

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 27.12.2023 / Стаття надійшла 27.12.2023 року

Accepted 29.04.2024 / Стаття прийнята до друку 29.04.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-45-51

UDC 616.36-003.826-06-008.9:616.98:578.834.1

Komarytsia O. Y., Radchenko O. M., Pylypiv L. I.

COVID-19 AND ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION HEPATOSTEATOSIS: LITERATURE REVIEW

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

dr_pylypivlesja@ukr.net

The combination of metabolic-associated liver disease starting with liver steatosis (MASLD) and coronavirus disease (COVID-19) in the clinic has not been sufficiently studied. We reviewed the literature on the combination of COVID-19 and liver steatosis in the Pubmed database and assessed the frequency of its manifestations in patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III by examining 22 inpatients aged 54.7±2.1 years. It was found that liver steatosis can either be a background condition or occur as a result of COVID-19 due to hepatocyte damage by the virus, excessive activation of the systemic inflammatory response, hypoxia, coagulopathy, endotheliitis, cardiac right ventricular failure, and drug-induced liver damage. Adverse effects on hepatocytes of high doses of glucocorticosteroids, azithromycin and several antiviral drugs have been described, which may be aggravated by taking them in combination with NSAIDs. Background liver disease is also important, as COVID-19 has been described to activate the persistence of hepatitis B and C viruses, and treatment of COVID-19 with massive doses of corticosteroids may affect viral replication.

According to their own observations, 68% of inpatients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III of mature age were diagnosed with MASLD, which was manifested by a heterogeneous structure with increased echogenicity (100%) with clear, even liver contours and non-expanded bile ducts and normal choledochus; moderate increase in liver size (92%), loss of liver vascular pattern (23%). At the same time, normal liver function tests and lipid metabolism were observed, moderate hyperglycaemia and a more pronounced inflammatory syndrome were noted. However, the course of pneumonia was more severe with lower oxygen saturation.

Key words: liver, COVID-19, liver steatosis, COVID-19-associated community-acquired pneumonia, covid liver injury.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work «Features and markers of the course of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease», state registration number 0122U000165.

Introduction.

Metabolic-associated steatotic liver disease, formerly known as non-alcoholic fatty liver disease, is the leading cause of liver damage in the world [1]. It begins with the steatotic liver stage (MASLD) and can progress through the steatohepatitis stage to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [2]. Steatotic liver disease is recorded in a quarter of the population, so it often acts as a background for other acute and chronic processes. The state of the liver gained particular attention during the 2019-2022 coronavirus pandemic, as the first reports of the effects of coronavirus disease (COVID-19) noted an increase in transaminases [3]. According to current concepts, the pandemics of coronavirus disease and fatty liver disease overlap [4, 5], which is of great interest [6], but such comorbidity has not been sufficiently studied in the clinic, which determines the relevance and feasibility of our study.

The aim of the study.

To review the literature on the combination of COVID-19 with metabolic-associated liver steatosis and to assess the prevalence of liver damage in patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia.

Object and research methods.

The literature review was conducted using the bibliosemantic method in the Pubmed database, where about 340 sources were found using the keywords «covid/coronavirus+liver steatosis/fatty liver», of which those that met the aim were selected. The retrospective study included an analysis of examinations of 22 inpatients of a therapeutic hospital (2021) aged 39-72 years (mean age 54.7±2.1 years, 11 men, 11 women, body mass index 26.2±2.5 kg/m², duration of inpatient treatment 16.6±1.1 days). Inclusion criteria: diagnosis of COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III, confirmed by PCR and radiological examination; no digestive system complaints and no signs of liver damage; no exclusion criteria (malignant tumours, active pulmonary tuberculosis, diagnosed liver damage (hepatitis, cirrhosis), need for mechanical ventilation, pregnancy). Patients were examined and treated following regulatory documents and the Helsinki Declaration of Human Rights without expanding

the scope of the study. The liver condition was assessed by sonographic examination and standard liver markers, considering metabolic parameters; the criteria for MASLD were a moderate increase in echogenicity and liver size, normal portal vein and choledochal size. Comorbidities: controlled arterial hypertension (34%), chronic coronary heart disease (17%), and subcompensated type 2 diabetes mellitus (15%). The significance difference was determined by the alternative variability method, with the significance threshold being $p < 0.05$.

Main part.

According to the literature, in 76-97% of cases of COVID-19, liver changes were manifested by an increase in transaminases and their ratio (de Ritis index) [3, 7]. A meta-analysis of 24 studies involving 12882 patients showed that an increase in aspartate aminotransferase (AST) was observed in 41%, alanine aminotransferase (ALT) in 29% of patients, and an increase in transaminases was significantly associated with adverse outcomes of COVID-19 [8]. Similar results were described in a meta-analysis of 31 studies with 4862 patients with a focus on ALT [9] and in a Belgian meta-analysis of 11 studies with 793 participants, which, in addition to increased transaminases, noted an increase in bilirubin (5.5%), changes in serum albumin (78.9%) and an increase in platelet count (20.0%) [10]. However, it has not yet been established whether liver damage is a consequence of direct viral liver damage (COVID-19-associated hepatitis), the result of hepatotoxic drugs, or the consequence of systemic hypoxia induced by respiratory distress syndrome [6, 11]. It has been described that COVID-19 infection was more severe in pre-existing MASLD, and MASLD itself may be a consequence of COVID-19 [12, 13].

To date, many pathogenetic mechanisms of liver damage in COVID-19 have been proposed: direct cytotoxicity from SARS-CoV-2 virus replication in hepatocytes, immune-mediated damage to liver tissue caused by excessive activation of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) due to respiratory failure-induced hypoxia, coagulopathic vascular changes, endotheliitis or cardiac right ventricular failure; drug-induced liver damage and exacerbation or worsening of preexisting liver disease [7, 14, 15]. Biphasic changes in liver enzymes have been described when cholestasis enzymes increased later after the first peak of transaminase increase. It is believed that most liver damage in COVID-19 is mild [7]. However, in light of the fact that the liver produces albumin, markers of systemic inflammation and coagulation, it is clear that liver function is responsible for complications such as respiratory distress syndrome, coagulopathy, inflammatory cytokine storm and the resulting multiple organ failure [7, 16].

Thus, the triggering pathogenetic mechanism of liver damage in COVID-19 is direct damage to hepatocytes by the SARS-CoV-2 virus, which is not considered hepatotropic [16]. However, the tropism of the coronavirus to liver tissue has been described [17], and viral RNA has been directly detected in the cytoplasm of hepatocytes but in much higher amounts in the lumen and the endothelium of the portal vein system [18, 19].

The SARS-CoV-2 virus enters the cell through ACE2 receptors, mediated by the virus S-protein, which interacts with host cells' ACE2 and TMPRSS2 receptors [13]. The highest content of these receptors was found on

the cells of the gallbladder (59.7%) and intestines, while these receptors were found in small amounts on hepatocytes (2.6%). Later, it was shown that the virus nevertheless penetrates the liver tissue through the receptors of the intrahepatic venous systems and, from there, into hepatocytes [7, 16]. The penetration of the virus into liver tissue increases under certain conditions - in conditions of liver fibrosis, cirrhosis or severe hypoxia, the expression of ACE2 receptors on hepatocytes increases significantly, which leads to the penetration of the virus into the cell [20].

The effect of coronavirus in hepatocytes is primarily directed at mitochondria and endoplasmic reticulum. Hepatocyte mitochondrial proteins can directly interact with coronavirus, which explains the predominantly AST-dominant liver damage [16, 21]. Abnormalities of mitochondrial cristae have been described in liver biopsies of patients with COVID-19 [19]. The direct action of the virus induces endoplasmic reticular stress in hepatocytes [22], caused by viral proteins GRP78, GRP94 and S-protein, which can either initiate or exacerbate liver steatosis [1]. That is, SARS-CoV-2 infection can lead to hyperactivation of the hepatic signalling pathway, the autophagy regulator mTOR (mammalian target of rapamycin), through direct damage to hepatocytes or indirectly as a result of a cytokine storm (primarily interleukin (IL)-6), which can trigger liver steatosis. Since glucose and insulin positively regulate mTOR activity in the liver, metabolically induced mTOR hyperactivation occurs in people with diabetes and obesity. This may explain the higher risk of adverse COVID-19 infection in such patients [5, 7, 16].

The second leading mechanism is drug-induced liver damage. Adverse effects on hepatocytes of high doses of corticosteroids, antibiotics (azithromycin) and antiviral drugs (protease inhibitors, monoclonal IL-6 receptor antagonists, etc.) that cause microvesicular steatosis have been described [16]. The use of remdesivir, a nucleoside analogue inhibitor of viral RNA polymerase approved by the US Food and Drug Administration (FDA), was accompanied by changes in biochemical parameters in 23% of patients. Numerous combinations of drugs with acetaminophen, NSAIDs, and some Chinese herbal medicines significantly increase hepatotoxicity [16]. The third mechanism of liver damage is excessive activation of systemic inflammation - SIRS, or cytokine storm. High levels of IL-1, IL-6, and tumour necrosis factor activate T cells and cause microvesicular steatosis, damage hepatocytes, which produce even more biologically active proinflammatory substances and initiate multiple organ failure [16]. No less important mechanisms are hypoxic-ischemic liver damage - ischaemic AST-dominant hepatitis, which often coexists with congestive hepatopathy and cholangiopathy, such as sclerosing cholangitis [16].

It is quite clear that the activation of these pathogenetic mechanisms in the intact liver and the liver previously altered by pathological processes will have different severity [8, 12, 13]. COVID-19 has been described to activate the persistence of hepatitis B and C viruses, and treatment of COVID-19 with massive doses of corticosteroids accelerated hepatitis B virus replication. Recent data on background liver damage in patients with COVID-19 (two national registries SECURE-Cirrhosis and COVID-Hep, involving 1102 patients, 2020) showed that 29% of patients had alcoholic cirrhosis, 20% had non-al-

coholic steatohepatitis, 11% had viral hepatitis C, 7% had viral hepatitis B, 7% had autoimmune hepatitis, and 5% had combined liver damage [23]. At the same time, scientists have conflicting opinions about background liver damage [8, 24].

According to own data, only 32±10% (7/22) of the examined patients did not have sonographic signs of MASLD, while two times more often (68±10% (13/22), $p<0.05$), they were detected, which exceeds the frequency of pathology detection in the population [1, 25]. MASLD was manifested by a heterogeneous structure with increased echogenicity (100%) with clear, even liver contours and non-expanded bile ducts and normal cholelithiasis; moderate increase in liver size (92%), loss of liver vascular pattern (23%). One patient showed sonographic signs of hepatitis with progression to cirrhosis and all the changes characteristic of this disease, including free fluid in the abdominal cavity, which was not diagnosed before, and it was found that he had concealed alcohol abuse in his history; the patient was excluded from further examination. The main biochemical parameters of liver function were within the normal range: total bilirubin 11.5±1.4 $\mu\text{mol/l}$; AST 0.28±0.08 $\mu\text{mol/l}$ (normal range: 0.55 $\mu\text{mol/l}$); ALT 0.22±0.06 $\mu\text{mol/l}$ (normal range: 0.68 $\mu\text{mol/l}$); total protein 72.0±1.5 g/l; total cholesterol 4.7±0.37 mmol/l. Fasting blood glucose was 6.28±0.28 mmol/l, moderate hyperglycaemia up to 8.0 was observed in 69%, although only 15% had a history of diabetes mellitus; one patient without a history of diabetes mellitus had hypoglycaemia of 3.0 mmol/l. It should be assumed that in patients with carbohydrate metabolism disorders, mTOR hyperactivation is the leading pathogenetic mechanism, which may cause an unfavourable course of COVID-19 [5, 7, 16]. The content of C-reactive protein in patients with MASLD was higher, although the difference did not reach the significance level (71.28±37.20 vs 31.90±15.50 mg/l; $p>0.05$). Patients with concomitant MASLD are likely at risk of developing a cytokine storm [16]. Thus, the biochemical

profile of the examined patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia and concomitant MASLD was characterised by a normal spectrum of liver function tests and lipid metabolism with moderate hyperglycaemia and a more pronounced inflammatory syndrome, which confirms the literature data [7, 16].

Notably, liver status influenced the course of coronavirus disease. Thus, patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia with intact liver had a milder course of pneumonia in the form of less severe dyspnoea in complaints, higher oxygen saturation (SpO_2 90.3±3.4%) and more frequent moderate than severe infection (71% and 29%). In contrast, among patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia and sonographically confirmed MASLD, moderate severity of COVID-19 was diagnosed less frequently than severe severity (47% vs 53%), with SpO_2 in 18±8% of patients not reaching 90%, ranging from 77-84%, requiring intensive care.

Conclusions.

According to the literature, liver steatosis can either be a background condition or occur as a result of COVID-19 due to hepatocyte damage by the virus, excessive activation of the systemic inflammatory response, hypoxia, coagulopathy, endotheliitis, cardiac right ventricular failure, and drug-induced liver damage. According to our own observations, 68% of inpatients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III of mature age were found to have MASLD with an average spectrum of liver tests and lipid metabolism, moderate hyperglycaemia and a more severe inflammatory syndrome; the course of pneumonia was more severe with lower oxygen saturation.

Prospects for further research.

Targeted laboratory diagnosis of metabolic-associated liver steatosis with elastography.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-45-51

УДК 616.36-003.826-06-008.9:616.98:578.834.1

Комарица О. Й., Радченко О. М., Пулипов Л. І.

COVID-19 ТА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНИЙ З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

dr_pylypivlesja@ukr.net

Поєднання метаболічно-асоційованої хвороби печінки, що починається з стадії стеатозу печінки (МАСП) та коронавірусної хвороби (COVID-19) у клініці досліджено недостатньо. Нами проведено огляд літератури щодо поєднання COVID-19 з стеатозом печінки у базі Pubmed, а також оцінено частоту його проявів у пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією III клінічної групи шляхом обстеження 22 стаціонарних пацієнтів віком 54,7±2,1 рр. Виявлено, що стеатоз печінки може бути або фоном перебігу або виникає внаслідок COVID-19 через пошкодження гепатоцитів вірусом, надмірну активацію системної запальної відповіді, гіпоксію, коагулопатію, ендотеліит, серцеву правошлуночкову недостатність, медикаментозно-індуковане ураження печінки. Описана несприятлива дія на гепатоцити високих доз глюкокортикостероїдів, азитроміцину і низки протівірусних препаратів, яка може посилитись у разі прийому разом із нестероїдними протизапальними препаратами. Мають значення і фонові хвороби печінки, оскільки описано, що COVID-19 призводить до активації персистенції вірусів гепатиту В та С, а лікування COVID-19 масивними дозами кортикостероїдів може впливати на реплікацію вірусу.

За власними спостереженнями, у 68% стаціонарних пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією III клінічної групи зрілого віку було виявлено МАСП, який проявлявся неоднорідною структурою

з підвищеною ехогенністю (100%) з чіткими рівними контурами печінки та нерозширеними жовчаними протоками і нормальним холедохом; помірним збільшенням розмірів печінки (92%), втратою судинного малюнку печінки (23%). При цьому спостерігались нормальні показники печінкових проб та ліпідного метаболізму, відмічалась помірна гіперглікемія та більш виражений синдром запалення, хоча перебіг пневмонії у них був важчим з нижчою сатурацією кисню.

Ключові слова: печінка, COVID-19, стеатоз печінки, COVID-19-асоційована негоспітальна пневмонія, ковідне ураження печінки.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки», державний реєстраційний номер 0122U000165.

Вступ.

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, раніше відома як неалкогольна жирова хвороба печінки, є провідною причиною уражень печінки у світі [1]. Вона починається з стадії стеатозу печінки (МАСП) і може прогресувати через стадію стеатогепатиту до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [2]. Стеатотична хвороба печінки реєструється у четвертині населення, тому часто виступає фоном перебігу інших гострих та хронічних процесів. Стан печінки набув особливої уваги під час пандемії коронавірусу 2019-2022 рр., оскільки вже першими повідомленнями про наслідки коронавірусної хвороби (COVID-19) було відмічено збільшення трансаміназ [3]. За сучасними уявленнями, пандемії коронавірусної хвороби та жирової хвороби печінки перетинаються [4, 5], що викликає неабиякий інтерес [6], однак у клініці така коморбідність досліджена недостатньо, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження.

Провести огляд літератури про поєднання COVID-19 з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки та оцінити поширеність уражень печінки у пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією.

Об'єкт і методи дослідження.

Огляд літератури бібліосемантичним методом здійснено у базі Pubmed, де на ключові слова «covid/coronavirus+liver steatosis/fatty liver» знайдено біля 340 джерел, з яких обрано ті, що відповідали меті. Ретроспективне дослідження включало аналіз обстежень 22 стаціонарних пацієнтів терапевтичного стаціонару (2021) віком 39-72 рр. (середній вік 54,7±2,1 рр., 11 чол., 11 жін., індекс маси тіла 26,2±2,5 кг/м², тривалість стаціонарного лікування 16,6±1,1 днів). Критерії включення: діагноз COVID-19-асоційованої негоспітальної пневмонії III клінічної групи, підтверджений ПЛР-реакцією та рентгенологічно; відсутність скарг з боку травної системи та ознак ураження печінки; відсутність критеріїв виключення (злоякісні пухлини, активний туберкульоз легень, діагностовані ураження печінки (гепатит, цироз), потреба у штучній вентиляції легень, вагітність). Обстеження та лікування пацієнтів проводились відповідно нормативним документам та Гельсінській декларації прав людини без розширення обсягу досліджень. Стан печінки оцінено за сонографічним обстеженням та стандартними печінковими маркерами з врахуванням показників метаболізму; критеріями МАСП були

помірне підвищення ехогенності та розмірів печінки, нормальні розміри порталної вени та холедоха. Супутні хвороби: артеріальна гіпертензія контрольована (34%), хронічна ішемічна хвороба серця (17%), цукровий діабет (ЦД) 2 типу субкомпенсований (15%). Відмінність в істотності визначено методом альтернативної мінливості, за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Основна частина.

За даними літератури, у 76-97% випадків COVID-19 зміни печінки проявлялися підвищенням трансаміназ та їх відношення (індексу де Рітіса) [3, 7]. Мета-аналіз 24 досліджень за участю 12882 пацієнтів показав, що підвищення аспартат-амінотрансферази (АСТ) спостерігалось у 41%, аланін-амінотрансферази (АЛТ) – у 29% осіб, а збільшення трансаміназ істотно асоціювалось з несприятливими наслідками перенесеного COVID-19 [8]. Подібні результати описані у мета-аналізі 31 дослідження з 4862 пацієнтами з акцентом на АЛТ [9] та у бельгійському мета-аналізі 11 досліджень з 793 учасниками, в якому крім підвищення трансаміназ відмічали збільшення вмісту білірубину (5,5%), зміну вмісту альбуміну сироватки (78,9%) та зростання рівня тромбоцитів (20,0%) [10]. Однак дотепер не встановлено, чи є ураження печінки наслідком безпосереднього вірусного ураження печінки (COVID-19-асоційований гепатит), результатом застосування гепатотоксичних медикаментів чи наслідком системної гіпоксії, індукованої респіраторним дистрес-синдромом [6, 11]. Описано, що за умов попередньо існуючого МАСП інфекція COVID-19 перебігала важче, а сам МАСП може бути наслідком COVID-19 [12, 13].

На сьогодні запропоновано багато патогенетичних механізмів уражень печінки за умов COVID-19: безпосередня цитотоксичність від реплікації вірусу SARS-CoV-2 у гепатоцитах, імунно-опосередковане ураження тканини печінки зумовлене надмірною активацією синдрому системної запальної відповіді (CC3B; SIRS – systemic inflammatory response syndrome) внаслідок індукованої дихальною недостатністю гіпоксії, коагулопатичних судинних змін, ендотеліїту чи серцевої правошлуночкової недостатності; медикаментозно-індуковане ураження печінки та загострення чи погіршення попередньої хвороби печінки [7, 14, 15]. Описані двофазові зміни печінкових ферментів, коли після першого піку зростання трансаміназ пізніше збільшувались ферменти холестази. Вважається, що переважно ураження печінки при COVID-19 має легкий перебіг [7]. Однак у світлі того, що саме печінка продукує альбумін, маркери системного запалення та коагуляції, зрозуміло, що саме функція печінки зумовлює такі ускладнення, як респіраторний дистрес-синдром, коагулопатія, запальний цитокіновий шторм та викликана ним поліорганна недостатність [7, 16].

Отже, пусковим патогенетичним механізмом ураження печінки за умов COVID-19 стає безпосереднє

пошкодження гепатоцитів вірусом SARS-CoV-2, який, проте, не відноситься до гепатотропних [16]. Однак описаний тропізм коронавірусу до тканини печінки [17], а вірусна РНК була безпосередньо знайдена у цитоплазмі гепатоцитів, але у значно більшій кількості – у просвіті та в ендотелії системи портальної вени [18, 19].

Проникнення до клітини вірусу SARS-CoV-2 здійснюється через ACE2-вхідні рецептори, медіатором цього виступає S-протеїн вірусу, який взаємодіє з ACE2 – та TMPRSS2-рецепторами клітин господаря [13]. Найвищим вміст цих рецепторів виявився на клітинах жовчного міхура (59,7%) та кишок, тоді як на гепатоцитах ці рецептори були знайдені у незначній кількості (2,6%). Пізніше було показано, що вірус все ж проникає до тканини печінки через рецептори внутрішньопечінкових венозних систем, а звідти у гепатоцити [7, 16]. Проникнення вірусу до тканини печінки зростає за певних умов – за умов фіброзу чи цирозу печінки або вираженої гіпоксії експресія ACE2-рецепторів на гепатоцитах значно зростає, що зумовлює проникнення вірусу до клітини [20].

Дія коронавірусу в гепатоцитах спрямована передусім на мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум. Мітохондріальні білки гепатоцитів можуть безпосередньо взаємодіяти з коронавірусом, що пояснює переважно АСТ-домінантне пошкодження печінки [16, 21]. Описано аномалії мітохондріальних крист у біоптатах печінки пацієнтів з COVID-19 [19]. Внаслідок прямої дії вірусу у гепатоцитах виникає ендоплазматичний ретикулярний стрес [22], зумовлений вірусними білками GRP78, GRP94 та S-протеїном, що може або ініціювати, або посилювати стеатоз печінки [1]. Тобто, SARS-CoV-2-інфекція може призводити до гіперактивації печінкового сигнального шляху – регулятора автофагії mTOR (mammalian target of rapamycin) через пряме пошкодження гепатоцитів чи опосередковане внаслідок цитокинового шторму (передусім, інтерлейкіном (ІЛ)-6), що може запускати стеатоз печінки. Оскільки глюкоза та інсулін позитивно регулюють активність mTOR у печінці, то в осіб з ЦД та ожирінням виникає метаболічно зумовлена гіперактивація mTOR, що може пояснювати вищий ризик несприятливого перебігу інфекції COVID-19 у таких пацієнтів [5, 7, 16].

Другим провідним механізмом стає медикаментозно-індуковане ураження печінки. Описана несприятлива дія на гепатоцити високих доз кортикостероїдів, антибіотиків (азитроміцин) та протівірусних препаратів (інгібітори протеаз, моноклональні антагоністи рецепторів ІЛ-6 тощо), які викликають мікроезикалярний стеатоз [16]. Застосування ремдесвіру – нуклеозидного аналогу-інгібітору полімерази вірусної РНК, схваленого американською асоціацією US Food and Drug Administration (FDA), супроводжувалось змінами біохімічних показників у 23% пацієнтів. Численні комбінації препаратів з ацетамінофеном, нестероїдними протизапальними препаратами та деякими китайськими трав'яними ліками значно збільшують гепатотоксичність [16]. Третім механізмом пошкодження печінки стає надмірна активація системного запалення – SIRS, або цитокиновий шторм. Високі рівні ІЛ-1, ІЛ-6, тумор-некротичного фактору активують Т-клітини і викликають мікроезикалярний стеатоз, пошкоджують гепато-

цити, які продукують ще більшу кількість біологічно активних прозапальних речовин та ініціюють поліорганну недостатність [16]. Не менш важливими механізмами є гіпоксично-ішемічне пошкодження печінки – ішемічний АСТ-домінантний гепатит, який часто співіснує із застійною гепатопатією та холангіопатією по типу склерозивного холангіту [16].

Цілком зрозуміло, що активація цих патогенетичних механізмів на фоні інтактної печінки та на фоні печінки, раніше зміненої внаслідок патологічних процесів, буде мати різну вираженість [8, 12, 13]. Описано, що COVID-19 призводить до активації персистенції вірусів гепатиту В та С, а лікування COVID-19 масивними дозами кортикостероїдів прискорювало реплікацію вірусу гепатиту В. Нещодавні дані щодо фонових уражень печінки у пацієнтів з COVID-19 (два національних реєстри SECURE-Cirrhosis and COVID-Ner за участю 1102 пацієнтів, 2020) показали, що у 29% пацієнтів реєструвався алкогольний цироз печінки, у 20% неалкогольний стеатогепатит, у 11% вірусний гепатит С, у 7% вірусний гепатит В, у 7% автоімунний гепатит та у 5% комбіноване ураження печінки [23]. У той же час, науковці мають і контрверсійні думки з приводу фонових уражень печінки [8, 24].

За власними даними, тільки у 32±10% (7/22) обстежених пацієнтів не було виявлено сонографічних ознак МАСП, тоді як у 2 рази частіше (68±10% (13/22), $p<0,05$) вони виявлялись, що перевищує частоту виявлення патології у популяції [1, 25]. МАСП проявлявся неоднорідною структурою з підвищеною ехогенністю (100%) з чіткими рівними контурами печінки та нерозширеними жовчними протоками і нормальним холедохом; помірним збільшенням розмірів печінки (92%), втратою судинного малюнку печінки (23%). В одного пацієнта виявились сонографічні ознаки гепатиту з переходом у цироз та усіма характерними для цього змінами, включно з вільною рідиною у черевній порожнині, що не було діагностовано раніше, виявлено, що він приховав зловживання алкоголем в анамнезі; пацієнт виключений з подальшого обстеження. Основні біохімічні показники функції печінки були в межах норми: загальний білірубін 11,5±1,4 мкмоль/л; АСТ 0,28±0,08 мкмоль/л (норма до 0,55 мкмоль/л); АЛТ 0,22±0,06 мкмоль/л (норма до 0,68 мкмоль/л); загальний білок 72,0±1,5 г/л; загальний холестерол 4,7±0,37 ммоль/л. Глюкоза крові натще становила 6,28±0,28 ммоль/л, помірна гіперглікемія до 8,0 спостерігалась у 69%, хоча ЦД в анамнезі був лише у 15%; в одного пацієнта без ЦД в анамнезі виявлена гіпоглікемія 3,0 ммоль/л. Слід думати, що саме у цих пацієнтів з порушеннями вуглеводного метаболізму патогенетичним провідним механізмом виступає гіперактивація mTOR, що може зумовлювати несприятливий перебіг COVID-19 [5, 7, 16]. Вміст С-реактивного протеїну у пацієнтів з МАСП був вищим, хоч розбіжність не досягла рівня істотності (71,28±37,20 проти 31,90±15,50 мг/л; $p>0,05$). Ймовірно, пацієнти з супутнім МАСП є у групі ризику розвитку цитокинового шторму [16]. Отже, біохімічний профіль обстежених пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією та супутнім МАСП характеризувався нормальним спектром печінкових проб та ліпідного метаболізму з помірною гіперглікемією та більш вираженим синдромом запалення, що підтверджує дані літератури [7, 16].

Важливо, що стан печінки впливав на перебіг коронавірусної хвороби. Так, пацієнти з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією на фоні інтактної печінки мали легший перебіг пневмонії у вигляді менш вираженої задишки у скаргах, вищого значення сатурації кисню (SpO_2 $90,3 \pm 3,4\%$) та частішого перебігу інфекції середнього ступеня важкості, ніж важкого (71% та 29%). Натомість серед пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією та сонографічно підтвердженим МАСП середня важкість перебігу COVID-19 діагностована менш часто, ніж важкий перебіг (47% проти 53%), причому SpO_2 у $18 \pm 8\%$ пацієнтів не досягала 90%, коливаючись в межах 77-84%, що вимагало інтенсивної терапії.

Висновки.

За даними літератури, стеатоз печінки може бути або фоном перебігу або виникає внаслідок COVID-19

через пошкодження гепатоцитів вірусом, надмірну активацію системної запальної відповіді, гіпоксію, коагулопатію, ендотеліїт, серцеву правошлуночкову недостатність, медикаментозно-індуковане ураження печінки. За власними спостереженнями, у 68% стаціонарних пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією III клінічної групи зрілого віку було виявлено МАСП з нормальним спектром печінкових проб та ліпідного метаболізму, помірною гіперглікемією та більш вираженим синдромом запалення; перебіг пневмонії у них був важчим з нижчою сатурацією кисню.

Перспективи подальших досліджень.

Прицільна лабораторна діагностика метаболічно-асоційованого стеатозу печінки з еластографією.

References / Література

- Vos DY, van de Sluis B. Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Mol Metab*. 2021;50:101146. DOI: [10.1016/j.molmet.2020.101146](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101146).
- Fougerat A, Montagner A, Loiseau N, Guillou H, Wahli W. Peroxisome Proliferator Activated Receptors and Their Novel Ligands as Candidates for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2020;9(7):1638. DOI: [10.3390/cells90716](https://doi.org/10.3390/cells90716).
- Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Murua-Beltrán GS, Prieto-Nava JD, Juarez-Hernandez E, Uribe M, et al. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Annals of Hepatology*. 2021;20:100271.
- Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur. J Clin. Invest*. 2020;50(10):e13338. DOI: [10.1111/eci.13338](https://doi.org/10.1111/eci.13338).
- Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):786-798. DOI: [10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8).
- Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver - Lessons learned. *Liver Int*. 2021;41(1):1-8. DOI: [10.1111/liv.14854](https://doi.org/10.1111/liv.14854).
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20-32. DOI: [10.1111/liv.14730](https://doi.org/10.1111/liv.14730).
- Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, Saravanan L, Murtaza Z, Zergham A, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2021;21:100273. DOI: [10.1016/j.aohp.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.10.001).
- Dong Z-Y, Xiang B-J, Jiang M, Sun M-J, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021;55(1):67-76.
- Merola E, Pravadeelli C, de Pretis G. Prevalence of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2020;83(3):454-460.
- Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(3):309-311. DOI: [10.1097/MEG.0000000000001808](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001808).
- Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451-453. DOI: [10.1016/j.jhep.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044).
- Lei HY, Ding YH, Nie K, Dong YM, Xu JH, Yang ML, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver *Biomed Pharmacother*. 2021;133:111064. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.111064](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064).
- Taylor-Robinson SD, Morgan MY. COVID-19 and the Liver: A Complex and Evolving Picture. *Hepat Med*. 2023;15:209-220. DOI: [10.2147/HMER.S384172](https://doi.org/10.2147/HMER.S384172).
- Martinez MA, Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression. *Hepatol Commun*. 2021;5(7):1138-1150. DOI: [10.1002/hep4.1745](https://doi.org/10.1002/hep4.1745).
- Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, a Year Later. *J. Viral Hepat*. 2022;29(1):4-20. DOI: [10.1111/jvh.13590](https://doi.org/10.1111/jvh.13590).
- Russo FP, Burra P, Zanetto A. COVID-19 and liver disease: where are we now? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(5):277-278. DOI: [10.1038/s41575-022-00607-9](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00607-9).
- Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*. 2020;40(9):2110-2116. DOI: [10.1111/liv.14601](https://doi.org/10.1111/liv.14601).
- 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):807-816. DOI: [10.1016/j.jhep.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002).
- Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005;54(12):1790-6. DOI: [10.1136/gut.2004.062398](https://doi.org/10.1136/gut.2004.062398).
- Miller B, Silverstein A, Flores M, Xiang W, Cao K, Kumagai H, et al. SARS-CoV-2 induces a unique mitochondrial transcriptome signature. *Research Square*. 2020. DOI: [10.21203/RS.3.RS-36568/V1](https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-36568/V1).
- Rutkowski DT, Wu J, Back SH, Callaghan MU, Ferris SP, Iqbal J, et al. UPR pathways combine to prevent hepatic steatosis caused by ER stress-mediated suppression of transcriptional master regulators. *Dev Cell*. 2008;15(6):829-40. DOI: [10.1016/j.devcel.2008.10.015](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.10.015).
- Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J. Gastroenterol*. 2020;26(32):4753-4762. DOI: [10.3748/wjg.v26.i32.4753](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i32.4753).
- Li J, Tian A, Zhu H, Chen L, Wen J, Liu W, et al. Mendelian Randomization Analysis Reveals No Causal Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7):1553-1560.e78. DOI: [10.1016/j.cgh.2022.01.045](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.045).
- Lin HXJ, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? *Singapore Medical J*. 2022;63(9):542-544.

COVID-19 ТА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНИЙ З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Комариця О. Й., Радченко О. М., Пилипів Л. І.

Резюме. Метаболічно-асоційована хвороба печінки, що починається з стадії стеатозу печінки (МАСП) та коронавірусна хвороба (COVID-19) вважаються пандеміями, що перетинаються, однак у клініці ця коморбідність досліджена недостатньо. З метою провести огляд літератури щодо поєднання COVID-19 з стеатозом печінки, оцінити частоту його проявів у пацієнтів проведений огляд літератури у базі Pubmed та обстежено 22

стаціонарних пацієнти (2021 р.; середній вік 54,7±2,1 pp.) з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією III клінічної групи.

За даними літератури, метаболічно-асоційований стеатоз печінки може бути або фоном перебігу або виникає внаслідок COVID-19. Найбільш вагомими патогенетичними механізмами ураження печінки за умов COVID-19 є безпосереднє пошкодження гепатоцитів вірусом, надмірна активація системної запальної відповіді (SIRS, «цитокіновий шторм»), гіпоксія, коагулопатія, ендотеліїт, серцева правошлуночкова недостатність, медикаментозно-індуковане ураження печінки, холангіопатія. За власними результатами, у 68% стаціонарних пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією зрілого віку (54,7±2,1 pp.) сонографічно виявлено стеатоз печінки з нормальними значеннями печінкових проб, але перебіг COVID-19-асоційованої пневмонії загалом у них був важчим.

За даними літератури, стеатоз печінки може бути або фоном перебігу або виникає внаслідок COVID-19 через пошкодження гепатоцитів вірусом, надмірну активацію системної запальної відповіді, гіпоксію, коагулопатію, ендотеліїт, серцеву правошлуночкову недостатність, медикаментозно-індуковане ураження печінки. За власними спостереженнями, у 68% стаціонарних пацієнтів з COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією III клінічної групи зрілого віку було виявлено МАСП з нормальним спектром печінкових проб та ліпідного метаболізму, помірною гіперглікемією та більш вираженим синдромом запалення; перебіг пневмонії у них був важчим з нижчою сатурацією кисню.

Ключові слова: метаболічно-асоційований стеатоз печінки, COVID-19-асоційована негоспітальна пневмонія, механізми COVID-19-асоційованого ураження печінки.

COVID-19 AND ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION HEPATOSTEATOSIS: LITERATURE REVIEW

Komarytsia O. Y., Radchenko O. M., Pylypiv L. I.

Abstract. Metabolic-associated liver disease, that starts from the stage of liver steatosis (MALS) and coronavirus disease 2019 (COVID-19) are considered to be two interfered pandemics during last years, but these overlaps have not been examined enough. In aim to do a review of the literature about the combination of COVID-19 infection with liver steatosis and assess the frequency of its manifestations in patients, a literature review was performed in the Pubmed data base. Totally 22 patients were examined that were treated in the general medicine department in 2021 (average age 54,7±2,1 years) with COVID-19-associated community-acquired pneumonia III clinical group.

According to the literature review, metabolically associated liver steatosis can be either the background of the course or arise as a result of COVID-19 itself. The most important pathogenetic mechanisms of liver injury under the conditions of COVID-19 are direct damage of hepatocytes by the virus, excessive activation of the systemic inflammatory response (SIRS, "cytokine storm"), hypoxia, coagulopathy, endotheliitis, right ventricular heart failure, drug-induced liver damage, cholangiopathy. According to our own results, 68% of hospitalized patients with COVID-19-associated pneumonia of mature age (54,7±2,1 years old) sonographically was detected with liver steatosis and normal values of liver functional tests, but the course of COVID-19-associated pneumonia was generally more severe in them according blood oxygenation and more often severe pneumonia course.

According literature data, MALS can be as background or appeared due to COVID-19 because of hepatocyte impairment, systemic inflammation overexpression, hypoxia, coagulopathy, endotheliitis, right ventricular heart failure, drug-induced liver disease. According own observation, MALS was revealed in 68% in-treated patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia III clinical group with normal range of liver functional tests and lipid metabolism, mild hyperglycemia and more active inflammation; pneumonia course was more severe with less oxygen saturation.

Key words: metabolically associated liver steatosis, COVID-19-associated community-acquired pneumonia, mechanisms of COVID-19-associated liver damage.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Komarytsia O. Y.: <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>^{BCD}

Radchenko O. M.: <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>^{AF}

Pylypiv L. I.: <https://orcid.org/0000-0003-1143-1626>^E

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Pylypiv Lesia Ihorivna / Пилипів Леся Ігорівна

Danylo Halytsky Lviv National Medical University / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ukraine, 79010, Lviv, 1 Uzhhorodska str. / Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Ужгородська 1

Tel.: 0964877704 / Тел.: 0964877704

E-mail: dr_pylypivlesja@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 16.12.2023 / Стаття надійшла 16.12.2023 року

Accepted 24.04.2024 / Стаття прийнята до друку 24.04.2024 року