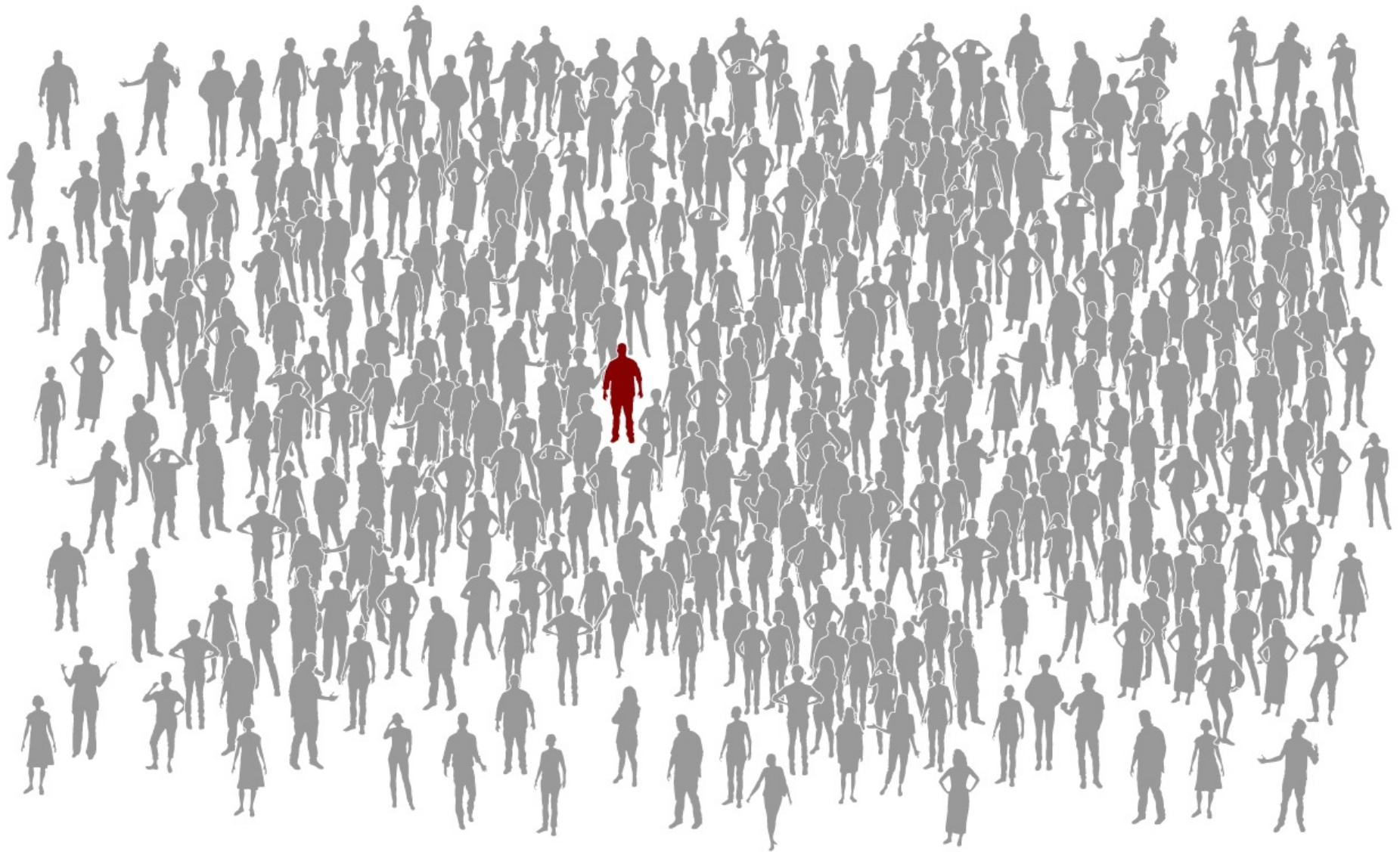


COVID-19 - гепатобилиарные осложнения: механизмы, биомаркеры, диагноз, прогноз

**Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пущино
18 ноября, 2021**

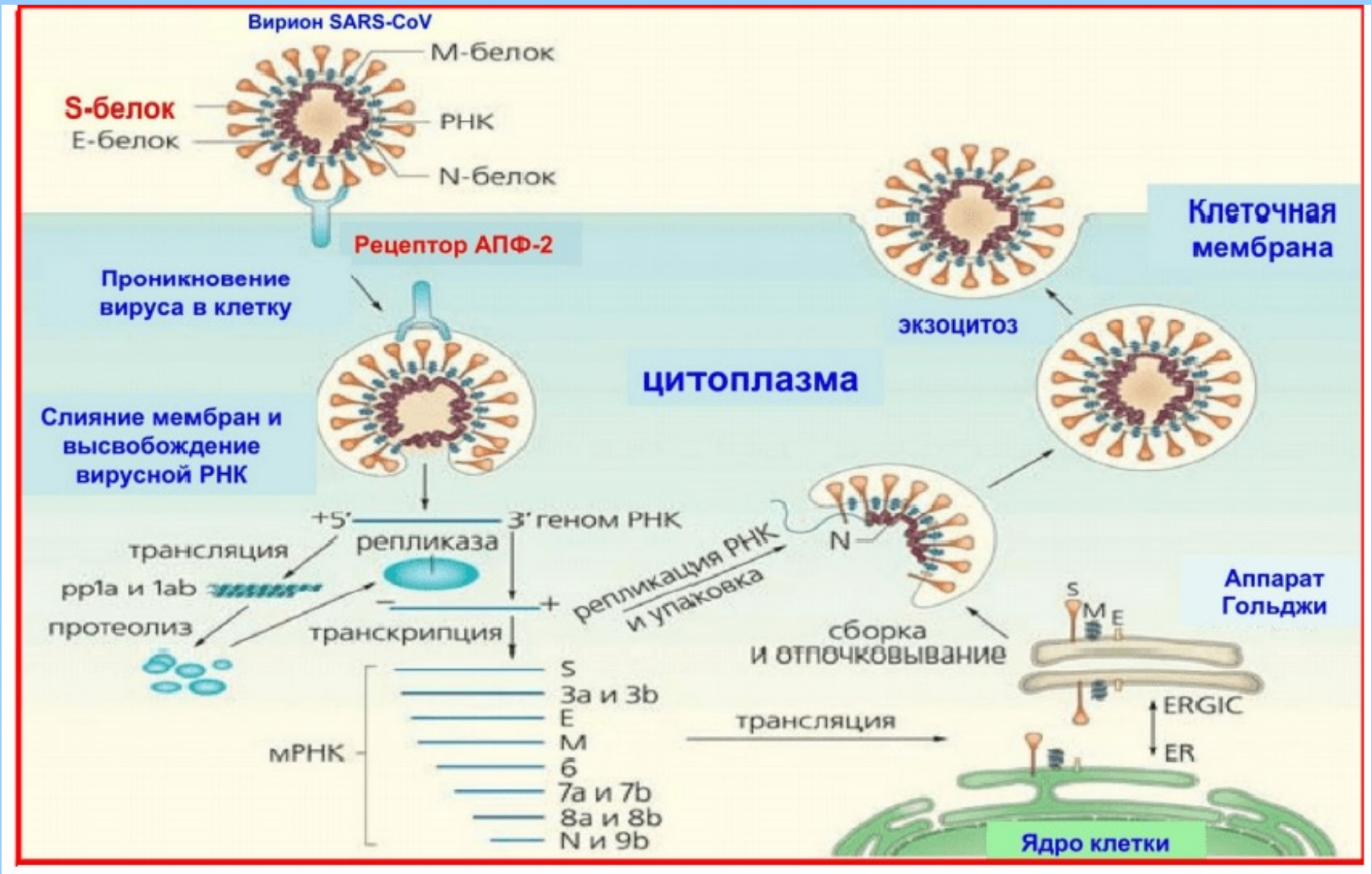




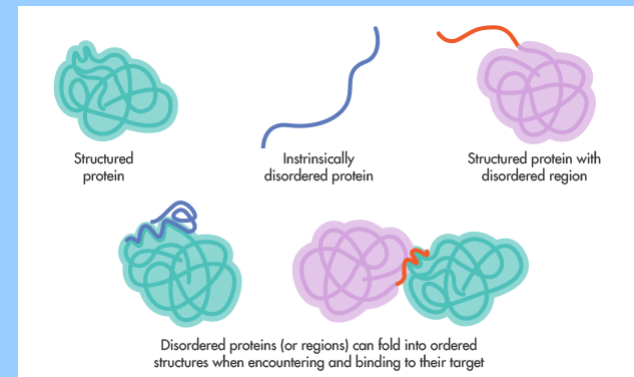
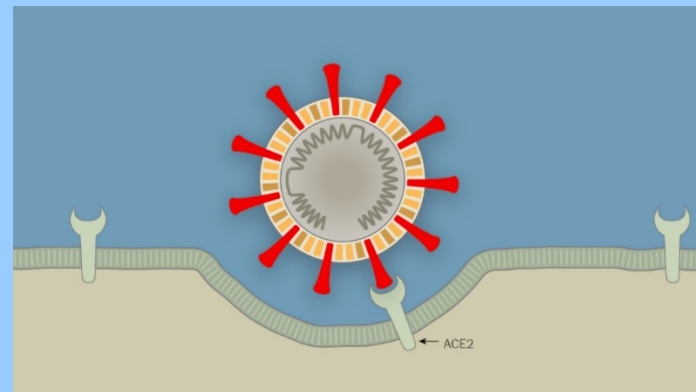
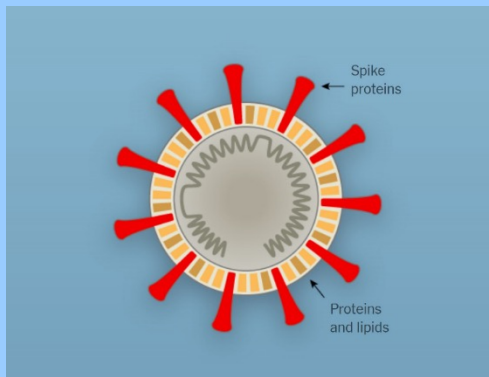




Sars-CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл



Внедрение COVID-19 в клетки: Шипы (S-белки, спайковые белки) связываются с рецептором: ангиотен-преобразующим ферментом 2



Goh GK-M, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN, Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids, *Microbial Pathogenesis*, 2020

George Tetz Victor Tetz SARS-CoV-2 prion-like domains in spike proteins enable higher affinity to ACE2, 2020

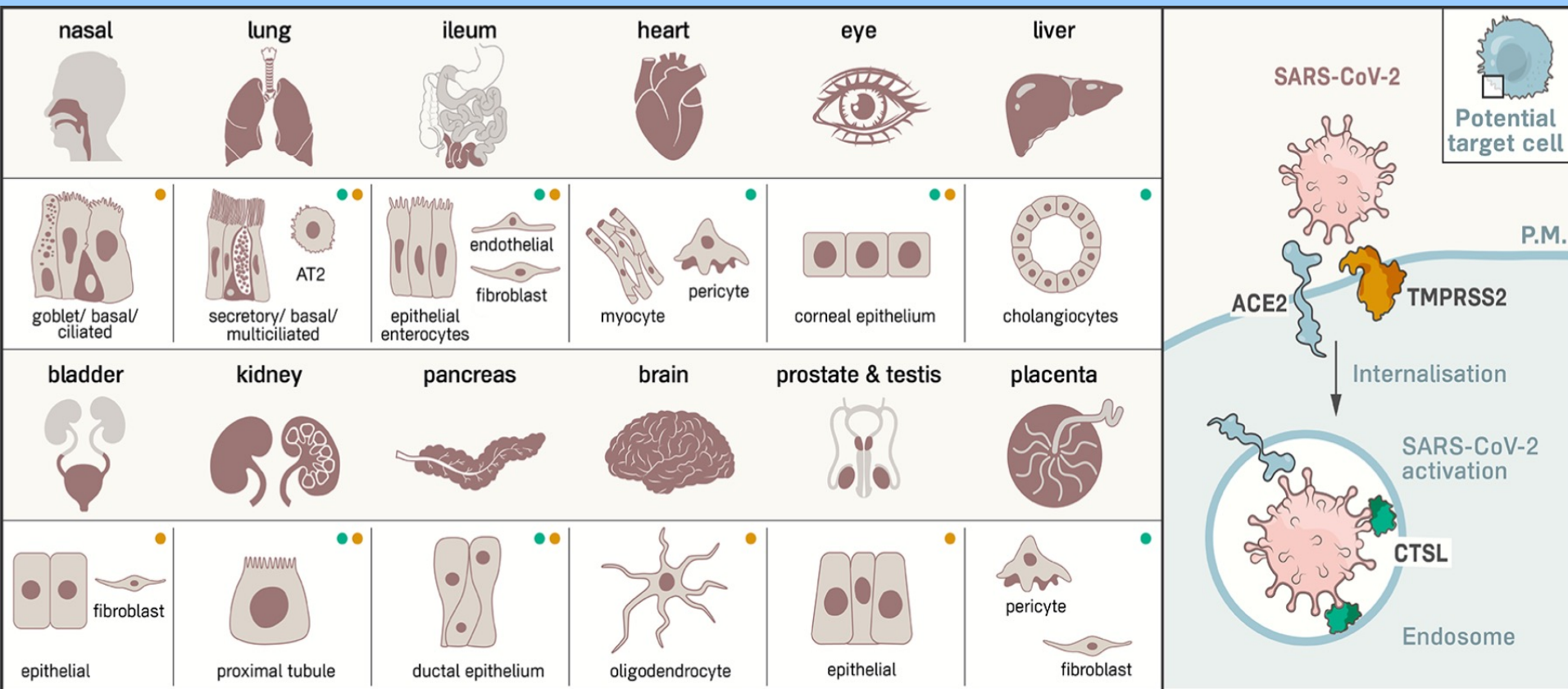
<https://medium.com/medical-myths-and-models/what-makes-the-novel-coronavirus-so-contagious-e677e825c566>

Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для COVID-19

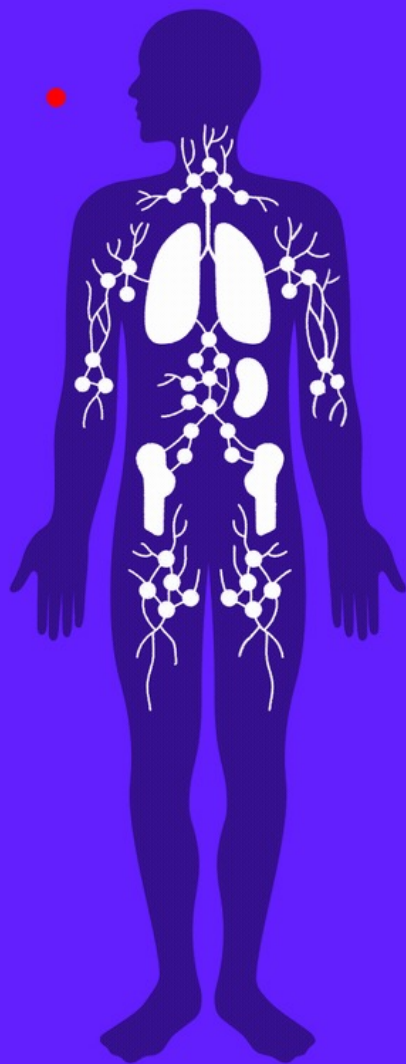
Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень

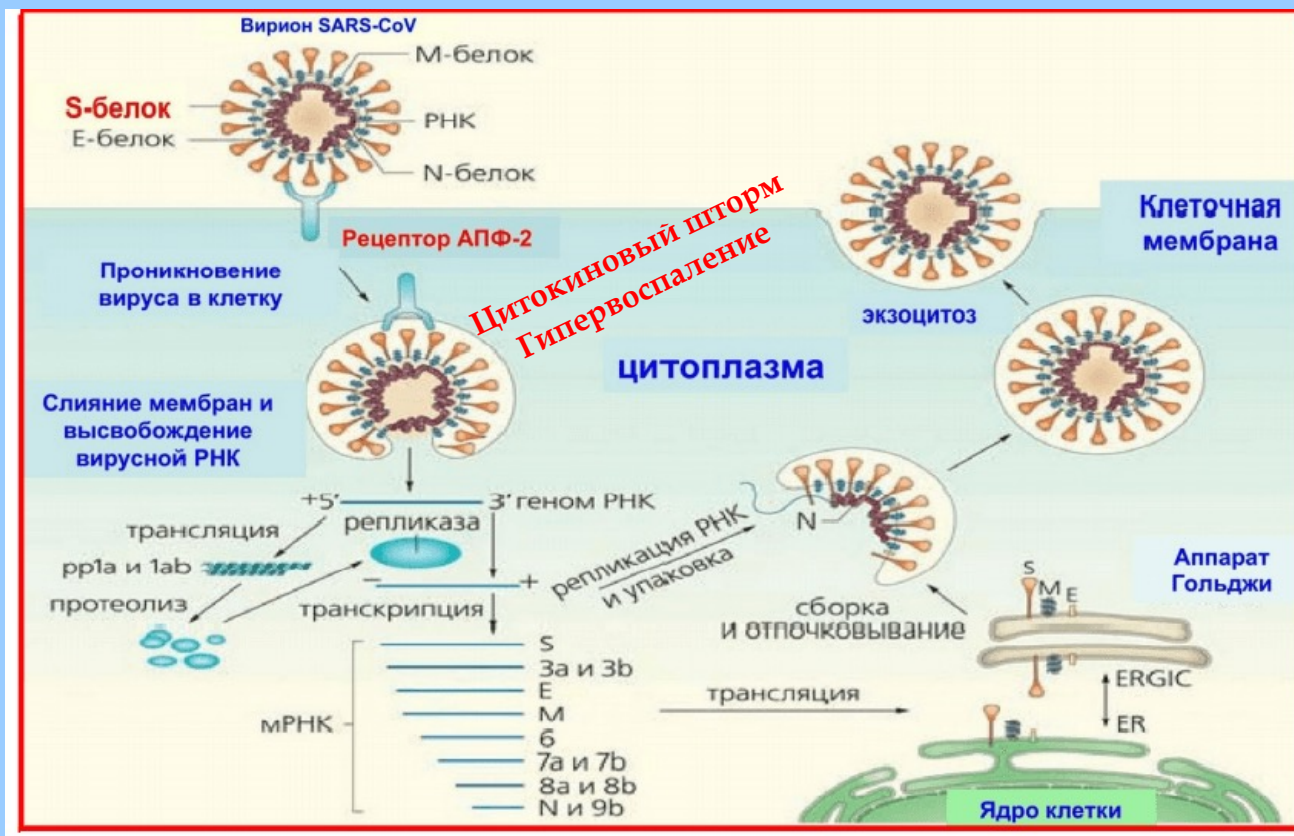


Мочевой Почки Поджел. Мозг Простата Плацента
пузырь железа



**Sars-Cov-2 проникает
в различные органы
и вызывает в них
цитокиновый шторм
и гипервоспаление**

Sars CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл – гипервоспаление - «самоубийственный» ответ организма на инфекцию



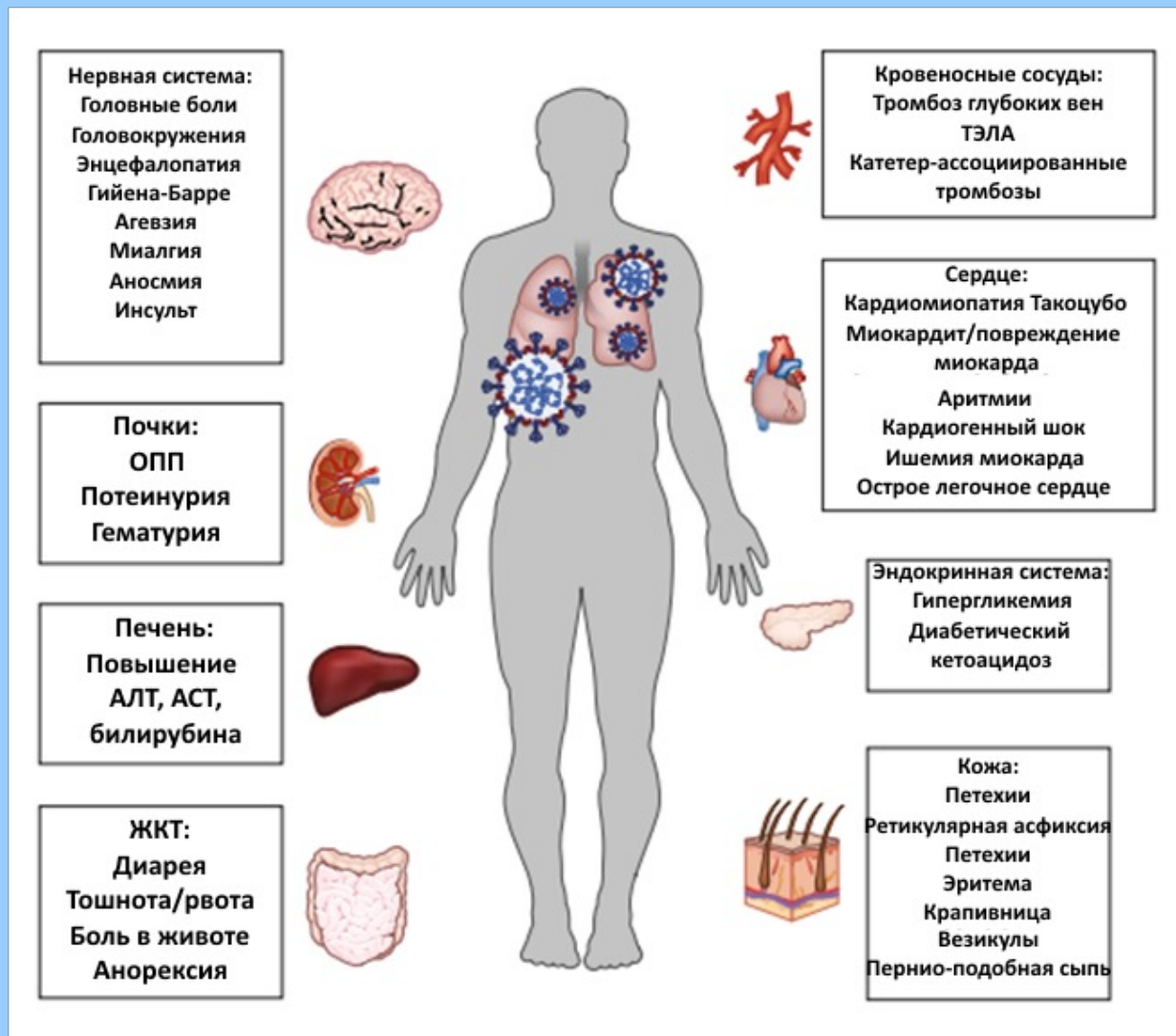
COVID-19 цитокиновый шторм: **ярость** воспаления



Sars Cov-2 – макрофаги продуцируют **провоспалительные** цитокины, которые стимулируют синтез макрофагов, их продуцирующих, что ведет к еще большей продукции цитокинов, что ведет к еще большему синтезу макрофагов, что ведети т.д.

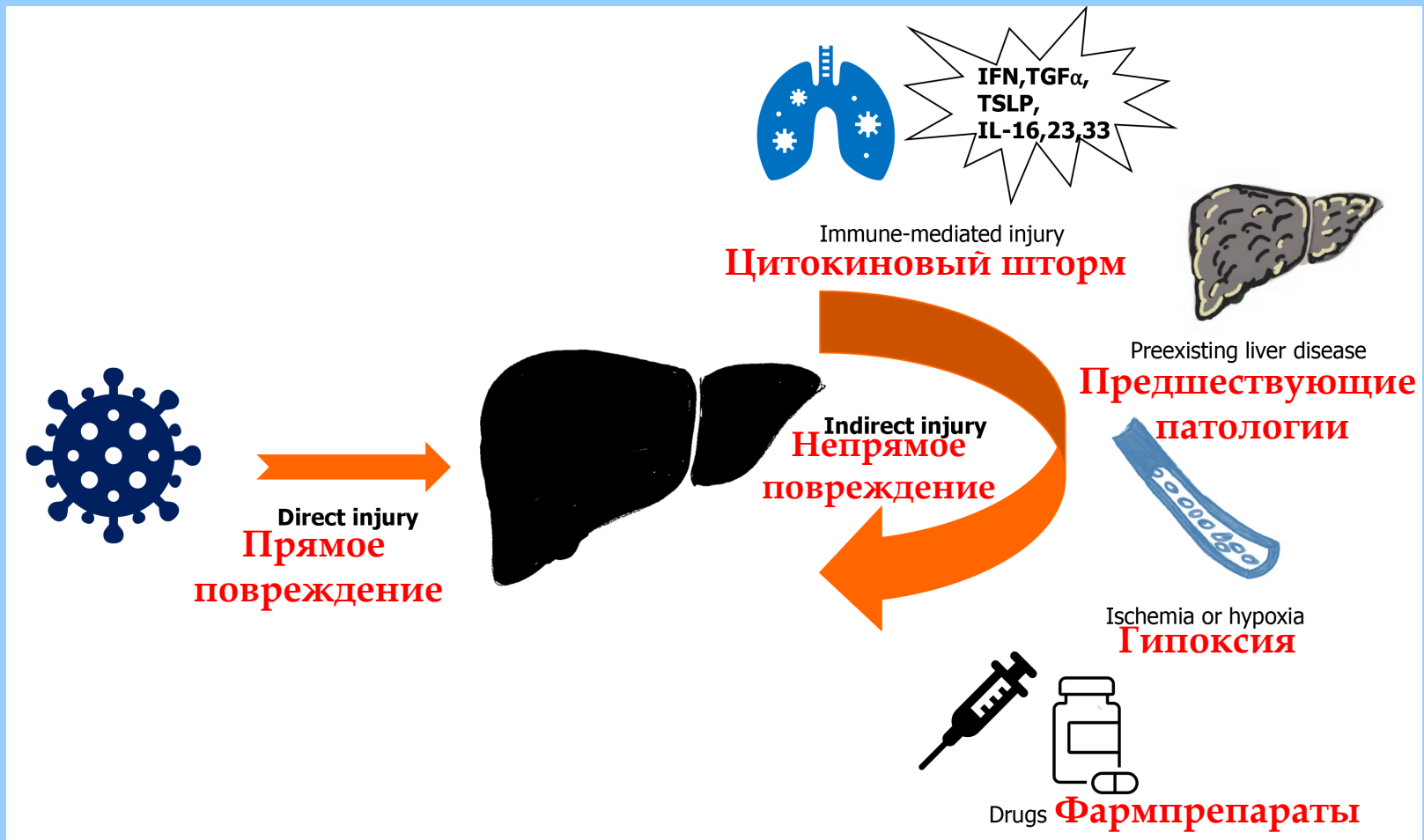
11

COVID-19: внелегочные манифестации



**COVID-19:
механизмы развития осложнений
печени**

COVID-19: патофизиология развития осложнений печени



COVID-19: патофизиология осложнений печени

**Гепатотоксичные
антивирусные
препараты**



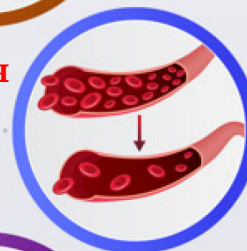
Hepatotoxic antiviral drugs

**Инфекция Sars Cov-2
клеточный апоптоз**



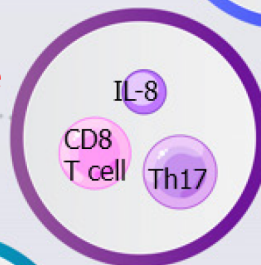
Cell apoptosis induced by
SARS-CoV-2 infection

**Тяжелая гипоксия
тканей**



Severe tissue hypoxia and hypovolemic
shock due to severe dehydration
Гиповолемический шок

Гипервоспаление

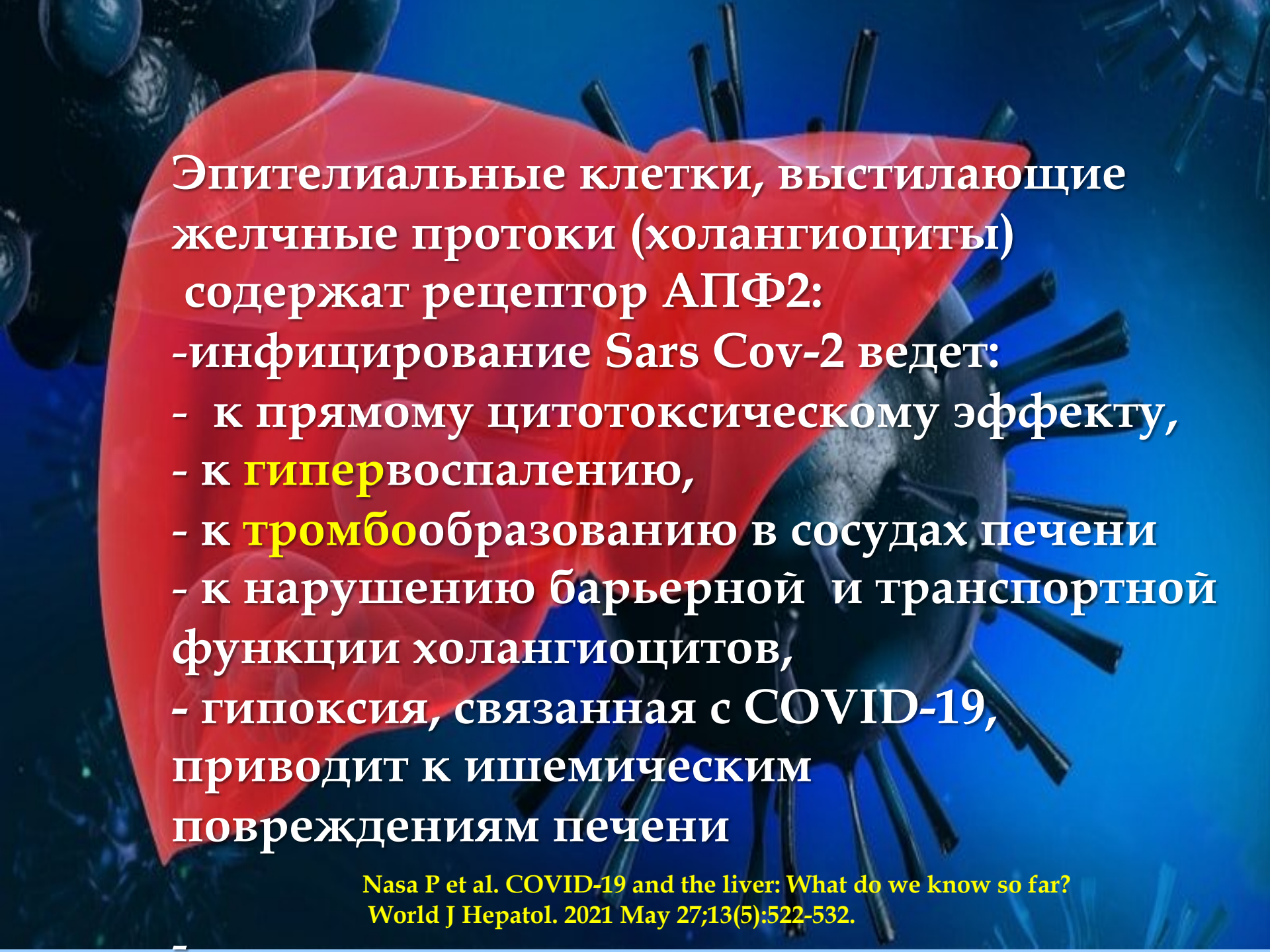


ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ
Immune pathway hyperactivation
and inflammation (IL-6 and Pro-inflammatory
Cytokines like IL-2, Th17 and CD8 T cells)z

**Прямая цитотоксичность,
Реактивация предшествовавших
болезней печени**



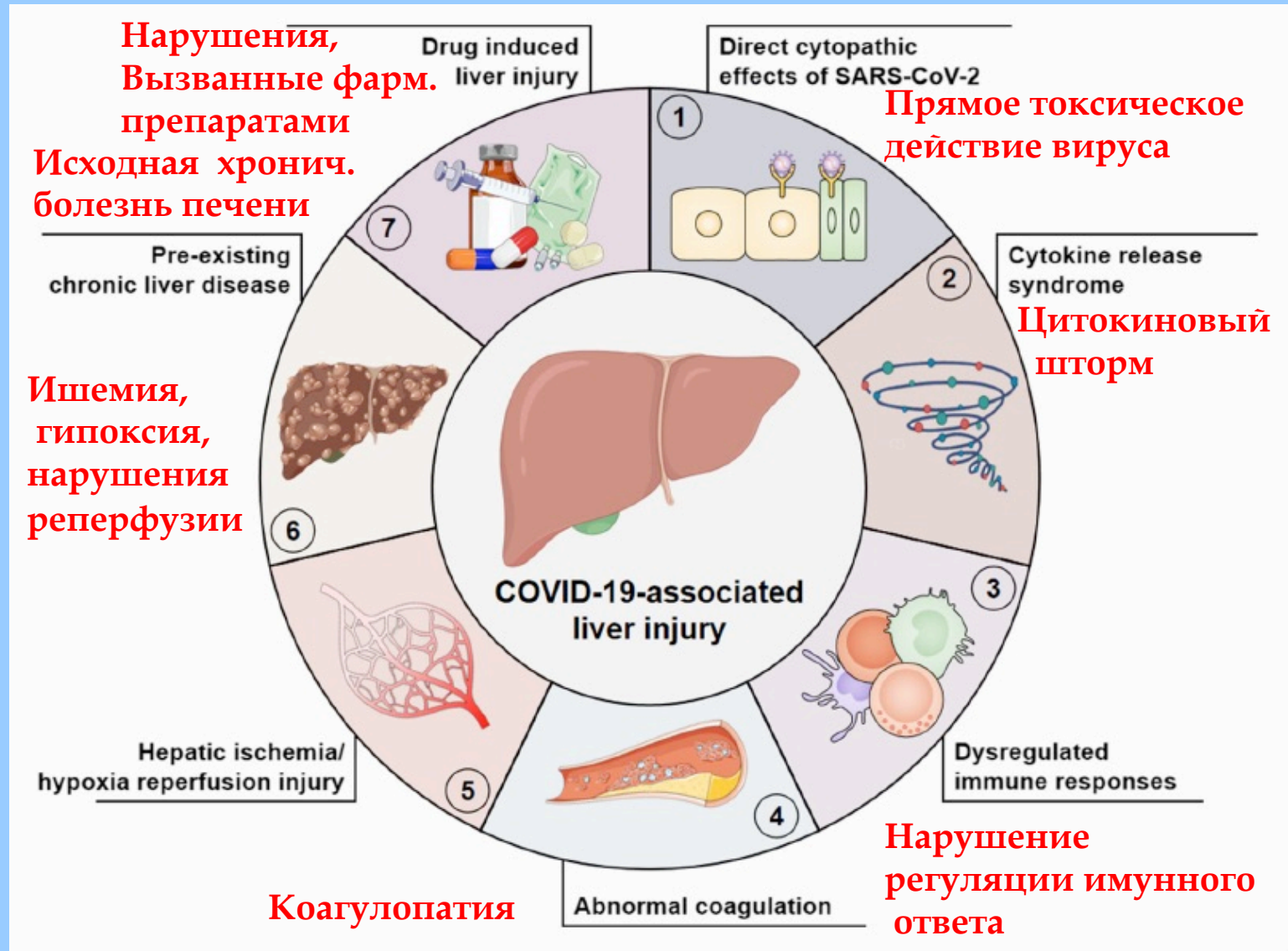
Direct cytotoxicity, as well as
reactivation of pre-existing liver disease



Эпителиальные клетки, выстилающие желчные протоки (холангиоциты) содержат рецептор АПФ2:

- инфицирование Sars Cov-2 ведет:
- к прямому цитотоксическому эффекту,
- к **гипер**воспалению,
- к **тромбо**образованию в сосудах печени
- к нарушению барьерной и транспортной функции холангиоцитов,
- гипоксия, связанная с COVID-19, приводит к ишемическим повреждениям печени

COVID-19 механизмы нарушений функции печени



COVID-19: патофизиология осложнений печени

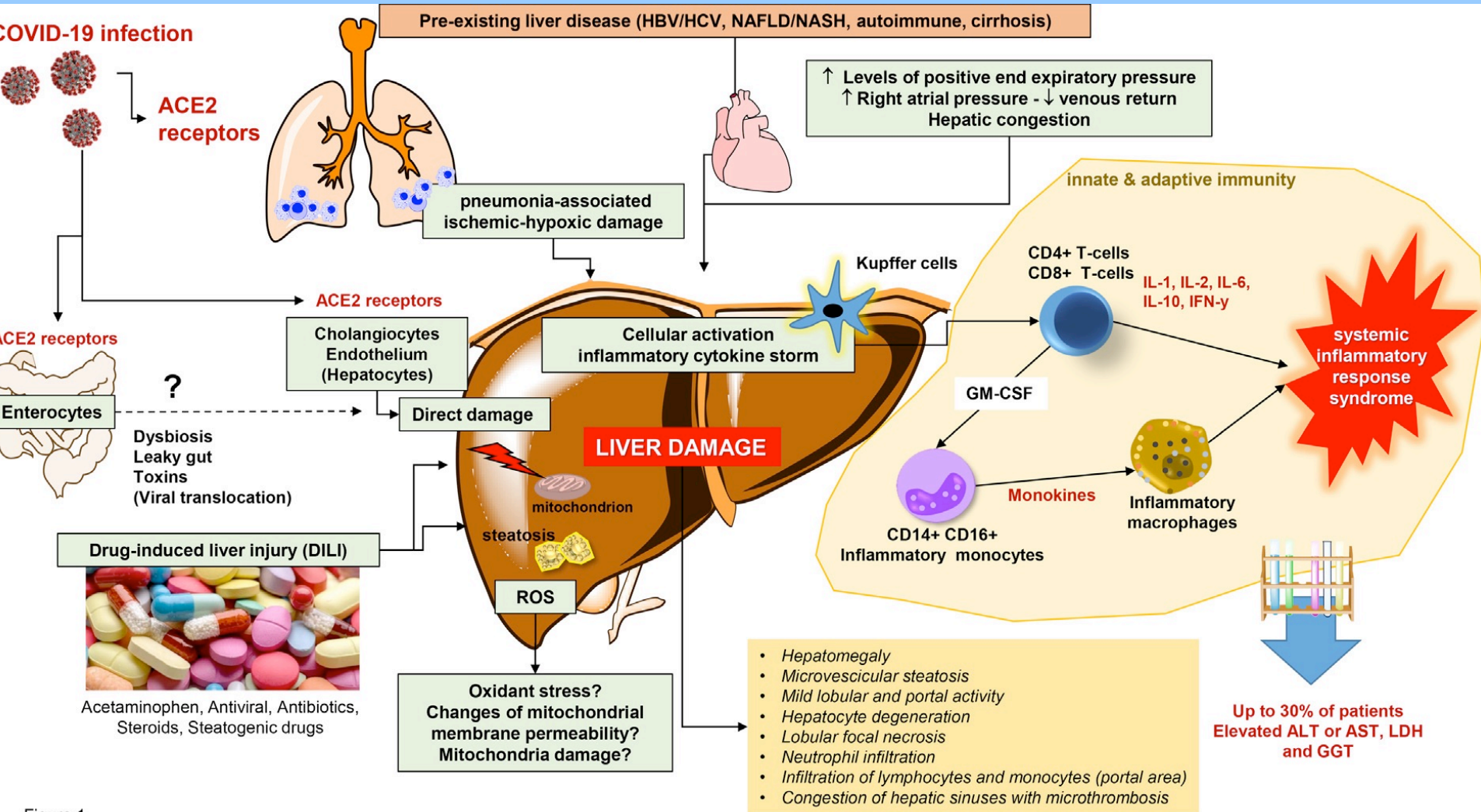
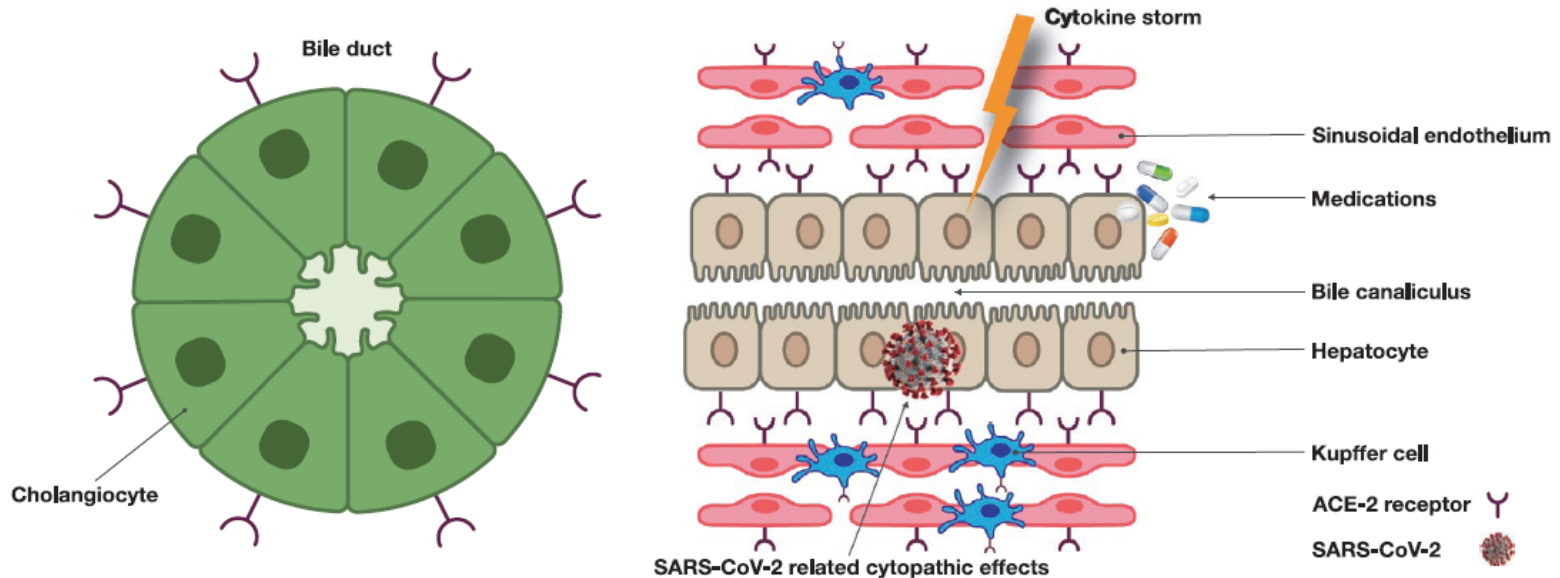


Figure 1

Sars Cov-2:
прямое инфицирование печени

COVID-19: Sars Cov-2 инфицирует печень

SARS-CoV-2 binds to target cells via ACE-2 receptors - expressed on cholangiocytes, hepatocytes, sinusoidal endothelium and Kupffer cells. ACE-2 expression on cholangiocytes is 20-fold greater compared to hepatocytes.



Deranged liver enzymes often multifactorial in origin

- COVID-19 complications
 - Ischemia/hypoxia: elevated LDH
 - Thrombo-embolic complications
 - Myositis/Cardiac (especially with elevated AST>ALT, myoglobin or CPK, TroP T)
- Drug-induced liver injury
- Underlying chronic liver disease

Hyperactive innate immune response leading to cytokine storm

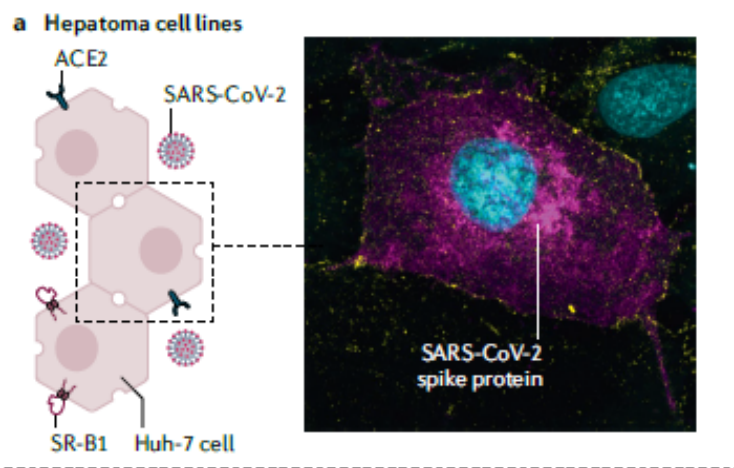
ACE-2, angiotensin-converting enzyme 2;
 AST, Aspartate aminotransferase;
 ALT, Alanine aminotransferase;
 CPK, creatine phosphokinase;
 LDH, lactate dehydrogenase;
 RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system;
 TroP T, troponin T.

Direct cytotoxic effect – SARS-CoV-2 has been isolated from hepatocytes

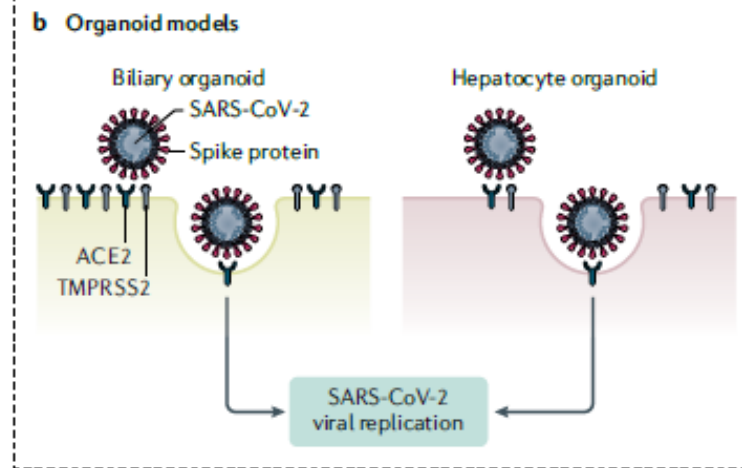
Dysregulation of the RAAS

Endothelial cell damage and thrombo-inflammation leads to both micro- and macrovascular thromboses

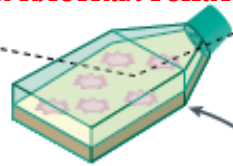
COVID-19: гепатотропизм



S-белок к клеткам гепатомы

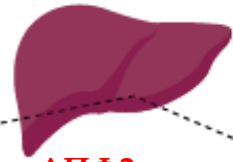


Репликация Sars Cov-2 в гепатоцитах

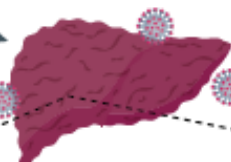
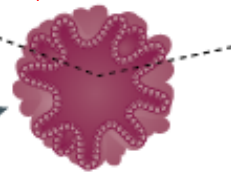


Hepatotropism of SARS-CoV-2

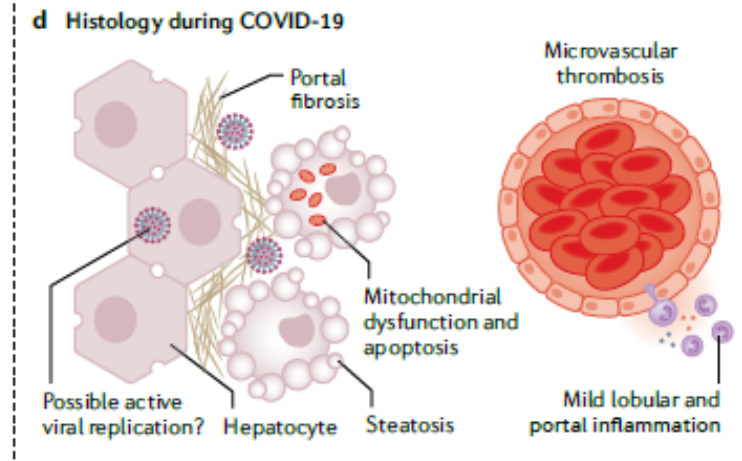
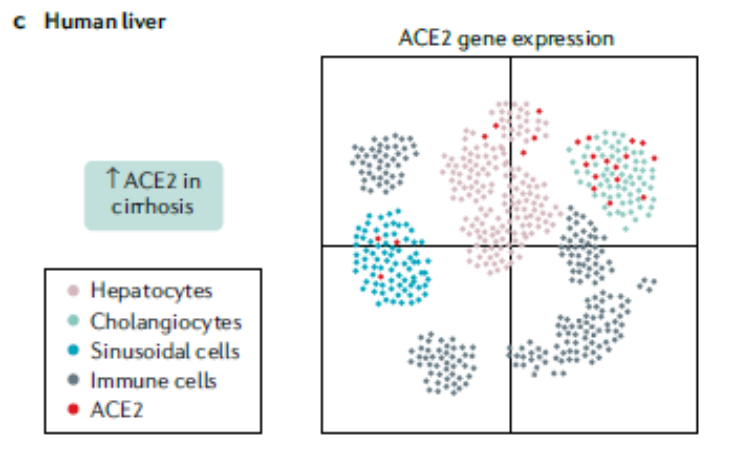
Гепатотропизм Sars Cov-2



Экспрессия АПФ2 в печени



Гистология: последствия инфекции



Marjot T t al. 2021
May;18(5):348-364

Прямое инфицирование печени при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать:

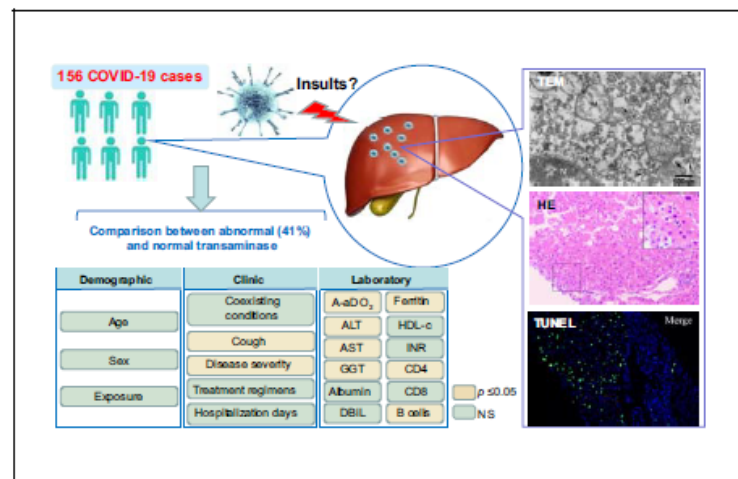
- Холангиоциты и гепатоциты, выстилающие внутри- и внепеченочные желчные протоки, так как они также содержат АПФ2, хотя и в низкой концентрации.

Согласно гистологическим данным инфекция SARS-CoV-2 приводит к:

- портальному фиброзу,
- микрососудистому фиброзу,
- стеатозу,
- дисфункции митохондрий,
- к легкому портальному и лобулярному воспалению

SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19

Graphical abstract



Authors

Yijin Wang, Shuhong Liu, Hongyang Liu, ..., Shousong Zhao, Jiangyang Lu, Jingmin Zhao

Correspondence

jmzhao302@163.com (J. Zhao).

Lay summary

Liver enzyme abnormalities are common in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). We reported the clinical characteristics and liver pathological manifestations of COVID-19 patients with elevated liver enzymes. Our findings suggested that SARS-CoV-2 infection of the liver is a crucial factor contributing to hepatic impairment in patients with COVID-19.

Highlights

- Liver enzyme abnormalities in patients with COVID-19 are associated with disease severity.
- Patients with liver enzyme abnormalities have higher A-aDO₂ and GGT, lower albumin and decreased circulating CD4+ T cells and B lymphocytes.
- SARS-CoV-2 is able to infect the liver and cause conspicuous hepatic cytopathy.
- Massive apoptosis and binuclear hepatocytes were the predominant histological features of SARS-CoV-2-infected liver.

Wang Y et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020 ;73(4):807-816.

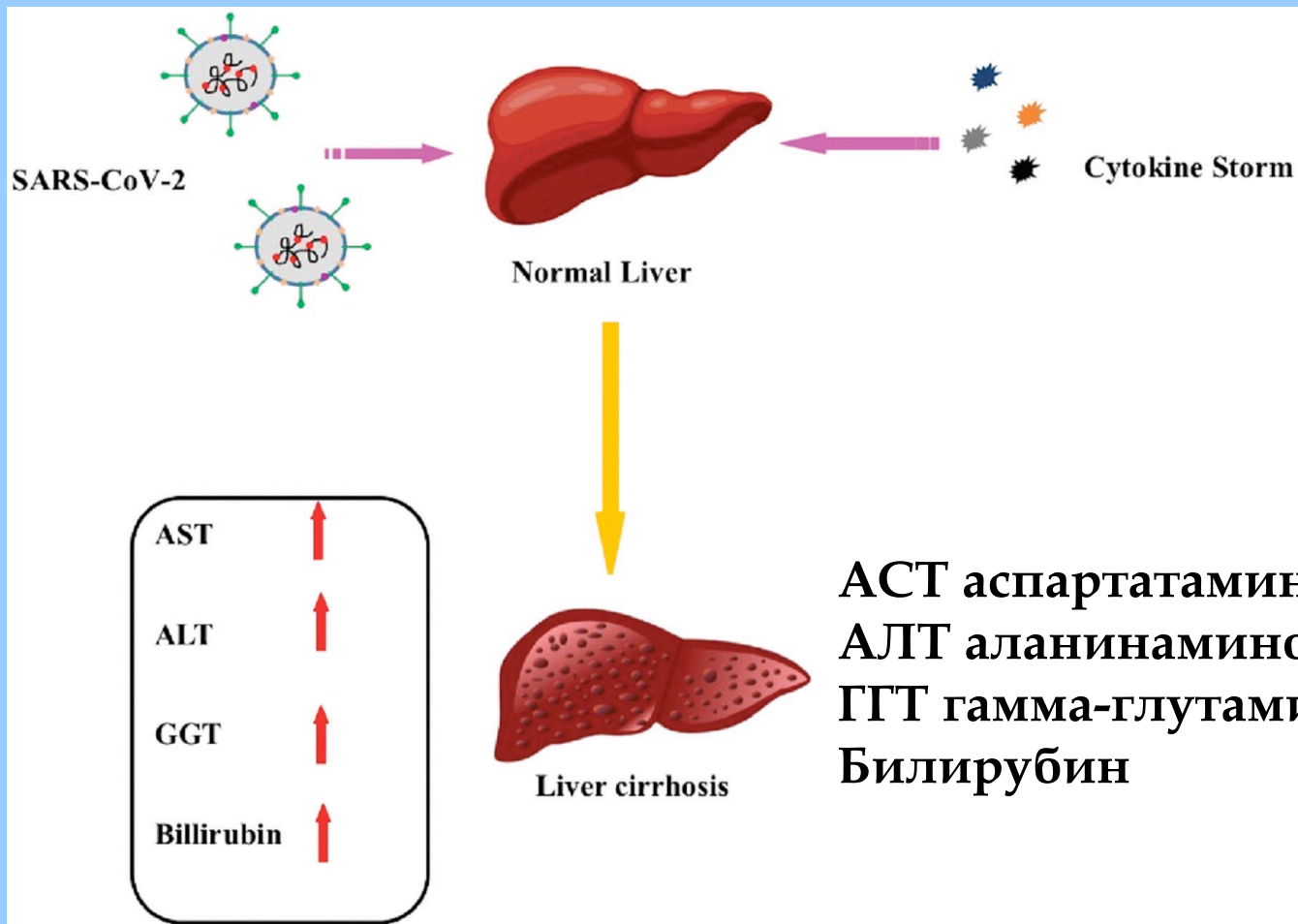
SARS-CoV-2 инфицирует печень и размножается в ней

- **С помощью методов иммуногистохимии и трансмиссионной электронной микроскопии показано, что**
- **в цитоплазме гепатоцитов содержатся вирусные частицы SARS-CoV-2,**
- **которые имеют нормальную оболочку со спайковыми белками (S - белки, «шипы»),**
- **что свидетельствует о репликации вируса SARS-CoV-2 в печени.**

Wang Y et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol. 2020 ;73(4):807-816.

COVID-19: биомаркеры осложнений печени

COVID-19: биомаркеры осложнений печени



COVID-19: основные биомаркеры дисфункции печени

Аспартатаминотрансфераза (АСТ),

Аланинаминотрансфераза (АЛТ)

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)

Альбумин сыворотки

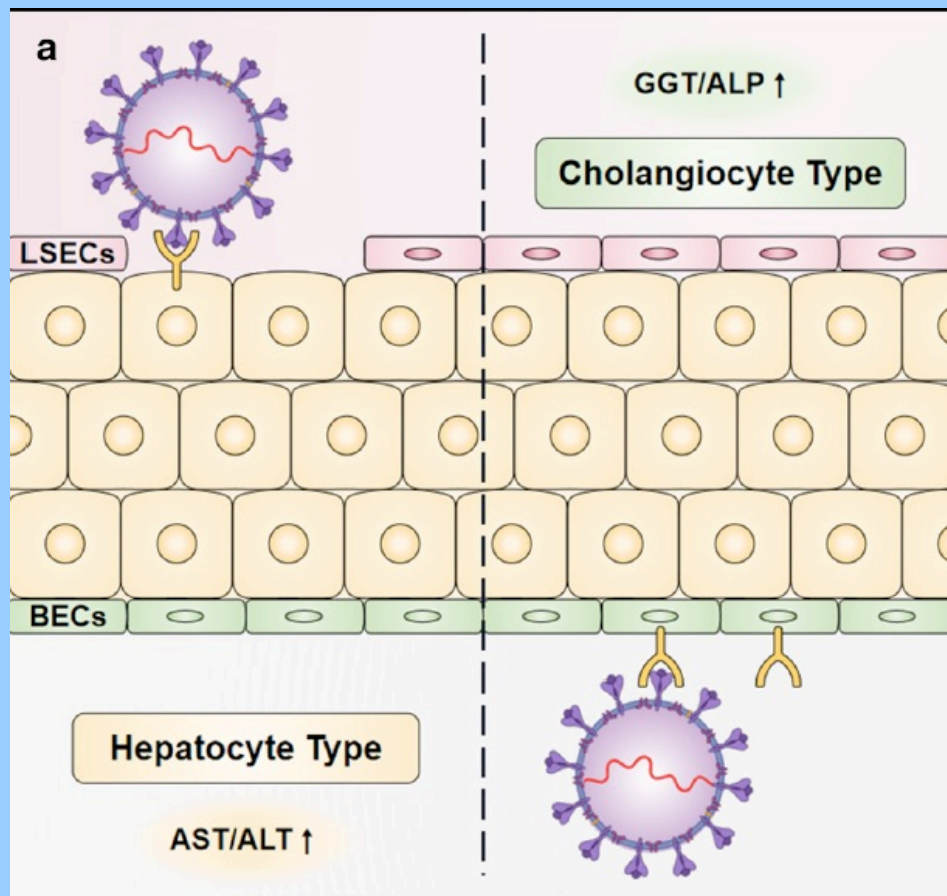
Билирубин общий

Билирубин прямой

Фосфатаза щелочная общая

Hundt MA et al. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1169-1176

Типы клеток печени и биомаркеры их дисфункции



Холангиоциты
ГГТ,
щелочная
фосфатаза

Гепатоциты
АСТ/АЛТ

Li D et al. COVID-19-associated liver injury: from bedside to bench.
J Gastroenterol. 2021 Mar;56(3):218-230.

COVID-19: диагностическое значение биомаркеров дисфункции печени

США. n = 1827 госпитализированных пациентов

Повреждения печени у 40% - 83.4%

Повышение АСТ, АЛТ

показатели воспаления печени,

Повышение билирубина -

дисфункция печени,

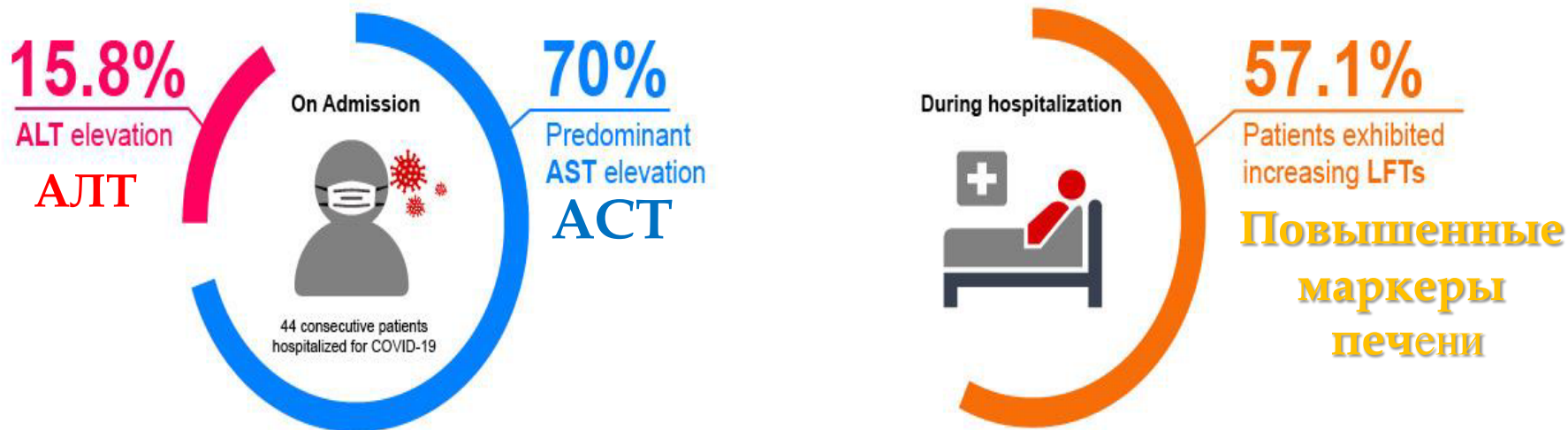
Повышение щелочной фосфатазы -

воспаление желчных протоков

Hundt MA et al. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1169-1176. d

COVID-19: частота развития осложнений печени

Patterns of Hepatic involvement in COVID-19 infection – a German Case series



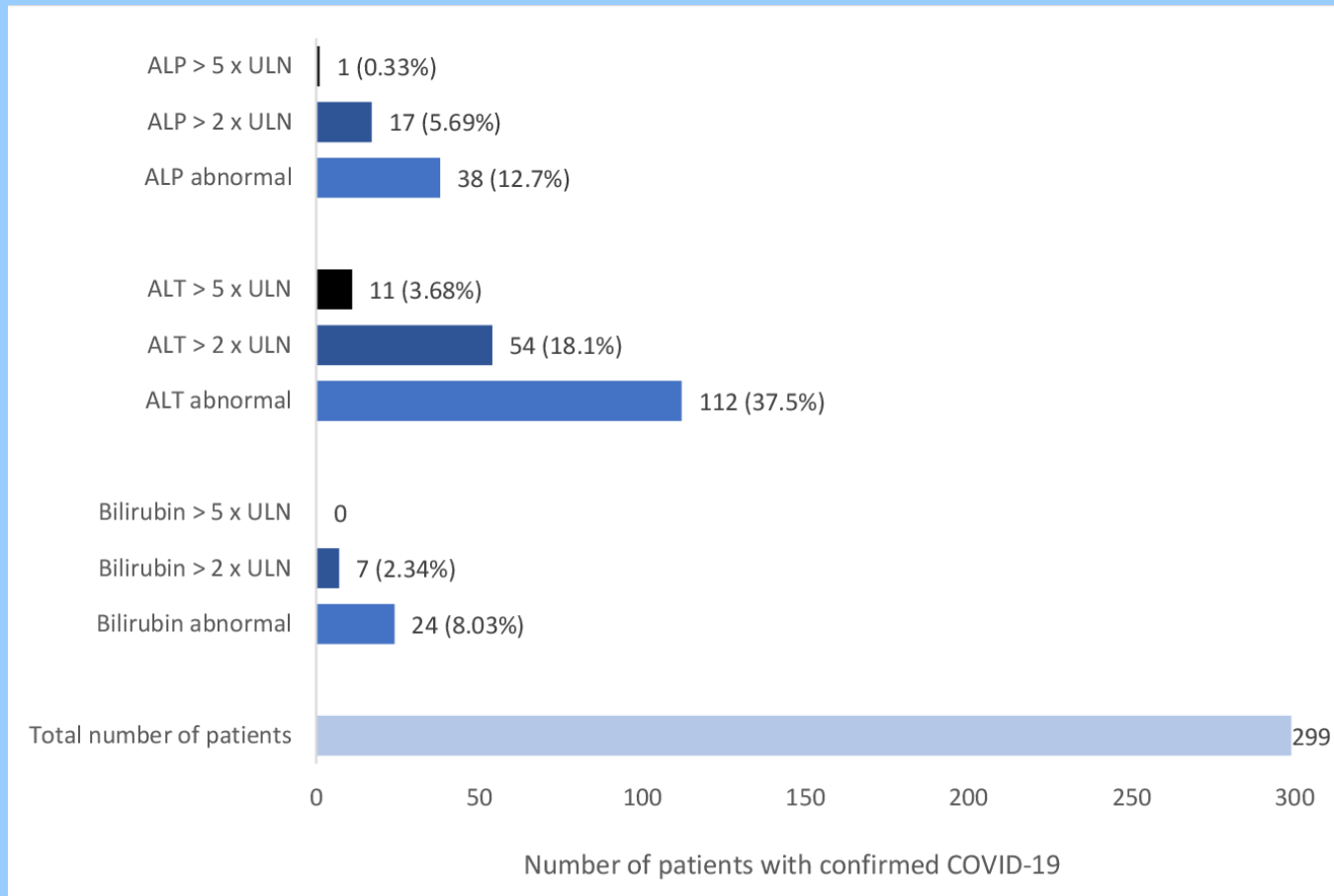
Conclusion: Liver function abnormalities – predominantly AST elevation – in COVID-19 appear to be frequently but not severe in most patients.

Schattenberg et al. United European Gastroenterology Journal. May 2020.

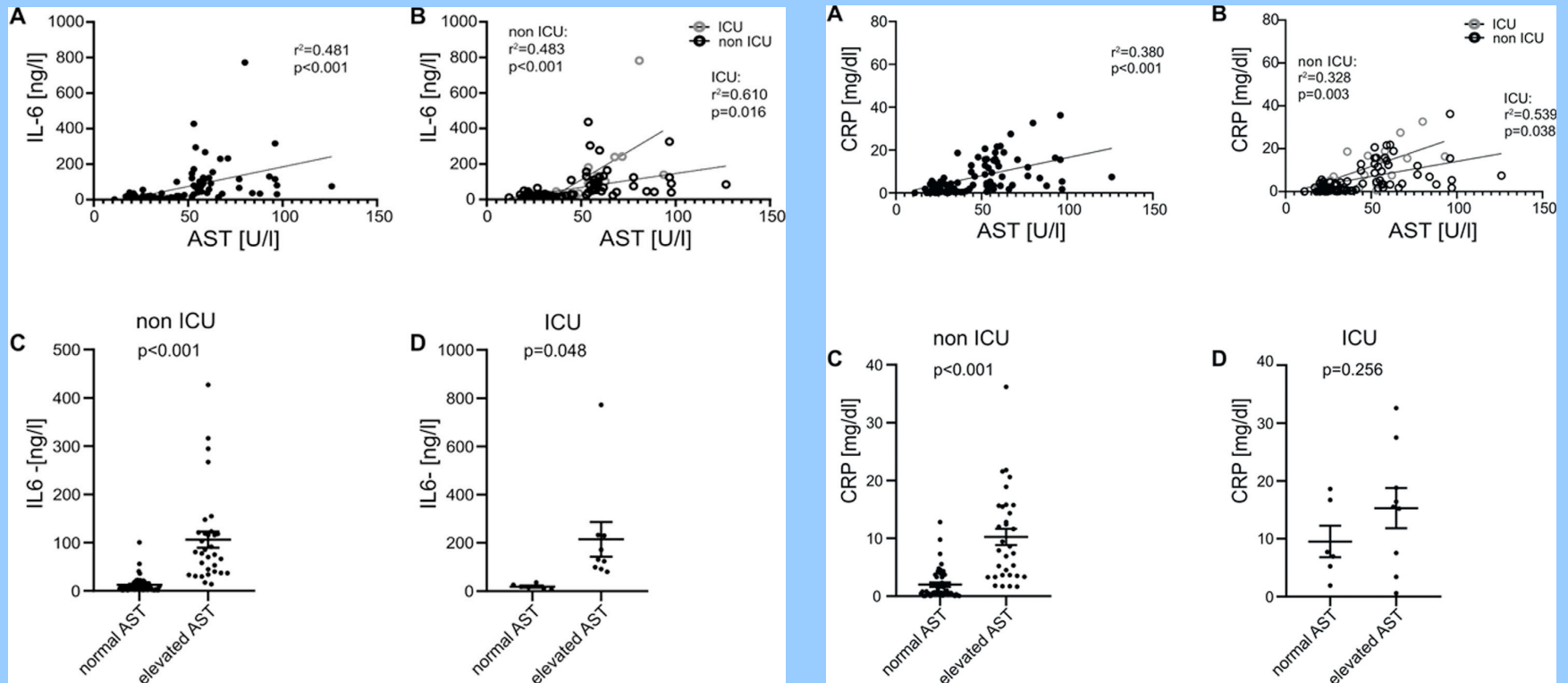
Пограничные уровни биомаркеров печени ВПН > 2X или ВПН > 5X?

ULN upper limit of normal, ВПН - верхний предел нормы

% ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОГРАНИЧНОГО УРОВНЯ

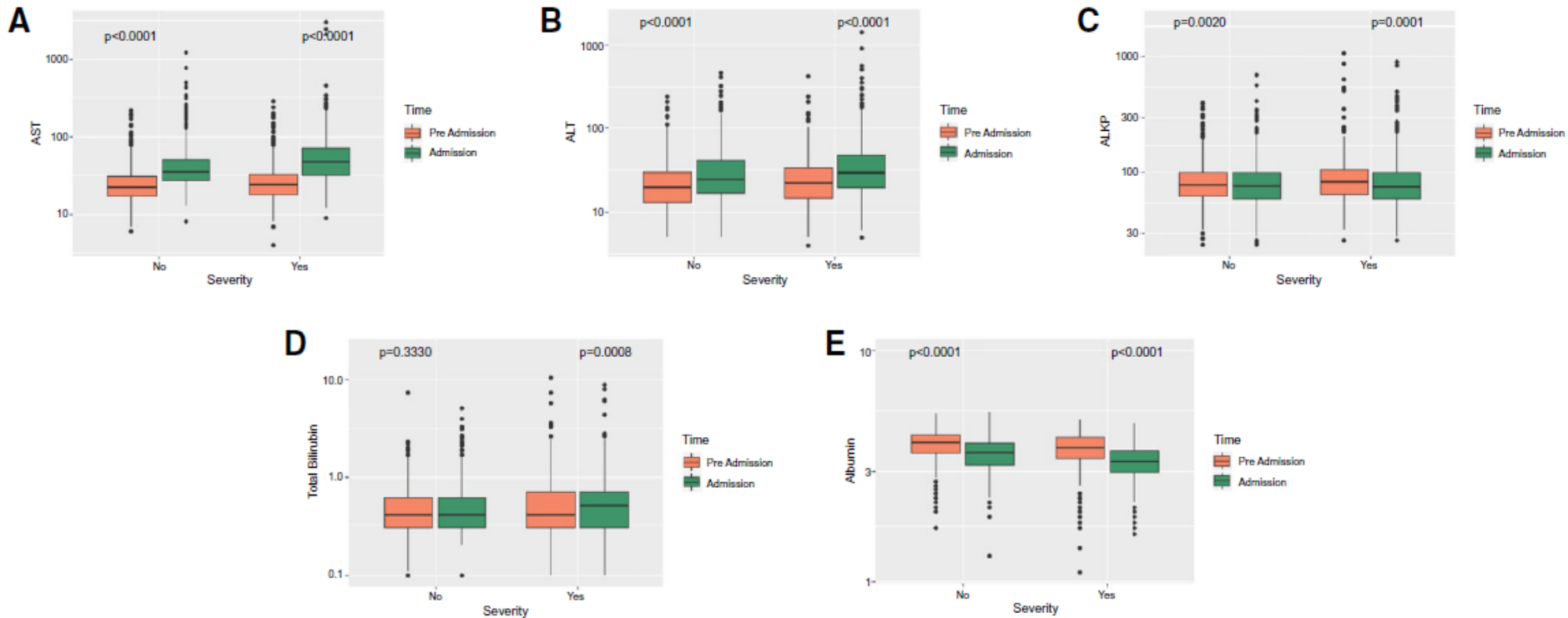


COVID-19: повышение маркеров дисфункции печени коррелирует с повышением маркеров гипервоспаления



Effenberger M et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. Dig Liver Dis. 2021 Feb;53(2):158-165

Повышенные уровни биомаркеров печени Перед госпитализацией при поступлении, n=1827



Повышен

При поступлении

В течение госпитализации

АСТ - у 66,9%; АЛТ - у 41,6%

АСТ- у 83,4%; АЛТ - у 61,6%

COVID-19: высокие трансаминазы при поступлении

- У 15 - 50% госпитализированных пациентов повышены печеночные маркеры.

- АСТ - у 18.2-66.9% ; АЛТ у 5%-28%; ГГТ - у 12%-17%

Повышение уровней трансаминаз обычно в 1-3 раза выше верхнего предела нормы, реже > 5 раз.

- Уровни АСТ обычно выше, чем уровни АЛТ

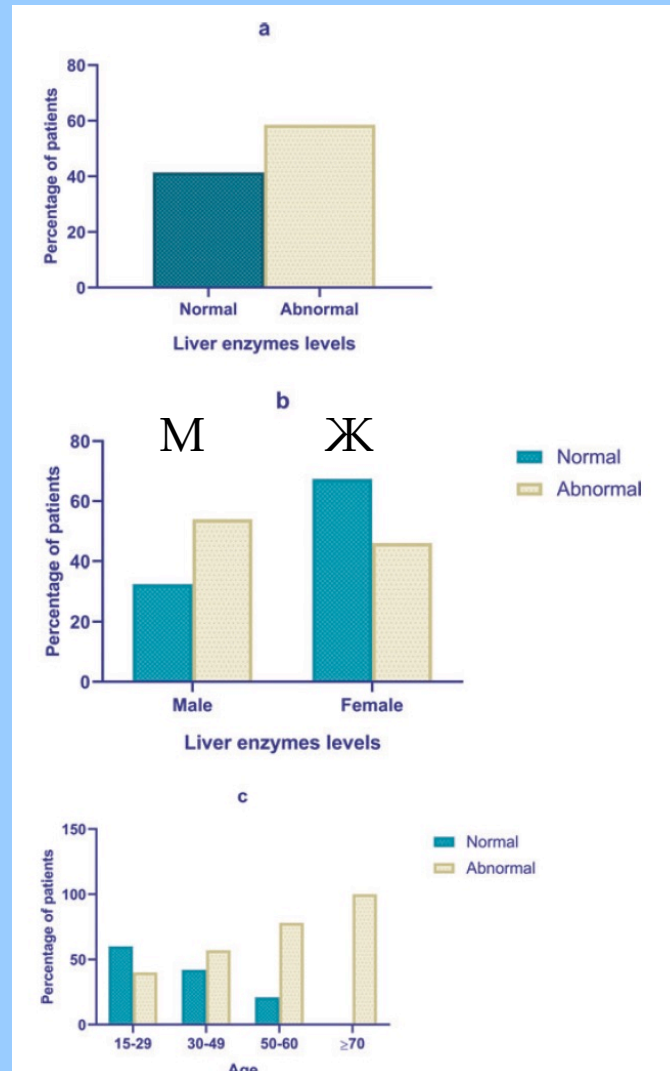
- Трансаминазы, повышенные при поступлении, обычно повышаются в течение госпитализации.

- При повышенной АЛТ также повышены СРБ, ферритин, ИЛ-6.

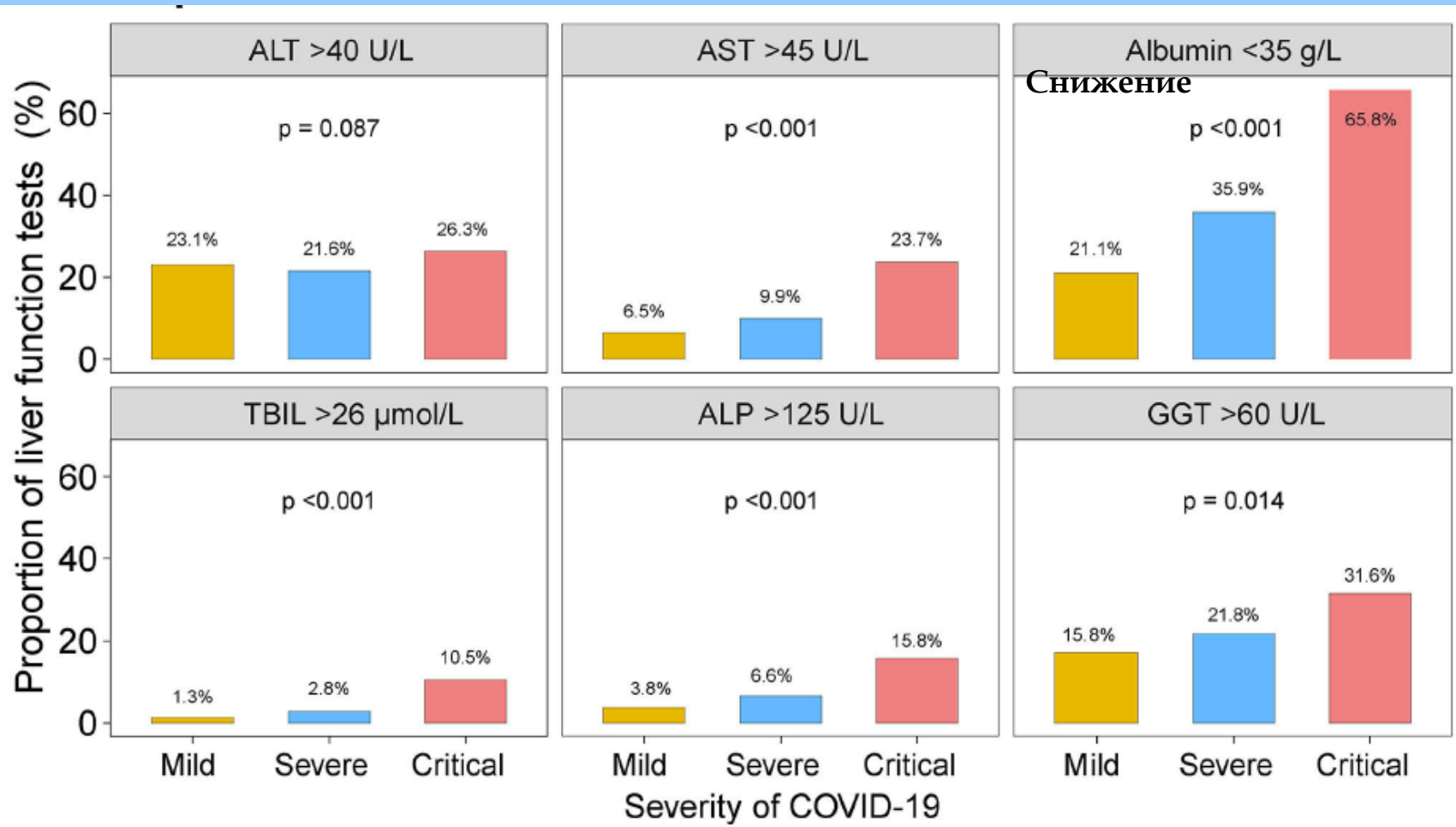
Spearman CW, et al. COVID-19 And The Liver: a 2021 Update. Liver International. Liver Int. 2021 Jun 21.

Xu W, 3t al, Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation with Illness Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Clin Interv Aging. 2021. 21;16:675-685

COVID-19: % пациентов с нормальными и повышенными биомаркерами, пол, возраст



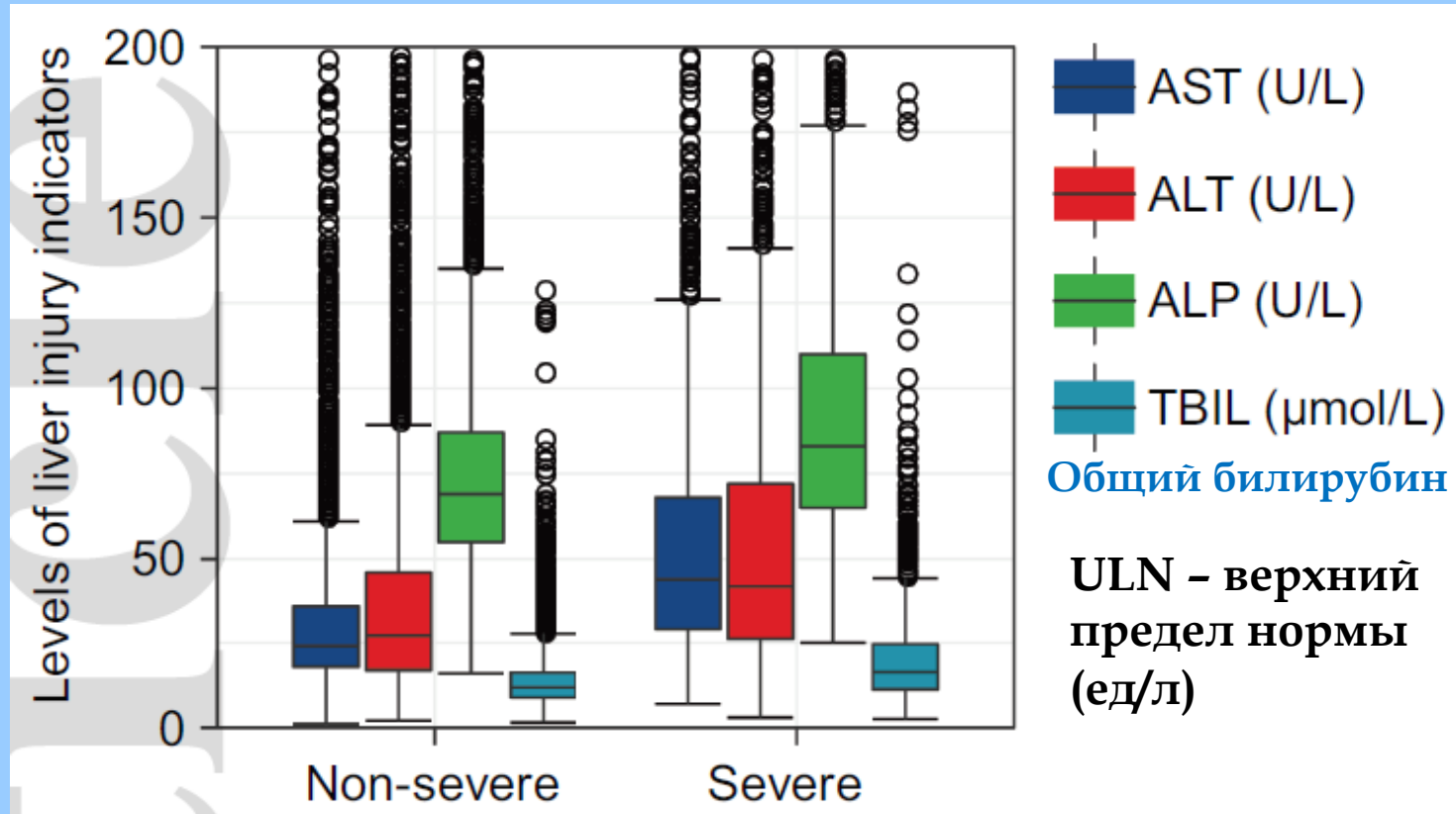
COVID-19: повышение биомаркеров у тяжелых и критических пациентов



Lv Y, et al. Abnormal Liver Function Tests Were Associated With Adverse Clinical Outcomes: An Observational Cohort Study of 2,912 Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 9;8:639855.

COVID-19: уровни биомаркеров печени

Ухань, n=5711,



Не тяжелый Тяжелый

Fang Lei et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China Hepatology. 2020 May

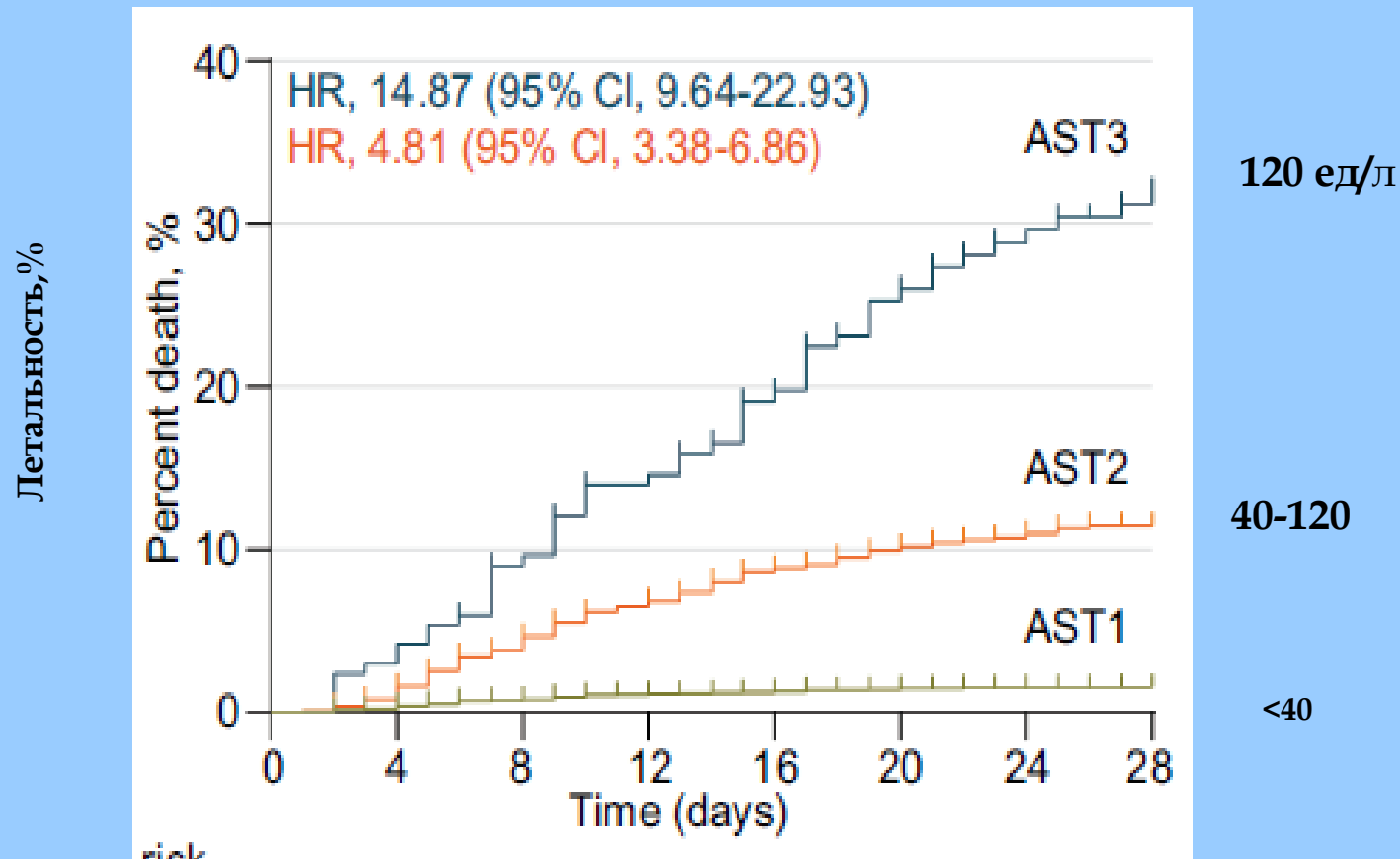
COVID-16: повышенные биомаркеры, и неблагоприятные исходы, отношение рисков

При поступлении	ИВЛ	Смерть
АСТ	3,09	1,12
Общий билирубин	0,78	5,62
Пик госпитализации	ИВЛ	Смерть
АСТ	5,87	2,19
Общий билирубин	2,26	3,41

Hundt MA et al., Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. Hepatology. 2020 Oct;72(4):1169-1176

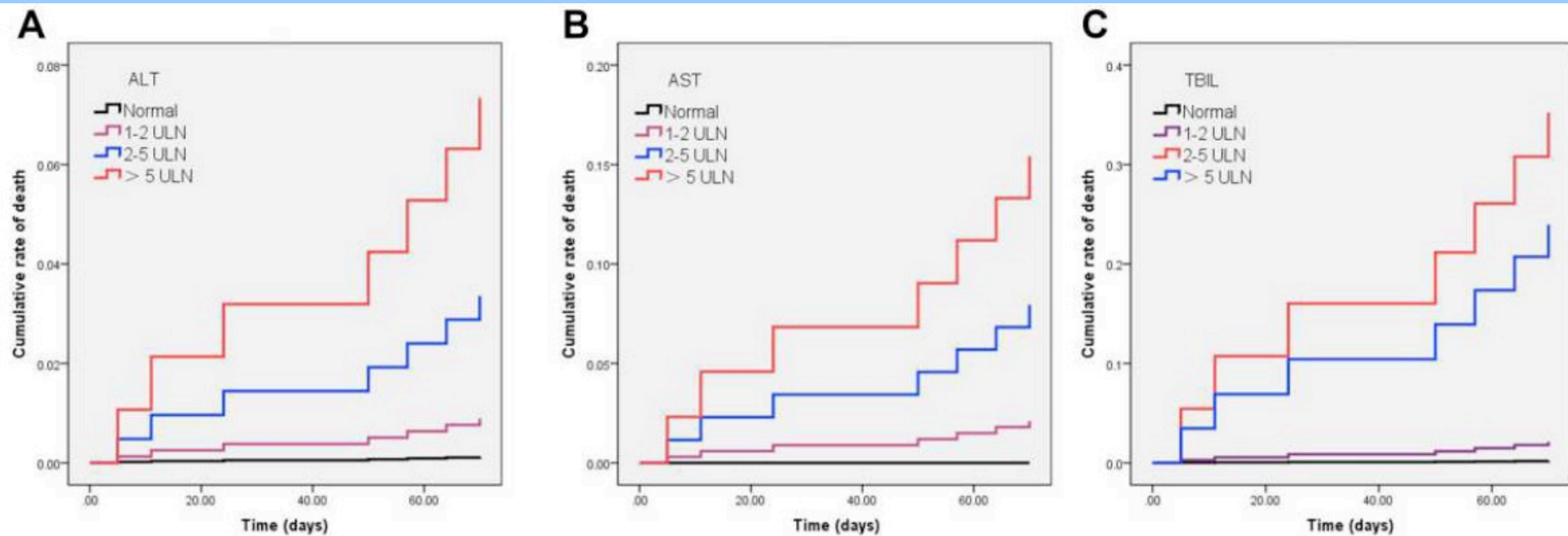
COVID-19: смертность, связанная с уровнями АСТ

Аспаратаминотрансфераза,



Fang Lei et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China Hepatology. 2020 May

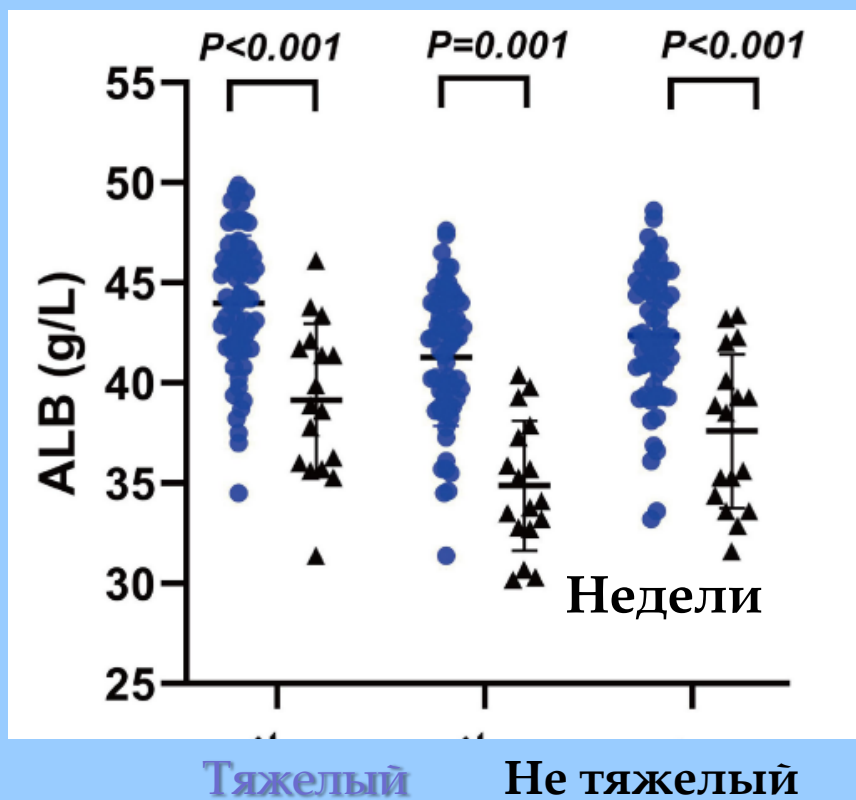
COVID-19: АЛТ, АСТ, общий билирубин, прогноз смертности



Xu W, 3t al, Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation with Illness Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Clin Interv Aging. 2021 Apr 21;16:675-685.

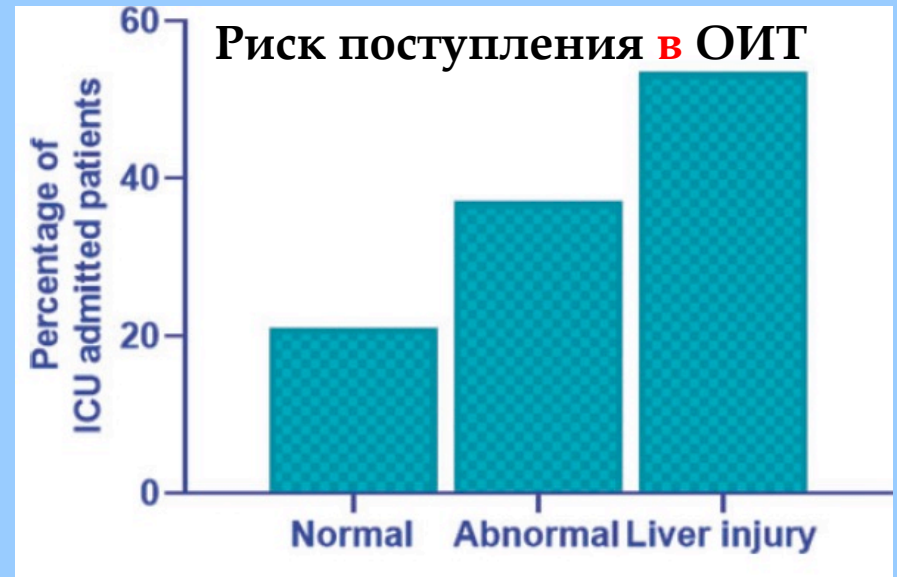
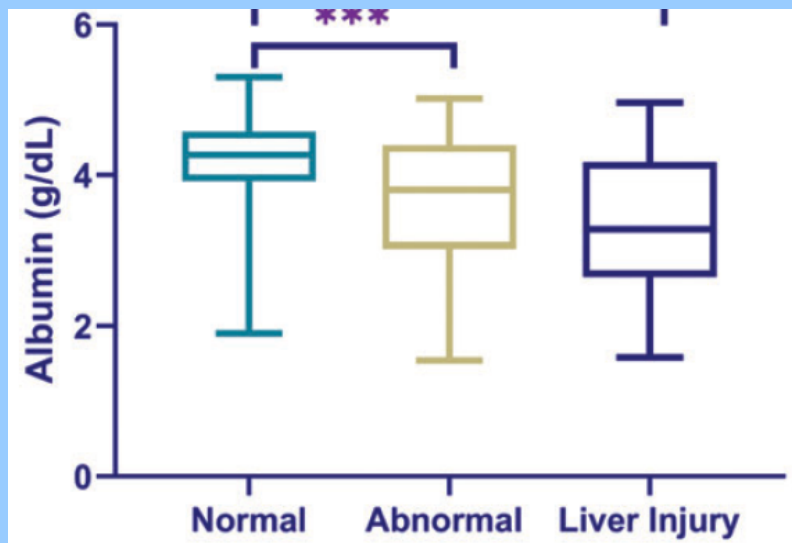
COVID-19: альбумин при поступлении

Понижен у 6%-98% пациентов



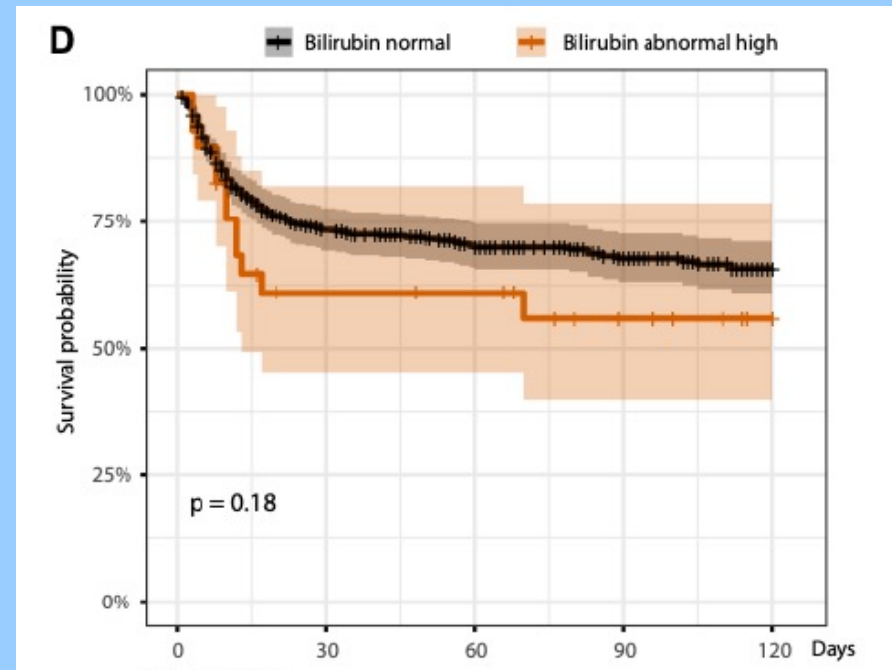
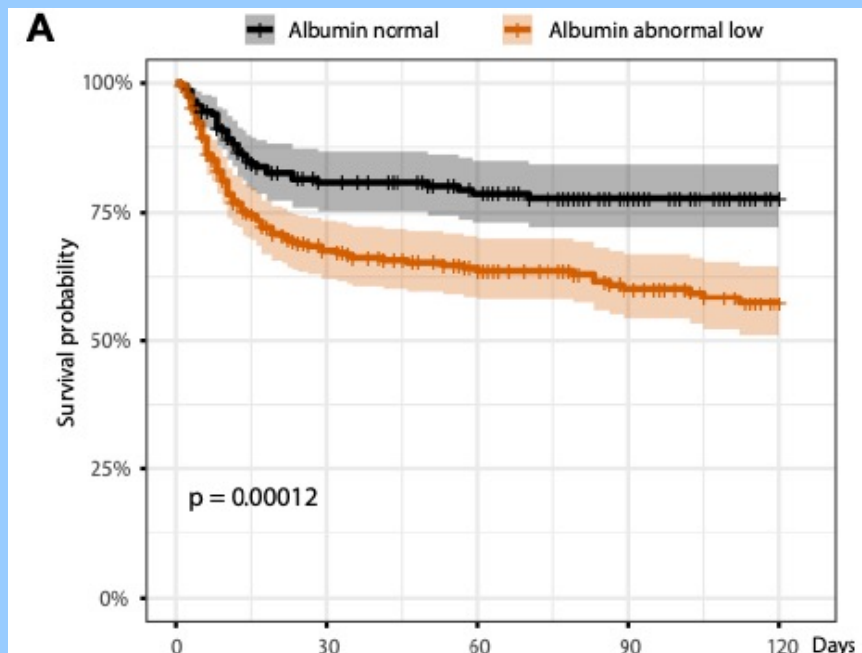
Xu Yet al, Serum Albumin Levels are a Predictor of COVID-19 Patient Prognosis: Evidence from a Single Cohort in Chongqing, China. Int J Gen Med. 2021 Jun;14:2785-2797.

COVID-19: гипоальбуминемия, лечение в ОИТ



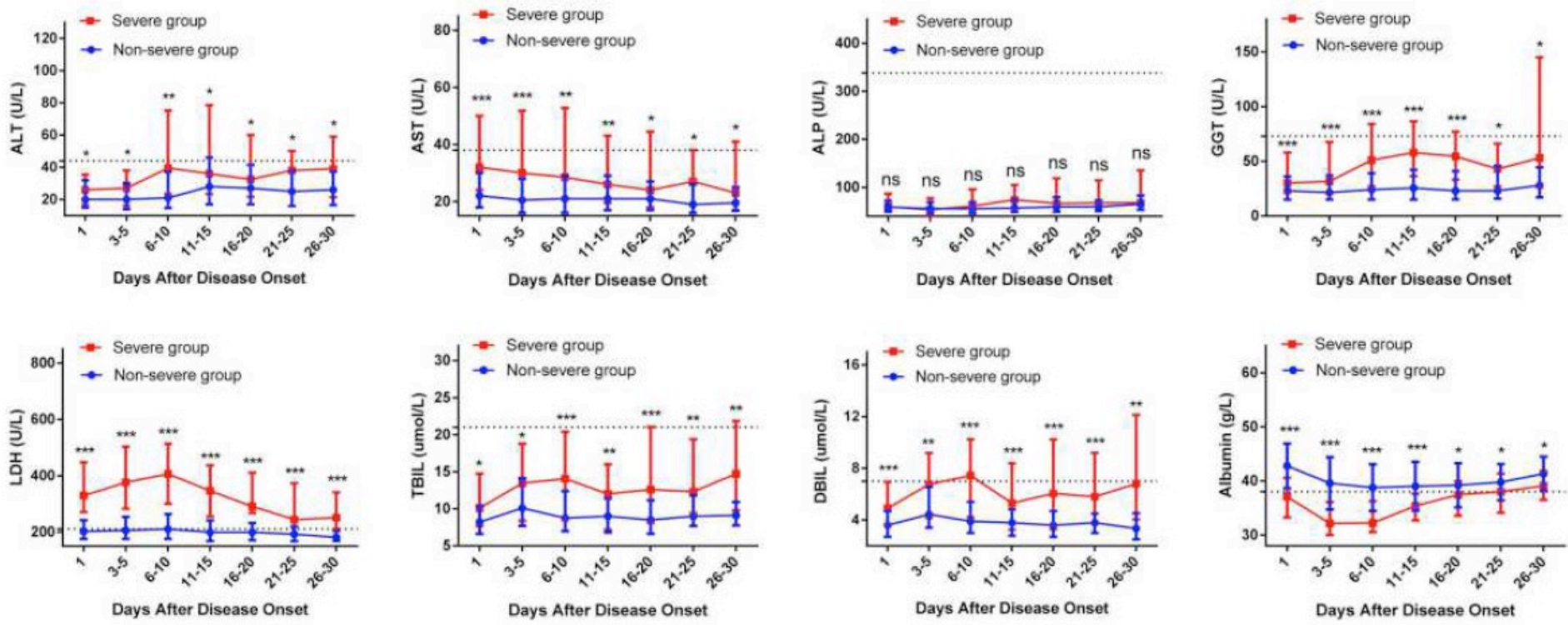
Saini RK et al. , COVID-19 associated variations in liver function parameters: a retrospective study. Postgrad Med J. 2020 Nov 12:postgradmedj-2020-138930

COVID-19: альбумин и билирубин - ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Wang T, et al. Longitudinal analysis of the utility of liver biochemistry in hospitalised COVID-19 patients as prognostic markers. *Hepatol Commun.* 2021 Apr 30;10.1002/hep4.1739.

COVID-19: динамика маркеров дисфункции печени



Xu W, 3t al, Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation with Illness Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Clin Interv Aging. 2021. 21;16:675-685

▶
**Предшествующие
повреждения печени
повышают риск
развития COVID-19**

**Утяжеление течения COVID-19
повышает риск
развития осложнений печени**



COVID-19: предшествующие патологии печени

- Частота развития COVID-19 при хронических заболеваниях печени (ХЗП) составляет 10 - 35%
- Повышенные уровни трансаминаз встречаются у 2.5% - 76.3% поступающих пациентов
- Согласно мета-анализу, повышенные уровни АСТ встречаются у 20%-22.5% пациентов, рост уровня АЛТ у 14.6%-20.1%, повышение билирубина - у 35% пациентов.

Spearman CW, et al. COVID-19 And The Liver: 2021 Update. Liver International. Liver Int. 2021 Jun 21

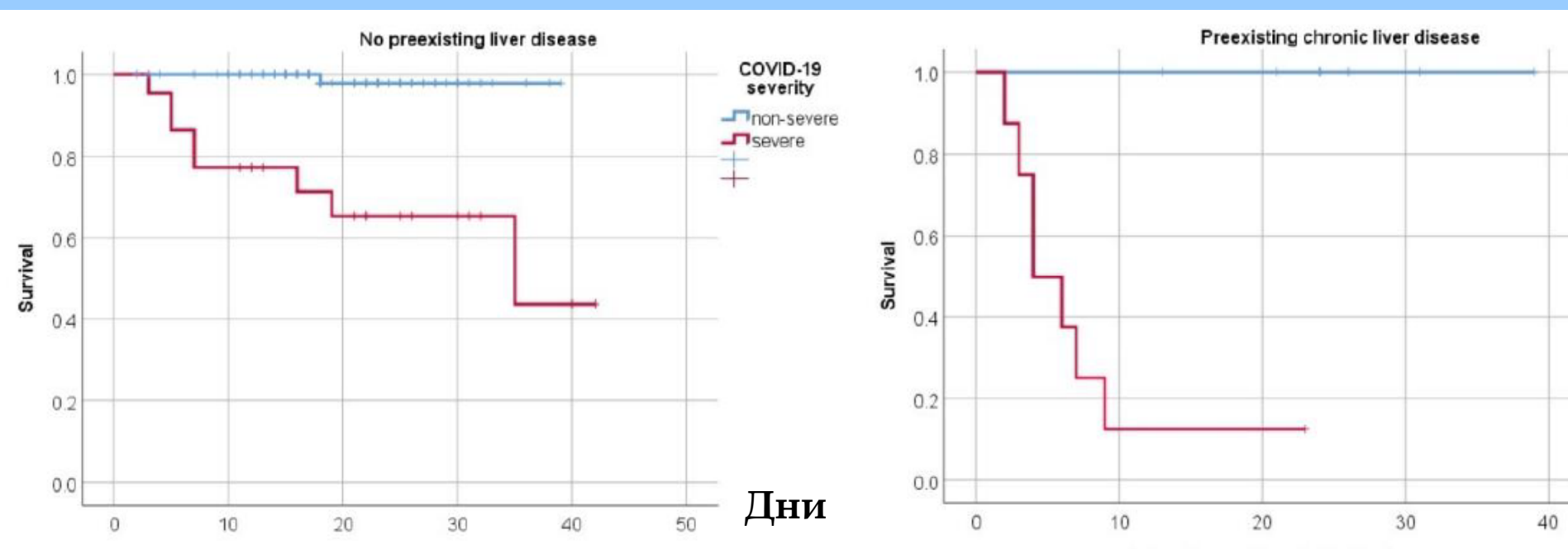
COVID-19: предшествующие патологии печени

- **Хронические печеночные заболевания (ХПЗ), в особенности, цирроз, связаны с нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к повышению риска развития инфекции и к нарушению ответа организма на инфекцию.**
- **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.**
- **При печеночной декомпенсации COVID-19 связана с летальностью 63,2% против 26,2% при COVID-19 без печеночной декомпенсации.**

COVID-19: предшествующие хронические заболевания печени - выживаемость

Без хронических заболеваний печени

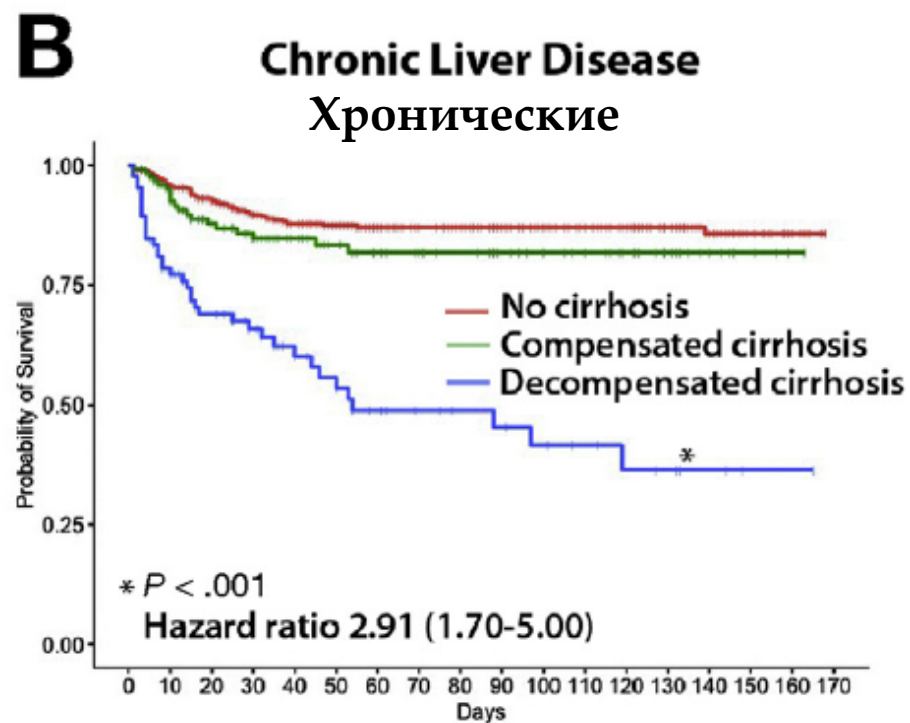
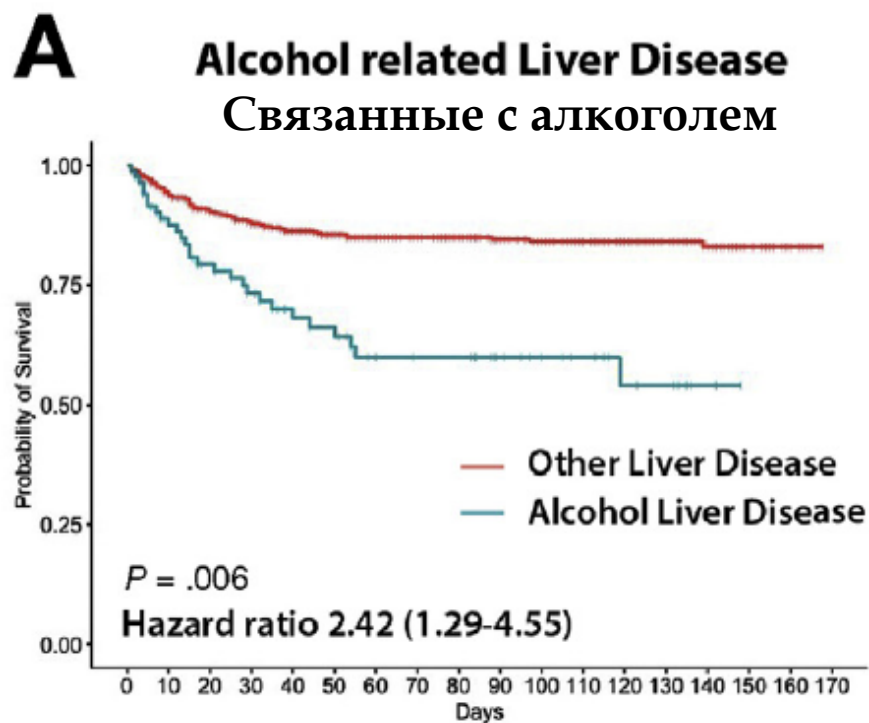
С хроническими заболеваниями печени



Тяжелое течение COVID-19

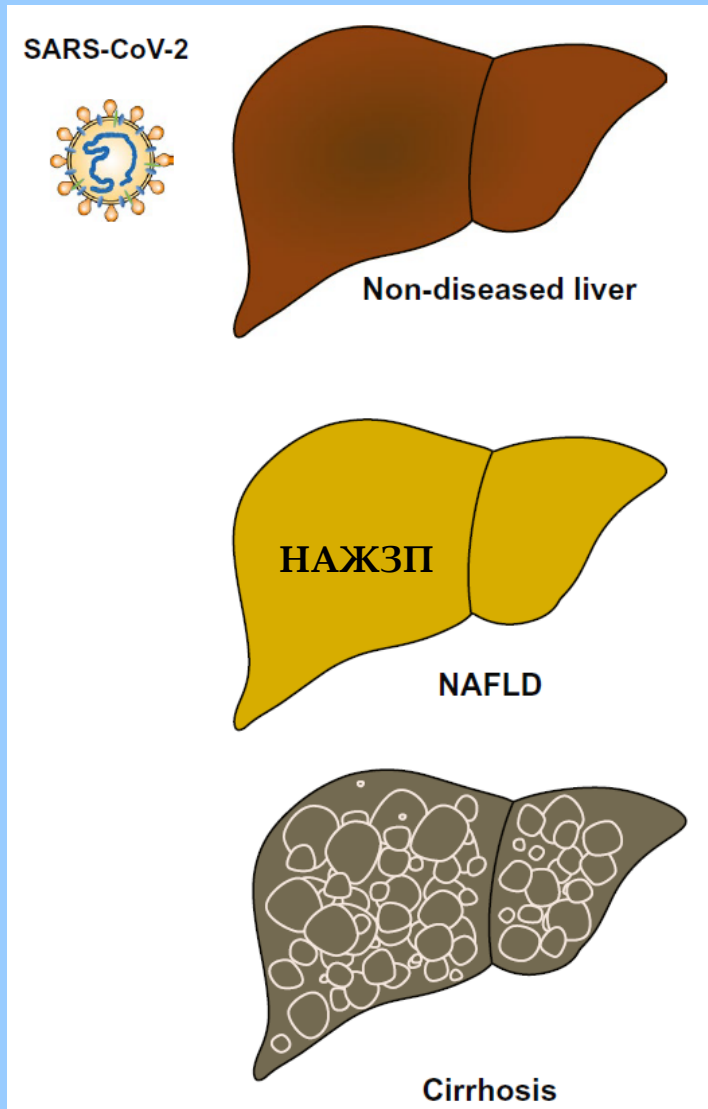
Voiosu A et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and liver injury: a retrospective analysis and a multicenter experience. Rom J Intern Med. 2021 Jul 12.

COVID-19: выживаемость при патологиях печени



Kim D et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;19(7):1469-1479.e19.

COVID-19: при НАЖЗП и циррозе



Повышение АСТ прогнозирует
риски перевода в ОИТ и на ИВЛ

Повышенный риск
развития тяжелого COVID-19

Высокий риск
декомпенсированного цирроза

От эпидемии НАЖЗП к пандемии COVID-19

- НАЖЗП – это печеночная манифестация метаболического синдрома, связанная с высоким риском развития диабета 2 типа и высоким риском развития COVID-19
- Частота НАЖЗП:
- в западном мире - 20%-30%,
- в азиатском мире - 5%- 18%
- НАЖЗП при ожирении - 80%-90%,
- при гиперлипидемии 30%-50%

**«Эпидемия НАЖЗП порождает
пандемию COVID-19»**

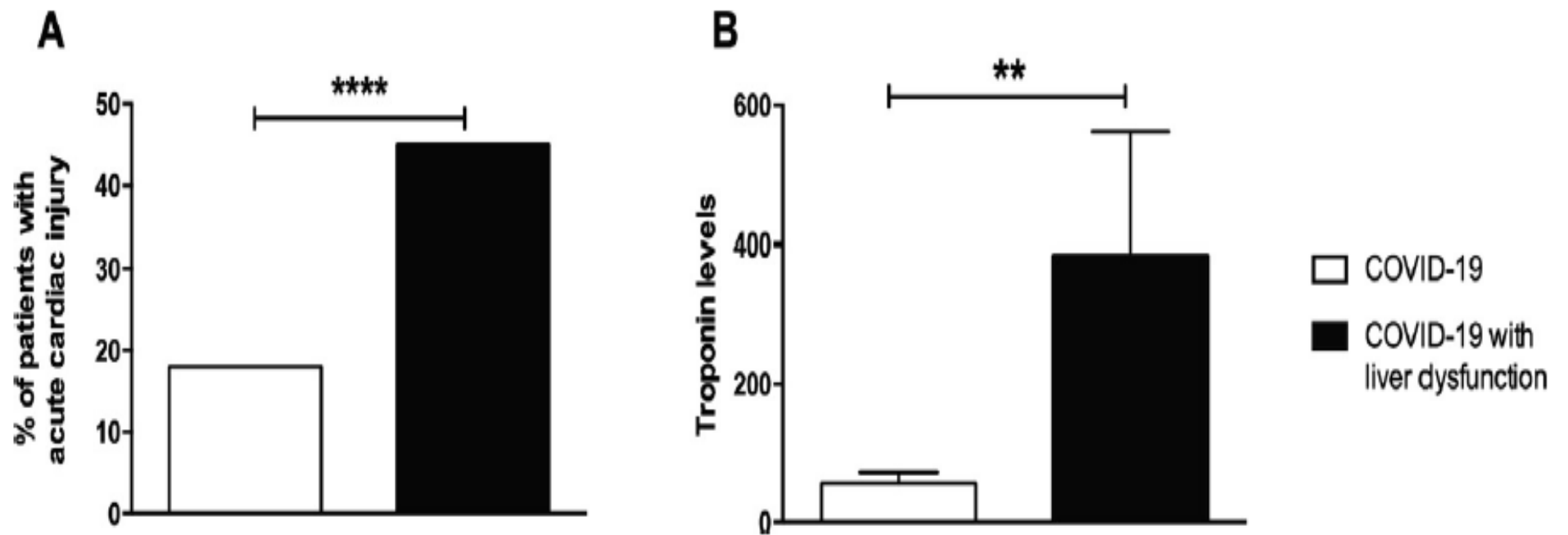
Ahmed M et al. Nonalcoholic fatty liver disease and COVID-19: An epidemic that begets pandemic. World J Clin Cases. 2021 Jun 16;9(17):4133-4142

- В целом, пациенты с неалкогольным жировым заболеванием печени (НАЖБП), особенно,
- с стеатогепатитом (НАСГ),
- с печеночно-клеточной недостаточностью
- и после трансплантации печени,
- страдающие от сопутствующих метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертония и ожирение –
- имеют повышенный риск более тяжелого течения COVID-19,
- входят в группу очень высокого риска
- и подвержены значительному риску заражения инфекцией COVID-19 и ее более тяжелому течению.

COVID-19: у пациентов с повреждениями печени высокий риск острого повреждения миокарда

Острое повреждение миокарда

Уровни тропонина



Mousaad Elemam N et al.. A single centered study reveals association between liver injury and COVID-19 infection. Saudi J Biol Sci. 2021 Jun 25.

COVID-19: прогностическое значение биомаркеров дисфункции печени

КНР, n=5771,

- на 17-ый день после поступления
- после развития
- острого респираторного синдрома,
- сердечно-сосудистых осложнений
- и острого повреждений почек,

у 15% - повреждения печени (ненормальные биомаркеры)

риск общей смертности возрастал

при АСТ 40-120 Ед/л - в 4,8 раза,

при АСТ >120 Ед/л - в 14.9 раз.

Развитие осложнений COVID-19

Острый респираторный синдром
Сердечно-сосудистые осложнения
Острое повреждение почек
Острое повреждение печени

....



Принцип «домино»?

COVID-19: измерение биомаркеров печеночной дисфункции. Рекомендации

Амбулаторные пациенты без исходной печеночной патологии, находящиеся дома на карантине: измерения не проводятся.

Госпитализированные пациенты (измерения при поступлении): АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин и последующий их мониторинг.

У пациентов с повышенными АЛТ и АСТ необходимо исключить вирусные гепатиты (особенно важно для развивающихся стран).

Рекомендации Всемирной Гепатологической Организации по лечению пациентов с COVID-19 и с заболеваниями печени



WGO GUIDELINE

WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease

Saeed Hamid, MD, Mario R. Alvares da Silva, MD, PhD,†
Kelly W. Burak, MD, BSc,‡ Tao Chen, MD,§ Joost P.H. Drenth, MD, PhD,||
Gamal Esmat, MD,¶ Rui Gaspar, MD,# Douglas LaBrecque, MD,**
Alice Lee, MD, PhD,†† Guilherme Macedo, MD, PhD,#
Brian McMahon, MD,‡‡ Qin Ning, MD,§ Nancy Reau, MD,§§
Mark Sonderup, MD,||| Dirk J. van Leeuwen, MD, PhD,¶¶
David Armstrong, MA, MB BChir,### and Cihan Yurdaydin, MD****

ДИАКОН

**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**

**sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru**

www.presepsintest.ru



АО ДИАКОН
142 290, Пушкино, МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980- 63-39; 980- 63-38.
Тел/факс: (495) 980- 66-79

ООО ДИАКОН-М
117 105, г. Москва,
ул. Нагатинская д.1, стр.2
Тел.: (499) 788-78-58



Спасибо за внимание