

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ SHORT REPORTS

УДК 616.36-091.8-02:616.98:578.831.1

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12777

Д. О. Кошовська, І. Р. Охотницька, К. М. Ковальчук, А. О. Стельмах,
Т. К. Головата, А. З. Миколенко

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ COVID-19 ЗА ДАНИМИ ВЛАСНИХ ГІСТОЛОГІЧНИХ ТА ЛІТЕРАТУРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Морфологічні особливості ураження печінки при COVID-19 за даними власних гістологічних та літературних досліджень

Д. О. Кошовська, І. Р. Охотницька, К. М. Ковальчук,
А. О. Стельмах, Т. К. Головата, А. З. Миколенко

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Інфекція SARS-CoV-2 є високопатогенною і тропною до тканин різних внутрішніх органів. Тяжкий перебіг COVID-19 часто супроводжується поліорганною недостатністю, у тому ж числі з ураженням печінки. Тому вивчення особливостей морфогенезу тканини печінки є актуальним завданням, оскільки з високою частотою реєструються порушення функції гепатоцитів, при цьому тяжкість захворювання пов'язана зі ступенем ураження печінки.

Мета дослідження – вивчити патоморфологічні особливості ураження печінки при COVID-19.

Матеріали і методи. Проведено аналіз наукової літератури та гістологічні дослідження тканин печінки 4-х пацієнтів, які померли від ускладнень інфекції SARS-CoV-2 в лікарнях Тернопільської області.

Результати. Доведено, що тяжкий перебіг інфекції SARS-CoV-2 супроводжується поліорганною недостатністю, у тому ж числі з ураженням печінки дистрофічного, запального та ішемічного характеру.

Висновки. Ураження печінки при тяжкому перебігу COVID-19 проявляються у вигляді вираженої великократинної жирової дистрофії, некрозів гепатоцитів, ліфомакрофагальної інфільтрації портальних трактів та венозного повнокров'я в судинному руслі. Ці зміни є наслідком поліорганного запалення, гіпоксії, системні запальні реакції, супутніх захворювань, які зумовлюють порушення роботи печінки і гепатотоксичної дії певних лікарських засобів.

Ключові слова: COVID-19; ураження печінки; жирова дистрофія гепатоцитів.

Morphological features of liver injury in COVID-19 according to data of own histological and literary research

D. O. Koshovska, I. R. Okhotnytska, K. M. Kovalchuk,
A. O. Stelmach, T. K. Holovata, A. Z. Mykolenko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: mykolenko@tdmu.edu.ua

Summary. SARS-CoV-2 infection is highly pathogenic and tropic to tissues of various internal organs. Severe course of COVID-19 is often accompanied by multiple organ failure, including liver damage. Therefore, the study of the morphogenesis features of liver tissue is an urgent task, because hepatocyte dysfunction is registered with a high frequency and the severity of the disease is associated with the degree of liver damage.

The aim of the study – to investigate the pathomorphological features of liver damage in COVID-19.

Materials and Methods. Scientific literature and histological studies of liver tissues of 4 patients, who died from complications of SARS-CoV-2 infection in hospitals of Ternopil region, were analyzed.

Results. It was proved, that severe course of SARS-CoV-2 infection is accompanied by multiple organ failure, including dystrophic, inflammatory and ischemic liver damage.

Conclusion. Liver damage in severe course of COVID-19 manifests as significant macrovesicular steatosis, hepatocyte necrosis, lymphomacrophage infiltration of the portal tracts, and venous plethora in the vascular bed. These changes are the result of multiorgan inflammation, hypoxia, systemic inflammatory reactions, comorbidities that cause liver dysfunction and hepatotoxic effects of certain drugs.

Key words: COVID-19; liver damage; hepatocytes steatosis.

ВСТУП

Гострий респіраторний дистрес-синдром, викликаний вірусом SARS-CoV-2, спричиняє коронавірусну хворобу COVID-19, яка досягла рівня пандемії. Станом на листопад 2021 р. у світі зареєстровано близько 250 млн лабораторно підтверджених випадків, зокрема в Україні близько 3 млн. Вірус SARS-CoV-2 відноситься до РНК-геномних вірусів. Основа вірусу складається з 4 основних структурних білків: білок нуклеокапсиду, малої оболонки, матриксу, глікопротеїну поверхні шипа [1, 2].

Результати багатовекторних досліджень показали, що при ураженні вірусом SARS-CoV-2 одні з білків його зовнішньої оболонки зв'язуються через рецептор-зв'язувальні домени ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE 2) на зовнішній мембрані клітин альвеолярного епітелію 2 типу, після чого вірус потрапляє всередину клітини та реплікується. І як наслідок – клітини хазяїна гинуть і одночасно вивільняються біологічно активні речовини, які сприяють макрофагальній реакції. Як відомо, макрофаги вивільняють медіатори запалення, зокрема прозапальні цитокіни. Додаткова активація імунної системи сприяє втраті специфічності імунних реакцій, що призводить до початку аутоімунного конфлікту, так званого цитокінового шторму (цитокіновий каскад, гіперцитокінемія). Масове руйнування нейтрофільних лейкоцитів, вивільнення лізосомних протеолітичних ензимів ушкоджує тканини, клітини крові. Вазодилатація внаслідок масивного вивільнення медіаторів системної запальної відповіді, зростання проникності стінок судин, колапс і погіршення периферійного кровообігу призводять до розвитку серцево-легеневої та поліорганної недостатності [2, 3]. Тому у хворих на COVID-19 поряд з ураженням дихальної, серцево-судинної, нервової систем спостерігається ураження шлунково-кишкового тракту і печінки.

Незважаючи на те, що механізми порушення роботи печінки при COVID-19 ще не достатньо з'ясовані, в літературних джерелах висвітлені результати досліджень щодо вторинного ураження печінки у пацієнтів із COVID-19, яке є наслідком цитокінового шторму (вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів, зокрема масивного вивільнення інтерлейкіну-6), системної запальної відповіді, гепатотоксичності деяких лікарських засобів, ішемічного гепатиту [3].

Метою дослідження було на основі власних спостережень та даних наукової літератури проаналізувати патоморфологічні особливості ураження печінки при COVID-19 та виділити основні структурні зміни.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Гістологічно досліджено печінки 4-х пацієнтів, які померли від серцево-судинної недостатності

в лікарнях Тернопільської області з лабораторно підтвердженою коронавірусною інфекцією. Після загальноприйнятої парафінової проводки гістологічні зрізи забарвлювалися гематоксиліном і еозином. Препарати досліджувалися під світловим мікроскопом Olympus CX22. Необхідні для демонстрації гістологічні препарати фотографувалися. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопа Olympus CX22 за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми Inter Video Win DVR.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів печінок пацієнтів, які померли від коронавірусної інфекції показало цілий комплекс структурних змін. Спостерігались осередкова дисконкомпаксація балок гепатоцитів, виражена великокрупинна жирова дистрофія і некрози гепатоцитів переважно в центрах часточок та внутрішньоклітинні накопичення білірубину. Простори Діссе розширені. Також зустрічалися великі двоядерні гепатоцити, характерні для регенераторного процесу. Портальні тракти були розширені за рахунок посиленої проліферації колагенових волокон та лімфомакрофагальної інфільтрації. У судинному руслі переважало венозне повнокров'я (рис.).

При гістологічних дослідженнях біопатів печінки померлих пацієнтів із COVID-19 деякі дослідники описують мікроемулікулярний стеатоз і помірно виражене лобулярне запалення, а вірусних включень у печінці не спостерігають. Ці гістологічні зміни можуть бути зумовлені як інфекцією SARS-CoV-2, так і медикаментозним ураженням печінки [2, 3]. Порівнюючи випадки ураження печінки, спричинені SARS-CoV-2 та MERS-CoV, вчені вказують, що високопатогенна

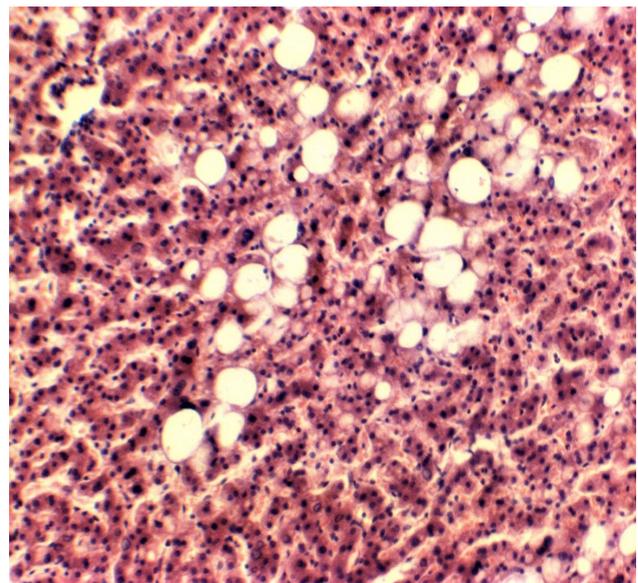


Рис. Печінка померлого від ускладнень COVID-19. Великокрупинна жирова дистрофія гепатоцитів, розширення просторів Діссе, розпад окремих клітин. Подекуди гіпертрофовані двоядерні гепатоцити.

коронавірусна інфекція людини може призвести до ураження печінки або імунопатологічної реакції внаслідок надмірної запальної реакції [3, 4].

Ряд авторів виявив у померлих хворих із гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ) клітини печінки, які експресують білок SARS-CoV, що вказує на можливість прямої дії вірусної інфекції на клітини печінки. Крім того, за даними автопсій, у хворих на ГРВІ мала місце велика кількість мітотичних клітин печінки, балонна дегенерація гепатоцитів, легке запалення, помірна лімфоцитарна інфільтрація, стеатоз і центральний часточковий некроз у поєднанні з апоптозом [4–6].

Результати аналізу літературних джерел підтверджують також, що специфічний для SARS-CoV-2 білок може індукувати клітинний апоптоз у різних органах (зокрема легенях, нирках та печінці) через каспазний шлях, що також підтверджує можливість прямої атаки SARS-CoV-2 на тканини печінки. Крім того, SARS-CoV-2 спричиняє дисфункцію жовчних проток шляхом зв'язування з їхніми клітинами, які відіграють важливу роль у регенерації печінки та імунній відповіді. Отже, ураження печінки може бути зумовлене uszkodженням клітин жовчних проток, спричиненим COVID-19 [4, 5].

Констатовані структурні зміни гепатоцитів та запальна судинно-стромальна реакція складають морфологічну основу порушень функції печінки у хворих на COVID-19.

За літературними даними у 14,8–53,1 % пацієнтів із COVID-19 має місце підвищення рівня білірубину

в сироватці крові, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). Є повідомлення про збільшення вмісту γ -глутамінтрансферази (ГГТП) у 54 % хворих на COVID-19 [4–6]. Тяжкий перебіг інфекції призводить до зниження доставки та/або утилізації кисню печінкою, значному зростанню рівня амінотрансфераз. При цьому деякі дослідники описують, що у пацієнтів із дихальною недостатністю та зниженням рівня сатурації крові спостерігається венозний застій крові в печінці, котрий також може викликати ураження гепатоцитів. Узагальнюючи невелику кількість наявних на даний час досліджень про частоту ураження печінки в пацієнтів з SARS-CoV-2, можна зробити висновок, що дані авторів суперечливі, проте більшість з них вважає, що у хворих із цією інфекцією реєструються порушення функції гепатоцитів з високою частотою, при цьому тяжкість захворювання пов'язана зі ступенем ураження печінки [3, 5, 6]. У перспективі подальших досліджень планується провести комплексне морфологічне дослідження внутрішніх органів пацієнтів, які померли від наслідків коронавірусної інфекції.

ВИСНОВКИ

При тяжкому ураженні організму вірусом SARS-CoV-2 спостерігаються наступні морфологічні зміни в тканині печінки: жирова дистрофія, ймовірно, гіпоксичного та метаболічного, можливо і ятрогенного генезу, характерні петехіальні крововиливи і, в окремих випадках, лімфоїдна інфільтрація портальних трактів, некрози тканини та венозне повнокров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cao X. COVID 19: Immunopathology and its implications for therapy / X. Cao // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 269–270.
2. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Arno R. Bourgonje, Amaal E. Abdulle, Wim Timens [et al.] // *J. Pathol.* – 2020. – Vol. 251 (3). – P. 228–248. DOI: 10.1002/path.5471. Epub 2020 Jun 10.
3. Hoffman M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffman // *Cell.* – 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

REFERENCES

1. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20: 269-70. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
2. Arno R Bourgonje, Amaal E Abdulle, Wim Timens, Jan-Luuk Hillebrands, Gerjan J Navis, Sanne J Gordijn et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019

4. Патологічне дослідження нового Коронавірусного захворювання 2019 г. (COVID-19) за допомогою помертної біопсії. Тянь С., Сюн Й, Лю Х, Нью Л., Го Дж, Ляо М., Сяо С. *Мод Pathol.* 2020; 33: 1007-1014.
5. Комісаренко С. В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії / С. В. Комісаренко // *Вісн. НАН України.* – 2020. – № 8. – 2020. – С. 29–71.
6. Фадєєнко Г. Д. Тропізм COVID-19 до органів травлення. Особливості ураження та підходи до лікування / Г. Д. Фадєєнко, Я. В. Нікіфорова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2020. – № 4(114). – С. 65–72.

(COVID-19). *J Pathol* 2020; 251(3): 228-48. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.5471>

3. Hoffman M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
4. Sufang Tian, Yong Xiong, Huan Liu, Li Niu, Jianchun

Guo, Meiyao Liao et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Pathol.* 2020;33(6): 1007-14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>

5. Komisarenko SV. [Hunting of scientists for coronavirus SARS-COV-2, which causes COVID-19: scientific strategies for overcoming the pandemic]. *Visn NAN Ukrainy.*

2020;8: 29-71. Available from: <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029>. Ukrainian.

6. Fadiieienko GD, Nikiforova YaV. [Tropism COVID-19 to the digestive system. Features of the lesion and approaches to treatment]. *Such hastroenterol.* 2020; 4(114): 65-72. Available from: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-65>. Ukrainian.

Отримано 02.10.21