

## БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ В ЗА УМОВИ КОІНФЕКЦІЇ SARS-CoV-2

*Пандемія COVID-19, що розпочалася наприкінці 2019 року в Китаї, за кілька місяців поширилася на всі континенти, триває донині та становить вагомую загрозу для системи охорони здоров'я в усьому світі, адже необхідно надавати інтенсивну допомогу раніше немислимій кількості пацієнтів. Хоча SARS-CoV-2 передусім викликає ураження органів дихальної системи, проте дослідження показують, що COVID-19 – прихований ворог для нашого організму, унаслідок чого страждають інші органи також, зокрема печінка. У літературі за невеликий період пандемії накопичилось чимало наукової інформації щодо змін біохімічних параметрів печінки за розвитку COVID-19. Наше дослідження було зосереджено на клінічній діагностиці пацієнтів, що хворіють на гепатит В та були інфіковані SARS-CoV-2. Додатково досліджено осіб, що хворіють на COVID-19, і пацієнтів із розвитком гепатиту В(НВV). Здійснено порівняння досліджуваних груп для виявлення взаємозв'язку між інфікуванням SARS-CoV-2 та прогресуванням НВV. Нами встановлено, що в пацієнтів, хворих на гепатит В з коінфекцією SARS-CoV-2, спостерігаються значні відхилення від фізіологічної норми таких параметрів функціонування печінки, як АЛТ, АСТ, загальний і прямий білірубін, однак у граничних значеннях норми перебувають такі показники, як ГГТ та лужна фосфатаза. Пропоноване дослідження може бути корисним для діагностики потенціальних ускладнень із боку печінки в пацієнтів, уражених SARS-CoV-2, і свідчить про необхідність ретельного контролю за пацієнтами, що хворіють на гепатит В з коінфекцією SARS-CoV-2. Також рекомендовано здійснити додаткову клінічну діагностику таких груп хворих для виявлення інших параметрів розвитку патологічних станів і поліпшення підходів діагностики/лікування у групах високого ризику пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2.*

**Ключові слова:** гепатит В, SARS-CoV-2, печінкові проби.

**Вступ.** У грудні 2019 року виникнув спалах невідомого раніше гострого респіраторного синдрому, викликаний SARS-CoV-2, у місті Ухань, провінція Хубей, Китай. Інфекційне захворювання почало стрімко поширюватися країнами всіх континентів, а з 11 березня 2020 року ВООЗ визнала COVID-19 глобальною пандемією. На момент написання цієї статті інфіковано вже 219 млн людей, з них 4,54 млн летальних випадків [1, 2]. Перш за все SARS-CoV-2 викликає важке респіраторне захворювання дихальних шляхів, однак у міру клінічних та наукових досліджень з'являється все більше інформації щодо впливу цього нового захворювання на інші органи, у тому числі й на печінку.

На сьогодні порушення функціонування печінки спостерігається у 14–53 % пацієнтів із COVID-19, особливо при тяжкому перебігу хвороби. Загалом виявлено випадки зростання вмісту таких біохімічних маркерів печінки у госпіталізованих пацієнтів, як АЛТ та АСТ, злегка підвищена концентрація білірубіну. Збільшення вмісту АСТ – найбільш поширене відхилення від норми у пацієнтів із COVID-19. Зниження концентрації альбуміну пов'язане з важкою інфекцією та поганим прогнозом [3, 17]. Імовірно, існує декілька можливих причин пошкодження печінки у пацієнтів із COVID-19, включаючи механізм дії вірусу чи імунної системи на клітини печінки і токсичність препаратів, що використовують при його лікуванні.

Вчені висловили припущення, що SARS-CoV-2 може зв'язуватися із рецепторами ACE2, що експресуються більше ніж у 80 % альвеолярних клітин легенів [3]. Було виявлено, що ACE2 високо експресується у холангіоцитах – клітинах жовчних проток, а також гепатоцитах – клітинах печінки, однак експресія ACE2 у холангіоцитах набагато вища (59,7 %), ніж у гепатоцитах (2,6 %) [4,5]. Можливо, печінка – потенційна мішень під час прямого інфікування SARS-CoV-2, але поки що не було проведено достатньо досліджень для підтвердження механізму впливу COVID-19 на печінку через зв'язування із ACE2.

Порушення регуляції вродженої імунної відповіді може бути одним із аспектів пошкодження печінки при COVID-19. У пацієнтів спостерігається помітна активація маркерів запалення, таких як аномальне підви-

щення вмісту С-реактивного білка, лімфоцитів, нейтрофілів та цитокінів. Активація клітин вродженого імунітету та вивільнення цитокінів – відома причина пошкодження печінки [6]. Зокрема, клінічні дослідження показують, що лімфопенія та вміст С-реактивного білка у пацієнтів із COVID-19 незалежно пов'язані з пошкодженням печінки [7].

До того ж електронно-мікроскопічне дослідження печінки пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, показало, що прогресування хвороби викликає стрес ендоплазматичного ретикулуму та індукцію ліпогенезу. Останній також може сприяти виникненню неспецифічних запальних змін, включаючи стеатоз гепатоцитів, помірну проліферацію клітин синусу печінки та гіперплазію клітин Купфера [8]. Гістологічні дослідження печінки пацієнтів зі смертельним респіраторним COVID-19 показали низку мікроскопічних змін, таких як судинні аномалії, стеатоз та мітохондріальні аномалії [11]. Біопсія печінки у пацієнтів із SARS-CoV-2 показала значне збільшення мітотичних клітин з еозинофільними тілами та гепатоцитами балоноподібної форми. Це дозволяє припустити, що SARS-CoV-2 може викликати апоптоз клітин печінки, а отже, пошкодження органа [16].

Ще однією можливою причиною пошкодження печінки є вживання деяких лікарських засобів для лікування COVID-19. Наприклад, зареєстрована лікувальна патологія печінки (ЛПП) під час ураження SARS-CoV-2 у 2–10 % пацієнтів при використанні таких протівірусних лікарських засобів, як лопінавір/ритонавір [9]. Також використання протимікробних препаратів і антибіотиків, що нерідко призначають важко хворим пацієнтам із COVID-19, вважається частою етіологією ЛПП [10].

Дослідження показують, що люди, які мають хронічне захворювання печінки, у тому числі гепатит В, більше схильні до ураження SARS-CoV-2 та важкого перебігу інфекційного захворювання. Крім цього, потрібно встановити взаємозв'язки між двома захворюваннями, тобто з'ясувати, чи впливає COVID-19 на прогресування гепатиту В і чи призводить до активної реплікації вірусу. Клінічні спостереження пацієнтів, хворих на гепатит В та інфікованих COVID-19, неоднозначні [12].

У Шанхайському клінічному центрі було проведено дослідження 326 пацієнтів, з них 20 випадків – особи, хворі на гепатит В та інфіковані COVID-19, і 306 пацієнтів без коінфекції HBV. Не було зафіксовано відмінностей у параметрах функціонування печінки, включаючи аланінамінотрансферазу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), лужну фосфатазу,  $\gamma$ -глутамілтрансферазу (ГГТ), лактатдегідрогеназу, загальний білірубін, прямий білірубін, альбумін та глобулін [13]. Інше дослідження 347 пацієнтів було проведено у Третій народній лікарні Шеньчженя (Китай). Результати демонструють, що інфекція SARS-CoV-2 може викликати порушення вмісту АЛТ та ГГТ у пацієнтів із COVID-19, що страждають на гепатит В та без нього. Проте було зазначено, що пацієнти з COVID-19, коінфіковані хронічним HBV, можуть мати реактивацію гепатиту В [14].

З іншого боку, клінічні спостереження пацієнтів із COVID-19 у лікарні Чжунань Університету Ухань показують, що 47 % (7/15) пацієнтів, які до того ж страждали на HBV, мали важкий перебіг респіраторної хвороби. Два пацієнти з коінфекцією SARS-CoV-2 та HBV померли відразу після надходження до лікарні. Один із них помер від тяжкого захворювання печінки, інший – від кишкової кровотечі, що пов'язана з пошкодженням ШКТ [13]. Ще було зареєстровано випадок 36-річного чоловіка з реактивацією HBV, психічними розладами та гіпертрансаміназемією на тлі COVID-19. У пацієнта був аномально високий вміст АСТ (4933 Од/л), АЛТ (4758 Од/л) та загального білірубину (183,9 ммоль/л). Зазначалося, що пацієнти з порушеннями функції печінки зазвичай мають підвищений ризик інфікування SARS-CoV-2 [15].

Таким чином, ситуація щодо інфікування SARS-CoV-2 та супутнього прогресування HBV у пацієнтів неоднозначна. На сьогодні клінічних спостережень такого перебігу захворювання недостатньо, щоб зробити логічні висновки. Тому ми вирішили детально вивчити анамнез, результати біохімічних досліджень функціонування печінки у пацієнтів, що хворіють тільки COVID-19, HBV та HBV із коінфекцією COVID-19.

**Мета роботи:** з'ясувати вплив COVID-19 на біохімічні параметри печінки (активність АЛС, АСТ, лужної фосфатази, ГГТ, загальний та прямий білірубін) у пацієнтів з гепатитом В, порівняти результати лабораторних досліджень у людей, які інфіковані лише COVID-19, HBV та COVID-19 з коінфекцією HBV.

**Матеріали і методи.** У клінічному обстеженні взяли участь 74 пацієнти, серед яких 31 жінка та 43 чоловіки віком від 40 до 65 років. Для аналізу було відібрано кров пацієнтів натщесерце з вени у поліетиленову пробірку. Оскільки об'єктом дослідження була сироватка крові, то відібраний матеріал інкубували при температурі 37 °С протягом 30 хв, після чого центрифугували та відбирали надосадову рідину. Усі дослідження виконували з використанням діагностичних наборів і автоматичного біохімічного аналізатора "Selectra Pro XL" виробництва компанії "ELITechGroup".

Визначення активності лужної фосфатази здійснювали за принципом каталізу лужною фосфатазою реакції гідролізу  $p$ -нітрофенілфосфату при рН 10,4 з вивільненням  $p$ -нітрофенолу та фосфату. Вимірювання оптичної густини проб здійснювали за  $\lambda=405$  нм, після проводили перерахунок результатів досліджень.

Визначення активності АЛТ відбувалось під час каталізу реакції переамінування – перенесення аміногрупи з аланіну на  $\alpha$ -кетоглутарат. Утворений в цій реакції пірват за участю ферменту ЛДГ і коферменту НАДН перетворюється на лактат. Швидкість окиснення НАДН під час другої реакції визначається за зменшенням оптичної

щільності реакційного середовища при 340 нм і є пропорційною активності АЛТ, що міститься у зразку і вимірюється на фотометрі.

Визначення активності АСТ відбувалось під час каталізу реакції переамінування – перенесення аміногрупи з аспартату на  $\alpha$ -кетоглутарат. Утворений у цій реакції оксалоацетат за участі ферменту малатдегідрогенази (МДГ) і коферменту НАДН перетворюється на малат. Швидкість окиснення НАДН під час другої реакції визначається за зменшенням оптичної щільності реакційного середовища при 340 нм і є пропорційною активності АСТ, що міститься у зразку і вимірюється на фотометрі.

Визначення активності ГГТ відбувалось під час каталізу реакції перенесення  $\gamma$ -глутамільної групи з  $\gamma$ -глутаміл- $p$ -нітроаніліду на акцепторний гліцилгліцин. Каталітична активність ГГТ у зразку пропорційна зміні концентрації 3-карбокси-4-нітроаніліну (синонім: 2-нітро-5-амінобензойна кислота) і вимірюється на фотометрі. Вимірювання оптичної густини проб здійснювали за  $\lambda=405$  нм, після проводили перерахунок результатів досліджень.

Визначення концентрації прямого та загального білірубину здійснювали за таким принципом: сульфанілова кислота реагує з нітритом натрію, утворюючи діазотовану сульфанілову кислоту. За наявності акселератора (цетримід) прямий та непрямий білірубін реагують із діазотованою сульфаніловою кислотою, утворюючи азобілірубіновий комплекс (Білірубін Загальний 4 + 1). За відсутності акселератора реагує тільки прямий білірубін (Білірубін Прямий 4 + 1). Вимірювання оптичної густини проб здійснювали за  $\lambda=546$  нм, після проводили перерахунок результатів досліджень.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATISTICA 12. Оцінювання відмінностей між групами пацієнтів здійснювали за допомогою  $H$ -критерію Краскела – Уолліса, статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

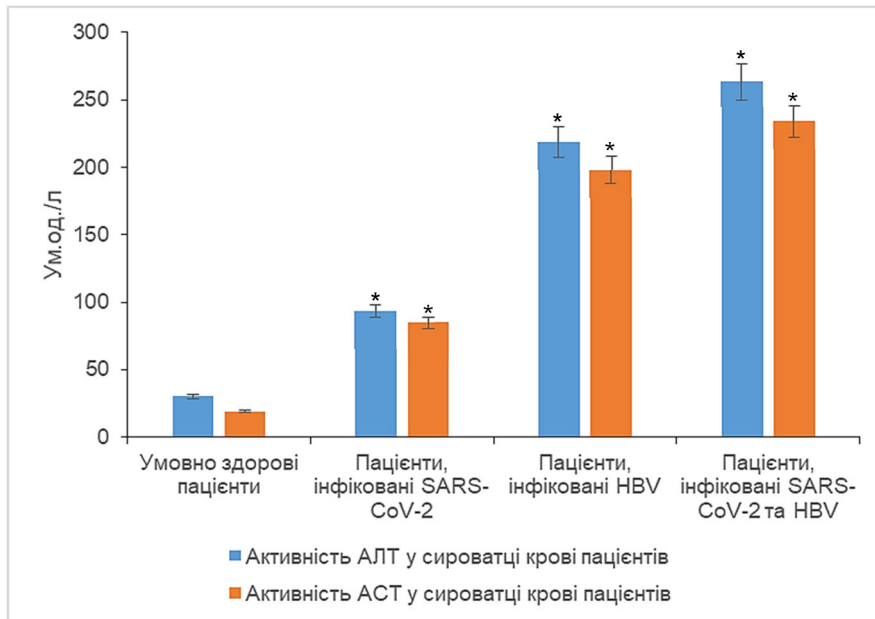
**Результати досліджень та їх обговорення.** Біохімічні параметри печінки – важливі сигнали для передбачення розвитку патологічних станів організму. Вище ми зазначали, що достовірного погляду щодо взаємодії SARS-CoV-2 та HBV немає, тому наше дослідження спрямоване на вивчення біохімічних змін у печінці при розвитку SARS-CoV-2, HBV, SARS-CoV-2 та HBV порівняно з умовно здоровими пацієнтами.

Проаналізувавши зміни активності АЛТ у сироватці крові 74 пацієнтів, ми з'ясували, що в осіб, інфікованих SARS-CoV-2, активність АЛТ зростає у 3,12 раза, інфікованих HBV – у 7,29 раза, інфікованих SARS-CoV-2 та HBV – у 8,77 раза порівняно з умовно здоровими пацієнтами. При цьому активність АЛТ у пацієнтів, що хворіють на гепатит В та зазнали ураження SARS-CoV-2, у 2,8 раза вища порівняно з пацієнтами, інфікованими лише SARS-CoV-2 (рис. 1). Причиною цього може бути сумісне ураження гепатоцитів як прямою гепатотропною дією вірусного гепатиту, так і системними змінами у функціонуванні організму при коронавірусній хворобі. Зокрема, потрібно враховувати те, що пацієнти, хворі на SARS-CoV-2, приймали антибіотики, які можуть впливати на функціональний стан печінки.

Нами було встановлено, що активність АСТ у пацієнтів, що хворіють на COVID-19, у 4,5 раза вища, у пацієнтів, хворих на гепатит В, – у 10,42 раза, в осіб, які страждають від SARS-CoV-2 та HBV – у 12,33 раза порівняно з умовно здоровими пацієнтами. Варто зауважити, що в осіб, інфікованих SARS-CoV-2 та HBV, активність АСТ більше у 2,76 раза порівняно із хворими тільки на COVID-19,

а також активність АСТ більше у 1,18 раза, ніж у пацієнтів із гепатитом В (рис. 1). Зважаючи на те, що АСТ – це фермент не тільки печінки, він міститься у серці, скелетних м'язах, нирках, мозку, ми припускаємо, що частково

зростання його активності у сироватці крові може бути зумовлене ініційованими гіпоксичними умовами та тромбоемболічними порушеннями функцій клітин серцевого м'язу, нирок тощо.

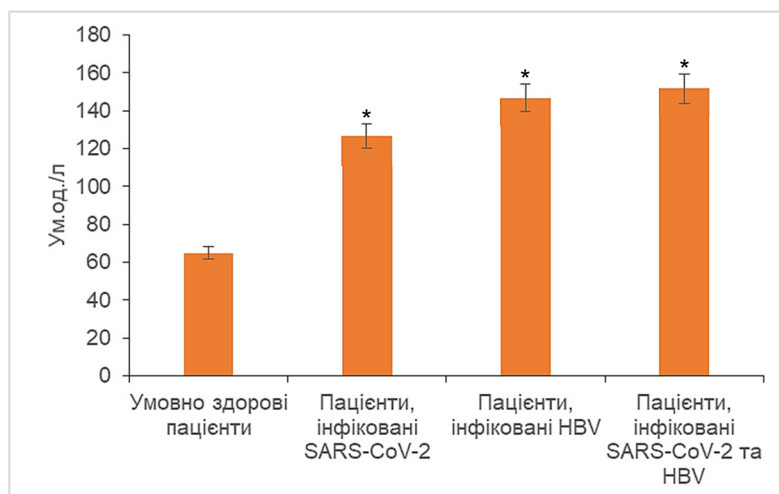


**Рис. 1. Активність АЛТ та АСТ у сироватці крові пацієнтів**

*Примітка:* \* –  $p < 0,05$  відносно умовно здорової групи пацієнтів.

Вагому клінічну цінність має коефіцієнт де Рітиса (співвідношення АСТ до АЛТ), зокрема цей параметр корисний у медичній діагностиці для диференціювання причин пошкодження печінки або гепатотоксичності. Отримані результати досліджень указують на те, що значення цього показника дуже підвищується при розвитку патологічних станів, таких як інфікування SARS-CoV-2 та HBV, порівняно із групою умовно здорових пацієнтів. Хоча значення коефіцієнта де Рітиса перебуває на доволі високому рівні, але в межах фізіологічної норми в усіх досліджуваних групах.

Ми встановили, що активність лужної фосфатази у пацієнтів, хворих на COVID-19, перевищена у 1,95 раза, інфікованих HBV – у 2,26 раза, уражених SARS-CoV-2 та HBV – у 2,34 раза порівняно з умовно здоровою групою осіб (рис. 2). Хоча активність лужної фосфатази значно вища у хворих пацієнтів, ніж в умовно здорових, її значення не виходять за межі фізіологічної норми. Тому аналізувати активність лужної фосфатази за зазначених патологічних станів недоцільно.



**Рис. 2. Активність лужної фосфатази у сироватці крові пацієнтів**

*Примітка:* \* –  $p < 0,05$  відносно умовно здорової групи пацієнтів.

Клінічні дослідження активності ГГТ показали, що у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, цей параметр перевищений у 2,8 раза, хворих на гепатит В – у 4,88 раза, а в тих, що страждають від COVID-19 та HBV, – у 5 разів

порівняно з умовно здоровою групою осіб (рис. 3). При цьому активність ГГТ між групами хворих пацієнтів достовірно не відрізняється, хоча й виходить за межі фізіологічних норм.

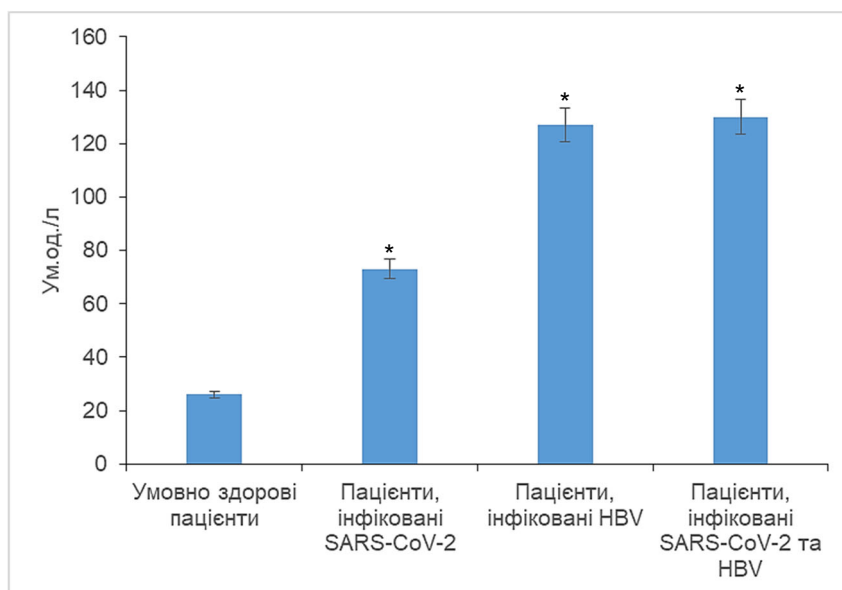


Рис. 3. Активність ГТТ у сироватці крові пацієнтів

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно умовно здорової групи пацієнтів.

Нами було проаналізовано концентрацію загального та прямого білірубину (рис. 4) у всіх групах пацієнтів. Передусім треба зазначити, що у пацієнтів, які хворіють на COVID-19, концентрація загального білірубину незначно перевищує норму – 28,6 мкмоль/л за фізіологічного значення  $< 20$  мкмоль/л. Проте вміст загального білірубину в пацієнтів із гепатитом В у 13,54 раза, а в пацієнтів із SARS-CoV-2 та HBV – у 22,89 раза більший порівняно з контрольною групою. Значної різниці між вмістом загального білірубину в пацієнтів, інфікованих HBV, та хворих на гепатит В з коінфекцією COVID-19 не виявлено, проте в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 та HBV, концентрація загального білірубину у 15,3 раза вища, ніж у осіб, які хворіють тільки на COVID-19. Це може вказувати на зна-

чне зниження здатності печінки поглинати білірубін із сироватки крові. Також не слід виключати вплив медикаментозної терапії на обмін жовчних пігментів.

Щодо концентрації прямого білірубину в сироватці крові пацієнтів виявлено, що у хворих на COVID-19 вміст прямого білірубину більший у 2,74 раза, в інфікованих гепатитом В – у 26,53 раза, в уражених і SARS-CoV-2, і HBV – у 48,4 раза порівняно з умовно здоровою групою пацієнтів. При цьому вміст прямого білірубину у хворих на гепатит В та пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 з коінфекцією HBV, значно відрізняється: на 83 % більше концентрація прямого білірубину у хворих на COVID-19 та гепатит В. Такі результати свідчать про ушкодження жовчосекреторної функції печінки у хворих із вірусним гепатитом В, що особливо виражено при коінфікуванні SARS-CoV-2.

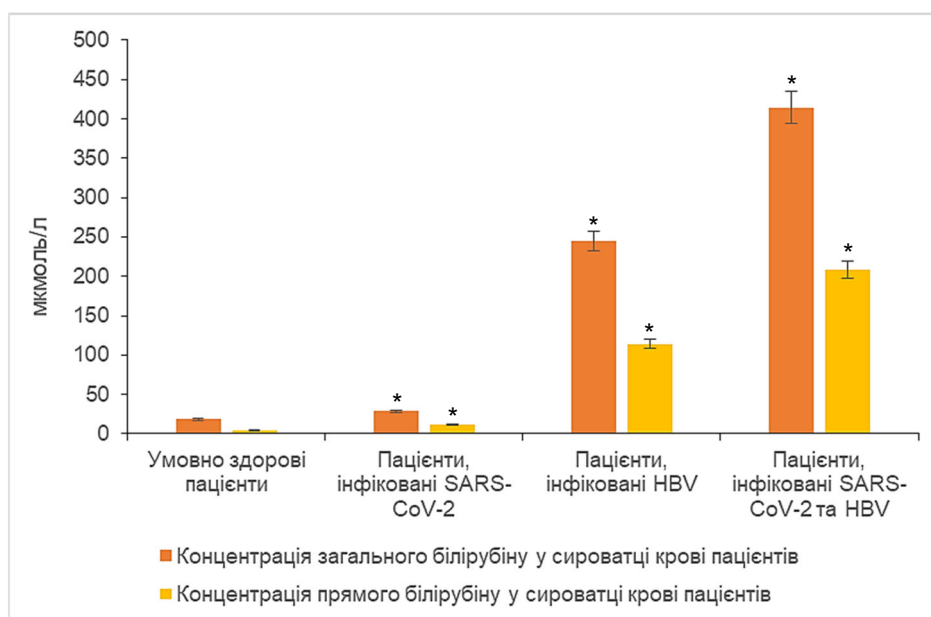


Рис. 4. Концентрація загального та прямого білірубину у сироватці крові пацієнтів

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно умовно здорової групи пацієнтів.

Результати дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки показують, що у хворих на гепатит В з коінфекцією SARS-CoV-2 активність таких ферментів, як АЛТ та АСТ, значно відрізняється, однак коефіцієнт де Рітиса лежить у граничних значеннях фізіологічної норми. Змін активності лужної фосфатази та ГГТ не зафіксовано. Спостерігаються зміни концентрацій прямого та загального білірубину у хворих на гепатит В з коінфекцією SARS-CoV-2, що може свідчити про порушення жовчосекреторної функції печінки.

**Висновки.** У ході дослідження біохімічних параметрів печінки здорових та хворих пацієнтів було встановлено вагомі зміни активності АЛТ, концентрації прямого та загального білірубину у пацієнтів, інфікованих HBV з коінфекцією SARS-CoV-2. Наведені результати діагностики підтверджують, що COVID-19 викликає порушення функціонального стану печінки, до того ж стимулює розвиток патологічних станів у пацієнтів із гепатитом В. Це свідчить про потребу ретельного клінічного обстеження та нагляду за хворими на HBV з коінфекцією SARS-CoV-2 для запобігання критичним станам. Подальші дослідження впливу SARS-CoV-2 на печінку забезпечать формування розуміння механізмів негативної дії вірусу на орган, стимулювання розвитку патологій та розробку нових методів лікування цієї хвороби.

#### Список використаних джерел

1. An overview of COVID-19 / Y. Shi, G. Wang, X. P. Cai et al. // *Journal of Zhejiang University Science*. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 343-360. – doi: 10.1631/jzus.B2000083.
2. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang et al. // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
3. COVID-19 and the liver / D. Jothimani, R. Venugopal, M. F. Abedin et al. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1231-1240. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
4. Chai X. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang // *BioRxiv*. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 1-15. – doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
5. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu, J. Liu, M. Lu et al. // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 998-1004. – doi: 10.1111/liv.14435.
6. Alqahtani S. A. Liver injury in COVID-19: The current evidence / S. A. Alqahtani, J. M. Schattenberg // *United European Gastroenterol Journal*. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 509-519. – doi: 10.1177/2050640620924157.
7. COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel / C. Napodano, K. Pocino, A. Stefanile et al. // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 23-37. – doi: 10.1111/sji.12977.
8. Tian D. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment / D. Tian, Q. Ye // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – P. 1818-1824.
9. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, J. B. Cutrell // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1824-1836. – doi: 10.1001/jama.2020.6019.
10. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. / A. Licata // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 28. – P. 9-16.
11. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives / T. Marjot, G. J. Webb, A. S. Barritt et al. // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 348-364. – doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.
12. Xiang T. D. Interaction between hepatitis B virus and SARS-CoV-2 infections / Tian-Dan Xiang, Xin Zheng // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 9. – P. 782-793. – doi: 10.3748/wjg.v27.i9.782.
13. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection / L. Chen, S. Huang, J. Yang et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2020. – Vol. 27, № 12. – P. 1504-1507. – doi: 10.1111/jvh.13362.

14. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection / J. Liu, T. Wang, Q. Cai et al. // *Hepatology Research*. – 2020. – Vol. 50, № 11. – P. 1211-1221. – doi: 10.1111/hepr.13553.

15. Aldhaleei W. A. COVID-19 Induced Hepatitis B Virus Reactivation: A Novel Case From the United Arab Emirates / W. A. Aldhaleei, A. Alnuaimi, A. S. Bhagavathula // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 27-43. – doi: 10.7759/cureus.8645.

16. Chau T. N. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases / T. N. Chau, K. C. Lee, H. Yao // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 302-310.

17. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? / S. A. Lozano-Sepulveda, K. Galan-Huerta, N. Martinez-Acuña et al. // *Annals of Hepatology*. – 2020. – Vol. 19, № 6. – P. 592-596. – doi: 10.1016/j.aohp.2020.08.062.

#### Reference (Scopus)

1. Shi Y., Wang G., Cai X.P., Deng J.W., Zheng L., Zhu H.H., Zheng M., Yang B., Chen Z. J. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University Science*. 2019; 21(5): 343-360. doi: 10.1631/jzus.B2000083.
2. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J. et al Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
3. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the liver. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(5): 1231-1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
4. Chai X., Hu L., Zhang Y. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *BioRxiv*. 2020; 3(5): 1-15. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
5. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020; 40(5): 998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
6. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol Journal*. 2020; 8(5): 509-519. doi: 10.1177/2050640620924157.
7. Napodano C., Pocino K., Stefanile A., et al COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021; 40(5): 23-37. doi: 10.1111/sji.12977.
8. Tian D., Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(1): 1818-1824.
9. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *JAMA*. 2020; 323(18): 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
10. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; 28: 9-16.
11. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S., et al COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 18(5): 348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.
12. Tian-Dan Xiang, Xin Zheng. Interaction between hepatitis B virus and SARS-CoV-2 infections. *World Journal of Gastroenterology*. 2021; 27(9): 782-793. doi: 10.3748/wjg.v27.i9.782.
13. Chen L., Huang S., Yang J., et al Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020; 27(12): 1504-1507. doi: 10.1111/jvh.13362.
14. Liu J., Wang T., Cai Q., Sun L. et al Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology Research*. 2020; 50(11): 1211-1221. doi: 10.1111/hepr.13553.
15. Aldhaleei W.A., Alnuaimi A., Bhagavathula A.S. COVID-19 Induced Hepatitis B Virus Reactivation: A Novel Case From the United Arab Emirates. *Cureus*. 2020; 12(6): 27-43. doi: 10.7759/cureus.8645.
16. Chau T.N., Lee K.C., Yao H. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2020; 39(2): 302-310.
17. Lozano-Sepulveda S.A., Galan-Huerta K., et al SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Annals of Hepatology*. 2020; 19(6): 592-596. doi: 10.1016/j.aohp.2020.08.062.

Надійшла до редколегії 14.09.2021  
Отримано виправлений варіант 14.10.2021  
Підписано до друку 14.10.2021

Received in the editorial 14.09.2021  
Received version on 14.10.2021  
Signed in the press on 14.10.2021

<sup>1</sup>Д. Креницкая, асп.,  
<sup>1</sup>А. Рачковская, студ.,  
<sup>1</sup>А. Савчук, д-р биол. наук,  
<sup>2</sup>В. Карбовский, канд. биол. наук  
<sup>1</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,  
<sup>2</sup>ООО "Биофарма Плазма", Белая Церковь, Украина

### БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В ПРИ УСЛОВИИ КОИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

*Пандемия COVID-19, которая началась в конце 2019 года в Китае, за несколько месяцев распространилась на все континенты, продолжается до сих пор и представляет собой серьезную угрозу для системы здравоохранения во всем мире, ведь необходимо оказывать интенсивную помощь ранее немислимому количеству пациентов. Хотя SARS-CoV-2 вызывает поражение органов дыхательной системы, однако исследования показывают, что COVID-19 – скрытый враг для нашего организма, вследствие чего страдают также другие органы, в частности печень. В литературе за небольшой период пандемии накопилось много научной информации относительно изменений биохимических параметров печени при развитии COVID-19. Наше исследование сосредоточено на клинической диагностике пациентов, страдающих гепатитом В и инфицированных SARS-CoV-2. Дополнительно было проведено исследование лиц, страдающих COVID-19, и пациентов с развитием гепатита В. Проведено сравнение исследуемых групп для выявления взаимосвязей между инфицированием SARS-CoV-2 и прогрессированием HBV. Нами установлено, что у пациентов, больных гепатитом В с коинфекцией SARS-CoV-2, наблюдаются значительные отклонения от физиологической нормы таких параметров функционирования печени, как АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, однако в предельных значениях нормы находились такие показатели, как ГГТ и щелочная фосфатаза. Наше исследование показывает необходимость тщательного контроля за пациентами, которые болеют гепатитом В с коинфекцией SARS-CoV-2, а также проведения дополнительной клинической диагностики таких групп больных для выявления других параметров развития патологических состояний и улучшения подходов диагностики/лечения COVID-19 в группах высокого риска пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.*

*Ключевые слова:* гепатит В, SARS-CoV-2, печеночные пробы.

<sup>1</sup>D. Krenytska, PhD stud.,  
<sup>1</sup>A. Rachkovska, Stud.,  
<sup>1</sup>O. Savchuk Dr Hab.,  
<sup>2</sup>V. Karbovskiy, PhD  
<sup>1</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,  
<sup>2</sup>LLC "Biopharma plazma", Bila Tserkva, Ukraine

### BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATE LIVER IN PATIENTS WITH HEPATITIS B UNDER CONDITIONS OF SARS-CoV-2 COINFECTION

*The COVID-19 pandemic started at the end of 2019 in China. It is spreading to all continents in a few months and continuing to this day. It shows a serious threat to the healthcare system around the world, because it is necessary to provide intensive care to a previously unthinkable number of patients. Although SARS-CoV-2 causes damage to the respiratory system, research shows that COVID-19 is a hidden enemy for our body, as a result of which other organs also suffer, in particular the liver. In the literature, over a short period of the pandemic, little scientific information has accumulated regarding changes in the biochemical parameters of the liver during the development of COVID-19. Our study focused on the clinical diagnosis of patients suffering from hepatitis B and infected with SARS-CoV-2, additionally, a study was conducted of persons suffering from COVID-19 and patients with the development of hepatitis B, and a comparison of the study groups was carried out to identify relationships. links between SARS-CoV-2 infection and HBV progression. We found that in patients with hepatitis B with SARS-CoV-2 coinfection, significant deviations from the physiological norm of such parameters of liver functioning as ALT, AST, total and direct bilirubin, were observed, however, such indicators as GGT were in the limit values of the norm. and alkaline phosphatase. Our study demonstrates the need for careful monitoring of patients with hepatitis B with SARS-CoV-2 coinfection, and it is also recommended to conduct additional clinical diagnosis of such groups of patients to identify other parameters of pathological conditions and to improve diagnostic/treatment approaches in high-risk groups of patients infected with SARS-CoV-2.*

*Keywords:* hepatitis B, SARS-CoV-2, liver function tests.