

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Ганцева Х.Х.¹, Тюрин А.В.¹, Садретдинова Л.Д.¹, Явгильдина А.М.¹, Пятницкая С.В.¹

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: shuraleyka1@mail.ru

В данной статье на основе проведенного обзора литературы обобщены основные аспекты влияния SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему, которые необходимо учитывать в гепатологии во время эпидемиологической ситуации в стране. Описаны основные изменения, оказывающие влияние на пациентов и систему здравоохранения. Оценены механизм влияния SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему, патогенез, структура поражения, влияние SARS-CoV-2 на холангиоциты, основные биохимические нарушения при заболевании COVID-19, описаны методы исследования, выявляющие наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 в гепатобилиарной системе. Проведен анализ патологоанатомических исследований изменения желчных протоков, таких как пролиферация протоков. Также в данной статье выделены основные молекулярные доказательства, указывающие на присутствие SARS-CoV-2 в гепатобилиарной системе, и рассмотрены патофизиологические механизмы, которые могут объяснить поражения печени, связанные с COVID-19. Обобщена актуальность статьи: в 2019 г. все страны мира были охвачены новой вирусной инфекцией – SARS-CoV-2, поражающей преимущественно дыхательные пути и вызывающей острый респираторный дистресс-синдром, являющийся основной причиной летального исхода. Поражение печени, гепатобилиарной системы при COVID-19 варьирует от прямого заражения SARS-CoV-2 до косвенного поражения системным воспалением, гипоксических изменений, ятрогенных причин, таких как лекарства, до обострения основного заболевания печени.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, гепатоциты, печень, печеночные ферменты, холангиоциты.

ATHORPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF HEPATOBILIARY SYSTEM DAMAGE IN COVID-19

Gantseva Kh.Kh.¹, Tyurin A.V.¹, Sadretdinova L.D.¹, Yavgildina A.M.¹, Pyatnitskaya S.V.¹

FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: shuraleyka1@mail.ru

This article provides a literature review summarizing the main aspects of the effect of SARS-CoV-2 on the hepatobiliary system, which must be taken into account in hepatology during the epidemiological situation in the country. Includes major changes affecting patients and the health care system. The mechanism of the effect of SARS-CoV-2 on the hepatobiliary system, the pathogenesis, the structure of the lesion, the effect of SARS-CoV-2 on cholangiocytes, the main biochemical abnormalities in COVID-19 disease, are described, research methods are described that reveal the presence of SARS-CoV-2 viral RNA in the hepatobiliary system. The analysis of pathological studies of changes in the bile ducts, such as duct proliferation, was carried out. This article also highlights the main molecular evidence for the presence of SARS-CoV-2 in the hepatobiliary system and examines the pathophysiological mechanisms that may explain the liver damage associated with COVID-19. The relevance of the article is summarized: in 2019, all countries of the world were seized by a new viral infection – SARS-CoV-2, which affects mainly the respiratory tract, causing acute respiratory distress syndrome, which is the main cause of death. Damage to the liver and hepatobiliary system in COVID-19 varies from direct infection with SARS-CoV-2, to indirect damage to systemic inflammation, hypoxic changes, iatrogenic causes such as medications, to exacerbation of the underlying liver disease.

Keywords: SARS-CoV-2, hepatocytes, liver, hepatic enzymes, cholangiocytes.

С 2019 г. все страны мира были охвачены новой вирусной инфекцией человека – SARS-CoV-2, поражающей преимущественно дыхательные пути и вызывающей острый респираторный дистресс-синдром, являющийся основной причиной летального исхода. Поражение печени, гепатобилиарной системы при COVID-19 варьирует от прямого заражения SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) до косвенного поражения системным

воспалением, гипоксических изменений, ятрогенных причин, связанных с побочным действием лекарств, обострения основного заболевания печени.

В последнее время все большее внимание уделяется поражению различных органов и систем, включая печень и желудочно-кишечный тракт, что указывает на то, что COVID-19 можно рассматривать как системное инфекционное и воспалительное заболевание [1]. В отличие от поражения органов дыхания, вызванного SARS-CoV-2, поражение гепатобилиарной системы с начала пандемии вызывает большие споры среди всего ученого мира [2]. Тем не менее, при пневмонии-COV-2-инфицировании метаболические нарушения, связанные с поражением гепатоцитов, выявляются примерно у 15–65% пациентов с установленным диагнозом COVID-19 [3]. При этом в среднем в 1,5 раза превышают верхний предел нормы такие показатели, как аланинаминотрансфераза (АЛТ, на 29–39%) и аспартатаминотрансфераза (АСТ, на 38-39%) в сыворотке крови [4]. Сообщается, что гипоальбуминемия – неспецифический маркер тяжести заболевания – связана с худшими исходами COVID-19, но тяжелое повреждение печени, повышение уровня билирубина в сыворотке и синтетическая дисфункция печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, встречаются редко. Немаловажен тот факт, что отклонения биохимических показателей за референтные значения регистрируются с одинаковой частотой независимо от наличия ранее существовавшего заболевания печени.

Цель: оценить влияние SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему пациента, его патофизиологические механизмы поражения для дальнейшего повышения качества жизни человека, диагностики, лечения и профилактических мероприятий.

В данной статье на основе проведенного обзора литературы обобщены основные аспекты влияния SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему, которые необходимо учитывать в гепатологии во время эпидемиологической ситуации в стране, и описаны основные клинико-функциональные изменения, оказывающие влияние на пациентов и систему здравоохранения. Для поиска источников литературы были использованы поисковые системы: Sci-Hub и National Center for Biotechnology Information.

Источники литературы указывают, что при повреждении печени у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 очень часто встречалось повышение ферментативной активности как при наличии в анамнезе хронических заболеваний гепатобилиарной системы, так и при их отсутствии [4, 5, 6]. Интересен тот факт, что клинические исследования, проведенные на более раннем сроке пандемии, позволили установить значительное повышение концентраций исключительно сывороточных АЛТ и АСТ при инфекции SARS-CoV-2 как отражение гепатоцеллюлярных повреждений. Но последние исследования и метаанализы позволили выявить также значительное увеличение АЛТ и ГГТ (гамма-глутамилтранспептидаза), что свидетельствует о холангиоцеллюлярном повреждении [4, 7].

Тем не менее, многие вопросы остаются спорными, в частности являются ли повышенные значения биохимических сывороточных показателей, отражающих функцию гепатоцеллюлярной системы печени, причиной худшего исхода COVID-19 или следствием тяжелого течения заболевания.

Исследователи обращают внимание, что механизмы, ответственные за повышение уровня трансаминаз с преобладанием АСТ, остаются не полностью определенными, но могут включать митохондриальную дисфункцию, связанную с COVID-19, стеатоз печени, вызванный SARS-CoV-2, и измененную перфузию печени, вторичную по отношению к микротромботическому заболеванию. Исследования клинических анатомов, системный обзор и метаанализ исследований биопсии и аутопсии показали, что распространенность тромбоза сосудов печени при COVID-19 составляет 29% [8]. Указано, что системная гипоксия при COVID-19 также может играть определенную роль в поражении гепатобилиарной системы. Важно также отметить, что о повышении уровня АСТ ранее сообщалось в связи с другими вирусными пневмониями, включая инфекцию гриппа А H1N1 (свиной грипп), где уровни трансаминаз повышались параллельно с уменьшением периферической сатурации кислорода.

Как и многие другие инфекции, SARS-CoV-2 связан с системным воспалением, которое может способствовать активизации воспалительной биохимии печени за счет высвобождения цитокинов. Пациенты со значительным повышением уровня АЛТ в сыворотке крови часто имеют высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), D-димера, ферритина и интерлейкина-6 (ИЛ-6). ИЛ-6, который продуцируется моноцитами, макрофагами и Т-клетками в ответ на активацию врожденной и адаптивной иммунной системы, является ключевым фактором производства СРБ, а высокие уровни ИЛ-6 также связаны с влиянием SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему. Отмечено, что показатели ИЛ-6 увеличиваются во время болезни COVID-19, снижаются по мере выздоровления пациентов и коррелируют с тяжестью течения болезни [8].

Следует отметить и другие факторы, которые приводят к нарушению биохимических процессов в печени у больных COVID-19, включая вирусные гепатиты, застойные явления в печени, связанные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и высвобождение трансаминаз вследствие повреждения скелетных и сердечных мышц. Доказанное и хорошо известное свойство COVID-19 – венозные и артериальные тромбозы [9], в том числе в печени, также могут способствовать повышению ферментативной активности печеночных клеток. Наконец, нельзя исключить лекарственные поражения печени, сопровождающиеся повышением уровней печеночных ферментов, которые могли быть более распространенными на ранних этапах пандемии из-за использования экспериментальных методов лечения. Однако ни одно клиническое наблюдение еще не позволило прийти к однозначному выводу о причине повышения уровня трансаминаз в крови у пациентов с COVID-19.

Важно подчеркнуть, что печень играет первичную роль в производстве альбумина, плазменных и тромбоцитарных факторов системы гемостаза, белков острой фазы, а также в метаболических процессах организма, вследствие чего нарушения функции печени могут повлиять на мультисистемные проявления COVID-19, такие как респираторный дистресс-синдром, коагулопатии, полиорганная недостаточность.

В источниках литературы также описывается, что при попадании SARS-CoV-2 в эндотелий сосудов вирус взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), что приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляторного русла, тромбообразованию [9].

Важно подчеркнуть, что COVID-19 может поражать пациентов и с исходным неблагоприятным исходом в гепатобилиарной системе. Естественно, это негативно значимый факт. При наличии хронических заболеваний печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, чаще развиваются неблагоприятные исходы. Предиктор смертности у пациентов с установленным диагнозом COVID-19 – цирроз печени. Звездчатые клетки печени играют важную роль в прогрессировании хронических заболеваний гепатобилиарной системы как основного клеточного источника фиброза. Этот процесс вызывается провоспалительными и профибротическими сигналами профиброзной ветви ренин-ангиотензиновой системы и связан с образованием ангиотензина II при каталитическом воздействии ангиотензинпревращающего фермента на ангиотензин I. Таким образом, среда, созданная прямым или косвенным гепатоцеллюлярным и холангиоцеллюлярным повреждением вируса SARS-CoV-2, может проложить путь для активации звездчатых клеток печени и, как следствие, индукции фиброза [10].

Пациенты с циррозом печени особенно уязвимы в отношении развития тяжелых осложнений COVID-19, поэтому нуждаются в ранней госпитализации. Острая печеночная декомпенсация отмечается у 47% пациентов с циррозом и COVID-19 и обычно проявляется в виде асцита и энцефалопатии, которые следует выявлять и профилактировать в соответствии с рекомендациями. Декомпенсация функции печени может быть первым и единственным признаком инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с циррозом печени. При этом отмечено, что 24% пациентов не имеют сопутствующих легочных симптомов. Следует отметить, что у пациентов с аутоиммунным гепатитом показатели смертности от COVID-19 схожи с подобными показателями у аналогичной популяции в целом и что использование иммуносупрессии не является независимым фактором риска смерти [8]. Это открытие должно успокоить врачей и дать четкое обоснование, чтобы не снижать иммуносупрессию в плановом порядке у этих пациентов во время курса COVID-19.

Описано, что пациенты с COVID-19 и декомпенсированным циррозом печени составляют основную группу умерших от этого заболевания (до 80% летальности среди тех,

кому требуется поддержка в профильном отделении интенсивной терапии), хотя со временем это число может уменьшиться, поскольку уход за пациентами с COVID-19 продолжает улучшаться. Примечательно, что большинство летальных исходов у пациентов с циррозом и COVID-19 связано с дыхательной недостаточностью, несмотря на проводимую интенсивную программу ее купирования [8]. До настоящего времени точные механизмы, лежащие в основе этого наблюдения, остаются неясными.

Что касается лабораторной верификации: в одном исследовании наличие SARS-CoV-2 в гепатобилиарной системе было доказано с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [11], но точное место репликации вируса не установлено, поскольку нуклеиновые кислоты были выделены путем гомогенизации всей ткани. Вместе с тем вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в просвете сосуда и эндотелиальных клетках воротной вены [11]. Далее, с помощью электронно-микроскопического осмотра аутопсийных образцов печени трупов пациентов с COVID-19 с повышенной прижизненной ферментативной печеночной активностью были выявлены SARS-CoV-2 в цитоплазме гепатоцитов [1].

Следует отметить, что исследования как на мышах, так и на людях при фиброзных и цирротических изменениях печени выявили повышенную экспрессию АПФ2 в гепатоцитах печени [12]. Это открытие может иметь большое значение, поскольку ранее существовавшее повреждение печени могло, таким образом, усугубить печеночный тропизм SARS-CoV-2. Более того, было доказано, что гипоксия, которая служит типичным признаком тяжелых случаев COVID-19, является основным регулятором экспрессии гепатоцеллюлярного АПФ2 [13]. Это может объяснить, почему внелегочная диссеминация SARS-CoV-2 в основном наблюдается у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и другими гипоксическими состояниями. Важно отметить, что воспалительные заболевания печени, как продемонстрировано и на других органах [14, 15], могут также активировать экспрессию АПФ2. Поскольку лекарственные поражения печени (ЛПП) способны влиять на гепатобилиарную систему у пациентов с COVID-19, важно изучить влияние ЛПП или определенных препаратов на гиперэкспрессию АПФ2 в печени.

Zhang Ch и его коллеги, применявшие электронную микроскопию образцов печени двух умерших пациентов с COVID-19, идентифицировали вирусные структуры в гепатоцитах, которые отчетливо напоминают вирионы SARS-CoV-2 [1].

В образцах посмертной биопсии печени 48 пациентов, умерших от тяжелого заболевания легких COVID-19, SARS-CoV-2 был обнаружен посредством гибридизации *in situ* в 68% образцов [11]. Гистологическая оценка также выявила сосудистые аномалии в виде микротромбозов воротной вены (100%), микровезикулярного и макровезикулярного стеатоза (50%), воспаления воротной вены (66%) и портального фиброза (60%). Последняя находка может указывать на степень основного заболевания печени, которое, скорее всего, является

вторичным по отношению к жировой дистрофии печени, учитывая, что в этой когорте больных было больше факторов метаболического риска, включая гипертонию и сердечно-сосудистые заболевания.

Одноклеточное секвенирование протоков печени человека показало сохранение экспрессии АПФ2. Установлено, что после заражения SARS-CoV-2 холангиоциты претерпевали изменения, а количество геномной РНК SARS-CoV-2 резко увеличивалось через 24 ч после заражения. Считается, что печеночные протоки могут быть восприимчивы к вирусу COVID-19 и что репликация вириона SARS-CoV-2, возможно, происходит на поверхности желчного протока, но убедительных наблюдений в настоящее время нет [16].

В ряде патологоанатомических исследований наблюдались изменения желчных протоков, в частности пролиферация протоков [17]. Примечательно, что ИЛ-6, являясь сильным холангиоцеллюлярным митогенным фактором, индуцирует пролиферативный и провоспалительный фенотип патологического процесса. У пациентов с диагнозом COVID-19 желчевыводящие пути могут подвергаться ряду негативных воздействий: во-первых, гипоксии тканей протоков вследствие дыхательной недостаточности, которая усугубляется облитерацией их просвета за счет наличия микротромбов питающих сосудов; во-вторых, развитию воспалительного процесса, фиброза и реактивных изменений холангиоцитов за счет влияния SARS-CoV-2.

Данные о гистологическом виде печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, становятся все более подробными по мере увеличения количества исследований и качества нашего понимания взаимосвязи между инфекцией и гистопатологическими данными в печени. Биопсия печени 69-летнего умершего мужчины позволила выявить легкий стеатоз небольшого количества гепатоцитов, а их дегенерация, вероятно, была вызвана ишемией и гипоксией. Синусоиды печени слегка инфильтрированы нейтрофилами, плазматическими клетками и клетками Купфера [17]. Другое вскрытие, проведенное у 50-летнего пациента мужского пола, показало умеренный стеатоз в печени вместе с воспалительным процессом в дольках и портальных областях, что позволяет предположить, что и SARS-CoV-2, и лечение могут быть ведущими факторами при этом типе поражения печени [18]. Проведенное в Милане исследование 48 биопсий печени у пациентов с посмертным COVID-19 показало изменения в воротной вене с одновременным увеличением количества портальных ветвей, расширением терминальных сосудов и тромбами, наблюдаемыми в воротных и синусоидальных сосудах. Признаки воспаления были дискретными, с небольшими портальными и дольчатыми инфильтратами. Авторы пришли к выводу, что гистопатологические данные COVID-19 свидетельствуют о нарушениях во внутривенной сети кровеносных сосудов, вторичных по отношению к системным изменениям, вызванным SARS-CoV-2. Кроме того, повреждение

печени у пациентов с COVID-19 может быть вызвано репликацией самого вируса в гепатоцитах через фермент АПФ2, особенно в эпителиальных клетках желчных путей [19].

Выводы

Таким образом, установлен факт безусловного негативного влияния SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему и сделана попытка описать патофизиологические механизмы заболевания, приводящие к поражению структур печени. Благодаря проведенному анализу опубликованных научных работ по результатам клинических наблюдений и экспериментальных работ относительно влияния SARS-CoV-2 на гепатобилиарную систему предполагаемого гепатотропизма вируса, а также взаимосвязи между системными и цитопатическими эффектами в патофизиологии COVID-19 в печени установлен многовекторный и полифункциональный механизм поражения как исходно здоровой печени, так и печени с хроническими заболеваниями.

При отсутствии хронических заболеваний печени у пациентов COVID-19 протекает в более легкой форме. Однако, учитывая центральную роль печени в метаболизме эндо- и ксенобиотиков/лекарств, свертывании крови и образовании острофазовых субстанций, необходимо предполагать возможности и вероятность влияния COVID-19 через развитие печеночной дисфункции на патофизиологию системного заболевания. Требуются долгосрочные последующие исследования потенциальных отдаленных последствий инфекции SARS-CoV-2, таких как фиброз, а также характера поражения гепатобилиарной системы при индивидуализации лечения пациентов с исходно здоровой и больной печенью с использованием современных лечебных технологий в ходе будущих исследований.

Практическое значение

1. Установлен факт прижизненной возможности диагностики клинико-функциональных нарушений печени у больных COVID-19.
2. Установлен факт высокой летальности при COVID-19 больных с хроническими заболеваниями печени (80% при циррозе печени).
3. Высокий уровень заболеваемости и смертности требует активного продолжения изучения проблемы диагностики и лечения COVID-19 с использованием технологий «щадящей печени».
4. Репликация вируса в печени и в желудочно-кишечном тракте требует разработки алгоритма эпидемиологических мероприятий.
5. Необходима разработка алгоритма ранней оценки клинико-функциональных состояний печени при COVID-19 и мониторингования состояния пациента.
6. Требуется разработать клинические рекомендации по лечению COVID-19 у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Список литературы

1. Zhang Ch., Shi L., Wang F.C. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. vol. 5.no. 5. P. 428-430.
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Cheng, Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., XiaoY., Gao H., Guo L., Xie J. , G. Wang, Jiang R. , Gao Z. , Qi Jin, Wang J., Cao B.. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. vol. 395. no. 10223. P. 497-506.
3. Bangash M.N., Patel J., Parech D. COVID-19 and the liver: few cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. vol. 5. no. 6. P. 529-530.
4. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevetiya H.V. Premkumar M., Arab J. P., Candia R.Talukdar R., Sharma M., Qi X., Rao P. Reddy D. Systematic review with meta-analysis: hepatic manifestations and outcomes of COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020. vol. 52. no. 4. P. 584-599.
5. Kumar-M.P., Mishra S., Jha D.K., Shukla J., Choudhury A., Mohindra R., Mandavdhare H., Dutta U., Sharma V. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020. vol. 14. no. 5. P. 711-722.
6. Paliogiannis P., Zinella A. Bilirubin levels in patients with mild to severe Covid-19: a pooled analysis. *Liver International.* 2020. vol. 40. no. 7. P. 1787-1788.
7. Parasa S., Desai M., Chandrasekar V.T., Patel H., Kevin F., Roesch T., Spadaccini M., Colombo M., Gabbiadini R., Artifon A.E., Repici I., Sharma P. Prevalence of gastrointestinal symptoms and shedding of fecal viruses in patients with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020. vol. 3.no. 6. P. e2011335
8. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M., Xu J., Obernier K., O'Meara M.J., Guo J.Z., Swaney D.L., Tummino T.A., Hüttenhain R., Kaake R.M., Richards A.L., Tutuncuoglu B., Foussard H., Batra J., Haas K., Modak M., Kim M., Haas P., Polacco B.J., Braberg H., Fabius J.M., Eckhardt M., Soucheray M., Bennett M.J., Cakir M., Gregor M.J, Li Q., Naing Z.C., Zhou Y., Peng S., Kirby I.T., Melnyk J.E., Chorba J.S., Lou K., Dai S.A., Shen W., Shi Y., Zhang Z., Barrio-Hernandez I., Memon D., Hernandez-Armenta C., Mathy C.J., Perica T., Pilla K.B., Ganesan S.J., Saltzberg D.J., Ramachandran R., Liu X., Rosenthal S.B., Calviello L., Venkataramanan S., Lin Y., Wankowicz S.A., Bohn M., Trenker R., Young J.M., Cavero D., Hiatt J., Roth T., Rathore U., Subramanian A., Noack J., Hubert M., Roesch F., Vallet T., Meyer B., White K.M., Miorin L., Agard D., Emerman M., Ruggero D., García-Sastre A., Jura N., Zastrow M., Taunton J., Schwartz O., Vignuzzi M., d'Enfert C., Mukherjee S., Jacobson M., Malik H.S., Fujimori D.G., Ideker T., Craik C.S., Floor S., Fraser J.S., Gross J., Sali A., Kortemme T., Beltrao P., Shokat K., Shoichet B.K., Krogan N.J. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020. vol. 583. P. 459-468.

9. Goshua G., Pine A., Meizlish M., Chang C-Hong, Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R., Burns A., Cruz Ch. Dela, Dumont, A., Halene St., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price Ch., Siner J., Tormey Ch., Rinder H., Chun H., Lee A. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020. vol. 7 (8). P. e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
10. Shim K.Yu., Eom Y.V., Kim M.Yu., Kang Sh., Bayk S.K. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis and portal hypertension. *Korean J. Intern Med.* 2018. vol. 33. no. 3. P. 453-461.
11. Sonzogni A., Previtalli G., Seghezzi M., Alessio M. G., Gianatti A., Licini L., Morotti D., Zerbi P., Carsana L., Rossi R., Lauri E., Pellegrinelli A., Nebuloni M. Liver histopathology in severe respiratory failure COVID 19 indicates vascular changes. *Liver Int.* 2020. vol. 40. no. 9. P. 2110-2116.
12. Paizis G., Tikellis C, Cooper M.E., Schembri J.M., Lew R.A., Smith A.I., Shaw T., Warner F.J., Zuilli A., Burrell L.M., Angus P.W. Chronic liver damage in rats and humans activates a new enzyme that converts angiotensin 2. *Intestines.* 2005. vol. 54. no. 12. P. 1790-1796.
13. Huang Q., Xie Q., Shi C.C., Xiang X.G, Lin L.Y., Gong B.D., Zhao G.D., Wang H., Jia N. N. Expression of angiotensin-converting enzyme 2 in rat liver fibrosis induced by CCL4. *Int. J. Mol. Med.* 2009. vol. 23. no. 6. P. 717-723.
14. Suárez – Fariñas M., Tokuyama M., Wei G., Huang R., Livanos A., Jha D., Levescot A., Irizar H., Kosoy R., Cording S., Wang W., Losic B., Ungaro R., Di'Narzo A., Martinez-Delgado G., Suprun M., Corley M., Stojmirovic A., Houten S.M., Peters L., Curran M., Brodmerkel C., Perrigoue J., Friedman J.R., Hao K., Eric E.S., Zhu J., Huaibin M., Cho J., Dubinsky M., Sands B., Ndhlovu L., Cerf-Bensusan N., Kasarskis A., Colombel J-F., Harpaz N. Argmann C., Mehandru S. Intestinal inflammation modulates the expression of ACE2 and TMPRSS2 and potentially overlaps with the pathogenesis of SARS-CoV-2 related disease. *Gastroenterology.* 2021. vol. 160. no.1. P. 287-301.
15. Gkogkou E., Barnasas G., Vougas K., Trougakos I.P. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, a putative anti-inflammatory receptor and SARS-CoV-2 protease priming protease in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol.* 2020. vol. 36. P. 101615.
16. Zhao B., Ni C., Gao R., Wang Y., Yang L., Wei J., Lv T., Liang J., Zhang Q., Xu W., Xie Y., Wang X., Yuan Z., Liang J., Zhang R., Lin X. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ducts. *Protein and cell.* 2020. vol. 11. no. 10. P. 771-775.
17. Brito C.A., Barros F.M., Lopes E.P. Mechanisms and consequences of COVID-19 associated liver injury: What can we affirm? *World J. Hepatol.* 2020. vol. 12. no. 8. P. 413-422.
18. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19

associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020. vol. 8. no. 4. P. 420-422.

19. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Alessio M.G, Gianatti A., Licini L., Zerbi P., Carsana L., Rossi R., Lauri E., Pellegrinelli A., Nebuloni M. Liver and COVID 19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints 2020.vol. 2020040438.*