

© Андрейчин М.А., Копча В.С., 2022
 УДК 616.98:578.834.1]-036:616.36-002-022.6-036.12
 DOI 10.11603/1681-2727.2022.3.13479

М.А. Андрейчин, В.С. Копча

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ В І С

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) поширилася по всьому світу. Оскільки у пацієнтів з COVID-19 ураження печінки зазвичай має змішаний генез, особливості перебігу коронавірусної хвороби при фонових хронічних гепатитах В (ХГВ) і С (ХГС) остаточно не з'ясовані.

У цьому огляді наведено відомості про порівняння демографічної характеристики, результатів фізичальних і лабораторних обстежень, у т. ч. госпітальної летальності хворих на COVID-19 із супутніми ХГВ і ХГС та без цих коморбідних захворювань.

Для вивчення факторів ризику тяжкості захворювання та летальності були використані одно- та багатозмінні логістичні та регресійні моделі Кокса.

У більшості хворих на ХГВ COVID-19 перебігав тяжко. Крім традиційних печінкових проб (рівні аланінамінотрансферази – АЛАТ, аспаратамінотрансферази – АСАТ, лужної фосфатази – ЛФ, загального білірубину), дослідники вивчали такі фактори, як активність лактатдегідрогенази – ЛДГ (≥ 245 ОД/л, коефіцієнт ризику (HR) = 8,639, 95 % достовірний інтервал (ДІ) = 2,528-29,523, $p < 0,001$) та рівень біомаркера коагуляції крові – D-димеру ($\geq 0,5$ мкг/мл, HR = 4,321, 95 % ДІ = 1,443-12,939; $p < 0,005$), зниження показника альбуміну (< 35 г/л, HR = 0,131, 95 % ДІ = 0,048-0,361; $p < 0,001$), а також альбуміно-глобуліновий коефіцієнт ($< 1,5$, HR = 0,123, 95 % ДІ = 0,017-0,918; $p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на COVID-19 на фоні ХГВ значно вища ймовірність тяжкого перебігу хвороби, а також смерті. ХГС призводить до посилення вірулентності SARS-CoV-2, незалежно від початкових супутніх захворювань, лабораторних показників при госпіталізації чи ураження печінки, спричиненого SARS-CoV-2. Це може бути пов'язано з позапечінковими ефектами ХГС, що призводить до цитокін-опосередкованого запалення та ендотеліальної дисфункції. Таке поєднання захворювань є сильним предиктором внутрішньолікарняної летальності.

Ключові слова: хронічний гепатит В, хронічний гепатит С, гостре ураження печінки, COVID-19, ци-

токін-опосередковане запалення, ендотеліальна дисфункція, летальність.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) стала глобальною загрозою для здоров'я людини. Групами ризику тяжкого перебігу хвороби і смерті передусім є люди похилого віку та особи із супутніми захворюваннями, зокрема цукровим діабетом, гіпертонією, онкопатологією, а також хронічним вірусним ураженням печінки, зокрема хворі на хронічні гепатити В і С [1-3]. ВООЗ оцінює летальність від цього захворювання на рівні 3,4 %. Виявлення предикторів летальності у пацієнтів із COVID-19 набуває значного значення з огляду на потребу розробки нових вакцин і відбору ще невідомих груп ризику, які можуть отримати найбільшу користь від використання вакцин на ранньому етапі.

Крім відомих легеневих проявів COVID-19, повідомлялося про ураження багатьох інших органів, зокрема серцево-судинної, нервової, травної системи та нирок. Печінкові прояви виникають приблизно у 50 % хворих на COVID-19, які можуть варіювати від безсимптомного цитолітичного синдрому до, рідше, гострої печінкової недостатності [4].

У 2017 р. приблизно 1,5 млрд людей у світі страждали на хронічні захворювання печінки, у тому числі хронічний вірусний гепатит, неалкогольну та алкогольну жирову дистрофію печінки. Зараз у світі офіційно зареєстровано 391 млн хворих на ХГВ і більше 500 млн – на ХГС, які є важливими факторами розвитку декомпенсованого захворювання печінки та гепатоцелюлярної карциноми [5].

Етіологія ураження печінки при COVID-19 залишається неясною, але ймовірні механізми включають її ішемічне, імуноопосередковане, медикаментозне ураження та прямий вірусний цитопатичний ефект [4, 6-8]. Згідно з патоморфологічним дослідженням печінки, у таких пацієнтів розвивається помірний мікроемулярний і легкий лобулярний стеатоз, що підтверджує здатність SARS-CoV-2 спричинити гостре ураження печінки [9]. Однак більшість дослідників зосереджувалася на

змішаному ураженні печінки, а не на конкретному агенті, для якого притаманний певний патогенез. Передусім йдеться про клінічні та лабораторні особливості COVID-19 на фоні ХГВ і ХГС, а також фактори ризику розвитку тяжкого ступеня недуги та летальності таких хворих.

Наскільки нам відомо, наймасштабніше багатоцентрове, ретроспективне та обсерваційне дослідження з детальним аналізом отриманих клінічних і лабораторних результатів, присвячене встановленню зазначених особливостей при COVID-19 на фоні ХГВ, було здійснено у трьох лікарнях Китаю: Тунцзі, Ухань Цзиньтань і Уханьська пульмунологічна лікарня [10].

У цих лікарнях протягом 13 січня – 15 квітня 2020 р. було проліковано 7 013 пацієнтів із підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією. Серед зазначених осіб для подальшого дослідження було відібрано 436 хворих, з них – 109 із супутнім ХГВ. Задля встановлення відповідної оцінки схильності [11] при зіставності таких відомих факторів ризику ступеня тяжкості або смерті від COVID-19, як вік, стать і супутні захворювання, в т. ч. гіпертонія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, інсульт чи туберкульоз легень, було сформовано контрольну групу з 327 пацієнтів без ХГВ [3, 4]. Також виключали цироз, жирову дистрофію печінки, гепатоцелюлярну карциному та інші прогресуючі хвороби печінки.

Щоб вивчити потенційні фактори ризику, пов'язані зі ступенем тяжкості COVID-19, встановленим на основі рекомендацій ВООЗ [12], пацієнтів із ХГВ поділили на дві підгрупи: з легким і середнім ступенем тяжкості (n=79) та тяжким ступенем (n=30).

Згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування хворих на COVID-19 Китаю [13], ушпитальювалися пацієнти, які відповідали таким критеріям: частота дихання ≥ 30 вдих./хв, насичення киснем ≤ 93 % у стані спокою, співвідношення артеріального парціального тиску кисню (PaO_2) і концентрація кисню (FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст., а також ті особи, в яких протягом 24-48 год комп'ютерна томограма (КТ) легень засвідчувала прогресування ураження >50 %. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) оцінювали за бальною системою, рекомендованою Міжнародним товариством з тромбозу і гемостазу (ISTH).

Серологічні маркери гепатиту В (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb і ДНК HBV) та інші лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, підгрупи лімфоцитів, запальні біомаркери, серцеві, ниркові, печінкові та коагуляційні проби) виконували протягом 24 год після ушпиталення хворого.

Загалом 25,0 % хворих на ХГВ та 75,0 % пацієнтів без ХГВ були статистично зіставлені на основі віку, статі та зареєстрованих супутніх захворювань. Хворі на

ХГВ із COVID-19 далі класифікували на групу з нетяжким (72,5 %) і тяжким ступенем недуги (27,5 %).

Порівняно з контрольною групою при COVID-19 на фоні ХГВ частіше з'являвся синдром задишки – 55,1 проти 43,1 % ($p < 0,05$).

Дослідники встановили значні лабораторні відмінності між пацієнтами без ХГВ і за його наявності. Так, при супутньому ХГВ були вищі рівні АлАТ (31,0 проти 18,0 од/л; $p < 0,001$), АсАТ (35,5 проти 21,0 од/л; $p < 0,001$), загального білірубину (10,25 проти 8,20 мкмоль/л; $p < 0,001$), прямого білірубину (3,6 проти 3,3 мкмоль/л; $p < 0,005$), загальної жовчної кислоти (4,7 проти 3,3 мкмоль/л; $p < 0,01$), ЛДГ (238,0 проти 211,0 од/л; $p < 0,05$) і ЛФ (68,0 проти 62,5 од/л; $p < 0,05$). Отже, аномальне підвищення показників ураження печінки було значнішим у хворих на COVID-19 із ХГВ, ніж без ХГВ, особливо у тяжких випадках, які частково можна пов'язати з прямим цитопатичним ефектом SARS-CoV-2 на гепатоцити [14]. Однак основні механізми ще потребують уточнення. Відомо, що ЛДГ не тільки відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози через каталізацію пірувату в лактат, але й регулює імунну відповідь через індукцію активації Т-клітин шляхом збільшення продукції лактату [15]. Раніше повідомлялося про те, що підвищення рівня ЛДГ асоціюється з поганими клінічними вислідами при тяжкому гострому респіраторному синдромі (SARS) і близькосхідному респіраторному синдромі (MERS) [16, 17].

Закономірно при ХГВ, порівняно з контрольною групою, були суттєво знижені показники біомаркерів, що відображають синтетичну функцію печінки, такі як альбумін (33,95 проти 39,40 г/л; $p < 0,001$), загальний білок (61,55 проти 69,30 г/л; $p < 0,001$) та альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (1,23 проти 1,35; $p < 0,001$). Важливо відзначити, що альбумін може пригнічувати прозапальну активність ядерного фактора каппа В шляхом інгібування експресії ФНП- α [17]. Крім того, показник альбуміну використовувався як ефективний предиктор тяжкості захворювання при MERS [18].

Примітно, що в основній групі (хворі на COVID-19 із супутнім ХГВ) були аномально вищими рівні біомаркерів, пов'язаних з коагуляцією: D-димеру (0,95 проти 0,36 мкг/мл; $p < 0,001$) і протромбінового часу (14,4 проти 13,5 с; $p < 0,001$). Крім того, хворі на ХГВ мали підвищений рівень креатинкінази-МВ (1,1 проти 0,7 од/л; $p < 0,001$), порівняно з пацієнтами без ХГВ. Оскільки D-димер є продуктом утворення і лізису зшитого фібрину, він може бути маркером активації фібринолізу [19]. Недавні дослідження повідомили, що порушення функції печінки у хворих на COVID-19 супроводжується активацією коагуляції та фібринолізу [20]. Крім того, гіперфібриноліз завжди виділявся як результат порушення

згортання крові та гемостазу у хворих на гострі або хронічні захворювання печінки [20, 21]. Тож при підвищенні рівня D-димеру у хворих на COVID-19 були помітні прояви початкової коагулопатії [22]. У сукупності ці висновки можуть частково пояснити вплив D-димеру на зростання ризику смерті хворих на COVID-19 із ХГВ, а моніторинг цього індикатора є корисним для раннього відстеження відповідних ускладнень.

Сироваткові рівні прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 – ІЛ-6 (9,92 проти 3,08 пг/мл; $p < 0,001$) і фактора некрозу пухлин- α – ФНП- α (9,15 проти 7,00 пг/мл; $p < 0,001$) були значно вищими у хворих на ХГВ, порівняно з пацієнтами без ХГВ. Крім того, хворі основної групи мали вищі рівні високочутливого С-реактивного білка (19,25 проти 3,70 мг/л; $p < 0,001$), лейкоцитів (6,15 проти 5,24 Г/л; $p < 0,001$) і нейтрофілів (4,26 проти 3,25 Г/л; $p < 0,001$). І навпаки, у пацієнтів із ХГВ була різко знижена кількість імунних клітин, зокрема базове число лімфоцитів (1,24 проти 1,42 Г/л; $p < 0,001$), CD3⁺CD19⁺ Т-клітин (552,8 проти 1112,0/мкл, $p < 0,001$) і CD4⁺ Т-клітин (481,0 проти 564,0/мкл, $p < 0,001$).

Як відомо, ІЛ-6 діє як провокуючий фактор у зростанні проникності судин та активації коагуляції, що частково може пояснити гірші висліді у хворих на ГРВІ з ураженням печінки [23]. Тож системні прозапальні цитокінові реакції можуть спричинити дисфункцію ендотеліальних клітин, що призводить до надлишкового вироблення тромбіну, який може активувати тромбоцити, стимулювати фібриноліз і сприяти тромбозу та ішемії [22].

У 27,5 % пацієнтів з ХГВ розвинувся тяжкий ступінь хвороби, що було частіше, ніж у хворих на COVID-19 без ХГВ (12,8 %), причому ймовірність прогресування тяжкої хвороби була у 2,632 разу вища (95 % ДІ = 1,526-4,539; $p < 0,001$). Медіана часу перебування у стаціонарі становила 19,0 (13,0-29,0) діб та 17,0 (9,0-22,0) діб в основній та контрольній групі хворих на COVID-19 відповідно ($p < 0,01$).

Привертає увагу статистично вагомо вища летальність в основній групі пацієнтів (11,9 %), порівняно з контрольною – 2,5 % ($P < 0,001$). 36,7 % хворих з тяжким ступенем хвороби були НВеАг-позитивними, в той час як у підгрупі з легким і середньої тяжкості недуги НВеАг-позитивних осіб не було взагалі ($p < 0,001$). Натомість протилежним був розподіл НВеАб-позитивних пацієнтів: 60,0 проти 93,7 % ($p < 0,001$).

Як відомо, SARS-CoV-2-інфекція може призводити до легеневого та мультисистемного запалення з критичними ускладненнями. Так, розвиток ДВЗ-синдрому дослідники встановили у 4,6 % хворих на COVID-19 на фоні ХГВ і лише у 0,9 % без ХГВ ($p < 0,05$).

Закономірно, що пацієнти з тяжким ступенем COVID-19 отримують більше клінічних втручань [4, 24].

Тож у зазначеному дослідженні хворі зі супутнім ХГВ, які переносили хворобу тяжко, достовірно частіше отримували етіотропну терапію проти НВВ (73,3 %), а також гепатопротектори (90,0 %), порівняно з пацієнтами, в яких хвороба перебігала не тяжко – 65,8 і 74,7 % відповідно. Для хворих на ХГВ значно частіше використовувався донорський противірусний імуноглобулін – 46,8 проти 23,9 % ($p < 0,001$) у пацієнтів без ХГВ. Більша частка хворих на COVID-19 на тлі ХГВ отримувала штучну вентиляцію легень – 22,5 проти 8,0 % ($p < 0,001$) без ХГВ.

Дослідники застосували багатоваріантні логістичні моделі вивчення факторів ризику, пов'язаних зі ступенем тяжкості COVID-19 у хворих на ХГВ з врахуванням віку, статі та супутніх захворювань. Було виявлено, що у пацієнтів із підвищеним рівнем АлАТ (OR = 1,012, 95 % ДІ = 1,004-1,020; $p < 0,005$), АсАТ (OR = 1,007, 95 % ДІ = 1,001-1,013; $p < 0,05$), ЛФ (OR = 1,009, 95 % ДІ = 1,001-1,017; $p < 0,05$), загального білірубіну (OR = 1,054, 95 % ДІ = 1,018-1,091; $p < 0,005$) і ЛДГ (OR = 1,004, 95 % ДІ = 1,001-1,007; $p < 0,05$) був вищий ризик розвитку тяжкої форми захворювання саме при супутньому ХГВ. І навпаки, високі рівні альбуміну (OR = 0,803, 95 % ДІ = 0,723-0,891; $p < 0,001$) і альбуміноглобулінового коефіцієнта (OR = 0,062, 95 % ДІ = 0,010-0,385; $p < 0,005$) були пов'язані з легшим ступенем тяжкості COVID-19 у хворих на ХГВ. Примітно, що D-димер – біомаркер, пов'язаний із згортанням крові, був значно підвищений у хворих на COVID-19 із супутнім ХГВ (OR = 1,100, 95 % ДІ = 1,022-1,185; $p < 0,05$). Крім того, підвищення рівнів прозапальних цитокінів (наприклад, ФНП- α та ІЛ-6) і факторів, пов'язаних з інфекцією (наприклад високочутливий С-реактивний білок), та зниження кількості імунних клітин, зокрема лімфоцитів (включаючи CD3⁺CD19⁺ Т-клітини та CD4⁺ Т-клітини) були тісно пов'язані з посиленням тяжкості захворювання. Підвищені рівні високочутливого серцевого тропоніну І (показника, пов'язаного із серцевою діяльністю) і початкової кількості нейтрофілів прямо корелюють зі зростанням ступеня тяжкості захворювання. Усі зазначені показники так само пов'язані з ризиком смерті від COVID-19.

Хворих на COVID-19 із супутнім ХГВ померло значно більше, ніж пацієнтів без цієї патології печінки: 11,9 проти 2,5 %, а ймовірність смерті була в 3,748 разу вищою (95 % ДІ = 1,522-9,234; $p < 0,005$). Інші дослідники також підтверджують той факт, що рівні АлАТ, АсАТ, ЛФ і загального білірубіну прямо пов'язані з ризиком смерті від COVID-19 [25]. Подібним чином пацієнти з вищими рівнями ЛДГ (HR = 8,639, 95 % ДІ = 2,528-29,523; $p < 0,001$) і D-димеру (HR = 4,321, 95 % ДІ = 1,443-12,939; $p < 0,01$) мали вищий ризик смерті від COVID-19, тоді як

вищі показники альбуміну (HR = 0,131, 95 % ДІ = 0,048-0,361; $p < 0,001$) і альбуміно-глобулінового коефіцієнта (HR = 0,123, 95 % ДІ = 0,017-0,918; $p < 0,05$) радше мають сприятливий вплив на прогноз.

У сукупності ці результати показали, що пошкодження печінки, порушення коагуляції та загострення запального процесу виявилися механізмами, які пояснюють гірший прогноз у хворих на COVID-19 із ХГВ [23], адже вони призводять до небезпечних ускладнень, таких як ДВЗ і, навіть, смерті, що відповідає недавно опублікованим дослідженням [24, 26].

Враховуючи неконтрольовану запальну відповідь, аномальну функцію згортання крові, тяжку печінкову недостатність у хворих на COVID-19 з ХГВ, а також різко обмежене в часі вікно для етіотропної анти-SARS-CoV-2 терапії, очевидно, що лікування має зосереджуватися передусім на відповідному патогенетичному підході.

Досі відносно небагато досліджень присвячено вивченню впливу ХГС на перебіг COVID-19. Згідно з першими повідомленнями, при такій комбінації значно зростає ризик несприятливих вислідів, особливо на фоні інших факторів ризику, таких як похилий вік і гіпертонія. Так, було оцінено поширеність ХГС в анамнезі серед пацієнтів із COVID-19 та вивчено взаємозв'язок між летальністю з іншими предикторами поганих результатів за наявності або відсутності початкової дисфункції печінки або гострого її ураження, спричиненого SARS-CoV-2 [27]. Автори дослідили 1207 хворих із підтвердженою COVID-19. Висновки цього дослідження можна підсумувати таким чином: по-перше, у когорті пацієнтів з COVID-19 частота ХГС становить 4,1 %, частота індукованого COVID-19 гострого ураження печінки (ГУП – підвищення активності АсАТ та АлАТ у 2 рази вище верхньої межі норми) – 10 %. Обидва показники пов'язані зі значною летальністю в лікарні, порівняно з хворими без ХГС або ГУП.

По-друге, у цих осіб ХГС є незалежним предиктором летальності, причому він сильніший, ніж традиційні прогностичні показники летальності хворих на COVID-19. Прогностична здатність HCV-інфекції для летальності від COVID-19 зберігається незалежно від печінкових тестів, ступеня фіброзу та ГУП, індукованого SARS-CoV-2. Автори припускають, що патологічний ефект цього вірусу посилюється при ХГС, незалежно від віку пацієнтів, початкового клінічного статусу чи лабораторних показників.

Частота випадків інфікування HCV у зазначеному дослідженні була більшою, ніж у літературі (50 пацієнтів – 4,1 %). У великій серії з 5700 госпіталізованих хворих на COVID-19 ХГС був виявлений у $< 0,1$ % досліджених [28]. Щоправда у раніше згаданій когорті дослідження

(Бронкс, Нью-Йорк) дуже високою була поширеність зловживання ін'єкційними наркотиками, що, як відомо, значною мірою пов'язане з підвищенням захворюваності та поширеності ХГС [29].

Схожа захворюваність на ГУП, асоційоване з COVID-19, наведена в інших дослідженнях [30] (107 пацієнтів, 10 %) і була пов'язана з 53 % летальністю, що було значно вищим, ніж у пацієнтів без ГУП (34 %, $p < 0,001$). Однак майже всі параметри ГУП, хронічного захворювання печінки, а також фіброзу печінки, незважаючи на те, що вони пов'язані з летальністю, не відрізнялися між пацієнтами з ХГС та без нього. Постає запитання, чи є ГУП при COVID-19 результатом прямого впливу SARS-CoV-2 на печінку, наслідком цитокінового шторму, поліорганної недостатності чи, навіть, спричинене прийомом ліків? За відсутності відмінностей ГУП між пацієнтами з ХГС та без нього також можна припустити, що ураження печінки у пацієнтів з ХГС не було основною причиною посиленого ефекту смерті від SARS-CoV-2.

Огляд патофізіології HCV-інфекції і COVID-19 з'ясує кілька механізмів. Як відомо, SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворювального фермента (АПФ-2) як основну точку входу в клітинні мішені. Оскільки рецептори АПФ-2 є на поверхні холангіоцитів, печінка може бути потенційною мішенню для SARS-CoV-2. Проте накопичені дані заперечують здатність збудника COVID-19 сильно уражати печінку [31].

Однією з молекул, яка потенціює проникнення SARS-CoV-2, є трансмембранна протеаза серин 2 (TMPRSS2), яка, як припускають, впливає на білок S на поверхні клітини та індукує злиття SARS-CoV-2 з клітинною мембраною [32]. Важливо, що TMPRSS2 надмірно експресується у хворих на ХГС, що може призвести до посилення SARS-CoV-2-інфекції у цих пацієнтів [33].

По-друге, ХГС є системним захворюванням, пов'язаним із значними позапечінковими змінами, незважаючи на те, що це може виникати незалежно від ураження печінки [34]. За повідомленнями, серопозитивність антитіл до ХГС була пов'язана з підвищенням летальності у 1,5 рази [35]. Механізми можуть включати індукцію циркулюючих імунних комплексів та імуноопосередковану клітинну токсичність, яка, як повідомляється, виникає при COVID-19 і може бути пов'язана з потенційованим впливом на вірус у хворих на ХГС.

По-третє, встановлено переохресність імунної відповіді при ХГС та SARS-CoV-2-інфекцією [36]. Дослідження показали, що при ХГС є кореляція між виробленням прозапальних цитокінів, зокрема ІНФ- γ і ФНП- α , й прогресуючим ураженням печінки, тоді як регуляторні цитокіни, такі як ІЛ-4 та ІЛ-10, можуть модулювати прозапальну імунну відповідь, індуковану вірусом [37, 38].

Важливо відзначити, що при COVID-19 рівні кількох цитокинів, передусім ІНФ- γ , підвищені й значною мірою пов'язані з летальністю [39-41]. Крім того, HCV запускає системну цитокинову відповідь, контрольовану ТНФ- α та ІЛ-10. Це може свідчити про те, що базовий запальний статус у хворих на ХГС може бути пов'язаний з вищою летальністю цих пацієнтів під час зараження SARS-CoV-2.

Нарешті, дисфункція ендотелію судин є ще одним спільним механізмом для HCV і SARS-CoV-2. Повідомляється, що ХГС прискорює атеросклеротичний процес, індукуючи ендотеліальну дисфункцію, і на нього значно впливає прогресування фіброзу печінки [41, 42]. Недавні патологоанатомічні звіти показали, що вірусні елементи, які виявляються в ендотеліальних клітинах пацієнтів із COVID-19, пов'язані з накопиченням запальних клітин, що спричиняє ендотеліїт [38]. Відомо, що цілісність ендотеліальної функції та імунної системи має вирішальне значення для регульованої імунної відповіді, достатньої для контролю за поширенням вірусу [43, 44]. Отже, пряма ендотеліальна інфекція у пацієнтів із COVID-19 може посилюватися базовою ендотеліальною дисфункцією, притаманною для ХГС.

Література

1. Tian, J., Yuan, X., Xiao, J., Zhong, Q., Yang, C., Liu, B., ... & Wang, Z. (2020). Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 21 (7), 893-903.
2. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*, 41(2): 145-151.
3. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.
4. Portincasa, P., Krawczyk, M., Machill, A., Lammert, F., & Di Ciaula, A. (2020). Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting?. *European journal of internal medicine*, 77, 18-24.
5. James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... & Briggs, A. M. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392 (10159), 1789-1858.
6. Napodano, C., Pocino, K., Stefanile, A., Marino, M., Miele, L., Gulli, F., ... & Basile, U. (2021). COVID-19 and hepatic involvement:

Висновки

1. ХГВ у хворих на COVID-19 суттєво погіршує прогноз, оскільки пошкодження печінки, порушення коагуляції та загострення запального процесу можуть призводити до небезпечних ускладнень, зокрема до розвитку ДВЗ-синдрому і, навіть, смерті. Враховуючи це, а також різко обмежене в часі вікно для етіотропної анти-SARS-CoV-2 терапії, очевидно, що лікування таких хворих має зосереджуватися передусім на відповідному патогенетичному підході.

2. Наявність у хворих на COVID-19 серопозитивної HCV-інфекції забезпечує підвищення вірулентності SARS-CoV-2 і є сильним предиктором внутрішньолікарняної летальності, незалежно від супутніх захворювань, лабораторних змін при госпіталізації чи спричиненого SARS-CoV-2 ураження печінки. Задіяні механізми можуть зводитися до позапечінкових ефектів ХГС, що призводять до посилення АПФ-2/TMPRSS проникнення SARS-CoV-2, а також пов'язані з базовим цитокинопосередкованим запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Розуміння цих механізмів може допомогти в кращій характеристиці хвороби та дослідженні відповідних терапевтичних варіантів у такій підгрупі хворих.

the liver as a main actor of the pandemic novel. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93 (3), e12977.

7. Cai, Q., Huang, D., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., Su, Y., ... & Xu, L. (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of hepatology*, 73 (3), 566-574.

8. Fix, O. K., Hameed, B., Fontana, R. J., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., ... & Chung, R. T. (2020). Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. *Hepatology*, 72 (1), 287-304.

9. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8 (4), 420-422.

10. Wang, J., Lu, Z., Jin, M., Wang, Y., Tian, K., Xiao, J., ... & Chen, X. P. (2022). Clinical characteristics and risk factors of COVID-19 patients with chronic hepatitis B: a multi-center retrospective cohort study. *Frontiers of Medicine*, 16 (1), 111-125.

11. Veselka, J., Faber, L., Liebrechts, M., Cooper, R., Januska, J., Kashtanov, M., ... & Jensen, M. K. (2019). Short-and long-term outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis. *European Heart Journal*, 40 (21), 1681-1687.

12. World Health Organization. (2020). *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020* (No. WHO/nCoV/Clinical/2020.2). World Health Organization.
13. Zhao, J. Y., Yan, J. Y., & Qu, J. M. (2020). Interpretations of «diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7)». *Chinese Medical Journal*, 133 (11), 1347-1349.
14. Wang, Y., Liu, S., Liu, H., Li, W., Lin, F., Jiang, L., ... & Zhao, J. (2020). SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of hepatology*, 73 (4), 807-816.
15. Ding, J., Karp, J. E., & Emadi, A. (2017). Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomarkers*, 19 (4), 353-363.
16. Al Ghamdi, M., Alghamdi, K. M., Ghandoor, Y., Alzahrani, A., Salah, F., Alsulami, A., ... & Sood, G. (2016). Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC infectious diseases*, 16 (1), 1-7.
17. Tsui, P. T., Kwok, M. L., Yuen, H., & Lai, S. T. (2003). Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerging infectious diseases*, 9(9), 1064.
18. Spinella, R., Sawhney, R., & Jalan, R. (2016). Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatology international*, 10 (1), 124-132.
19. Saad, M., Omrani, A. S., Baig, K., Bahloul, A., Elzein, F., Matin, M. A., ... & Albarrak, A. M. (2014). Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 301-306.
20. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(6), 1324-1329.
21. Qi, T., Zhu, C., Lu, G., Hao, J., He, Q., Chen, Y., ... & Hou, J. (2019). Elevated D-dimer is associated with increased 28-day mortality in acute-on-chronic liver failure in China: a retrospective study. *BMC gastroenterology*, 19(1), 1-10.
22. Tripodi, A. (2017, March). Hemostasis in acute and chronic liver disease. In *Seminars in Liver Disease* (Vol. 58, No. 01, pp. 028-032). Thieme Medical Publishers.
23. Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033-2040.
24. Duan, Z. P., Chen, Y., Zhang, J., Zhao, J., Lang, Z. W., Meng, F. K., & Bao, X. L. (2003). Clinical characteristics and mechanism of liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*, 11 (8), 493-496 [in Chinese].
25. Cao, X. (2020). COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature reviews immunology*, 20(5), 269-270.
26. Lei, F., Liu, Y. M., Zhou, F., Qin, J. J., Zhang, P., Zhu, L., ... & Yuan, Y. (2020). Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*, 72(2), 389-398.
27. Chen, T., Wu, D. I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., ... & Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368.
28. Ronderos, D., Omar, A. M. S., Abbas, H., Makker, J., Baiomi, A., Sun, H., ... & Chilimuri, S. (2021). Chronic hepatitis-C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *World Journal of Clinical Cases*, 9 (29), 8749.
29. Reddy, K. R. (2020). SARS-CoV-2 and the Liver: Considerations in Hepatitis B and Hepatitis C Infections. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 15:191-194.
30. Des Jarlais, D. C., Cooper, H. L. F., Arasteh, K., Feelemyer, J., McKnight, C., & Ross, Z. (2018). Potential geographic «hotspots» for drug-injection related transmission of HIV and HCV and for initiation into injecting drug use in New York City, 2011-2015, with implications for the current opioid epidemic in the US. *PLoS one*, 13 (3), e0194799.
31. Phipps, M. M., Barraza, L. H., LaSota, E. D., Sobieszczyk, M. E., Pereira, M. R., Zheng, E. X., ... & Verna, E. C. (2020). Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *Hepatology*, 72 (3), 807-817.
32. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203 (2), 631-637.
33. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271-280.
34. Esumi, M., Ishibashi, M., Yamaguchi, H., Nakajima, S., Tai, Y., Kikuta, S., ... & Wakita, T. (2015). Transmembrane serine protease TMPRSS2 activates hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 61 (2), 437-446.
35. Gill, K., Ghazianian, H., Manch, R., & Gish, R. (2016). Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatology international*, 10 (3), 415-423.
36. Hisada, M., Chatterjee, N., Kalaylioglu, Z., Battjes, R. J., & Goedert, J. J. (2005). Hepatitis C virus load and survival among injection drug users in the United States. *Hepatology*, 42 (6), 1446-1452.
37. Tamori, A., Enomoto, M., Kobayashi, S., Iwai, S., Morikawa, H., Sakaguchi, H., ... & Kawada, N. (2010). Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus. *Journal of viral hepatitis*, 17 (2), 123-129.
38. Hofmann, S. R., Ettinger, R., Zhou, Y. J., Gadina, M., Lipsky, P., Siegel, R., ... & O'Shea, J. J. (2002). Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation and homeostasis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2 (6), 495-506.
39. Rehermann, B. (2009). Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *The Journal of clinical investigation*, 119(7), 1745-1754.
40. Gadotti, A. C., de Castro Deus, M., Telles, J. P., Wind, R., Goes, M., Ossoski, R. G. C., ... & Tuon, F. F. (2020). IFN-γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus research*, 289, 198171.
41. de Souza-Cruz, S., Victória, M. B., Tarragô, A. M., da Costa, A. G., Pimentel, J. P. D., Pires, E. F., ... & Malheiro, A. (2016). Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: a proinflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10. *BMC microbiology*, 16 (1), 1-12.
42. Oliveira, C. P. M. S., Kappel, C. R., Siqueira, E. R., Lima, V. M. R., Stefano, J. T., Michalczuk, M. T., ... & Alvares-da-Silva, M. R. (2013). Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *International journal of cardiology*, 164 (2), 221-226.
43. Barone, M., Viggiani, M. T., Amoroso, A., Schiraldi, S., Zito, A., Devito, F., ... & Ciccone, M. M. (2015). Endothelial dysfunction correlates with liver fibrosis in chronic HCV infection. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015.

43. Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Ng, L. F., Renia, L., & Remuzzi, G. (2021). Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*, 17 (1), 46-64.

44. Ronderos Botero, D. M., Omar, A. M. S., Sun, H. K., Mantri, N., Fortuzi, K., Choi, Y., ... & Chilimuri, S. (2020). COVID-19 in the healthy patient population: demographic and clinical phenotypic characterization and predictors of in-hospital outcomes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40 (11), 2764-2775.

FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread throughout the world. Since liver damage in patients with COVID-19 usually has a mixed genesis, the specifics of the course of the coronavirus disease in the background of chronic hepatitis B (CHB) and C (CHC) have not been definitively clarified.

This review provides information on a comparison of demographic characteristics, physical and laboratory findings, including in-hospital mortality in patients with COVID-19 with concomitant CHB and CHC and without these comorbidities.

Univariate and multivariate logistic and Cox regression models were used to examine risk factors for disease severity and mortality.

In most patients with CHB, the course of COVID-19 was severe. In addition to traditional liver tests (alanine aminotransferase levels, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin), researchers studied factors such as lactate dehydrogenase activity (≥ 245 U/L, risk ratio (HR) = 8.639, 95 % credible interval (CI) = 2.528–29.523, $p < 0.001$) and blood coagulation biomarker level – D-dimer (≥ 0.5 $\mu\text{g/ml}$, HR = 4.321, 95 % CI = 1.443–12.939; $p < 0.005$), decrease albumin index (< 35 g/l, HR = 0.131, 95 % CI = 0.048–0.361; $p < 0.001$), as well as albumin-globulin ratio (< 1.5 , HR = 0.123, 95 % CI = 0.017–0.918; $p < 0.05$).

It has been established that patients with COVID-19 on the background of CHB have a significantly higher probability of a severe course of the disease, as well as death. CHC results in increased virulence of SARS-CoV-2, regardless of initial comorbidities, laboratory findings at hospitalization, or liver injury caused by

SARS-CoV-2. This may be due to the extrahepatic effects of CHC, leading to cytokine-mediated inflammation and endothelial dysfunction. This combination of diseases is a strong predictor of in-hospital mortality.

Key words: chronic hepatitis B; chronic hepatitis C; acute liver injury; COVID-19; cytokine-mediated inflammation; endothelial dysfunction; mortality.

Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМНУ, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Копча Василь Степанович – д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Information about the authors:

Andreychyn M. A. – MD, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, the Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Kopcha V. S. – MD, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 4.09.2022 р.