

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64

УДК 616.36-002.2:[616.98:578.834.1]

EDN: OQDHTC



Е.Ю. Ситникова*¹, Л.Ю. Ильченко^{1,2}, И.Г. Федоров^{1,3},
И.Г. Никитин¹

¹— Кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия

³— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И COVID-19: БАЗА ДАННЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Е.Yu. Sitnikova*¹, L.Yu. Ilchenko^{1,2}, I.G. Fedorov^{1,3},
I.G. Nikitin¹

¹— Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov Medical Faculty N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²— Federal state autonomous scientific institution «Chumakov Federal scientific center for research and development of immune-and- biological products of Russian academy of sciences» (Institute of poliomyelitis), Moscow, Russia

³— State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

Chronic Liver Diseases and COVID-19: Database of General Hospital

Резюме

Пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) относятся к группе высокого риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 (Corona Virus Disease, коронавирусная инфекция 2019 года). **Цель:** создание базы данных (БД) пациентов с ХЗП, включающей анализ частоты выявления маркеров SARS-CoV-2, причин госпитализации, оценку 30-дневной летальности при наличии маркеров COVID-19 и в отсутствие инфекции. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное ретроспективное обсервационное сравнительное исследование, результатом которого стало создание БД. Проанализированы 693 электронные медицинские карты пациентов с ХЗП различной этиологии, госпитализированных в терапевтические отделения ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ за период 01.04.2020–01.10.2021 гг. Анализ включал следующие параметры: пол, возраст, этиологию заболевания, причины госпитализации, наличие рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в мазке слизистой носа и ротоглотки, антител к SARS-CoV-2 иммуноглобулинов классов М, G (IgM, IgG), исход заболевания (30-дневная летальность). **Результаты.** Маркеры перенесенной новой коронавирусной инфекции (IgG) обнаружены у 268 (38,7%), РНК SARS-CoV-2 выявлена у 67 (9,7%). При анализе причин госпитализации установлено преобладание отечно-асцитического синдрома (64,5%), нарастание печеночной энцефалопатии (31,6%) и увеличение количества случаев тромбоза воротной вены (ТБВ) (8,9%). При оценке 30-дневной летальности выявлены достоверные различия у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) при наличии маркеров COVID-19 и в случаях их отсутствия. **Заключение.** Маркеры SARS-CoV-2 обнаружены у 335 (48,3%) пациентов с ХЗП. Основная причина госпитализации — появление/нарастание отечно-асцитического синдрома, в том числе вследствие ТБВ. 30-дневная летальность в постковидном периоде достоверно выше при АБП в сравнении с пациентами без перенесенного COVID-19 (218 (34,9%) и 300 (25,3%), соответственно, $p = 0,0246$).

Ключевые слова: COVID-19, хронические заболевания печени, база данных, летальность, алкогольная болезнь печени

*Контакты: Екатерина Юрьевна Ситникова, e-mail: fire0808@mail.ru

*Contacts: Ekaterina Yu. Sitnikova, e-mail: fire0808@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.10.2022 г.

Принята к публикации 09.01.2023 г.

Для цитирования: Ситникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И COVID-19: БАЗА ДАННЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 57-64. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64. EDN: OQDHTC

Abstract

Patients with chronic liver diseases (CLD) are at high risk of infection and severe COVID-19 (Corona Virus Disease). **Aim:** to create a database of patients with CLD, including an analysis of the frequency of detection of SARS-CoV-2 markers, the causes of hospitalization, an assessment of 30-day mortality in the presence of COVID-19 markers and in the absence of infection. **Materials and methods.** A one-time retrospective observational comparative study was conducted, the result of which was the creation of a database. 693 electronic case histories of patients with CLD of various etiologies hospitalized in the V.M. Buyanov State Clinical Hospital for the period 01.04.2020–01.10.2021 were analyzed. The analysis included the following parameters: gender, age, etiology of the disease, reasons for hospitalization, the presence of ribonucleic acid (RNA) SARS-CoV-2 in a smear of the nasal mucosa and oropharynx, antibodies to SARS-CoV-2 immunoglobulins of classes M, G (IgM, IgG), the outcome of the disease (30-day mortality). **Results.** Markers of past new coronavirus infection (IgG) were detected in 268 (38,7%), SARS-CoV-2 RNA was detected in 67 (9,7%). The analysis of the causes of hospitalization revealed the predominance of edematous ascitic syndrome (64,5%), an increase in hepatic encephalopathy (31,6%) and an increase in the number of cases of portal vein thrombosis (PVT) (8,9%). When assessing the 30-day mortality, significant differences were found in patients with Alcohol-related liver disease (ARLD), chronic viral hepatitis in the presence of COVID-19 markers and in cases of their absence. **Conclusion.** SARS-CoV-2 markers were found in 335 (48,3%) of patients with CLD. The main reason for hospitalization is the appearance /increase of edematous ascitic syndrome, including due to PVT. 30-day mortality in the postcovid period is significantly higher ($p = 0,0246$) in ARLD compared with patients without COVID-19 (218 (34,9%) and 300 (25,3%), respectively, $p = 0,0246$).

Key word: COVID-19, chronic liver disease, database, mortality, alcoholic liver disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.10.2022

Accepted for publication on 09.01.2023

For citation: Sitnikova E.Yu., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G. et al. Chronic Liver Diseases and COVID-19: Database of General Hospital. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 57-64. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64. EDN: OQDHTC

АБП — алкогольная болезнь печени; АИЗП — аутоиммунные заболевания печени; АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2; БД — база данных; ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода; ГА — гепатит А; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЛИИП — лекарственно-индуцированные поражения печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; СД147 — кластер дифференцировки 147; ТВВ — тромбоз воротной вены; ХВГ — хронические вирусные гепатиты; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С; ХЗП — хронические заболевания печени; ЦП — цирроз печени; COVID-19 — Corona Virus Disease, коронавирусная инфекция 2019 года; MELD — Model for End-Stage Liver Disease; n — normal, норма; SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома

Актуальность

COVID-19 продолжает сохранять свою актуальность в виду высокой распространённости и большого значения для здравоохранения во всем мире.

SARS-CoV-2 может поражать различные органы и системы организма, в т.ч. желудочно-кишечный тракт и печень (эпителиоциты, гепатоциты, холангиоциты). Мишенью для спайкового белка SARS-CoV-2 являются ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) и кластер дифференцировки 147 (СД147). АПФ2 представляет собой широко распространенную мембраносвязанную монокарбоксипептидазу, участвующую в процессинге многочисленных пептидов, включая ангиотензин-II. СД147, в свою очередь, является трансмембранным гликопротеином. В патогенезе инфекции SARS-CoV-2 белки АПФ2 и СД147 действуют как «рецепторы» для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина [1, 2].

Хронические заболевания печени (ХЗП) характеризуются повышенной экспрессией гепатоцитарного

АПФ2, тем самым потенциально увеличивая проникновение SARS-CoV-2 в гепатоциты. Так, S. Casey и соавт., 2020 г. [3] обнаружили заметное увеличение уровня АПФ2 при циррозе печени (ЦП). Таким образом, прямой механизм поражения печени при COVID-19 при ХЗП связан с наличием в клетках органа рецептора к SARS-CoV-2. Это подтверждает обнаружение вируса в гепатоцитах, полученных при аутопсии пациентов COVID-19 и ЦП [4].

Помимо прямого цитотоксического действия вируса на холангиоциты и гепатоциты выделяют и другие механизмы повреждения печени: иммунноопосредованное в результате системного воспалительного ответа; лекарственно-индуцированное повреждение (гепатотоксическое действие антибактериальных и противовирусных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов и др.); ишемию в результате микроангиопатий, микротромбозов на фоне эндотелиальной дисфункции [5].

Результатом мультицентрового когортного исследования с использованием открытого онлайн-опроса явилось создание международного реестра пациентов с ХЗП и подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 ($n = 220727$). Было обнаружено, что пациенты с ХЗП имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода. При оценке 30-дневной летальности авторами установлено, что у инфицированных SARS-CoV-2 риск неблагоприятного исхода в 2,38 раза выше, чем у пациентов с ЦП без COVID-19 [6].

Цель нашего исследования: создание базы данных (БД) пациентов с ХЗП, включающей анализ частоты выявления у них маркеров SARS-CoV-2, причин госпитализации, оценку 30-дневной летальности в зависимости от пола, возраста и этиологии заболевания печени.

Соблюдение этических стандартов: Протокол исследования № 213 от 13 декабря 2021 г., утвержден локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Материалы и методы

Для создания БД были проанализированы 693 электронные медицинские карты пациентов с ХЗП различной этиологии, госпитализированных в ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ (многопрофильный стационар, не являющийся ковидным госпиталем) за период 01.04.2020-01.10.2021 г. Спектр заболеваний печени включал: алкогольную болезнь печени (АБП),

хронические вирусные гепатиты (ХВГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП), аутоиммунные заболевания печени (АИЗП), болезни накопления (Вильсона-Коновалова, гликогеновая болезнь печени). В БД также был включен 1 пациент после трансплантации печени по поводу ЦП в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ). Вакцинированные от COVID-19 пациенты в исследовании не включались. Анализировали следующие параметры: пол, возраст, этиологию заболевания, причины госпитализации, наличие РНК SARS-CoV-2 в мазке слизистой носа и ротоглотки и антител к SARS-CoV-2 иммуноглобулинов классов М, G (IgM, IgG), исход заболевания (30-дневная летальность).

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 13.0 и Python3. Использовали методы непараметрической статистики: для анализа качественных признаков критерий χ^2 и точный критерий Фишера, для сравнения двух независимых величин — метод Манна-Уитни, а также коэффициент корреляции Спирмена (r -Спирмена).

Результаты

При сопоставлении данных выявляемости новых случаев COVID-19 в Москве и обнаружения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с ХЗП в стационаре за аналогичный период времени установлена умеренная положительная связь (r -Спирмена — 0,56) (рисунок 1).

Маркеры перенесенной новой коронавирусной инфекции обнаружены у 268 (38,7%), РНК SARS-CoV-2 выявлена на 1-7 день госпитализации у 67 (9,7%) пациентов. Этиология ХЗП у пациентов, включенных в анализ ($n = 335$), представлена на рисунке 2.

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов
Table 1. Characteristics of included patients

| Этиология ХЗП/ Etiology of CLD | Количество пациентов/ Number of patients, n | Пол | | Средний возраст (лет) |
|--|--|-------------|-------------|-----------------------|
| | | Мужчины (n) | Женщины (n) | |
| Алкогольная болезнь печени/ Alcoholic liver disease | 420 | 240 | 180 | 50,4 |
| Неалкогольная жировая болезнь печени/ Non-alcoholic fatty liver disease | 24 | 7 | 17 | 56,4 |
| Хронические вирусные гепатиты В, С/ Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C | 40 | 19 | 21 | 58,7 |
| Аутоиммунные заболевания печени/ Autoimmune liver disease | 24 | 3 | 21 | 54,3 |
| Лекарственно-индуцированные поражения печени/ Drug induced liver injury | 19 | 9 | 10 | 57,3 |
| Алкогольная болезнь печени + неалкогольная жировая болезнь печени/ Alcoholic liver disease + / Non-alcoholic fatty liver disease | 65 | 31 | 34 | 56,4 |
| Алкогольная болезнь печени + хронические вирусные гепатиты В, С/ Alcoholic liver disease + chronic hepatitis B, chronic hepatitis C | 92 | 68 | 24 | 49,4 |
| Редкие заболевания/ Rare diseases | 9 | 3 | 6 | 48,4 |

Примечание: Редкие заболевания: цирроз печени неуточненный, сочетание аутоиммунного гепатита с хроническим гепатитом В и С, болезнь Вильсона-Коновалова, гликогеновая болезнь, синдром Криглера-Найяра 2 тип
Note: Rare diseases: cirrhosis of liver unspecified, combination of autoimmune hepatitis with HBV, HCV, Wilson-Konvalov's disease, glycogen storage disease, Crigler-Najjer syndrome 2

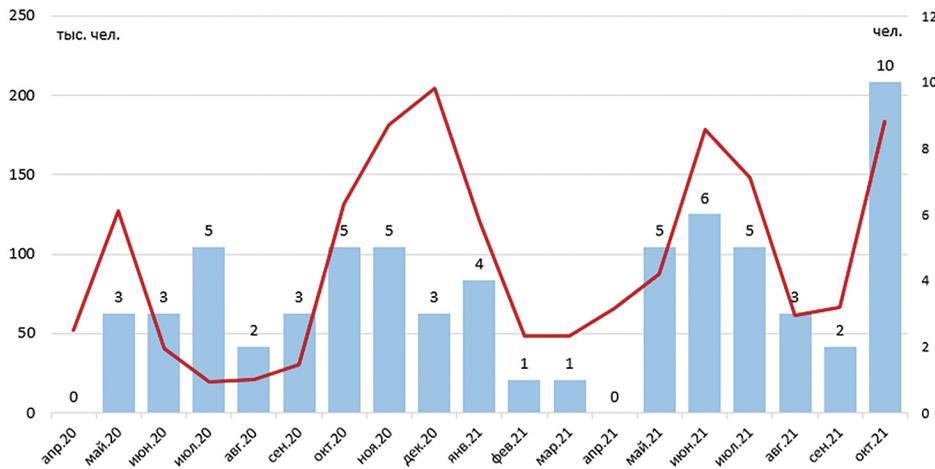


Рисунок 1.
Количество новых случаев COVID-19 в Москве, тыс. чел. и число пациентов с ХЗП + РНК SARS-CoV-2
Столбцы (голубой цвет) — число пациентов, у которых обнаружена РНК SARS-CoV-2
Красная линия — количество новых случаев COVID-19 в Москве, тыс. чел [7]

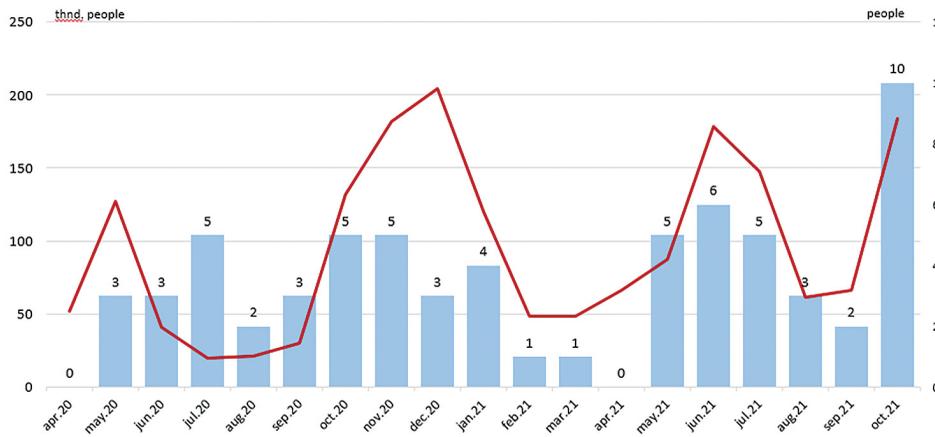


Figure 1.
Number of new cases COVID-19 in Moscow, thnd people, and number of patients with CLD + RNA SARS-CoV-2
Columns (light blue) — number of patients with RNA SARS-CoV-2
Red line — number of new cases COVID-19 in Moscow, thnd people [7]

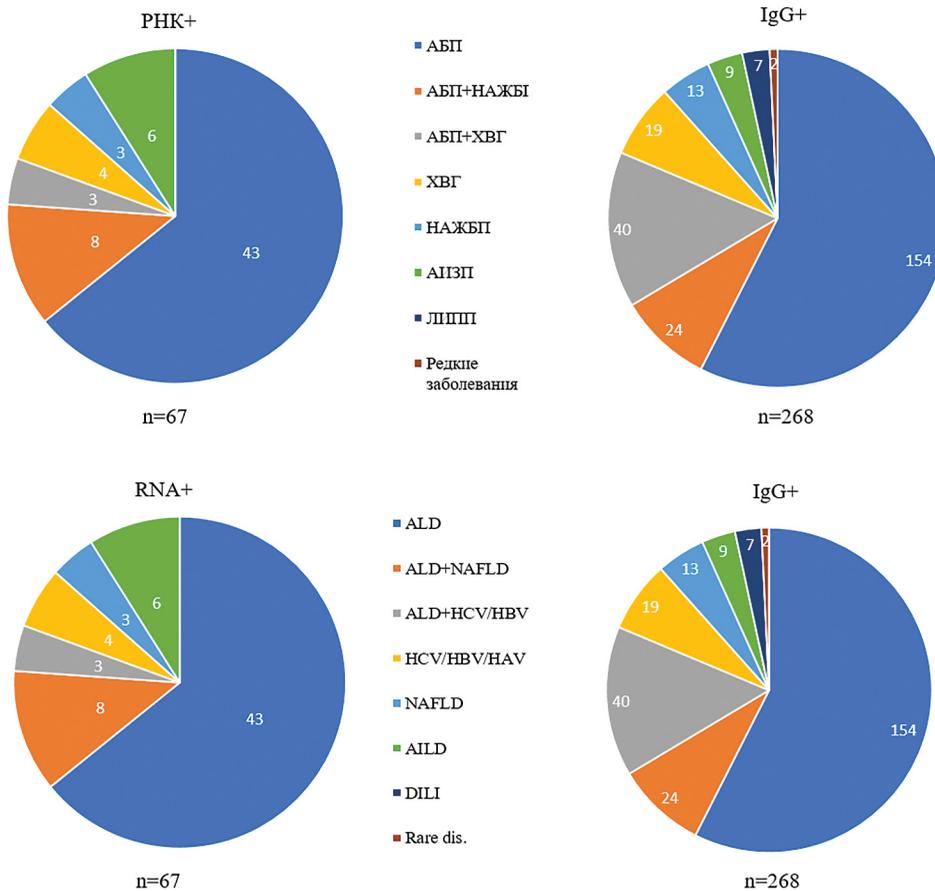


Рисунок 2.
Этиологическая структура ХЗП у пациентов с COVID-19
Примечание: Редкие заболевания: цирроз печени неуточненный, сочетание аутоиммунного гепатита с хроническим гепатитом В и С; АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ХВГ — хронические вирусные гепатиты; АИЗП — аутоиммунные заболевания печени; ЛДПП — лекарственно-индуцированные поражения печени.

Figure 2.
Etiological structure of chronic liver diseases (CLD) for patients with COVID-19
Note: Rare diseases: cirrhosis of liver unspecified, combination of autoimmune hepatitis with HBV, HCV; ALD — alcoholic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; HBV — chronic hepatitis B; HCV — chronic hepatitis C; AILD — autoimmune liver disease; DILI — drug induced liver injury

Частота выявления РНК SARS-CoV-2, маркеров перенесенной инфекции (IgG), а также 30-дневная летальность в данных группах пациентов при ХЗП различной этиологии представлена в таблице 2.

Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов с АБП и наличием маркеров перенесенной инфекции — IgG SARS-CoV-2 (218/270). Среди них: алкогольный гепатит (АГ) диагностировали в 23 (10,6%) случаях АГ тяжелого течения на фоне ЦП — в 53 (24,3%),

и декомпенсированный ЦП — в 142 (65,1%). Основные осложнения АБП представлены на рисунке 3.

При оценке 30-дневной летальности выявлены достоверные различия у пациентов с АБП, ХВГ при наличии маркеров COVID-19 и в случаях их отсутствия. 30-дневная летальность у пациентов НАЖБП, АИЗП с наличием РНК/IgG SARS-CoV-2 также была выше, (таблица 2) однако достоверных отличий получено не было в связи с их малочисленностью.

Таблица 2. Маркеры COVID-19, 30-дневная летальность при ХЗП различной этиологии
Table 2. COVID-19 markers, 30-day mortality in CLD of various etiologies

| Этиология ХЗП/ Etiology of CLD | n | Пациенты с ХЗП без маркеров COVID-19/ Patients with CLD without markers COVID-19 | | РНК SARS-CoV-2/ RNA SARS-CoV-2 | | | IgG SARS-CoV-2 | | |
|-----------------------------------|-----|---|--|-----------------------------------|--|---------|----------------|--|-------|
| | | n | 30-дневная летальность (%) / 30-day mortality (%) | n | 30-дневная летальность (%) / 30-day mortality (%) | P1 | n | 30-дневная летальность (%) / 30-day mortality (%) | P2 |
| АБП/ALD | 570 | 300/570 | 25,3 | 52/570 | 59,6 | <0,0001 | 218/570 | 34,9 | 0,025 |
| НАЖБП/NAFLD | 40 | 18/40 | 0 | 3/40 | 0 | 1,0 | 19/40 | 5 | 1,0 |
| ХГС, ХГВ/ HBV, HCV | 132 | 66/132 | 7,6 | 7/132 | 42,9 | 0,0021 | 59/132 | 8,5 | 0,818 |
| АИЗП/ AILD | 24 | 9/24 | 11,1 | 6/24 | 0 | 1,0 | 9/24 | 22,2 | 1,0 |

Примечание: P1 — различие между пациентами с ХЗП без маркеров COVID-19 и с наличием РНК SARS-CoV-2; P2 — различие между пациентами с ХЗП без маркеров COVID-19 и с наличием IgG SARS-CoV-2
Note: P1 — difference between CLD patients without COVID-19 markers and those with SARS-CoV-2 RNA; P2 — difference between CLD patients without COVID-19 markers and those with SARS-CoV-2 IgG

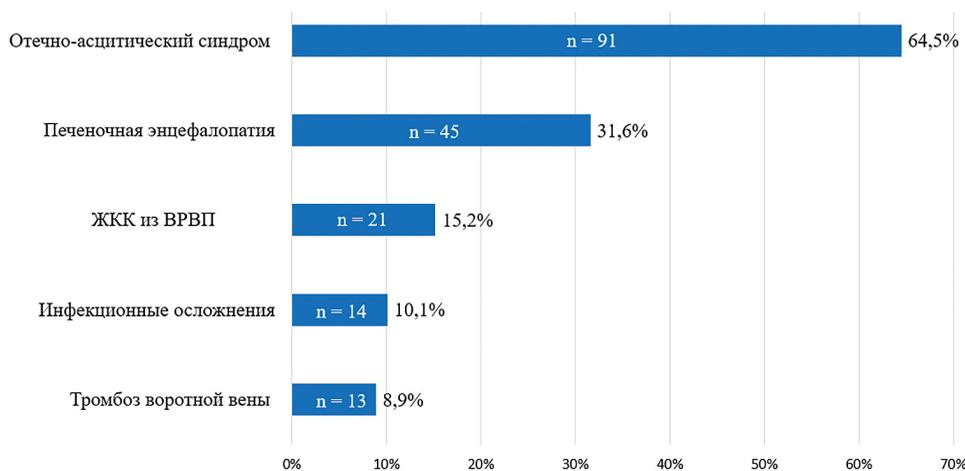


Рисунок 3. Осложнения цирроза при АБП (n=141)
Примечание: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода

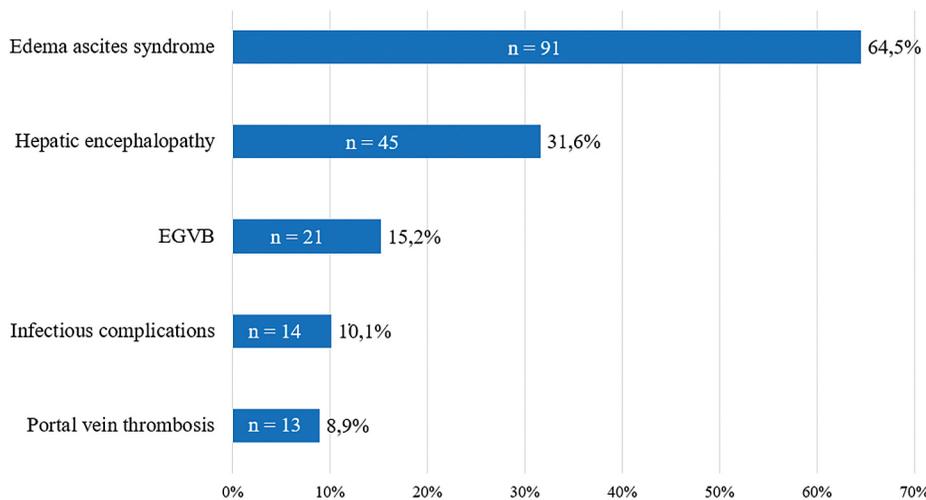


Figure 3. Complications of cirrhosis in ALD
Note: EGVB — esophagogastric variceal bleeding

У пациентов анализируемой группы обнаружено 11 (1,6 %) случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК): 8 (72,7 %) случаев в исходе ХВГ; 2 (18,1 %) — при АБП; 1 (9,1 %) — при сочетании АБП + НАЖБП.

Обсуждение результатов

Представленные результаты иллюстрируют различия в течение и исходах ХЗП на фоне COVID-19.

При анализе причин госпитализации обращает на себя внимание преобладание отечно-асцитического синдрома, а также увеличение количества случаев тромбоза воротной вены (ТВВ).

Тромбозы различной локализации являются одним из частых осложнений новой коронавирусной инфекции, как в острую фазу инфекции, так и в постковидном периоде. По данным метаанализа частота тромбоцитарных осложнений при COVID-19 колеблется от 7 % до 40 % [8]. Наиболее частыми локализациями тромбозов являются глубокие вены голени, которые, в ряде случаев, могут осложняться развитием тромбоза легочной артерии.

Частота ТВВ среди пациентов с ЦП без COVID-19, по данным Американской ассоциации изучения заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases) [9], составляет 0,6–2,6 % в зависимости от класса тяжести по Чайлд-Пью. Однако в постковидном периоде частота развития ТВВ пока не оценена. По данным нашего исследования она составила 8,9 %.

Второй по частоте причиной госпитализации в стационар послужило появление/нарастание печеночной энцефалопатии. Опубликованы данные, что гипераммониемия коррелирует со степенью тяжести COVID-19, маркерами воспаления (С-реактивный белок, лейкоциты, ферритин) и может использоваться как прогностический фактор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [10].

Пациенты с ХЗП, особенно на стадии цирроза, более восприимчивы к инфекции, в т.ч. COVID-19, из-за системного иммунодефицитного состояния. При сравнении полученных нами данных, касающихся частоты маркеров COVID-19 среди пациентов стационара и в общей популяции г. Москвы на 1 октября 2021 г. [7], установлена большая частота инфицированных при ХЗП стационара (38,7 % и 12,9 % соответственно). Следует подчеркнуть, что пациенты с различными хроническими заболеваниями являются группой риска ввиду частых госпитализаций, а также многочисленных контактов с возможными источниками инфекции (другие пациенты, медицинские работники, провизоры) в амбулаторном звене здравоохранения.

Согласно данным Т. Marjot и соавт., 2021 г. [11], пациенты с ЦП имели повышенный риск неблагоприятного исхода при инфицировании SARS-CoV-2. Летальность в группе пациентов с ЦП при COVID-19 различалась в зависимости от стадии ЦП по шкале Чайлд-Пью: при циррозе класса А составила 19 % (n = 33), В — 35 % (n = 44), С — 51 % (n = 46)). В текущем исследовании преобладающей причиной смерти было повреждение легких, ассоциированное с COVID-19 (71 %, n = 87), однако,

19 % (n = 23) случаев летального исхода обусловлены осложнениями, связанными с циррозом печени. Анализ данных случаев показал также значимое влияние самой коронавирусной инфекции на течение ХЗП. Частота острой декомпенсации функций печени в данной когорте составила 46 % (n = 179).

Представленная нами БД демонстрирует высокую частоту неблагоприятных исходов у пациентов ХЗП с новой коронавирусной инфекцией и более высокую летальность в постковидном периоде. Достоверно эта зависимость прослеживается в группе пациентов с АБП.

Опубликованы данные об иммуномодулирующем эффекте при длительном употреблении больших доз алкоголя, который при инфицировании SARS-CoV-2 может способствовать развитию других инфекций, а также острого респираторного дистресс-синдрома [12]. При сравнении исходов у пациентов с ЦП алкогольной этиологии и пациентов с ЦП смешанного генеза (алкогольного + ХГС/ХГВ) в постковидном периоде летальность выше в группе АБП (рисунок 4) и составила (42,2 % и 5,0 % соответственно).

Кроме того, анализ данных международного реестра [11] позволил установить при АБП большую частоту неблагоприятных исходов в период COVID-19 в сравнении с ХЗП другой этиологии.

Среди пациентов с ХГС и ХГВ и перенесенной новой коронавирусной инфекцией 30-дневная летальность была выше (8,5 %), чем у пациентов ХЗП вирусной этиологии с ее отсутствием (7,6 %), но значительно ниже, чем при АБП (34,9 %). Однако достоверных различий у пациентов с ХГС по данному показателю не было, по-видимому, в связи с наличием малой выборки. Вместе с тем А.А. Butt и соавт., 2021 г. [13] получили аналогичные результаты при ХГС с наличием и без COVID-19, а достоверные различия по 30-дневной летальности выявили лишь на стадии ЦП.

По данным А.А. Сарыглар и соавт., 2022 г. [14], у пациентов с ХГВ (n = 46, в т.ч. у 16 пациентов в стадии ЦП), получавших противовирусную терапию энтекавиром, в большинстве случаев (87 %) новая коронавирусная инфекция протекала в легкой форме. Летальные случаи зарегистрированы не были, что также согласуется с данными J. Zhu и соавт., 2021 г. [15]. Однако механизм возможного протективного влияния ПВТ ХГВ на проявления COVID-19 не уточнен.

Вместе с тем, учитывая особенности течения COVID-19 у пожилых людей, вакцинированных против гепатита А (ГА), которое характеризовалось крайне низкой летальностью (1,8 %) высказано предположение, что иммунитет против ГА может обеспечить защиту от COVID-19 [16]. Представленные литературные данные и собственные наблюдения иллюстрируют «особые» межвирусные взаимодействия при ХВГ, ГА [17], которые требуют дальнейшего изучения.

Летальность в группе пациентов с АИЗП в постковидном периоде не отличалась от данного показателя у пациентов без маркеров COVID-19, что было продемонстрировано и в исследовании Т. Marjot и соавт., 2021 г. [11].

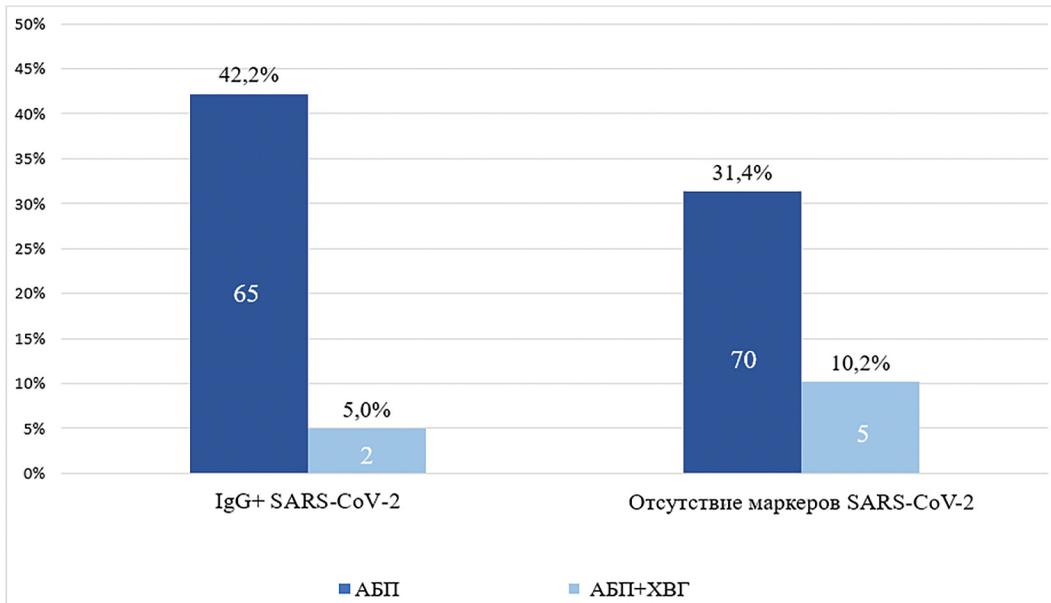


Рисунок 4.
Летальность при АБП и АБП + ХВГ

Примечание:
АБП — алкогольная болезнь печени;
ХВГ — хронические вирусные гепатиты

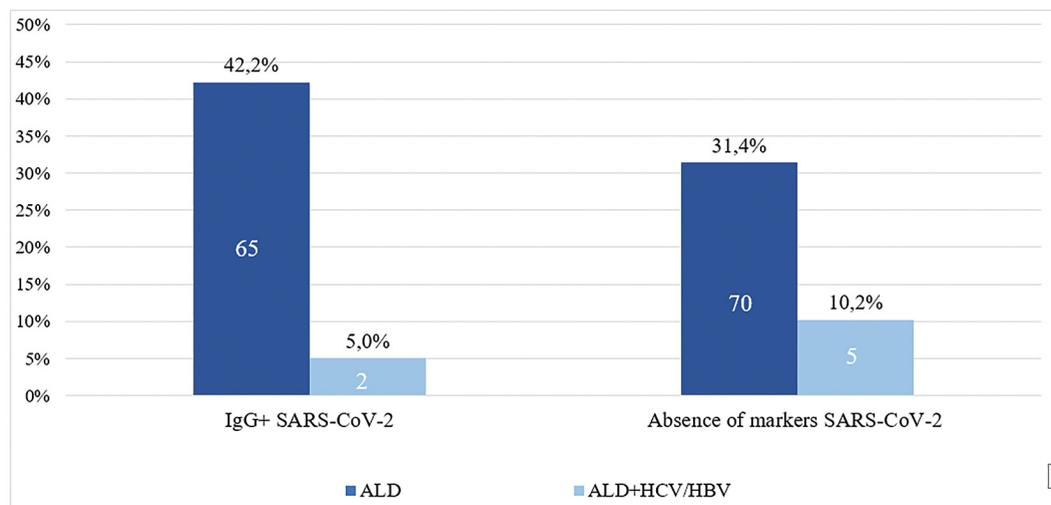


Figure 4.
Mortality of ALD and ALD + HBV/HCV

Note: ALD — alcoholic liver disease; HBV — chronic hepatitis B; HCV — chronic hepatitis C

Нами диагностировано 11 случаев ГЦК. Имеются сообщения об увеличении летальности в данной группе пациентов [18]. Между тем, не исключается, что возрастание числа неблагоприятных исходов от ГЦК может быть связано с задержкой начала противоопухолевого лечения в условиях перераспределения ресурсов системы здравоохранения в период пандемии. Однако остается открытым вопрос об онкогенном влиянии SARS-CoV-2 и развитии злокачественных опухолей.

Представленная БД и анализ ряда опубликованных работ подчеркивают, что пациенты ХЗП относятся к группе риска тяжелого течения COVID-19, что требует активных профилактических мер, в т.ч. обязательной вакцинопрофилактики. Так, по данным J. Ge и соавт., 2022 г. [19], вакцинация уменьшила 30-дневный летальный исход у пациентов с ЦП и COVID-19 (n = 8218) на 66%. А. Моон и соавт., 2022 г. [20] также указывают на значительное снижение летальности у вакцинированных пациентов с ХЗП и отсутствие у них необходимости искусственной вентиляции легких.

Заключение

Установлено прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на холангиоциты и гепатоциты, а также и другие механизмы негативного влияния на течение ХЗП. Наблюдается значительное увеличение количества тромботических осложнений, в т.ч. ТБВ. Летальность у пациентов с ХЗП и наличием РНК или IgG SARS-CoV-2 достоверно выше, особенно при АБП (59,6% и 34,9% соответственно, $p < 0,0001$ и $p = 0,0246$).

Отсутствует представление о взаимодействии и взаимовлиянии SARS-CoV-2 с другими гепатотропными вирусами, а также о механизмах, способствующих развитию аутоиммунных и онкологических заболеваний. Повторные случаи инфекции не исключают возможность длительного персистирования SARS-CoV-2 в организме человека. Необходимо продолжить изучение эпидемиологических, клинко-патогенетических особенностей ХЗП у пациентов, коинфицированных вирусами гепатитов и SARS-CoV-2, а также наблюдение данной когорты в постковидном периоде.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ситникова Е.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>): сбор и анализ данных, статистическая обработка материала, написание текста

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста

Федоров И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>): получение данных, обзор литературных источников

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): участие в разработке концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания

Contribution of Authors

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Sitnikova E.U. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>): data collection and analysis, statistical processing of data, text writing

Ilchenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): concept and design of the study, text editing

Fedorov I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>): data collection, literature review

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): concept and design of the study, verification of key intellectual content

Список литературы

- Scialo F., Daniele A., Amato F., et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 6(198): 867-877. doi:10.1007/s00408-020-00408-4.
- Fenizia C., Galbati S., Vanetti C., et al. SARS-CoV-2 Entry: At the Crossroads of CD147 and ACE2. *Cells*. 2021; 6(10): 1434. doi:10.3390/cells10061434.
- Casey S., Schierwagen R., Mak K.Y., et al. Activation of the Alternate Renin-Angiotensin System Correlates with the Clinical Status in Human Cirrhosis and Corrects Post Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2019; 4(8): 419. doi:10.3390/jcm8040419.
- Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N., et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020; 4(14): 3822-3835. doi:10.1021/acsnano.0c02624.
- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архив внутренней медицины*. 2020; 3(10): 188-197. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 3(10): 188-197. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. [In Russian].
- Ge J., Pletcher M., Lai J. N3C Consortium Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: a National COVID cohort collaborative study. *Gastroenterology*. 2021; 5(161): 1487-1501. doi:10.1053/j.gastro.2021.07.010.
- Стопкоронавирус.рф. 2021. [Электронный ресурс]. URL:<https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai> (дата обращения: 29.11.2022). Stopcoronavirus.rf. 2021. [Electronic resource]. URL:<https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai> (date of the application: 29.11.2022). [In Russian].
- Kunutsor S., Laukkanen J. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020; 196: 27-30. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.022.
- Northup P., Garcia-Pagan J., Garcia-Tsao G. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021; 1(73): 366-413. doi:10.1002/hep.31646.
- Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Комарова Е.А. и др. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (4): 76-83. doi:10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83. Lazebnik L.B., Tarasova L.V., Komarova E.A., et al. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (4): 76-83. doi:10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83. [In Russian].
- Marjot T., Moon A., Cook J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021; 3(74): 567-577. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.024.
- Szabo G., Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res*. 2015; 2(37): 159-170.
- Butt A.A., Yan P., Chotani R.A. Mortality is not increased in SARS-CoV-2 infected persons with hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2021; 8(41): 1824-1831. doi:10.1111/liv.14804.
- Сарыглар А.А., Донгак С.О., Исаева О.В. и др. Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского. 2022: 145-146. Saryglar A.A., Dongak S.O., Isayeva O.V., et al. Materials of XIV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after academician V.I. Pokrovsky. 2022: 145-146. [In Russian].
- Zhu J.H., Peltekian K.M. HBV coinfection and in-hospital outcomes for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Can Liver J*. 2021; 1(4): 16-22. doi:10.3138/canlivj-2020-0029.
- Sarialioğlu F., Belen F.B., Hayran K.M. Hepatitis A susceptibility parallels high COVID-19 mortality. *Turk J Med Sci*. 2021; 1(51): 382-384. doi:10.3906/sag-2007-133.
- Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. и др. Гиперферментемия после вакцинации против COVID-19: сложное уравнение с простыми переменными. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (10): 159-164. doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-159-164. Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. et al. Hyperenzymemia after vaccination against COVID-19: complex equation with simple variables. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (10): 159-164. doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-159-164. [In Russian].
- Gambato M., Burra P. Clinical implications of COVID-19 in patients with chronic liver disease and liver tumor. *Updates Surg*. 2020; 72: 237-239. doi:10.1007/s13304-020-00804-8.
- Ge J., Digitale J.C., Pletcher M.J. et al. N3C Consortium Breakthrough SARS-CoV-2 Infection Outcomes in Vaccinated Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. Preprint. *MedRxiv*. 2022; 2022.02.25.22271490. doi:10.1101/2022.02.25.22271490.
- Moon A.M., Webb G.J., Garcia-Juárez I., et al. SARS-CoV-2 Infections Among Patients With Liver Disease and Liver Transplantation Who Received COVID-19 Vaccination. *Hepatol Commun*. 2022; 4(6): 889-897. doi:10.1002/hep4.1853.