

І.Г. Лаб'як
Е.О. Кіндратів

Івано-Франківський національ-
ний медичний університет
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 22.05.2025

Прийнята: 15.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.29-36>

УДК: 616-092+616.36+616-036.21+616.379-008.64

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВО- СТІ ПОШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ПА- ЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВО- РОБОЮ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ПРИ ЇХ КОМОРБІДНОСТІ

Labiak I.H.  , Kindrativ E.O.  Pathomorphological features of liver injury in patients with coronavirus disease, type 2 diabetes mellitus, and their comorbidity.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is characterized by systemic organ involvement, with the liver being one of the primary targets. Comorbidity with type 2 diabetes mellitus (T2DM) significantly aggravates the clinical course and worsens the prognosis. **Objective.** To determine the pathomorphological features of liver injury in patients with COVID-19, T2DM, and their combination; to identify characteristic morphological changes; and to assess the impact of comorbidity on the morphological phenotype of hepatic alterations. **Methods.** A pathomorphological study was conducted on liver tissue samples from 120 deceased patients (40 in each group): Group I – COVID-19 + T2DM; Group II – COVID-19 without T2DM; Group III – T2DM without COVID-19. Standard methods of tissue fixation and staining were employed, as well as grading systems for steatosis (Brunt & Kleiner) and fibrosis (METAVIR), followed by statistical analysis. **Results and Conclusion.** In patients with comorbid COVID-19 and T2DM, a toxico-metabolic morphological phenotype was identified, characterized by a combination of severe macrovesicular and microvesicular steatosis, centrilobular necrosis, advanced fibrosis (up to stage F4), pronounced congestion, a moderate incidence of thrombosis, and inflammatory infiltration observed in 50% of cases. This phenotype reflects a synergistic damaging effect of viral and metabolic factors on hepatocytes, the stromal-vascular component, and the hepatic immune microenvironment. In patients with COVID-19 without diabetes, a vascular-thrombotic injury phenotype was observed, characterized by a high frequency of microvascular thrombosis (62.5%), moderate necrosis, mild steatosis, minimal fibrosis, and inflammatory infiltration observed in 35% of cases. This pattern likely reflects acute endothelial dysfunction and coagulation imbalance, accompanied by moderate immune involvement. In patients with T2DM without COVID-19, a metabolically adaptive phenotype prevailed, characterized by mild to moderate steatosis, occasional foci of fibrosis, absence of necrosis, minimal microcirculatory disturbances, and less pronounced inflammatory infiltration (22.5%), indicating a chronic course. The comorbidity of COVID-19 and T2DM gives rise to a distinct morphological phenotype of liver injury that differs significantly from the changes observed in the isolated forms of each disease. These findings support the need for a personalized approach to clinico-morphological assessment and therapeutic strategy.

Key words: COVID-19, type 2 diabetes mellitus, liver, steatosis, fibrosis, thrombosis, inflammatory infiltration, pathological anatomy, comorbidity.

Labiak I.H., Kindrativ E.O. [Pathomorphological features of liver injury in patients with coronavirus disease, type 2 diabetes mellitus, and their comorbidity]. *Morphologia*. 2025;19(2):29-36. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.29-36>

 Labiak I.H. 0000-0002-1899-4627

 Kindrativ E.O. 0000-0002-3894-8484

 ilabiak@ifnmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала однією з найсерйозніших глобальних проблем охорони здоров'я в XXI столітті [1]. Вірус, що вперше був ідентифікований у Китаї наприкінці 2019 року, швидко поширився по всьому світу, спричиняючи тяжкі респіраторні та системні ураження. Хоча основною мішенню SARS-

CoV-2 є дихальна система, численні дослідження демонструють багатовисхідний характер ураження, включаючи серце, нирки, головний мозок та печінку [2,3].

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі, детоксикації та імунній відповіді, тому її ураження при COVID-19 може мати значний вплив на клінічний перебіг хвороби [4]. Ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 часто проявляється

підвищенням рівнів трансаміназ, холестатичних ферментів та порушеннями функції печінки [5]. Механізми ураження печінки при SARS-CoV-2 є мультифакторними: безпосереднє цитопатичне пошкодження вірусом, порушення мікроциркуляції внаслідок тромбозів, системна запальна відповідь (цитокіновий шторм), а також токсичний вплив лікарських препаратів, що застосовуються під час лікування [6,7].

Важливою супутньою патологією, яка значно впливає на тяжкість перебігу COVID-19 та прогноз пацієнтів, є цукровий діабет 2 типу (ЦД2) – хронічне метаболічне захворювання, що характеризується інсулінорезистентністю та хронічним запаленням [8]. Пацієнти з ЦД2 мають підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19, розвитку ускладнень та летального результату [9]. Патогенетично цукровий діабет сприяє ендотеліальній дисфункції, гіперглікемії, оксидативному стресу та хронічному запаленню, що може посилювати вірус-індуковане пошкодження органів, зокрема печінки [10].

Печінка у пацієнтів із ЦД2 часто вже має морфологічні зміни, що асоціюються з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), включно з стеатозом, запаленням та фіброзом, що створює фон для більш тяжких уражень при інфекції COVID-19 [11,12]. Поєднання COVID-19 та ЦД2, таким чином, формує унікальний патофізіологічний стан, який потребує глибокого морфологічного вивчення для розуміння механізмів ушкодження печінки та визначення прогнозу.

Хоча клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів з COVID-19 та ЦД2 досить добре описані, патоморфологічні зміни печінки у цих пацієнтів залишаються недостатньо вивченими. Ряд авторів повідомляють про різноманітні ураження тканини печінки при COVID-19 – від легкого конгестивного застою до тяжких форм некрозу і мікротромбозу капілярів [13–15]. Однак більшість досліджень не розглядають вплив ЦД2 на характер цих змін.

Патоморфологічний аналіз уражень печінки у контексті COVID-19 та ЦД2 важливий не лише для виявлення морфологічних особливостей, а й для розуміння патогенетичних механізмів, які визначають тяжкість перебігу та ускладнення. Також цей аналіз може сприяти розробці більш індивідуалізованих підходів до лікування та прогнозування результатів.

Мета

Встановити патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні, визначити характерні морфологічні зміни, а також оцінити вплив коморбідності на морфологічний фенотип змін у печінці.

Матеріали та методи

Проведено морфологічне дослідження печінки у 120 померлих пацієнтів, які мали COVID-19 та/або ЦД2, які були розподілені на три групи по

40 осіб у кожній: I група – пацієнти з COVID-19 та ЦД2, II група – пацієнти з COVID-19 без ЦД2, III група – пацієнти з ЦД2 без COVID-19.

Діагноз COVID-19 підтверджувався прижиттєво або посмертно за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Посмертна діагностика проведена на основі Постанови № 44 від 04.08.2020 р. Головного державного санітарного лікаря України «Про внесення змін до тимчасових рекомендацій щодо безпечного поводження з тілами померлих з підозрою або підтвердженням коронавірусної хвороби (COVID-19)» та п. 2.2. (організувати розтин тіл осіб з підозрою на коронавірусну хворобу/підтвердженням коронавірусної хвороби COVID-19 з дотриманням вимог біологічної безпеки) наказу № 101 від 25.03.2020 р. Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації.

Тканину печінки фіксували 10% забуферним формаліном протягом 28 годин з наступною обробкою за загальноприйнятою методикою для заливки в парафін. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Масоном-Голднером, методом елективного виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. Ступінь стеатозу печінки визначали за градацією Е.М. Brunt, D.E. Kleine (S0 – відсутність, S1 – легкий, S2 – помірний і S3 – важкий). Ступінь фіброзу визначали за градацією METAVIR (F0 – відсутність, F1 – легкий, F2 – помірний, F3 – важкий, F4 – цироз).

Мікроскопічне дослідження та фотографування зразків проводили із використанням світлооптичного мікроскопу Olympus CX23 з цифровою CMOS камерою LC30 та програмним забезпеченням cell Sens Entry.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою MS Excel 2013 та з використанням програмного середовища статистичних розрахунків «IBM SPSS Statistics 26.0». Аналіз категорійних даних проводився шляхом розрахунку частоти поширення чинників на 100 опитаних та стандартної похибки ($\pm m$) для відносних величин, а оцінка достовірності різниці даних в групах порівняння та перевірка нульової гіпотези здійснювалась шляхом розрахунку критерію відповідності хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Статистично вірогідною вважали різницю між порівнюваними вибірками при значенні $p < 0,05$.

Дослідження здійснено відповідно до положень Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Дизайн роботи з інформацією про безпечність досліджень є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (№ державної реєстрації 0121U110770) затверджено Етичною

Комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 121/21 від 13.05.2021 року).

Результати та їх обговорення

При гістологічному дослідженні секційного матеріалу тканини печінки померлих пацієнтів

внаслідок коронавірусної хвороби та/або з цукровим діабетом 2 типу визначаються гепатоцелюлярні пошкодження (стеатоз, некроз, балонна дегенерація), запалення, розлади гемомікроциркуляції та фіброз різного ступеня вираженості (табл. 1).

Таблиця 1
Порівняльна характеристика морфологічних змін печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідності (абс.ч., %)

Морфологічні характеристики пошкодження печінки	Групи дослідження						P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	COVID-19		COVID-19		ЦД2				
	+ЦД2 (n=40)		(n=40)		(n=40)				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Стеатоз									
S0	0	0,0	26	65,0	1	2,5	>0,05	>0,05	0,001
S1	6	15,0	8	20,0	24	60,0	>0,05	0,001	0,001
S2	17	42,5	2	5,0	10	25,0	0,001	>0,05	0,037
S3	17	42,5	4	10,0	5	12,5	0,003	0,008	>0,05
Некроз	23	57,5	8	20,0	1	2,5	0,002	0,001	0,040
Фіброз									
F0	19	47,5	37	92,5	34	85,0	0,001	0,001	>0,05
F1	13	32,5	2	5,0	4	10,0	0,005	0,042	>0,05
F2	5	12,5	0	0,0	1	2,5	>0,05	>0,05	>0,05
F3	0	0,0	2	5,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
F4	3	7,5	0	0,0	1	2,5	>0,05	>0,05	>0,05
Повнокрів'я	40	100,0	37	92,5	25	62,5	>0,05	>0,05	0,001
Тромбоз	7	17,5	25	62,5	3	7,5	0,001	>0,05	0,001
Запальна інфіль- трація	20	50,0	14	35,0	9	22,5	>0,05	0,032	>0,05

Стеатоз був виявлений у переважній більшості випадків у всіх групах, за винятком II групи, де відсутність стеатозу (S0) зареєстрована у 65 % пацієнтів. У пацієнтів I групи найчастіше виявлявся важкий (S3) та помірний (S2) ступінь стеатозу – по 42,5 % та 17 % відповідно (рис. 1).

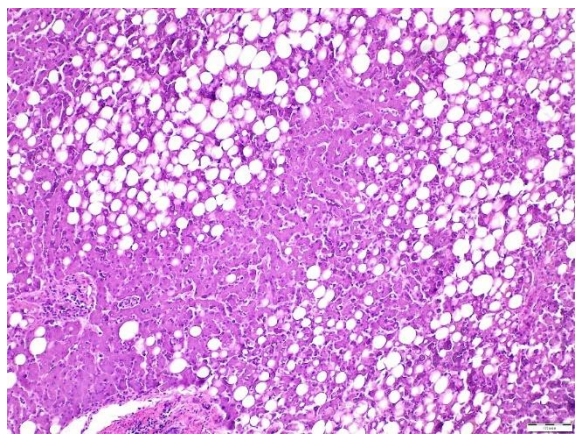


Рис. 1. Важкий стеатоз (S3) при COVID-19 у поєднанні з ЦД2. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100.

Для III групи характерним був легкий (S1 – 60 %) та помірний (S2 – 25 %) ступінь стеатозу. В

II групі S3 був зареєстрований лише у 10 % пацієнтів (рис. 2). Статистично значимі відмінності були встановлені між усіма трьома групами (p<0,05).

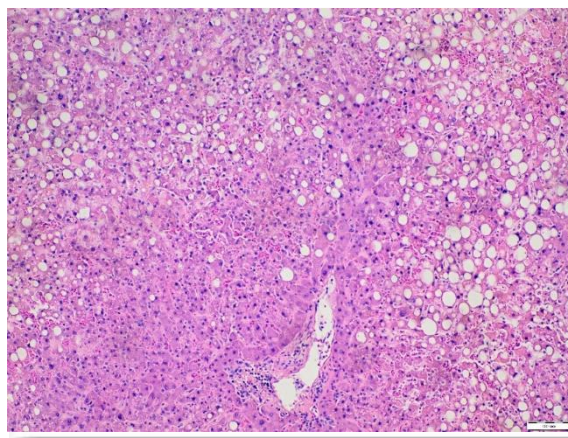


Рис. 2. Важкий стеатоз при COVID-19. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100.

Гістологічно виявлялися макро- і мікроевезикулярні форми стеатозу, часто у вигляді їх поєднання. Стеатоз мав зональну локалізацію в Z1-Z3 зонах печінкових дольок.

Некроз гепатоцитів спостерігався у 57,5 %

пацієнтів I групи, що достовірно переважало аналогічні показники в II (20,0 %) та III (2,5 %) групах ($p < 0,05$). Некротичні зміни здебільшого локалізувалися в центролобулярних зонах.

У 100 % випадків I групи та 92,5 % випадків II групи спостерігалось повнокрів'я (рис. 3). У III групі цей показник становив 62,5 %, що було статистично значимо менше порівняно з II групою ($p < 0,05$).

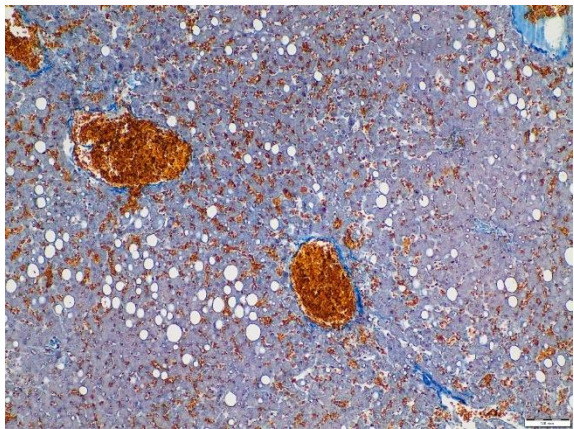


Рис. 3. Різко виражене повнокрів'я синусоїдних гемокапілярів та центральних вен печінки з мікротромбозом при COVID-19 у поєднанні з ЦД2. Забарвлення елективне виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. $\times 100$.

Наявність тромбозу виявлено у 62,5 % пацієнтів II групи, що значно перевищувало показники I (17,5 %) та III (7,5 %) груп ($p < 0,05$). Таким чином, тромбоз частіше реєструвався при COVID-19 без супутнього діабету (рис. 4).

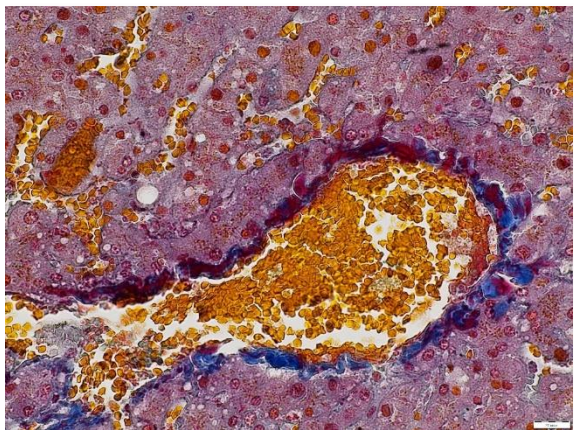


Рис. 4. Різко виражене повнокрів'я синусоїдних гемокапілярів та центральної вени печінки з мікротромбозом та фібринозним просяканням стінки при COVID-19. Забарвлення елективне виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. $\times 400$.

Найвищий рівень фіброзу відзначено у пацієнтів I групи. Показник F0 становив лише 47,5 %, тоді як в II та III групах – 92,5 % та 85,0 % відповідно ($p < 0,05$). У 32,5 % випадків I групи визначався фіброз F1, у 12,5 % – F2, у 7,5 % – цироз (F4)

(рис. 5, 6).

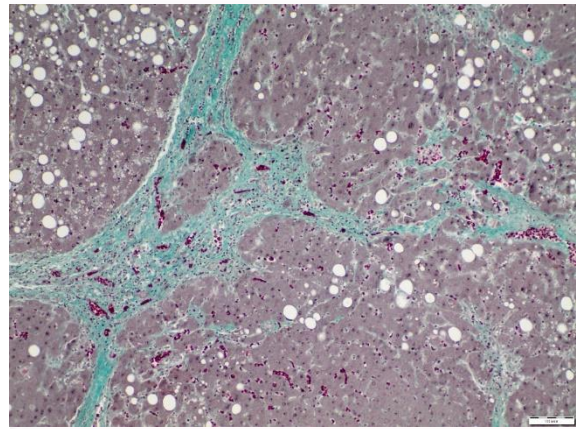


Рис. 5. Цироз печінки (F4) при COVID-19 у поєднанні з ЦД2. Забарвлення за Масоном-Голднером. $\times 100$.

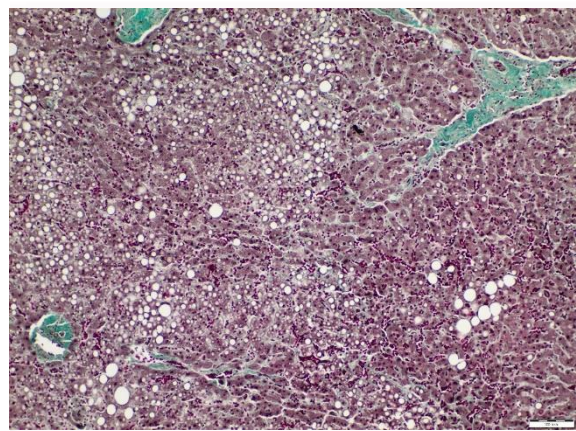


Рис. 6. Важкий фіброз (F3) печінки при COVID-19 без ЦД2. Забарвлення за Масоном-Голднером. $\times 100$.

У нашому дослідженні запальна інфільтрація у тканині печінки була виявлена в 50 % випадків у пацієнтів з коморбідністю COVID-19 і ЦД2 (I група), у 35 % – при ізольованому COVID-19 (II група) та лише у 22,5 % випадків у пацієнтів із цукровим діабетом без COVID-19 (III група). Статистично достовірна відмінність встановлена між II та III групами ($p = 0,032$), що вказує на більшу запальну відповідь при вірусному ураженні порівняно з ізольованим метаболічним фоном.

Гістологічно інфільтрати локалізувались переважно в портальних трактах та перипортальних зонах, іноді з проникненням у перисинусоїдальні простори. Запальний інфільтрат був представлений переважно лімфоцитами, з поодинокими макрофагами та нейтрофілами

Отримані результати підтверджують, що коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 у поєднанні ЦД2 чинить синергійний негативний вплив на печінкову тканину. Морфологічні зміни, виявлені в I групі, свідчать про переважання важкого стеатозу, порушень мікроциркуляції, прогресуючого фіброзу та масивного некрозу. Ці зміни значно перевищують за вираженістю аналогічні показники

в групах пацієнтів із ізольованими захворюваннями.

У нашому дослідженні стеатоз печінки тяжкого ступеня (S3) виявлено у 42,5 % пацієнтів із COVID-19 з ЦД2, тоді як у пацієнтів із ізольованим COVID-19 він траплявся лише у 10 % випадків, а при ЦД2 – у 12,5 %. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження Zhang et al. (2020), де було встановлено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати гепатоцити через ACE2-рецептори, активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, пов'язані зі стеатозом [4]. Водночас, за даними Mantovani et al. (2020), цукровий діабет є незалежним чинником розвитку НАЖХП, що визначає хронічну чутливість до метаболічного ушкодження [16].

З огляду на це, поєднання COVID-19 із ЦД2 призводить до значного підвищення ліпотоксичності гепатоцитів. На гістологічному рівні нами було відзначено як мікро-, так і макровезикулярні форми стеатозу, що відповідає морфологічній картині, описаній у роботах Sonzogni et al. (2020) [14].

Патогенез мікроциркуляторних змін при COVID-19 пов'язують із вірус-індукованим ендотеліальним ушкодженням, гіперкоагуляцією та формуванням імунних мікротромбів [17, 18]. У нашому дослідженні повнокрів'я синусоїдів спостерігалось у 100 % випадків у пацієнтів із COVID-19 і ЦД2, що узгоджується з постморталогічним дослідженням Sonzogni et al. (2020), де описано портальну гіперемію, венозний застій і дилатацію синусоїдів при збереженій архітектоніці печінкових часточок [14]. Подібні морфологічні зміни також були зафіксовані Tian et al. (2020), які у біопсійному матеріалі з печінки хворих на COVID-19 виявили масивне повнокрів'я, дилатацію синусоїдів та ознаки тромбозу дрібних судин [19]. Це свідчить про системний характер мікросудинних порушень у печінці при COVID-19, особливо за умов коморбідності з метаболічним синдромом.

У низці досліджень, зокрема Sonzogni та співавт. (2020) і Tian та співавт. (2020), повідомлялося про часте виявлення тромбозів у портальній та синусоїдальній системах печінки у померлих від COVID-19, навіть за умови збереження архітектоніки печінкових часточок [14,19]. У нашому ж дослідженні відносно низька частота тромбозів у групі пацієнтів з COVID-19 у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (17,5 %) порівняно з групою без діабету (62,5 %) вимагає подальшого аналізу. Одним із можливих пояснень може бути хронічна судинна ремоделююча дія діабетичної мікроангіопатії, яка супроводжується ендотеліальною дисфункцією, зниженням судинної реактивності та оксидативним стресом. Такий стан може обмежувати здатність мікросудин до гострої коагуляційної відповіді при інфекційному ураженні. Це узгоджується з припущенням, що ендотелій при ЦД2 вже перебуває у стані хронічного ушко-

дження, а отже, менш реагує на тригери гіперкоагуляції, типові для тяжкого перебігу COVID-19 [10,17,18,20]. Окрім того, не можна виключити вплив додаткових клінічних чинників, таких як антикоагулянтна терапія або краший глікемічний контроль у частини пацієнтів із діабетом під час госпіталізації, що потенційно могло вплинути на частоту тромботичних ускладнень.

Прогресуючий фіброз, зареєстрований у понад половини пацієнтів I групи, є тривожним показником. Завершене фіброзне ремоделювання – цироз (F4) у 7,5 % випадків за короткий термін перебігу COVID-19 свідчить про потужну активацію зірчастих клітин Іто, що відповідають за депонування позаклітинного матриксу [21]. За даними Higashi et al. (2017), ця активація може бути спричинена як запальними цитокінами (TNF- α , IL-6), так і окисним стресом, зумовленим гіпоксією та гіперглікемією [22]. Ймовірно, у частини пацієнтів фіброгенез має прискорений перебіг із ранньою активацією зірчастих клітин Іто, що потребує ретельного спостереження за пацієнтами після перенесеного COVID-19, особливо за наявності метаболічних коморбідностей.

Поширеність некрозу в I групі (57,5 %) істотно перевищує показники II (20,0 %, $p < 0,05$) та III (2,5 %, $p < 0,05$) груп. За даними Xu et al. (2020), механізм гепатоцелюлярної загибелі включає пряме вірусне ураження, цитокін-індуковану апоптоз/некроптоз, а також ішемічні пошкодження через легеневу недостатність [23]. У нашому дослідженні некротичні зміни були зосереджені переважно у центролобулярних зонах (Z3), що відповідає гіпоксичному патерну ушкодження, описаному в численних постморталогічних дослідженнях COVID-19 [19].

Наявність запальної інфільтрації, особливо в пацієнтів I групи, може свідчити про активацію як вірус-індукованих імунних відповідей, так і про хронічне метаболічне запалення, яке притаманне ЦД2. Такий подвійний імунзапальний механізм ушкодження раніше описано у роботах Zhang et al. (2020) та Fan et al. (2020), де підкреслюється роль цитокінового шторму (IL-6, TNF- α) у формуванні імунної відповіді при COVID-19 з залученням печінки [4, 5].

У систематичному огляді Hammoud H. et al. (2022) зафіксовано, що у 27,1% померлих від COVID-19 було виявлено запальні інфільтрати, що узгоджується з нашими даними щодо II групи [24]. Інші праці також демонструють в окремих випадках COVID-19 вогнищеву помірну інфільтрацію лімфоцитами, гістіоцитами, поодинокими плазматичними клітинами портальних трактів [25].

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу хронічне помірне запалення, яке супроводжує метаболічні порушення, є важливим патогенетичним чинником розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та формування фіброзу. За даними Younossi та співавт. (2016) і Mantovani

та співаєт. (2020), навіть за відсутності вірусного ураження печінки у таких пацієнтів можуть спостерігатися ознаки портального запалення. Це пов'язано з активацією тканинних макрофагів (Kupffer-клітин), порушенням їх функції та залученням клітин адаптивного імунітету, що створює фон для подальшого прогресування уражень печінкової тканини [11, 16].

У нашому ж дослідженні значно вища частота інфільтрації в І групі підтверджує гіпотезу про потенціювання запалення вірусними і метаболічними механізмами. Це вказує на потребу у стратифікації ризику прогресування фіброзу у таких пацієнтів навіть після перенесеної інфекції.

Висновки

1. У пацієнтів з коморбідністю COVID-19 і цукрового діабету 2 типу встановлено морфологічний фенотип токсико-метаболічного типу, що характеризується поєднанням тяжкого макро- та мікроезикалярного стеатозу, централобулярного некрозу, вираженого фіброзу (до F4), тотального повнокрів'я, помірної частоти тромбозів та наявності запальної інфільтрації у 50 % випадків. Цей фенотип свідчить про синергічний ушкоджувальний вплив вірусного та метаболічного чинників на гепатоцити, стромально-судинний компонент та імунне мікросередовище.

2. У хворих на COVID-19 без супутнього діабету встановлено судинно-тромботичний фенотип ушкоджень, що включає високу частоту тромбозів судин гемомікроциркуляторного русла (62,5 %), помірний некроз, незначний стеатоз, мінімальні ознаки фіброзу та запальну інфільтрацію у 35 % випадків. Цей варіант ураження, ймовірно, відображає гострий ендотеліальний і коагуляційний дисбаланс із помірним залученням імунної відповіді.

3. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без COVID-19 домінував метаболічно-адаптивний фенотип, що проявлявся легким і помірним стеатозом, поодинокими вогнищами фіброзу, відсутністю некрозу, мінімальними ознаками розладів гемомікроциркуляції і менш вираженою запальною інфільтрацією (22,5 %), що свідчить про хронічний перебіг.

4. Коморбідність COVID-19 та ЦД2 формує унікальний морфологічний фенотип змін у печінці, який суттєво відрізняється від змін при ізольованому перебігу кожного з цих захворювань. Виявлені особливості, зокрема включення запального компонента у випадках поєднаної патології, підтверджують важливість врахування метаболічного фону та імунної активації при інтерпретації ушкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19. Це обґрунтовує потребу в персоналізованому підході до клініко-морфологічної оцінки та терапевтичної стратегії.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення патогенетичних механізмів комбінованої дії SARS-CoV-2 та метаболічного дисбалансу при ЦД2 на гепатоцити та мікросудинне русло печінки.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (номер державної реєстрації 0121U110770).

Літературні джерела References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–77. DOI: <https://doi.org/10.7326/m20-2003>
3. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol.* 2021;34(1):1456–67. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y>
4. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–30. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30057-1)
5. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
6. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
7. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology.* 2021;73(3):890–900. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31326>
8. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3319. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.4199>

10.1002/dmrr.3319

9. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):782–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30238-2)

10. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30152-2)

11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

12. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263–73. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>

13. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(4):807–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>

14. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alesio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID-19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020;40(9):2110–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14601>

15. Lagana SM, De Michele S, Lee MJ, Emond JC, Griesemer AD, Tulin-Silver S, et al. COVID-19 Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020;144(8):929–32. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0186-sa>

16. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes*

Care. 2018;41(2):372–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>

17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)

18. Maccio U, Zinkernagel AS, Shambat SM, Zeng X, Cathomas G, Ruschitzka F, et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart. *EBioMedicine.* 2021;63:103182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103182>

19. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>

20. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):77–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/di-aclin.26.2.77>

21. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209–18. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci24282>

22. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:27–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>

23. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>

24. Hammoud H, Bendari T, Bougmiza I. Histopathological Findings in COVID-19 Cases: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e25573. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.25573>

25. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziol. Zh.* 2021;67(4):76–85. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.04.076>

Лаб'як І.Г., Кіндратів Е.О. Патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів з коронавірусною хворобою, цукровим діабетом 2 типу та при їх коморбідності.

РЕФЕРАТ. Актуальність. COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, має системний характер ураження, серед яких печінка є однією з важливих мішеней. Коморбідність із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) значно ускладнює клінічний перебіг і погіршує прогноз. **Мета.** Встановити патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні, визначити характерні морфологічні зміни, а також оцінити вплив коморбідності на морфологічний фенотип змін у печінці. **Методи.** Проведено морфологічне дослідження печінки у 120 померлих пацієнтів (по 40 у кожній групі): I – COVID-19 + ЦД2, II – COVID-19 без ЦД2, III – ЦД2 без COVID-19. Застосовано стандартні методи фіксації, забарвлення, градації стеатозу (Brunt & Kleine), фіброзу (METAVIR), статистичний аналіз. **Результати та підсумок.** У пацієнтів з коморбідністю COVID-19 і цукрового діабету 2 типу встановлено морфологічний фенотип токсико-метаболічного типу, що характеризується поєднанням важкого макро- та мікроезикального стеатозу, центролобулярного некрозу, вираженого фіброзу (до F4), тотального повнокрів'я, помірної частоти тромбозів та наявністю запальної інфільтрації у 50 % випадків. Цей фенотип свідчить про синергічний ушкоджувальний вплив вірусного та метаболічного чинників на

гепатоцити, стромально-судинний компонент та імунне мікросередовище. У хворих на COVID-19 без супутнього діабету встановлено судинно-тромботичний фенотип ушкоджень, що включає високу частоту тромбозів судин гемомікроциркуляторного русла (62,5 %), помірний некроз, незначний стеатоз, мінімальні ознаки фіброзу та запальну інфільтрацію у 35 % випадків. Цей варіант ураження, ймовірно, відображає гострий ендотеліальний і коагуляційний дисбаланс із помірним залученням імунної відповіді. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без COVID-19 домінував метаболічно-адаптивний фенотип, що проявлявся легким і помірним стеатозом, поодинокими вогнищами фіброзу, відсутністю некрозу, мінімальними ознаками розладів гемомікроциркуляції і менш вираженою запальною інфільтрацією (22,5 %), що свідчить про хронічний перебіг. Коморбідність COVID-19 та ЦД2 формує унікальний морфологічний фенотип змін у печінці, який суттєво відрізняється від змін при ізольованому перебігу кожного з цих захворювань. Це обґрунтовує потребу в персоналізованому підході до клініко-морфологічної оцінки та терапевтичної стратегії.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет 2 типу, печінка, стеатоз, фіброз, тромбоз, запальна інфільтрація, патологічна анатомія, коморбідність.