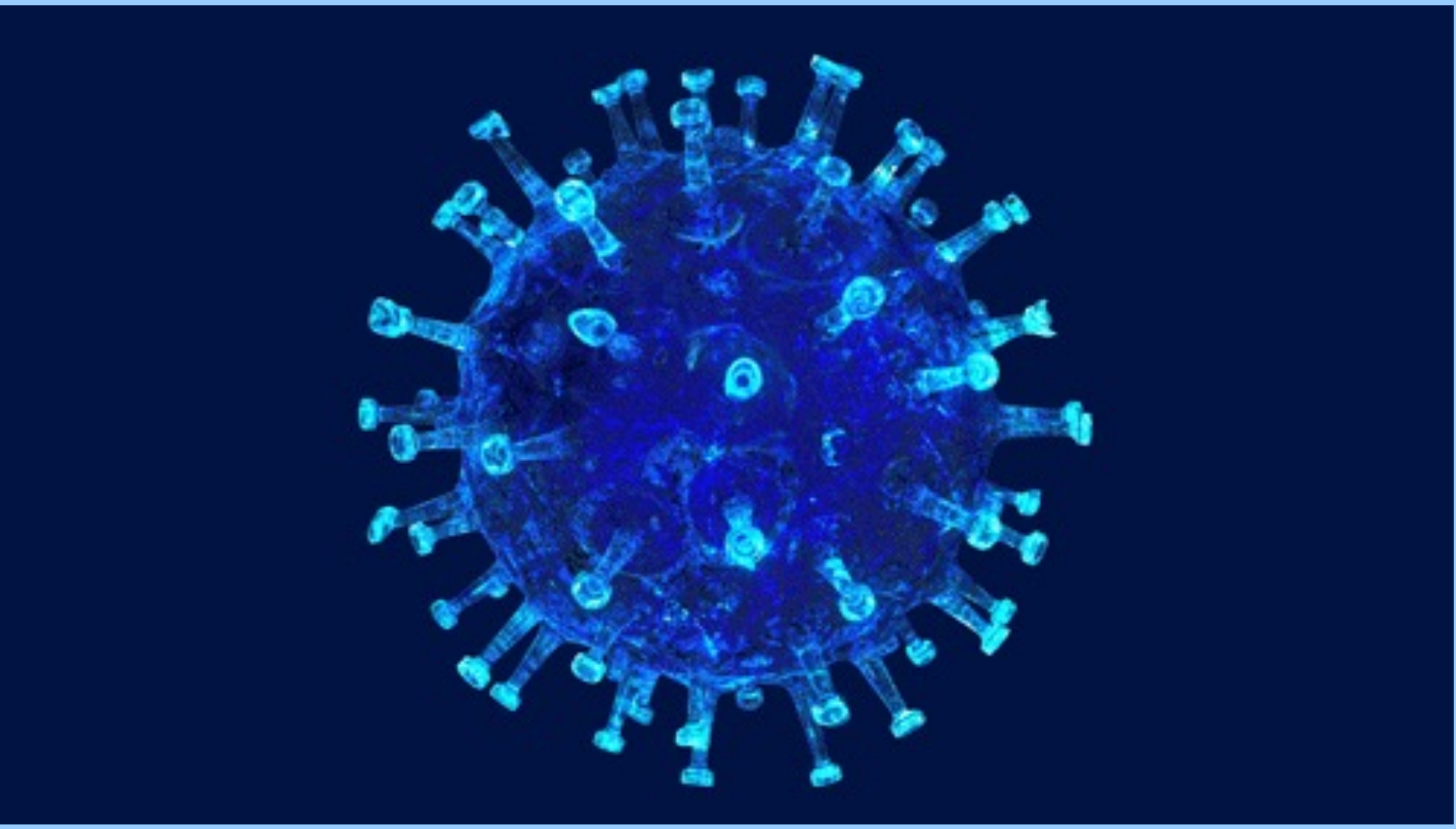
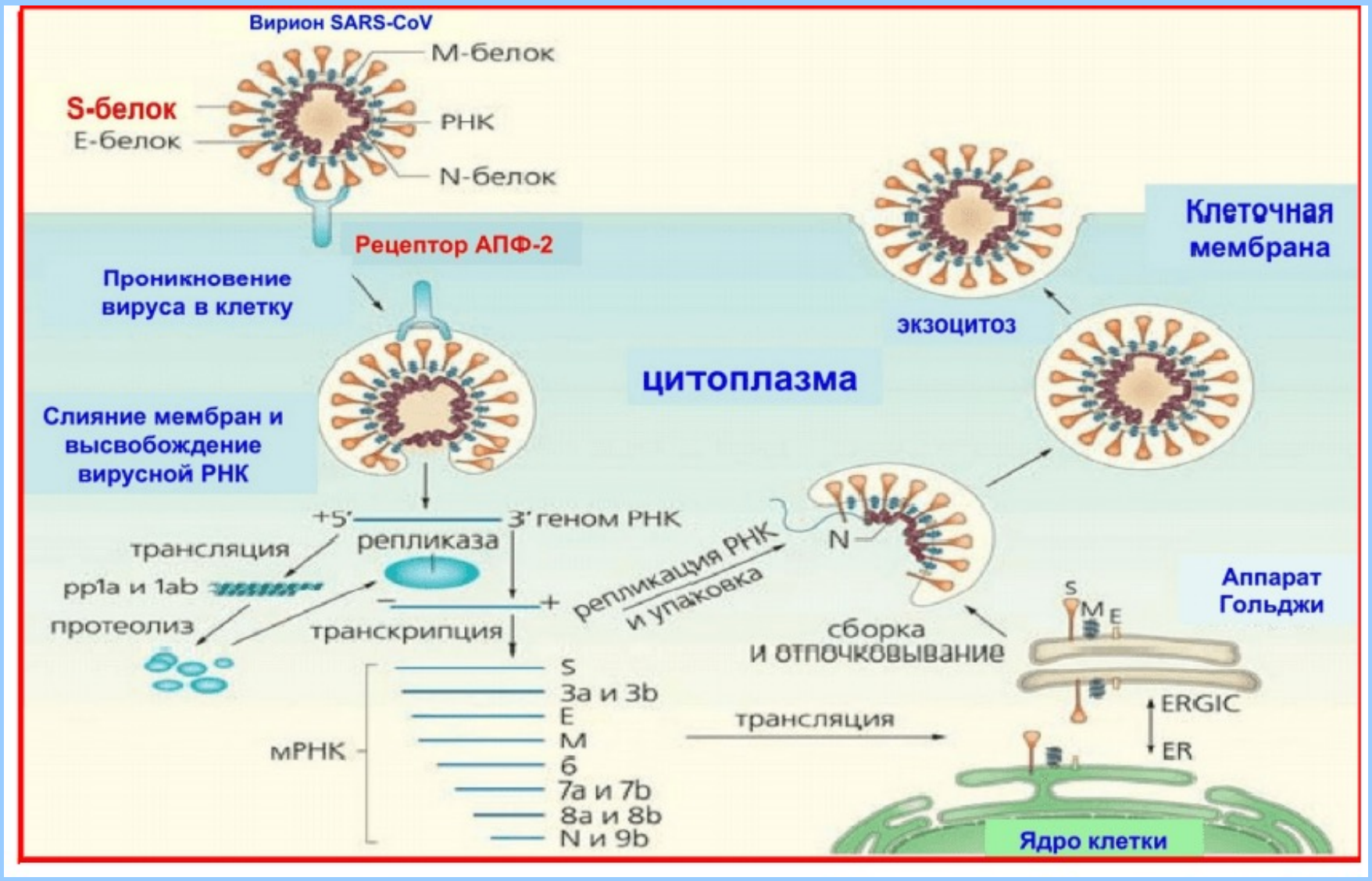
COVID-19 - гепатобилиарные осложнения: механизмы, биомаркеры, диагноз, прогноз

Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пущино

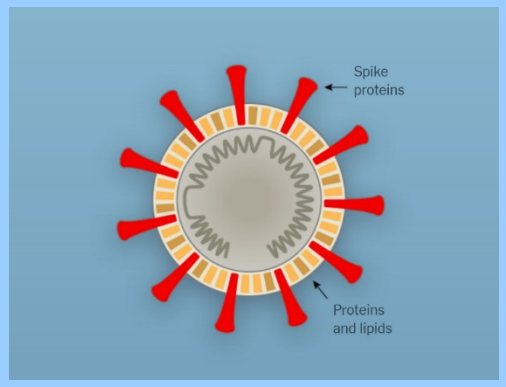
Июль, 2021

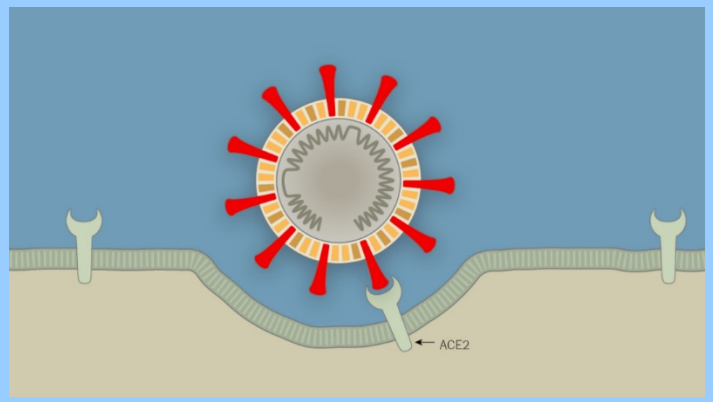


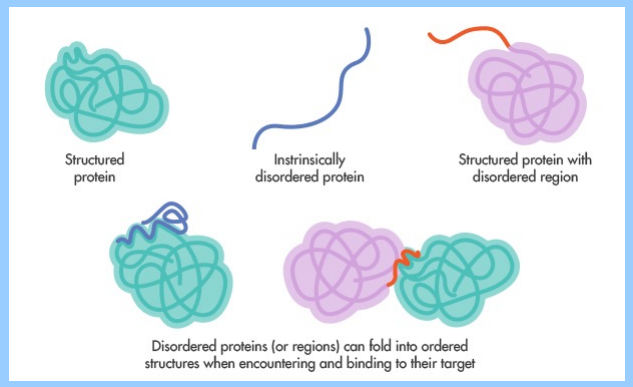
Sars-CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл



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

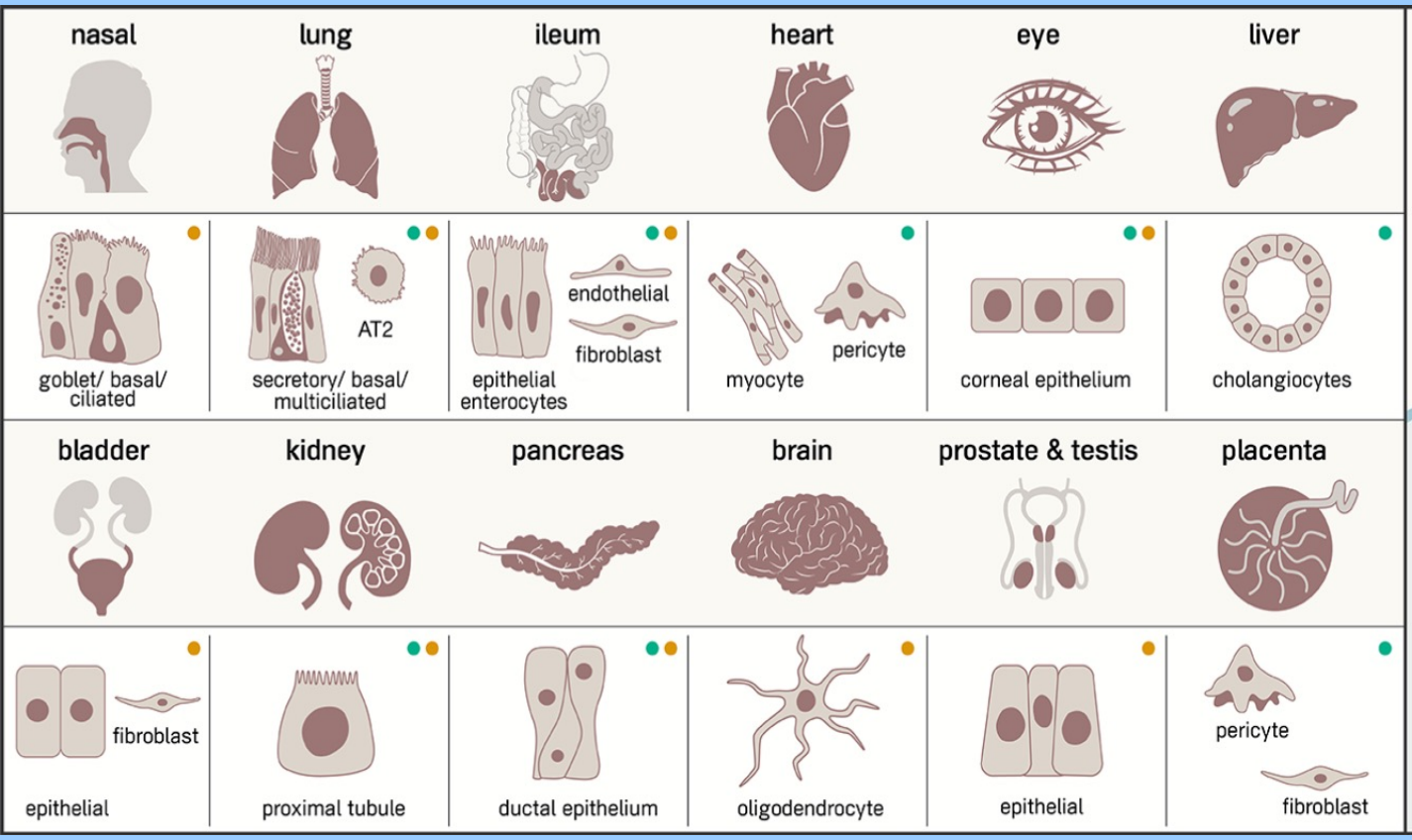
https://medium.com/medical-myths-and-models/what-makes-the-novel-coronavirus-so-contagious-e677e825c566

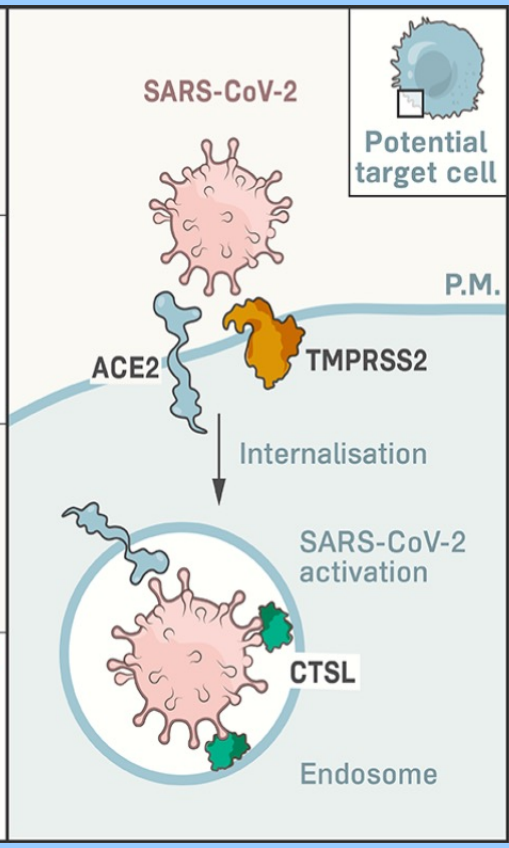
Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для COVID-19

Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

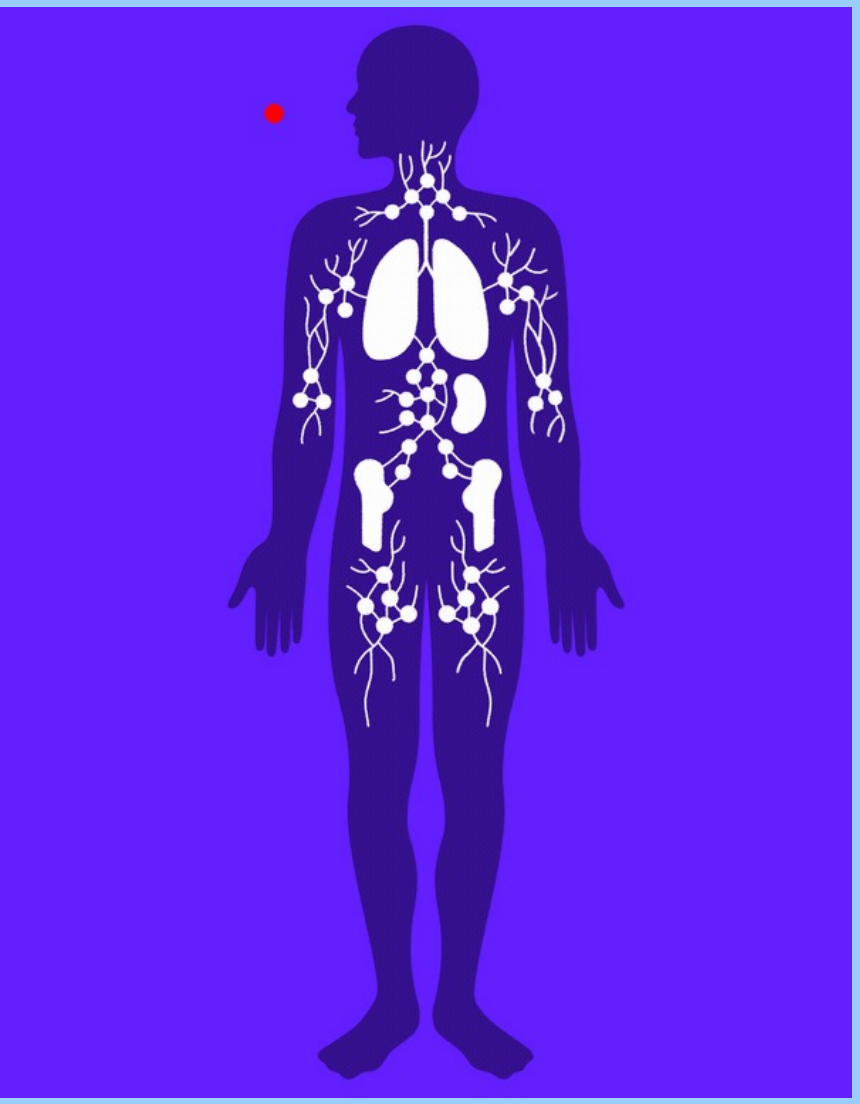
Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень





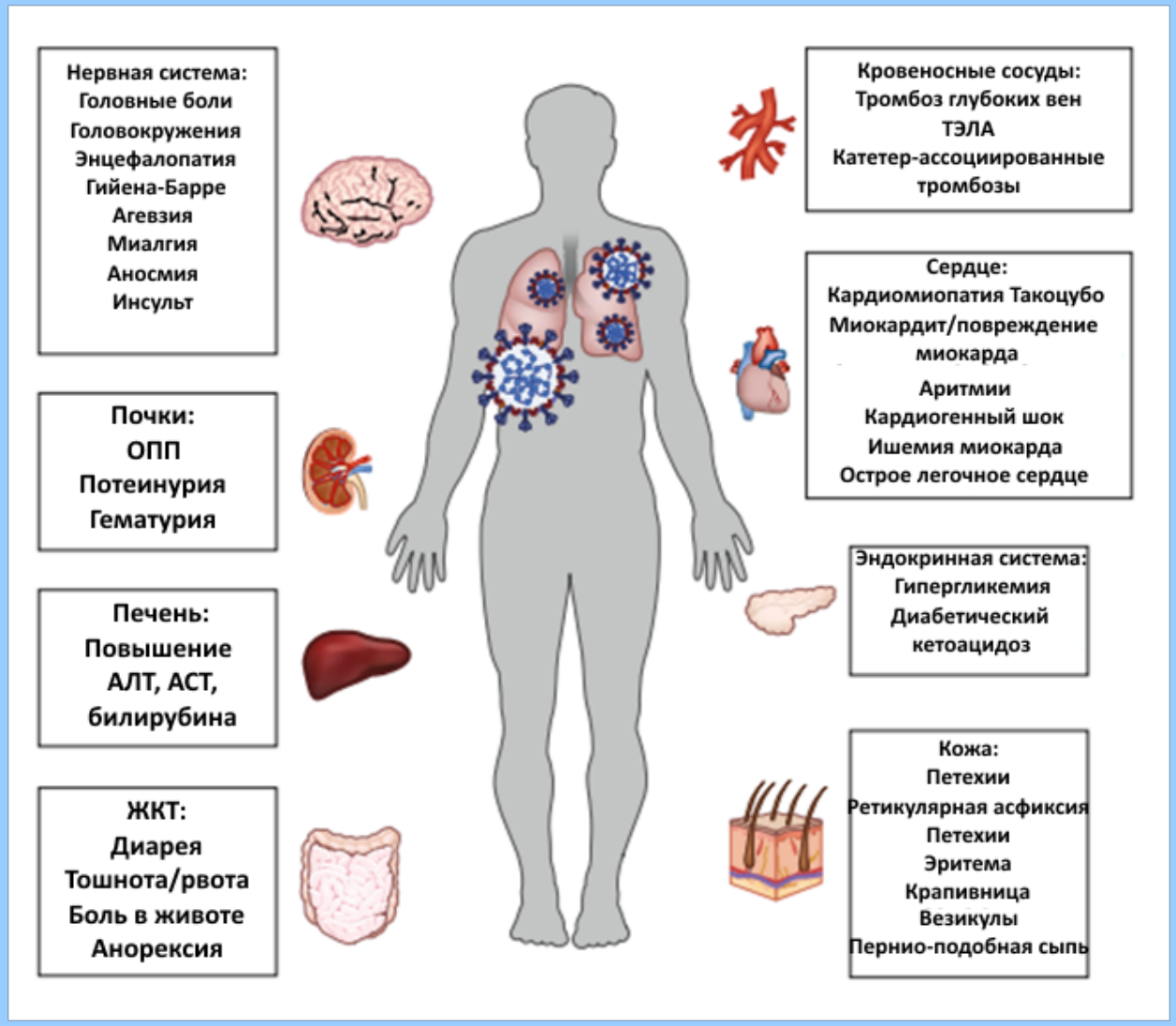
Мочевой пузырь Почки Поджел. железа Мозг Простата Плацента

Saba L, Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12609-12622



COVID-19 проникает в различные органы и вызывает в них цитокиновый шторм и гипервоспаление

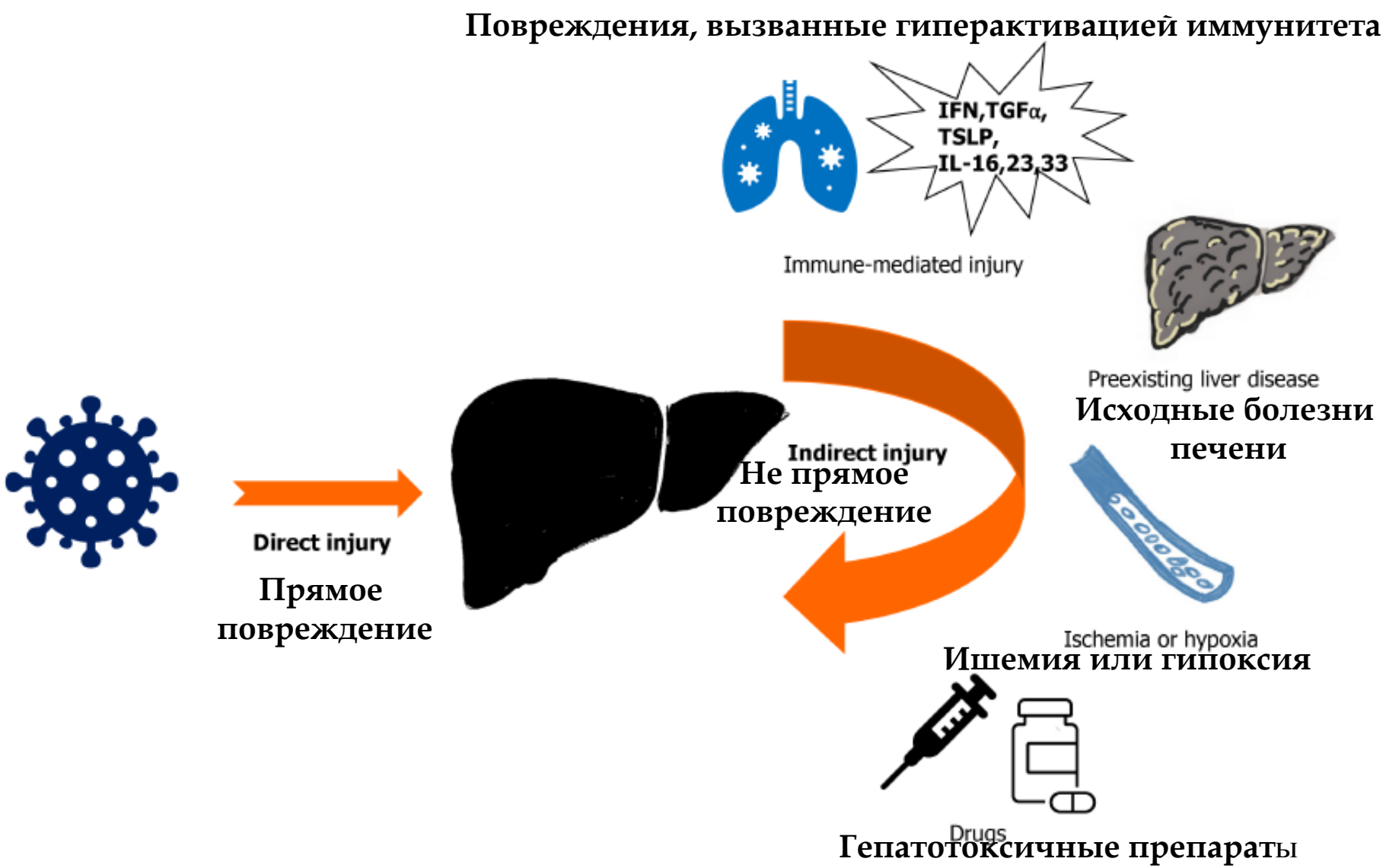
COVID-19: внелегочные манифестации



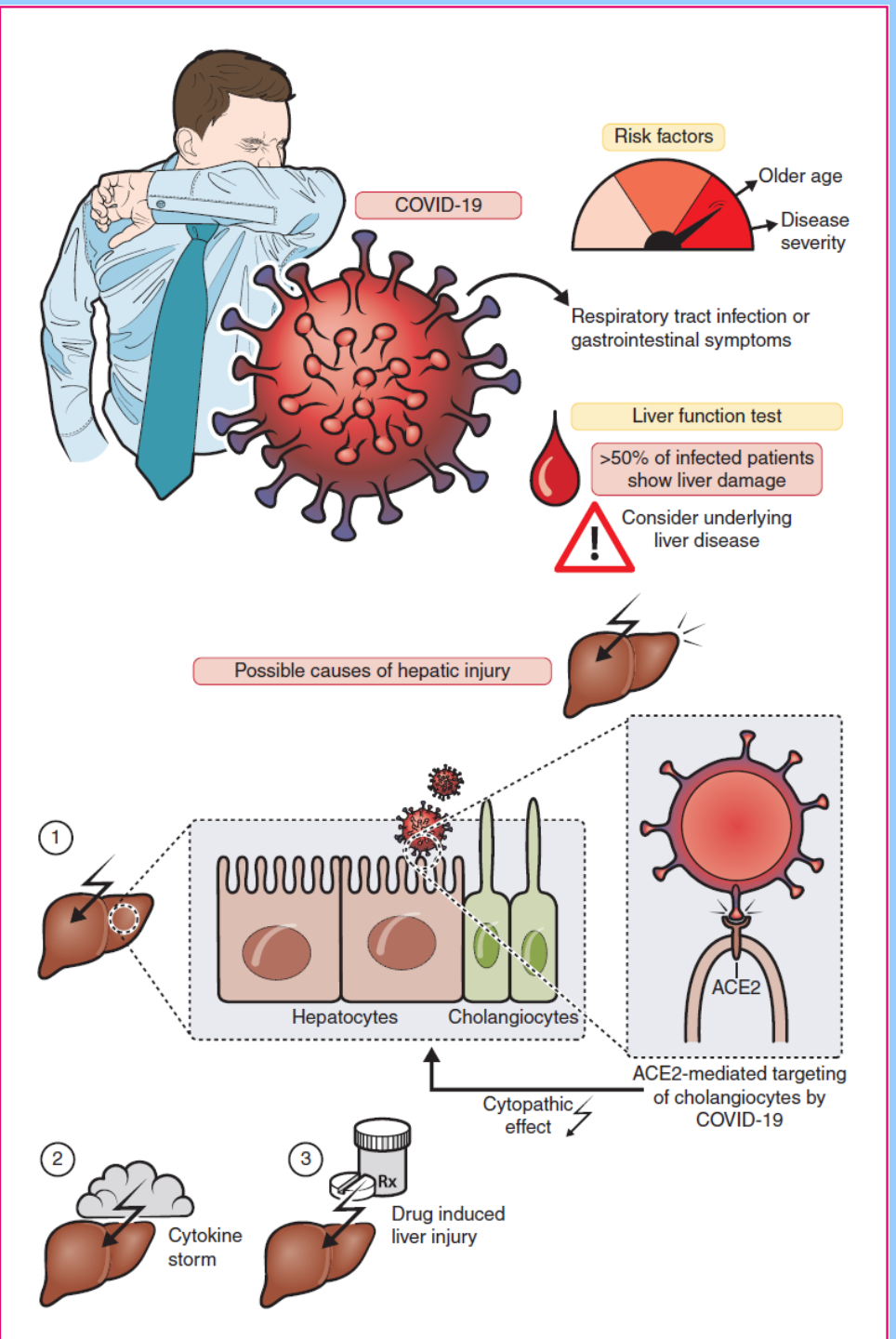
Gupta, A *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).

COVID-19:
механизмы развития осложнений печени

COVID-19: механизмы повреждения печени



Nasa P et al., COVID-19 and the liver: What do we know so far? World J Hepatol. 2021 May 27;13(5):522-532.



Факторы риска

Пожилой возраст

Тяжесть инфекции

Инфекции респираторного тракта
Симптом ы патологии ЖКТ

Тесты дисфункции печени

У > 50%- повреждения печени

Диагноз: заболевание печени

Возможные причины повреждения печени

Гепатоциты Холангиоциты

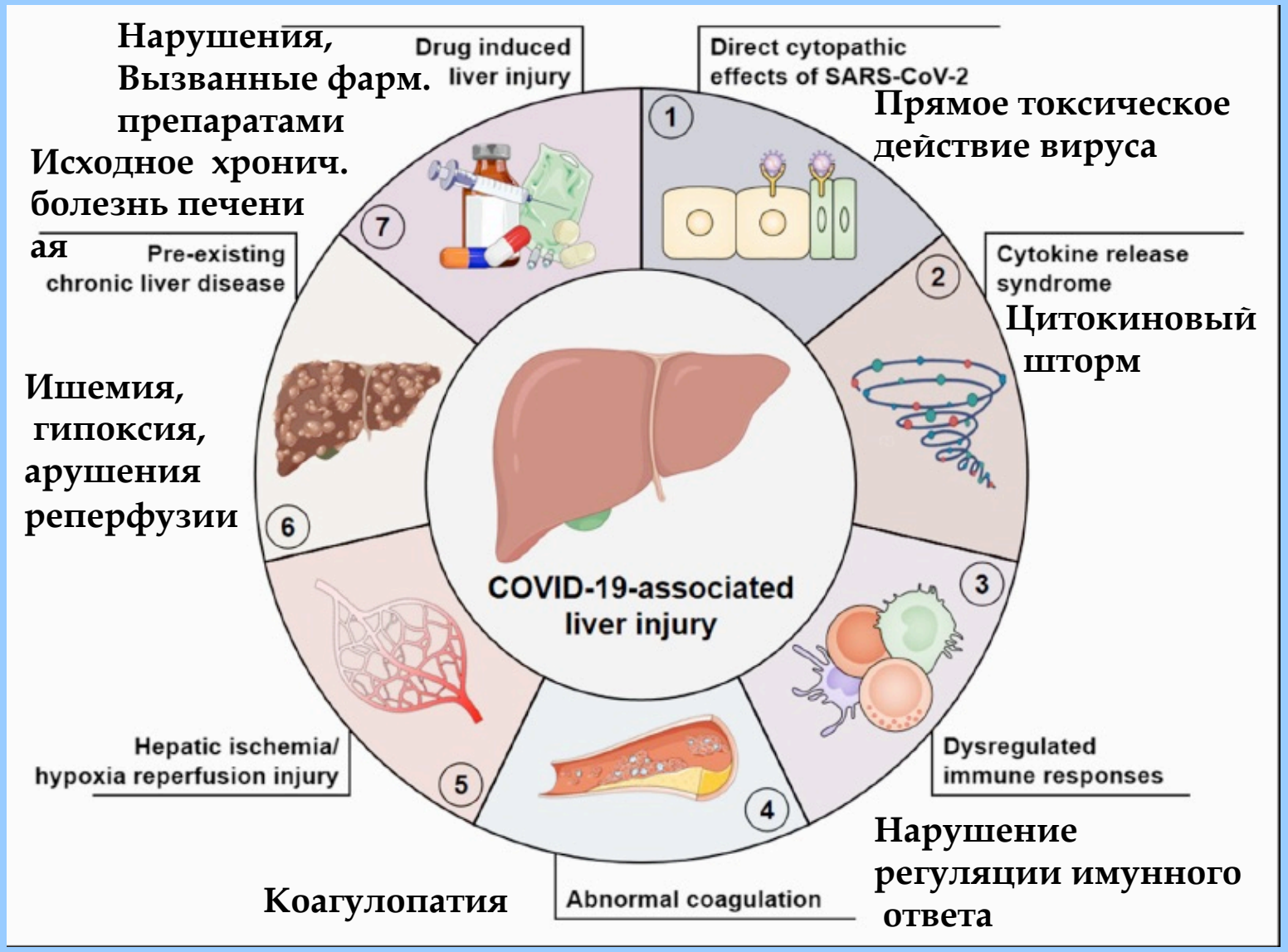
Цитопатический эффект

Цитокиновый шторм

Токсичные фарм.препараты

Alqahtani SA, et al. Liver injury in COVID-19: The current evidence. United European Gastroenterol J. 2020 Jun;8(5):509-519.

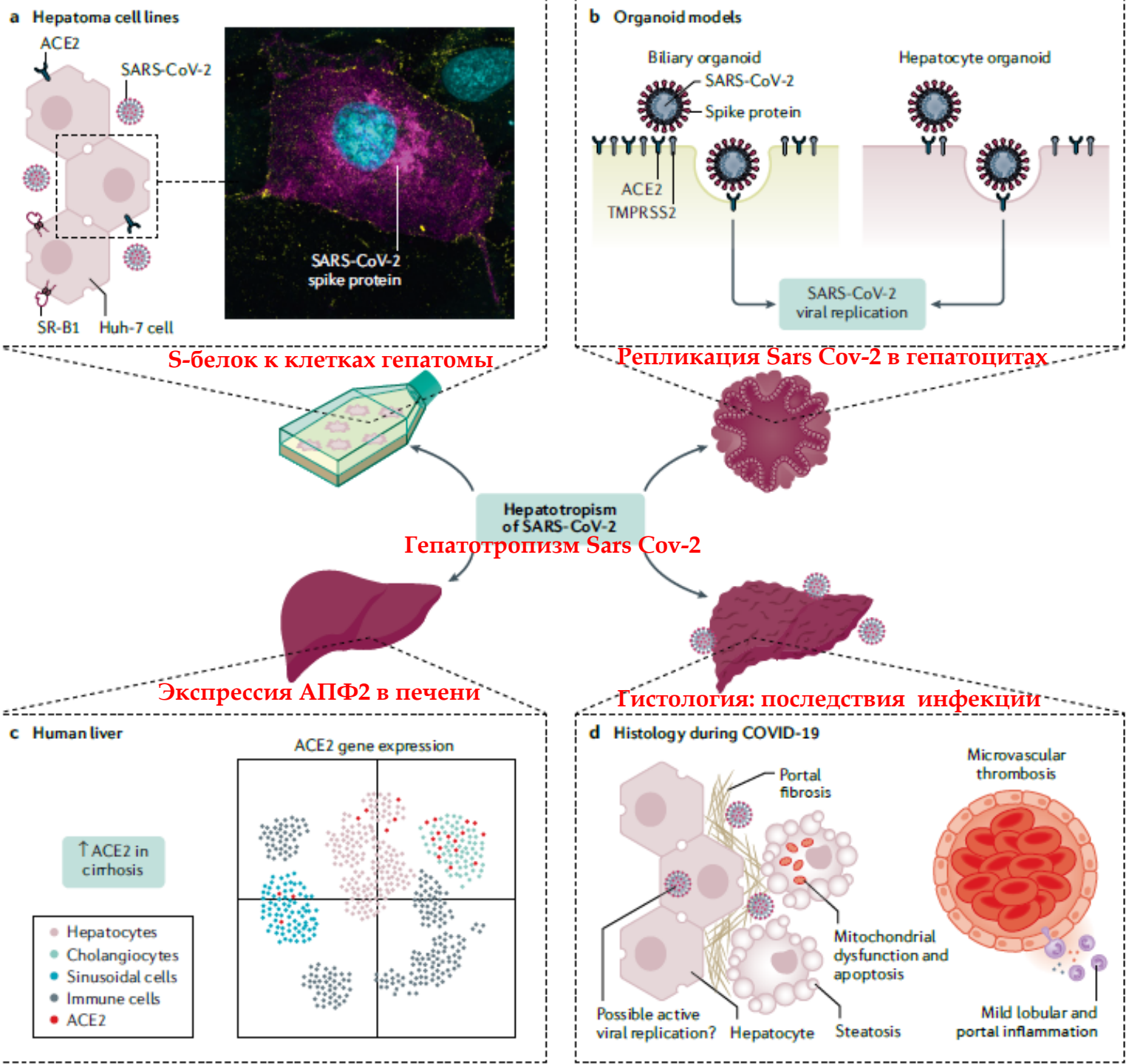
COVID-19 механизмы нарушений функции печени



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

COVID-19:
прямое
инфицирование печени

COVID-19: гепатотропизм



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

Прямое инфицирование печени при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать:

- гепатоциты и холангиоциты, 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

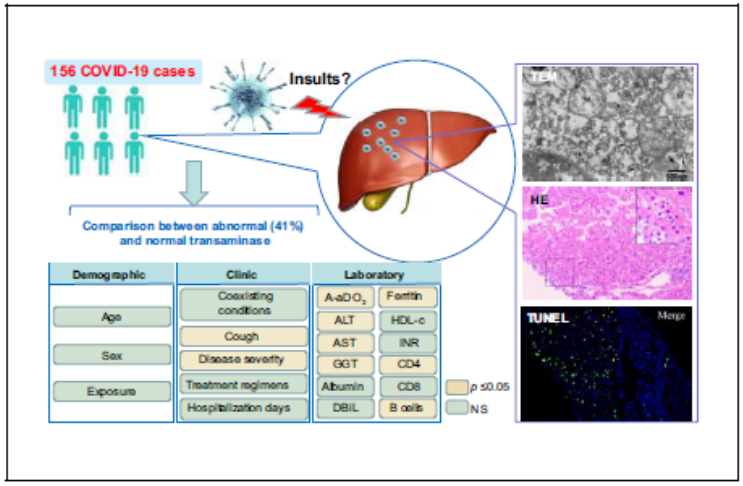
Marjot T et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 May;18(5):348-364

Research Article
Viral Hepatitis

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

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

Graphical abstract



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.

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.

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 и иммуногистохимии и трансмиссионной электронной микроскопии показано, что
- в цитоплазме гепатоцитов содержатся вирусные частицы SARS-CoV-2,
- которые имеют нормальную оболочку

со спайовыми 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:
частота осложнений печени

COVID-19: основные биомаркеры дисфункции печени

Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Аланинаминотрансфераза (АЛТ)

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)

Альбумин сыворотки

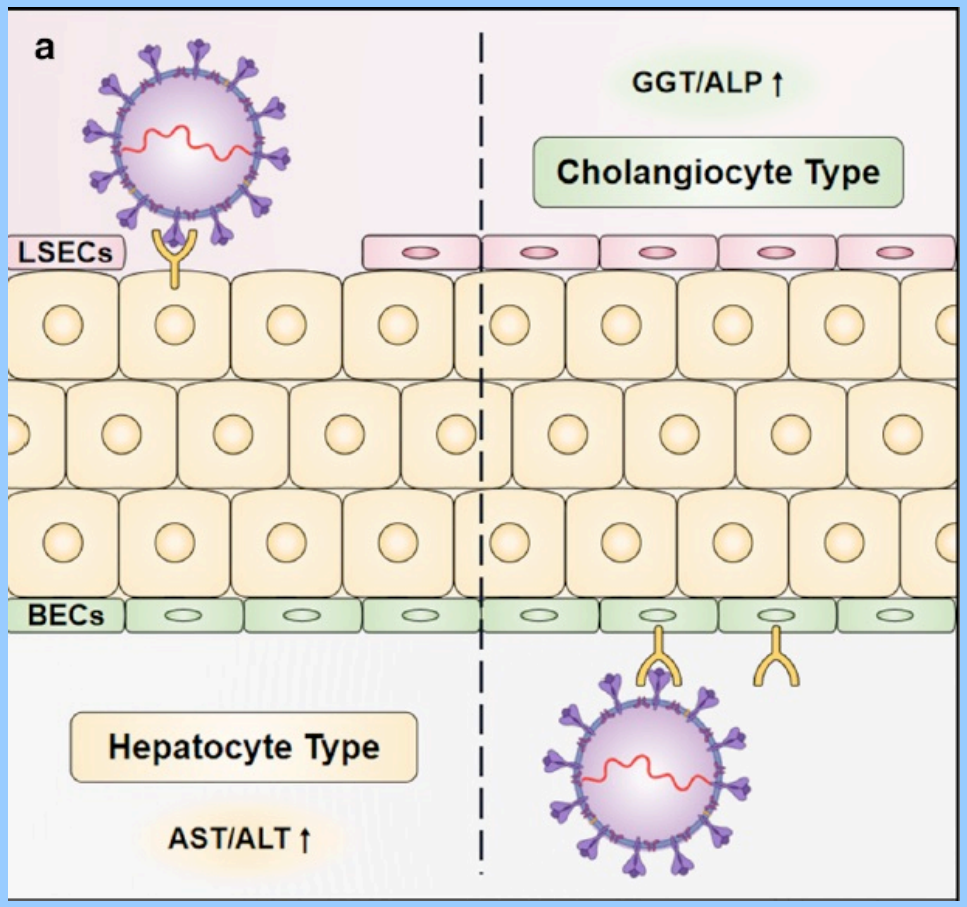
Билирубин общий

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 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: частота развития осложнений печени и их исходы

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/мл 4,8 раза,

при АСТ >120 ед - в 14.9-раз.

Lei F et al.. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 I n China. Hepatology. 2020 Aug;72(2):389-398.

COVID-19: частота развития осложнений печени и их исходы

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

Предшествующие патологии печени: частота развития COVID-19

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 заболевания печени (НАЖЗП), особенно стеатогепатитом (НАСГ) страдающие от сопутствующих метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертония и ожирение – имеют повышенный риск более тяжелого течения COVID-19.**

- **При печеночной декомпенсация COVID-19 связана с летальностью 63,2% против 26,2% при COVID-19 без печеночной декомпенсации.**

Saviano A et al. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. Hepatology. 2020 Dec 17:10.1002/hep.31684

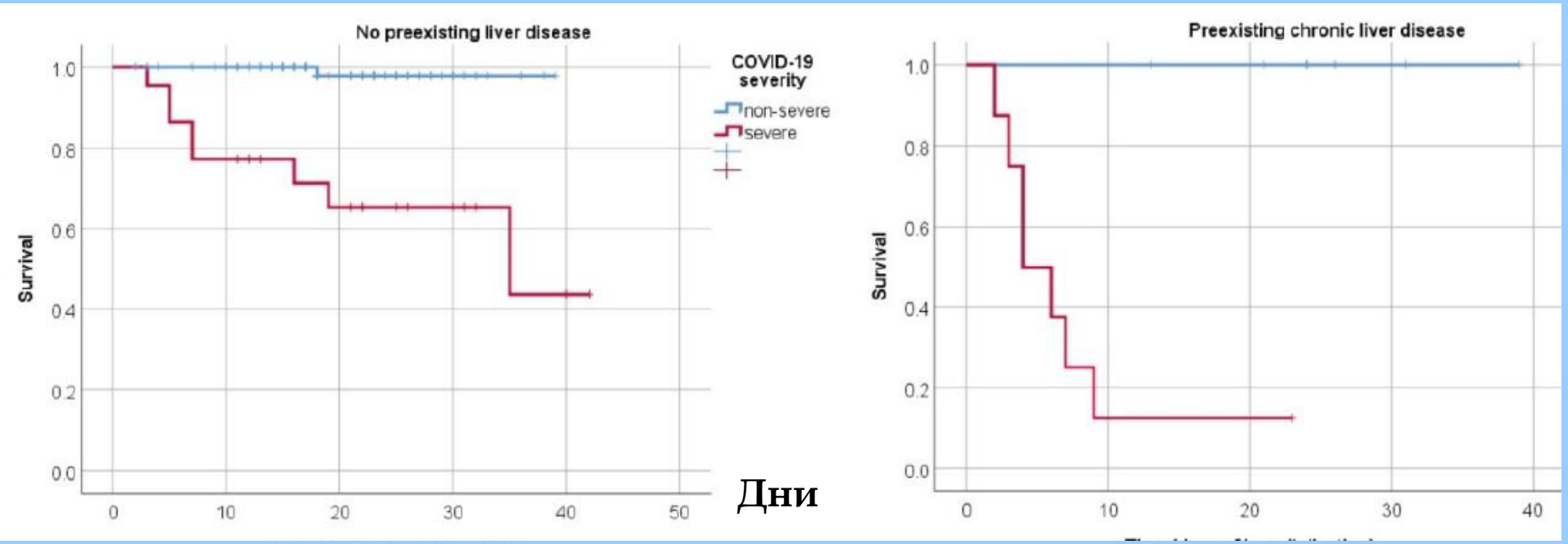
COVID-19: предшествующие патологии печени

- 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,
- уровни АЛТ у 14.6%-20.1% .
- Повышенный й билирубин у 35% пациентов.

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

COVID-19: предшествующие хронические заболевания печени - выживаемость

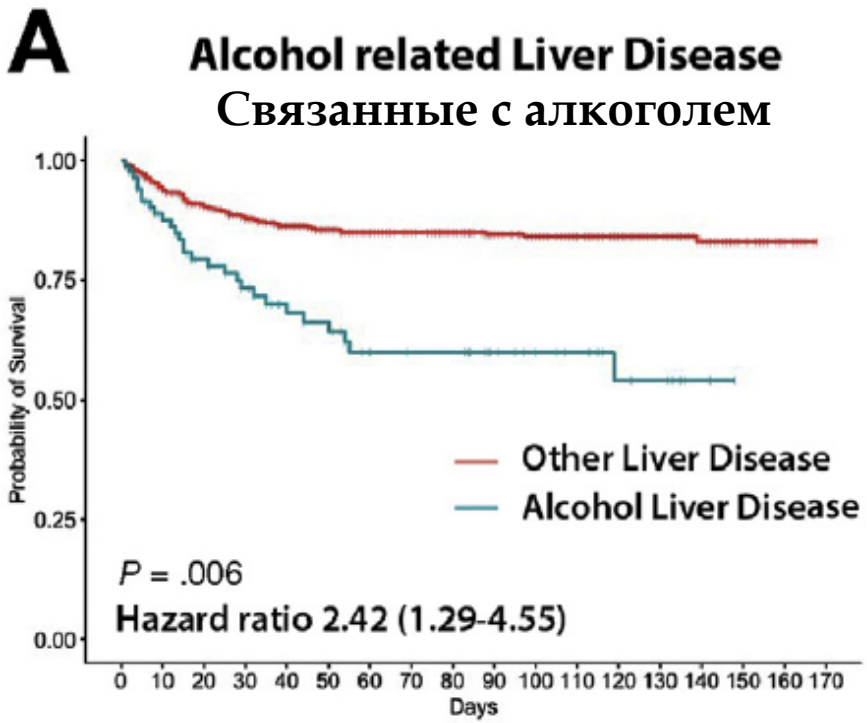
Без хронических заболеваний печени **С хроническими заболеваниями печени**

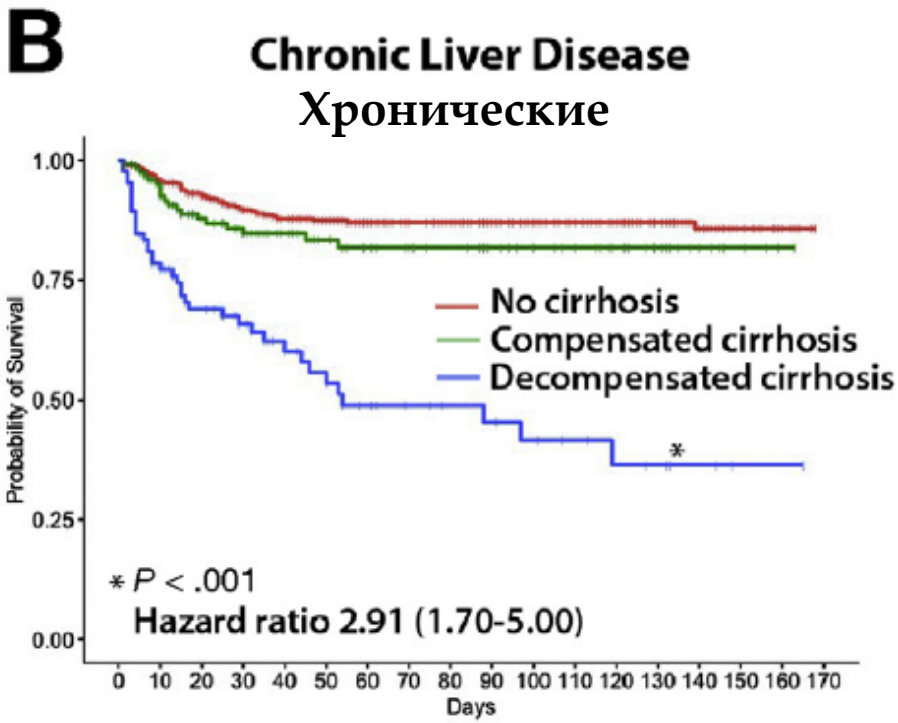


Тяжелое течение COVID-19

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.

От эпидемии НАЖЗП к пандемии COVID-19

- НАЖЗП – это печеночная манифестация
- метаболического синдрома, связанная 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%»»19

«Эпидемия НАЖЗП

порождает пандемию COV ID-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.**

Предшествующие повреждения печени повышают риск развития COVID-19

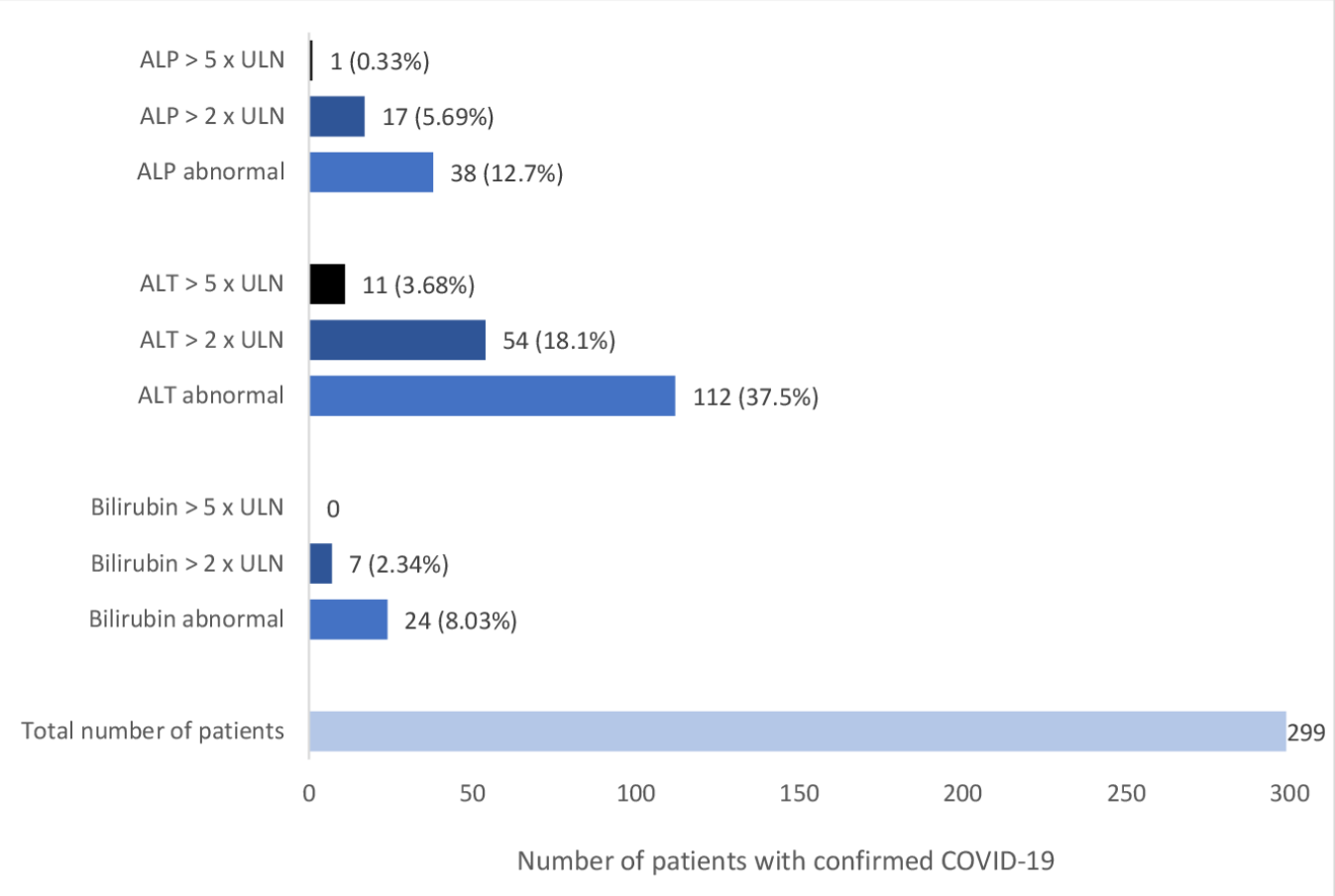
Утяжеление течения COVID-19 повышает риск развития осложнений печени

COVID-19: биомаркеры осложнений печени

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

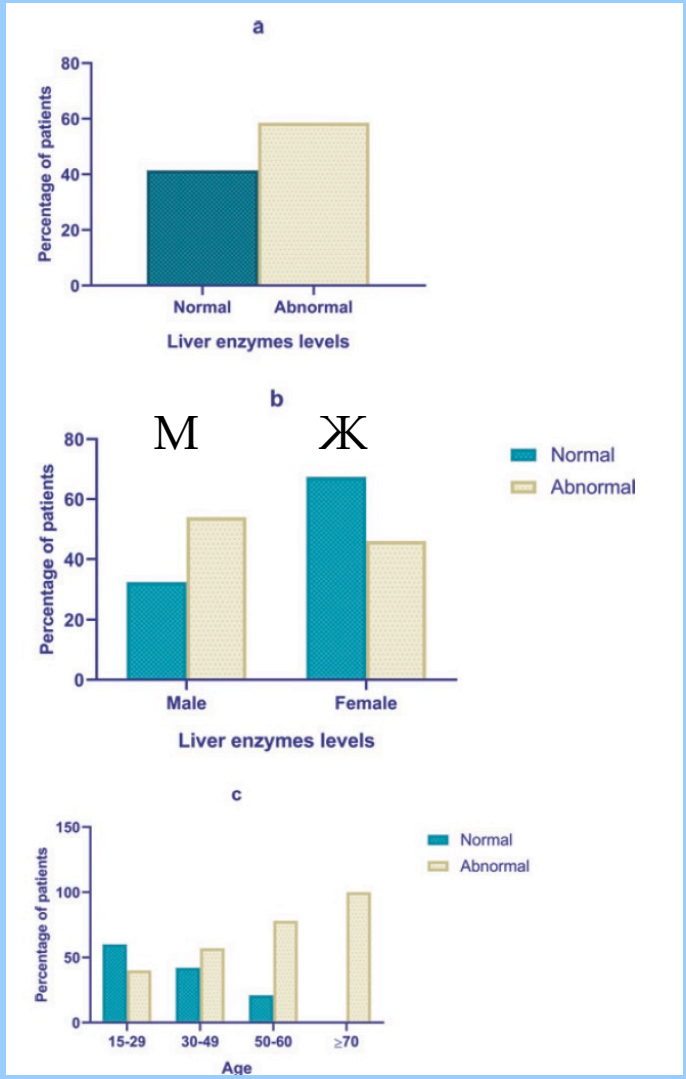
ULN upper limit of normal ВПН верхний предел нормы

% пациентов в зависимости от пограничного уровня



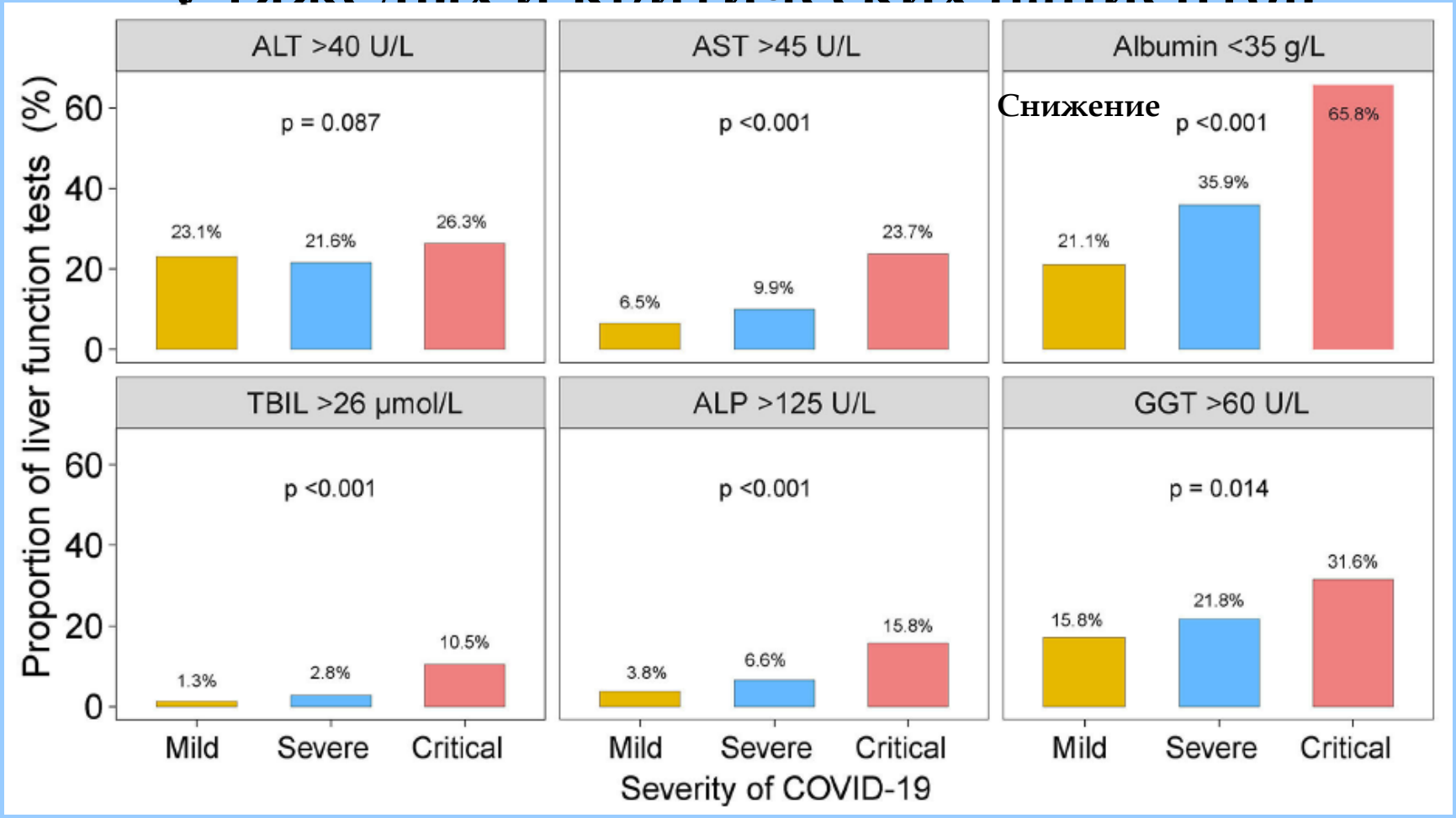
Lok J et al. , Gess M. Frontline Gastroenterology -2020-101689

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



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

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: высокие трансаминазы при поступлении

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

- АСТ – у18.2–66.9% ; АЛТ у 5%–28%; ГГТ – у GGTу12%–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 повышенном АЛКТтак же повышены СРБ

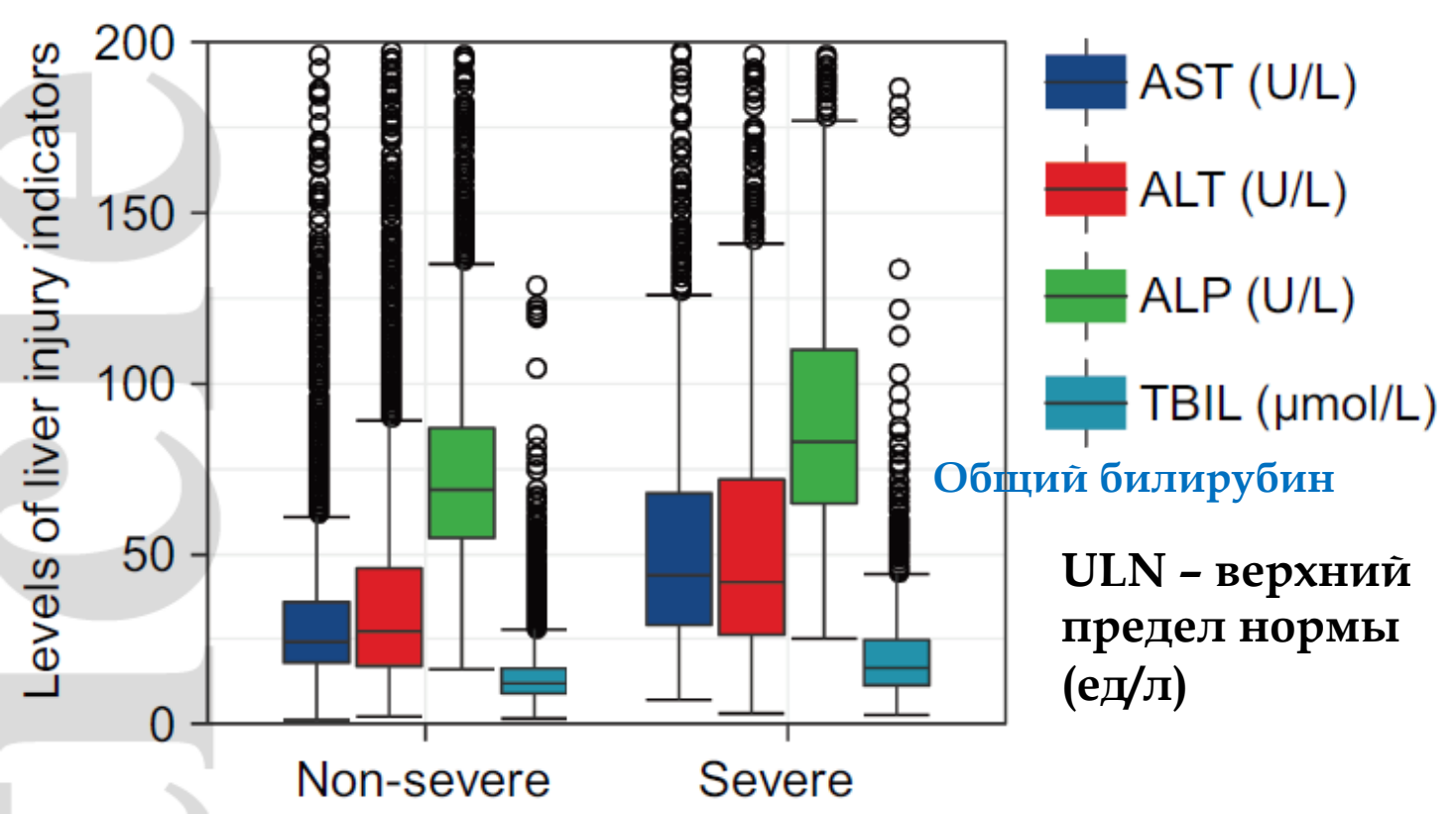
ферритин, СРБ, ИЛ-6.

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: уровни биомаркеров печени

Ухань, n=5711,

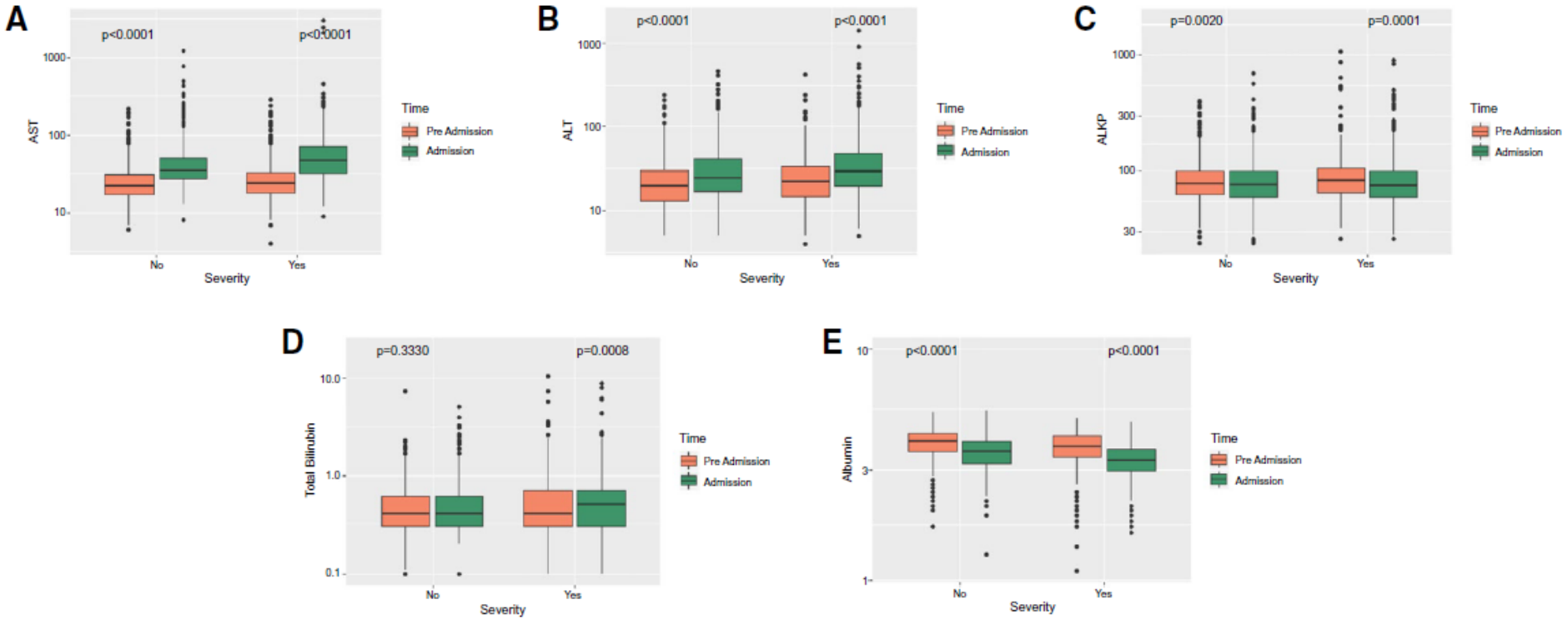


Не тяжелый **Тяжелый**

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

Повышенные уровни биомаркеров печени

Перед госпитализацией и при поступлении, n=1827



Повышен

При поступлении **АСТ - у 66,9%; АЛТ – у 41,6%**

В течение госпитализации **АСТ- у 83,4%; АЛТ –у 61,6%**

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

При поступлении	ИВЛ	Смерть
АСТ	3,09	1,12
Общий билирубин	0,78	5,62

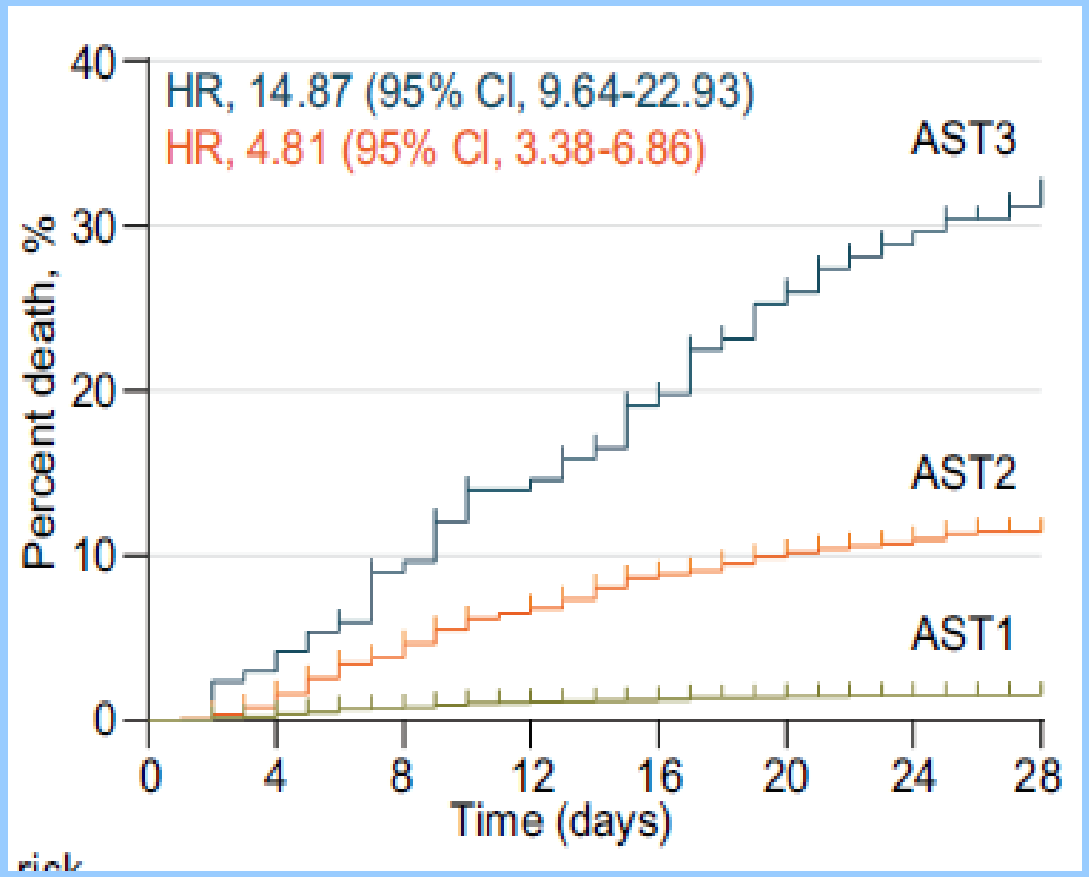
Пик госпитализации	ИВЛ	Смерть
АСТ	5,87	2,19
Общий билирубин	2,26	3,41

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

Аспартатаминотрансфераза

Летальность,%



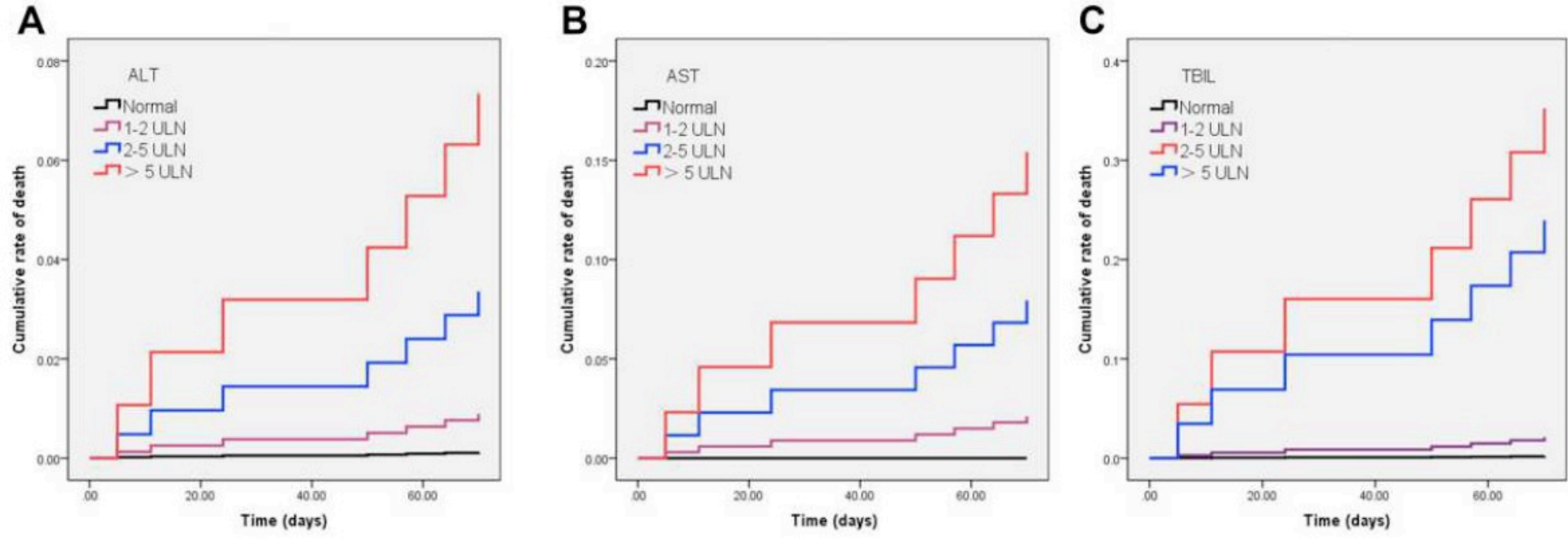
120 ед/л

40-120

<40

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

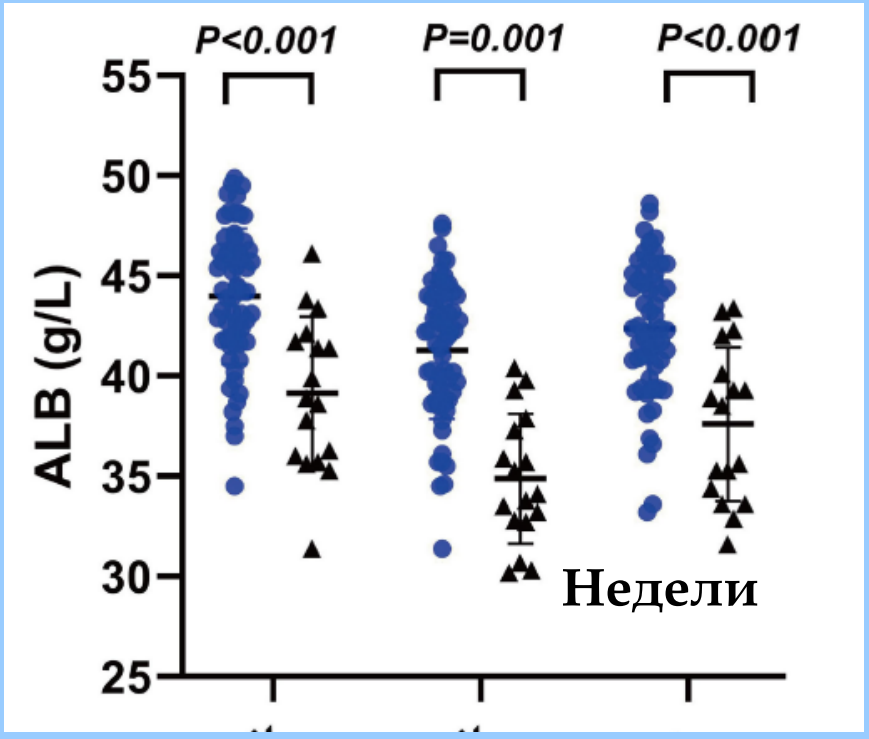
COVID-19: АЛТ, АСТ, общий билирубин, прогноз смертности



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

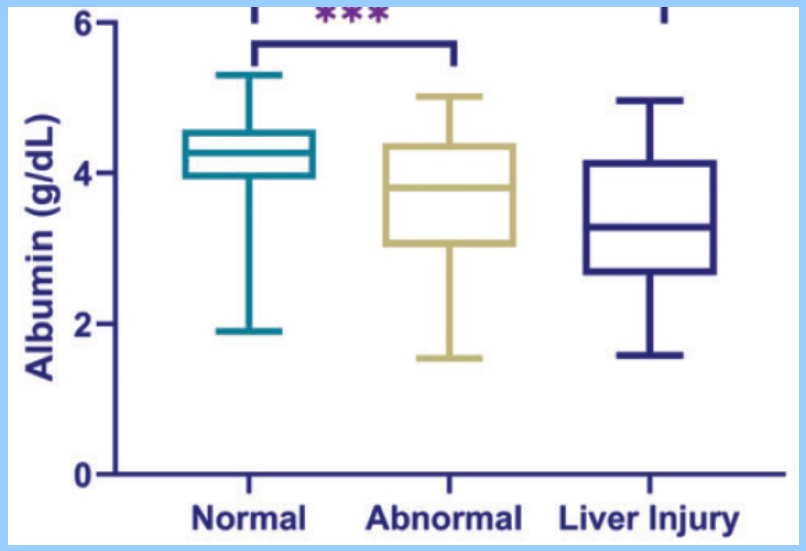
Понижен у 6%–98% пациентов

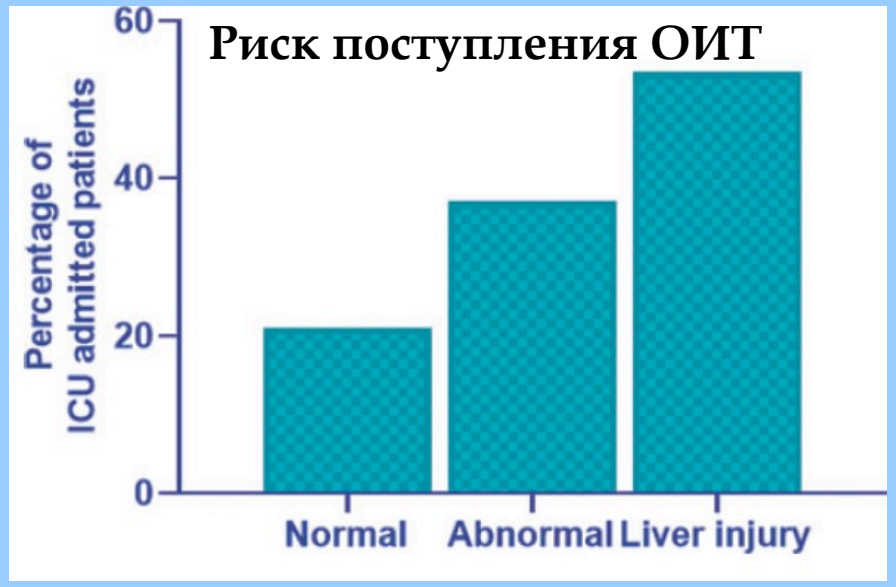


Тяжелый Не тяжелый

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.

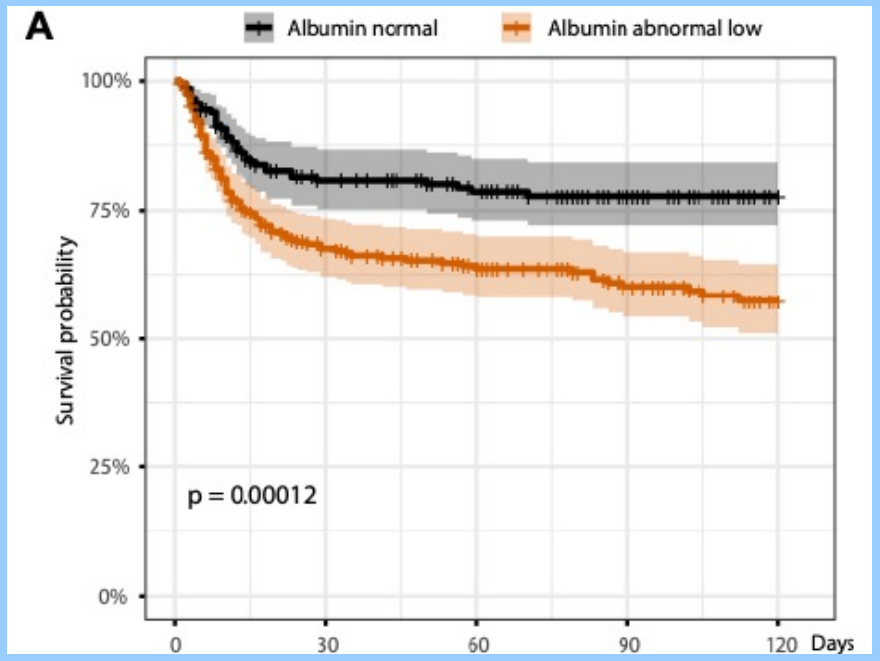
COVId-19: гипоальбуминемия, ОИТ

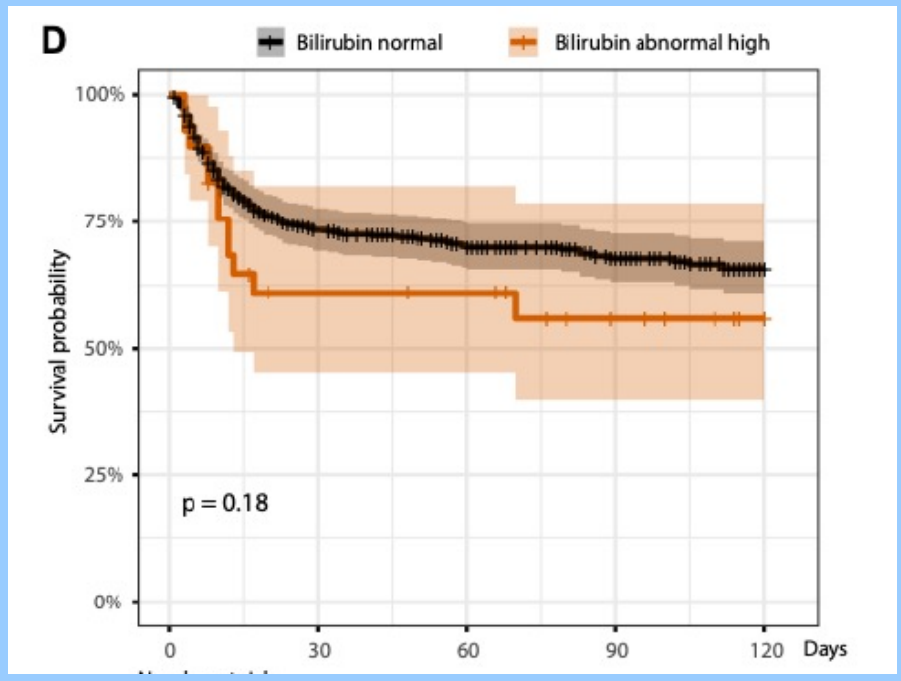




Saini RK et al. , COVID-19 associated variations in liver function parameters: a retrospective study. Postgrad Med J. 2020 Nov 12:postgradmedj-2020-138930

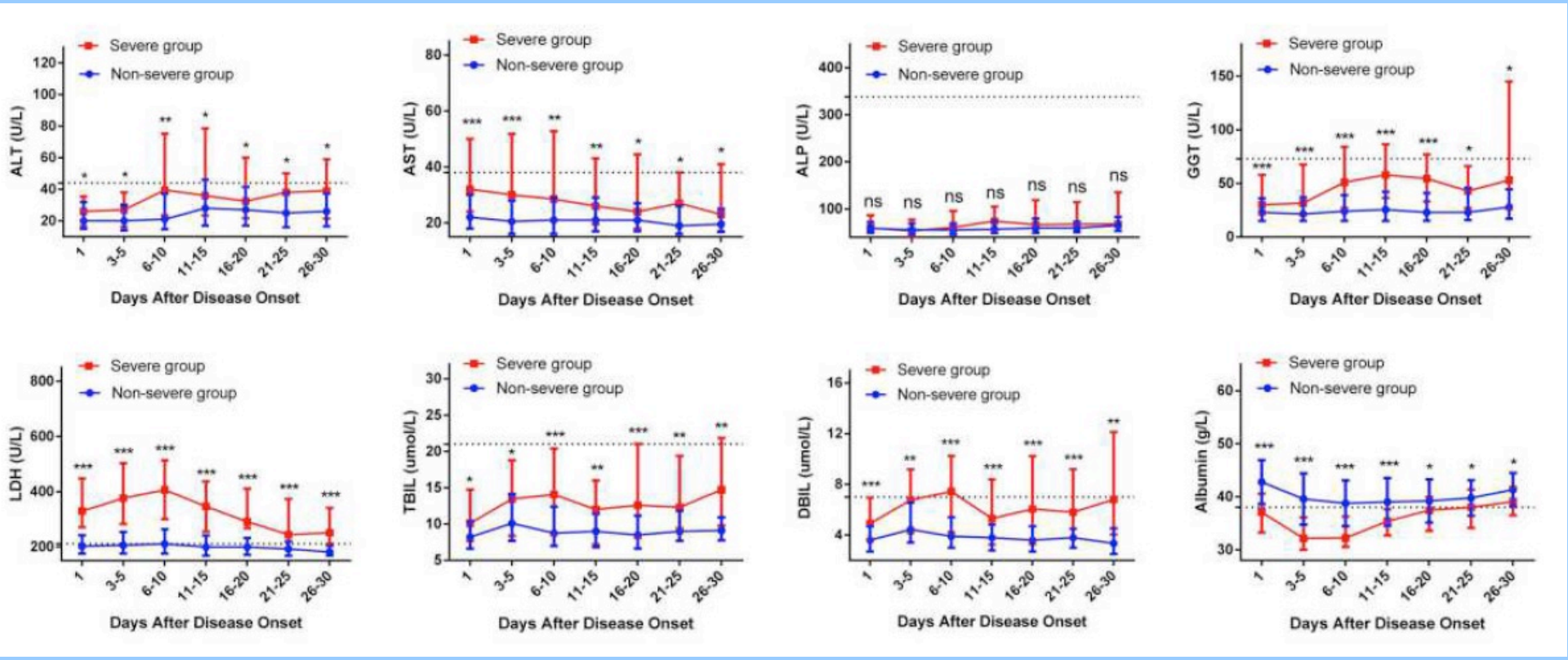
COVID-19: альбумин и билирубин - выживаемость





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.

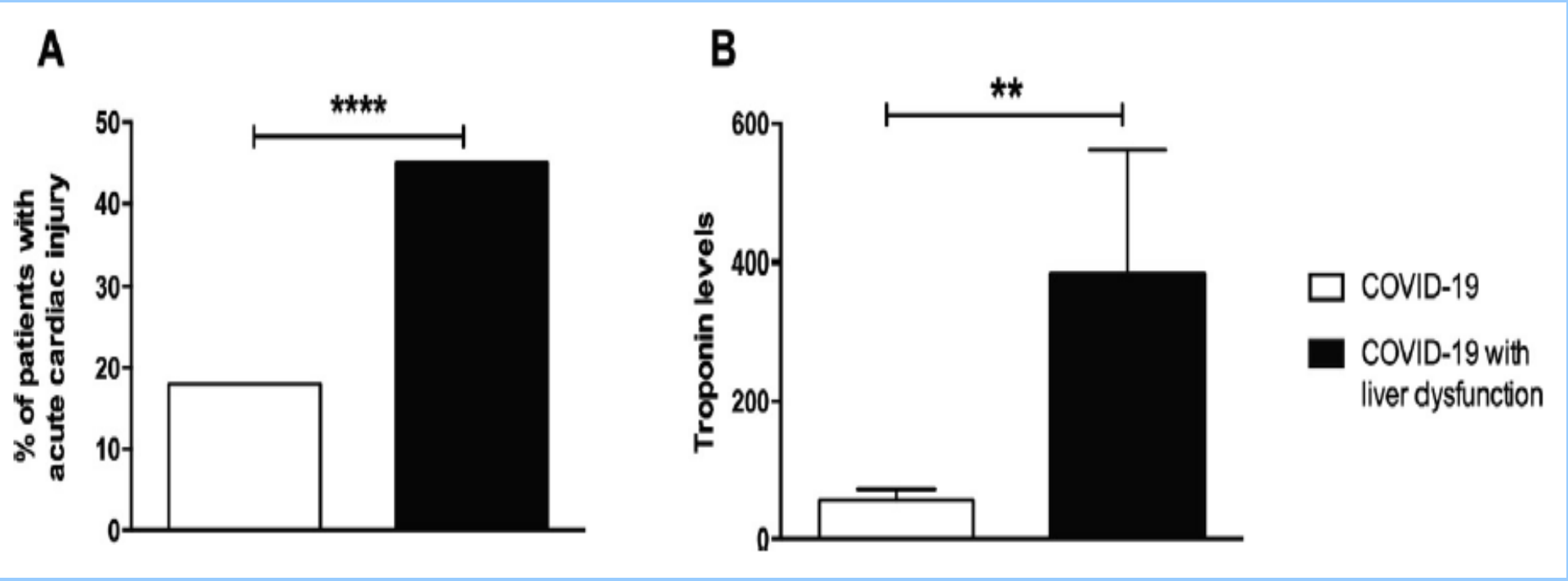
COVID-19: динамика маркеров дисфункции печени



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

COVID-19: у пациентов с повреждениями печени высокий риск острых повреждений миокарда

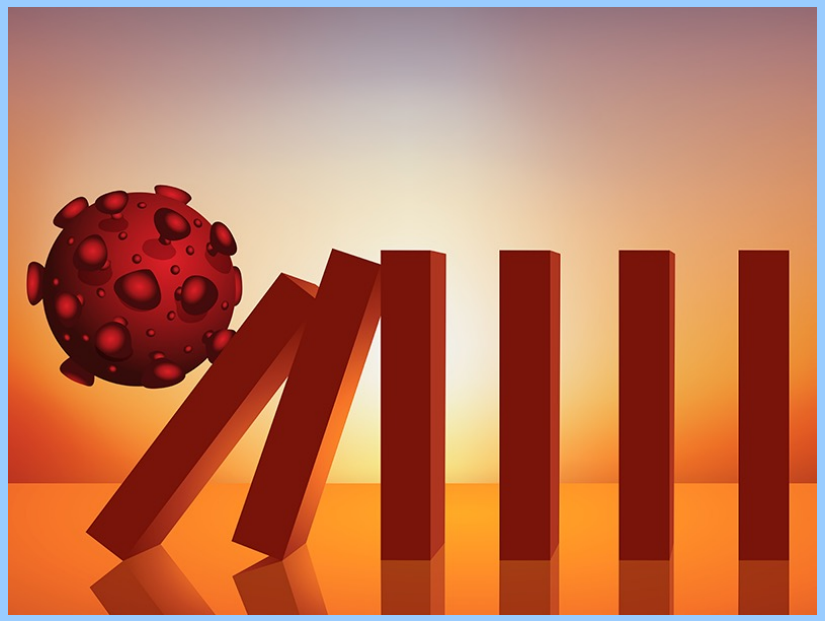
Острые повреждения миокарда **Уровни тропонина**



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.

Развитие осложнений COVID-19

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



Принцип «домино»?

COVID-19: измерение биомаркеров почечной дисфункции. Рекомендации

Амбулаторные пациенты без исходных почечных патологий, находящиеся дома на карантине: измерения не проводятся.

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

У пациентов повышенными ЛТ и АСТ необхдимо исключить вирусные гепатиты (особенно важно для развивающихся стран)

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

Рекомендации Всемирной Гепатогической Организации по лечению пациентов сCOVID-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****

Hamid S et al., WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. J Clin Gastroenterol. 2021 Jan;55(1):1-11.

Спасибо за внимание

ДИАКОН

Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше

sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru

www.presepsintest.ru

АО ДИАКОН
142 290, Пущино, 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