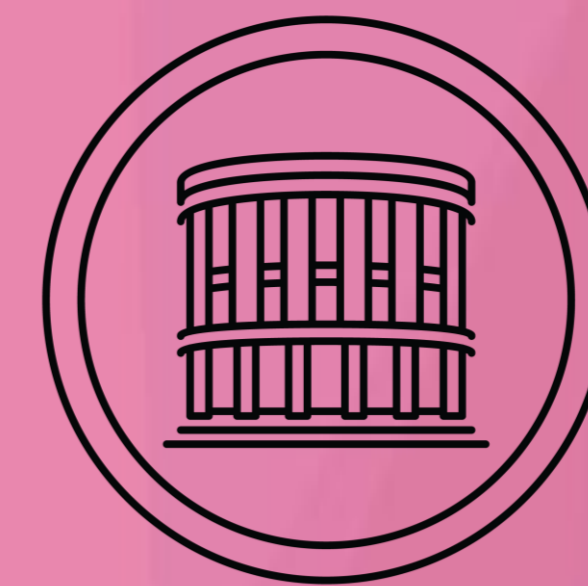


PREVALENCIA A RIZIKOVÉ FAKTORY ZÁVAŽNÉHO POŠKODENIA PEČENE U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTOV S ŤAŽKÝM A KRITICKÝM PRIEBEHOM INFEKCIE COVID-19.



Vrbová Petra¹, Knutová Dana¹, Tarabová Katarína², Nachtmann Samuel¹, Smaha Juraj¹, Koller Tomáš¹

¹ V. interná klinika LFUK a UN Bratislava Ružinov

² Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny LFUK a UN Bratislava Ružinov

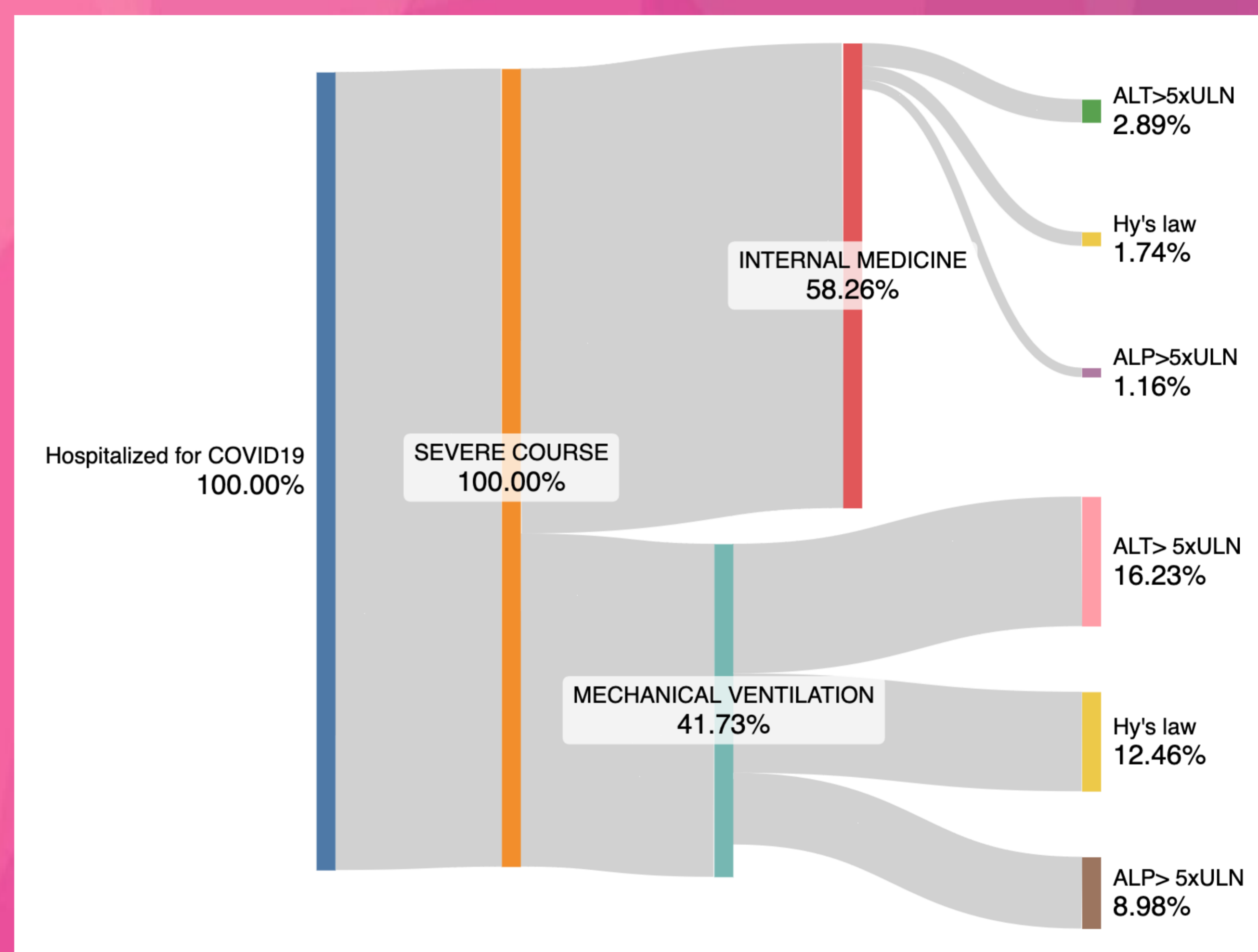
ÚVOD: Viacero prác zistilo, že priebeh infekcie vírusom COVID-19 je často asociovaný s rôznym stupňom hepatálneho poškodenia, avšak výskyt a jeho rizikové faktory neboli doposiaľ dôkladnejšie zmapované. Cieľom práce bolo 1. zistiť prevalenciu poškodenia pečene u pacientov hospitalizovaných pre COVID19 a porovnať ju medzi skupinami s ťažkým a kritickým priebehom infekcie, 2. zmapovať nezávislé rizikové faktory závažného poškodenia pečene v skupine kriticky chorých.

METÓDY: V priebehu viacerých vln pandémie sme zozbierali údaje o hospitalizovaných pre COVID19 pneumóniu na V. internej klinike (ťažký priebeh, skupina 1) a/alebo na Klinike anesteziológie a intenzívnej medicíny (kritický priebeh, skupina 2). Z údajov sme zaznamenali základné demografické parametre, komorbidity a ich liečbu, klinický status a laboratórny nález pri prijatí, podávanú liečbu a vývoj hepatálnych testov počas hospitalizácie s dostupnými vstupnými a maximálnymi hodnotami ALT, ALP, a bilirubínu. Poškodenie pečene sme definovali podľa CTCAE 5.0 kritérií (National Cancer Institute, 2017): 1. ALT nad 3 násobok normy, cytolyza I. st., 2. ALT nad 5 násobok normy, cytolyza II. st., 3. Hy's law, ALT nad 3 násobok normy a bilirubín nad 2 násobok normy, 4. ALP nad 5 násobok normy, cholestáza II. st. V skupine 2 sme identifikovali aj nezávislé rizikové faktory jednotlivých nežiaducich javov.

VÝSLEDKY: Dostupné dáta malo 345 pacientov, 58,3% boli muži, s mediánom veku 66 rokov, Charlsonovho indexu komorbidity 4,0, BMI 28,4, so vstupným CRP 97 mg/l, saturáciou kyslíkom 91,5%, a leukocytmí 7,7x10⁹/l.

Faktor	Hospitalizovaní pre COVID-19		P-hodnota
	Interní pacienti	Mechanicky ventilovaní	
N	201	144	
Vek, roky	71.00 [26.00, 97.00]	61.50 [22.00, 78.00]	<0.001
Pohlavie M/Ž, n (%)	100/101 (49.8/50.2)	101/43 (70.1/29.9)	<0.001
Body mass index, kg/m ²	27.73 [24.8, 31.83]	29.41 [27.47, 34.01]	0.003
Anamnéza choroby pečene, n (%)	31 (15.5)	16 (11.1)	0.268
Anamnéza cirhózy, n (%)	6 (3.0)	3 (2.1)	0.740
Anamnéza DM bez komplikácií, n (%)	24 (11.9)	22 (15.3)	0.423
Anamnéza DM s komplikáciami, n (%)	47 (23.4)	14 (9.7)	0.001
Užívanie ACE/ARB, n (%)	106 (52.7)	58 (40.3)	0.029
Užívanie PPI, n (%)	62 (30.8)	18 (12.5)	<0.001
Užívanie antikoagulantov, n (%)	36 (17.9)	7 (4.9)	<0.001
Užívanie inzulínu, n (%)	15 (7.5)	11 (7.6)	1.000
Užívanie statínov, n (%)	51 (25.4)	25 (17.4)	0.087
Charlson comorbidity index	6.00 [0.00, 16.00]	2.00 [0.00, 14.00]	<0.001
Parciálny tlak O ₂ pri prijatí, mmHg	8.08 [3.37, 19.10]	7.82 [3.37, 53.34]	0.829
Saturácia O ₂ pri prijatí, %	92.20 [43.10, 99.20]	91.00 [43.10, 99.90]	0.345
Leukocyty, x10 ⁹ /l	7.19 [1.82, 86.95]	8.77 [3.01, 50.12]	<0.001
Neutrofil, x10 ⁹ /l	5.66 [0.00, 25.30]	7.70 [2.12, 94.20]	<0.001
Lymfocyty, x10 ⁹ /l	0.85 [0.00, 81.01]	0.88 [0.09, 17.30]	0.914
Trombocyty, x10 ⁹ /l	213.50 [46.00, 571.00]	245.50 [85.00, 799.00]	0.052
D-dimér vstupne, mg/l	1.19 [0.19, 20.00]	1.69 [0.19, 20.00]	0.009
CRP vstupne, mg/l	86.82 [1.57, 585.59]	118.08 [0.68, 475.85]	0.002
Albumín vstupne, g/l	34.22 [9.56, 49.04]	31.70 [16.30, 45.78]	<0.001
ALT pri prijatí, xULN	0.75 [0.10, 12.50]	0.98 [0.18, 95.00]	<0.001
Celkový bilirubín, μmol/l	8.65 [2.50, 326.18]	9.20 [2.50, 249.57]	0.573

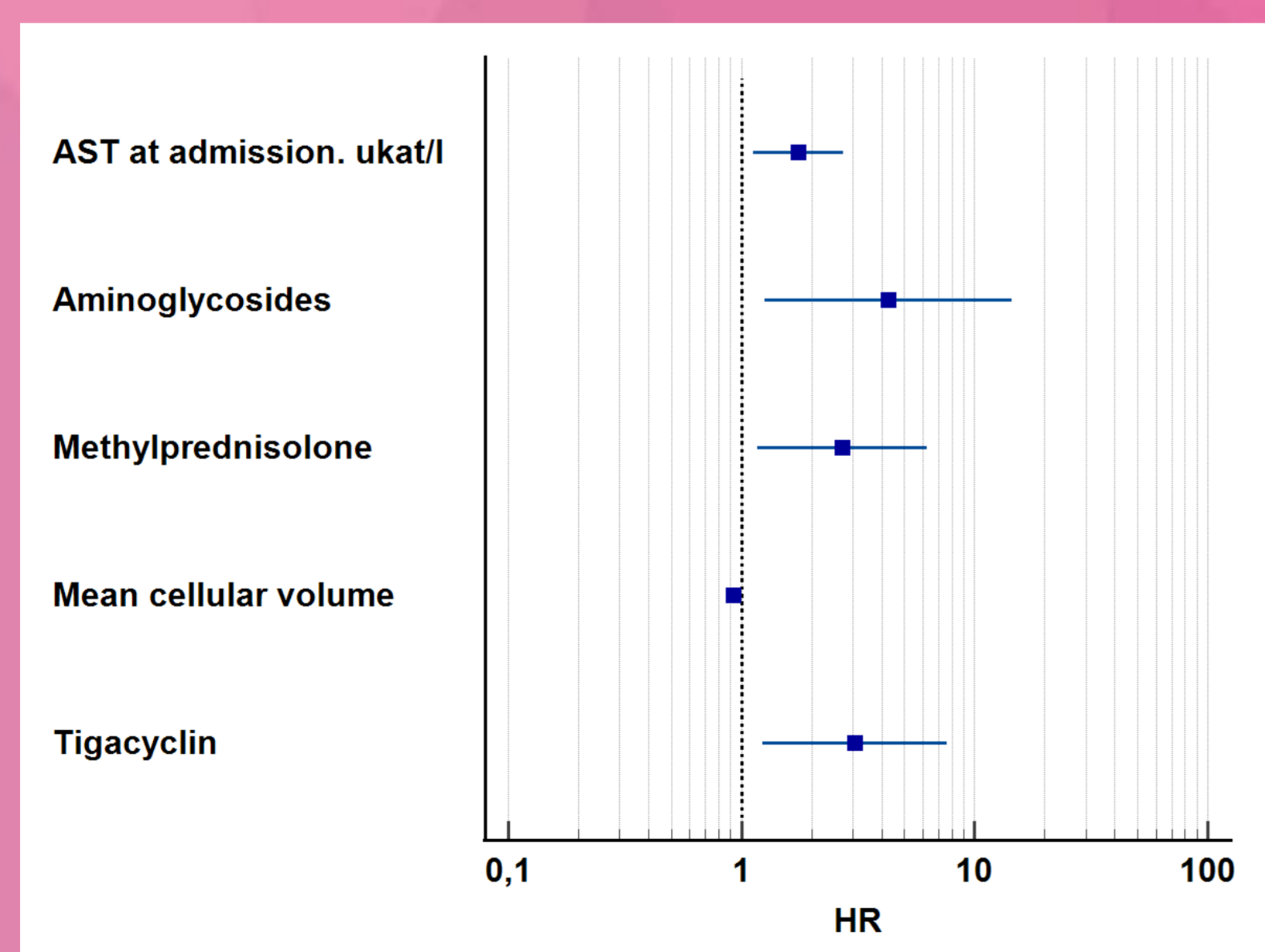
Tabuľka č. 1 Charakteristika pacientov hospitalizovaných pre COVID-19



Graf č. 1 Riziko poškodenia pečene

V skupine 1 bolo 201 pacientov a v skupine 2 bolo 144 pacientov. Skupina 2 sa štatisticky významne ($P < 0.001$) líšila od skupiny 1 mediánom veku (61,5 vs. 71 rokov) zastúpením mužov (70 vs. 49,8%), indexom komorbidity (2 vs. 6), vstupným CRP (117 vs. 86,8 mg/l), vstupným ALT (0,75 vs. 0,49) a AST (1,0 vs. 0,77 μkat/l), ale nie anamnézou choroby pečene alebo cirhózy (11,1 vs. 15,5% a 2,1 vs. 3,0%). V skupine 2 boli významne častejšie všetky definované udalosti poškodenia pečene ($P < 0.001$): elevácia ALT > 5xN (39,4 vs. 5%), Hy's law (30,3 vs. 3%), ALP > 5xN (26,5 vs. 2%).

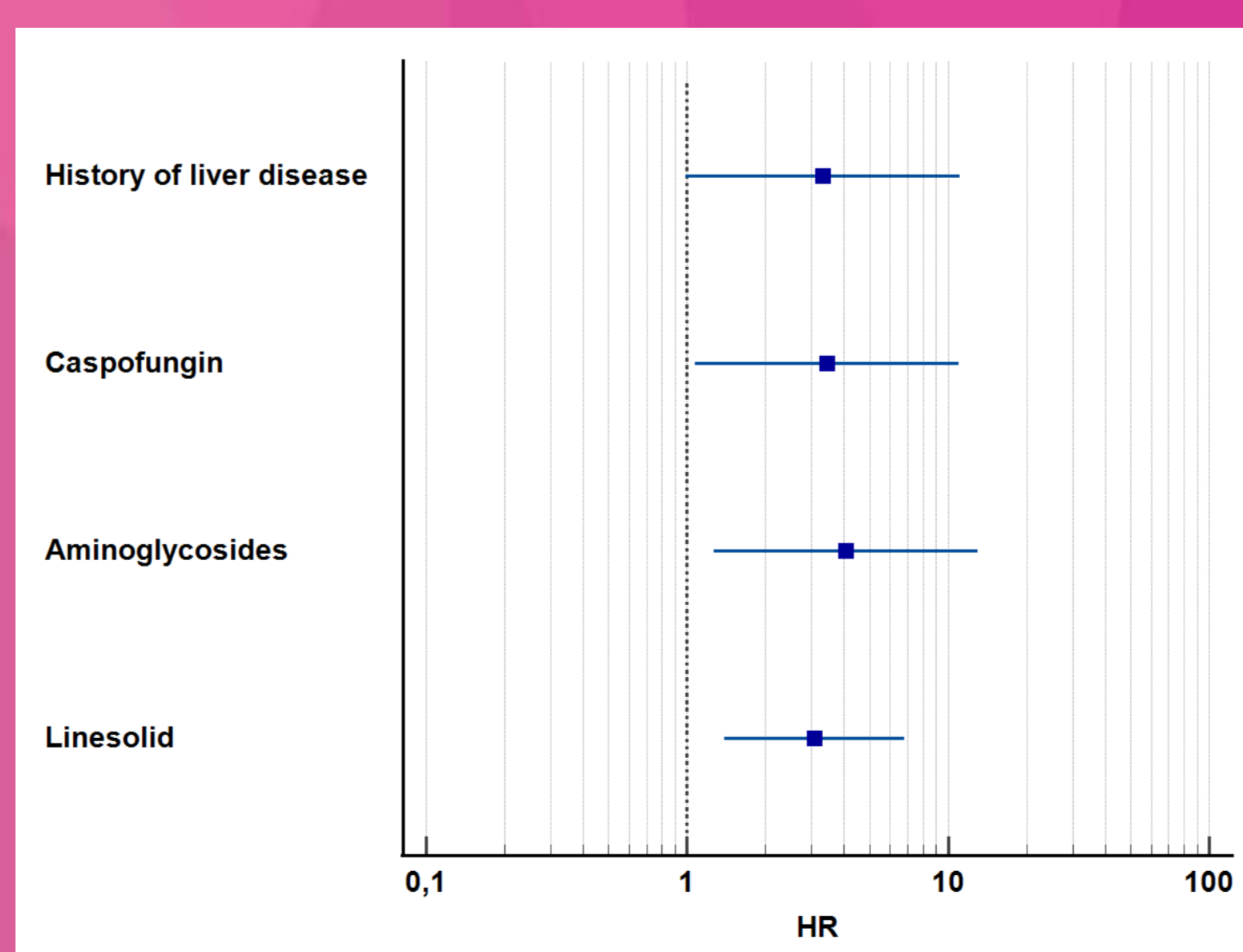
V skupine 2 boli rizikovými faktormi elevácie ALT > 5xN: vstupné AST (OR 1,75), aminoglykozidové antibiotiká (OR=4,28), metylprednizolón (OR=2,7), tigacyklín (OR=3,06) a stredný objem erytrocytov (OR=0,92). Rizikovými faktormi Hyovho pravidla boli: anamnéza hepatopatie (OR=3,3), aminoglykozidové antibiotiká (OR=4,04), kaspofungín (OR=3,43) a linezolid (OR=3,07). Rizikovými faktormi ALP > 5xN boli: metylprednizolón (OR=4,1), vstupný fibrinogén (OR=1,45), počet druhov podávaných antibiotík (OR=1,41) a vstupný albumín (OR=0,86).



	HR	95% CI
AST at admission, μkat/l	1,75	1,13 2,73
Aminoglycosides	4,28	1,26 14,46
Methylprednisolone	2,71	1,17 6,29
Mean cellular volume	0,92	0,86 1,00
Tigacyclin	3,06	1,23 7,63

AUROC=0.799 0.723 to 0.861

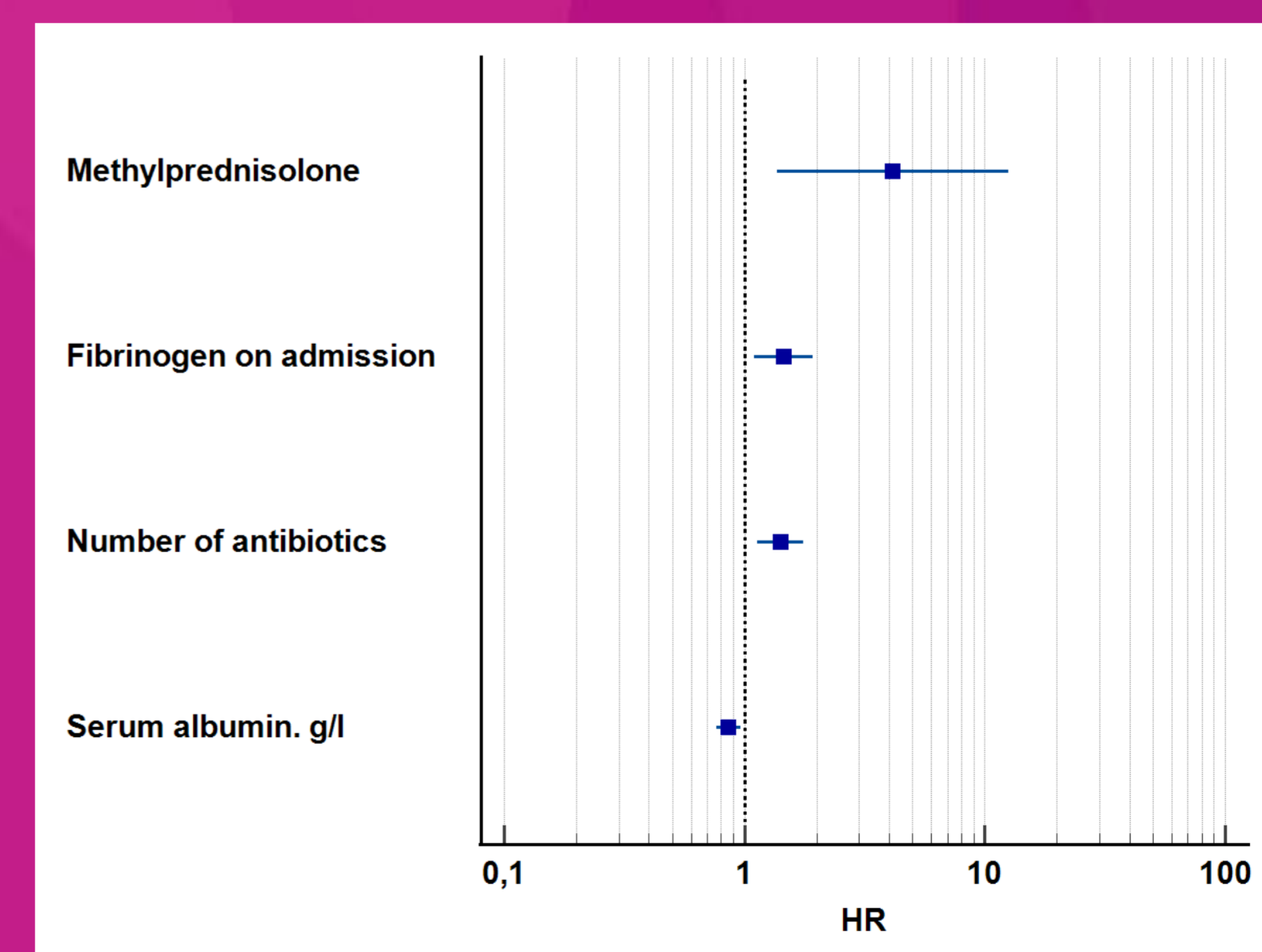
Graf č. 2 Rizikové faktory – len ventilovaní, ALT > 5xULN



	HR	95% CI
History of liver disease	3,30	0,99 11,05
Caspofungin	3,43	1,07 11,03
Aminoglycosides	4,04	1,26 12,94
Linezolid	3,08	1,38 6,83

AUROC=0.788 0.701 to 0.844

Graf č. 3 Rizikové faktory – len ventilovaní, Hy's law



	HR	95% CI
Methylprednisolone	4,14	1,37 12,56
Fibrinogen on admission	1,45	1,09 1,93
Number of antibiotics	1,41	1,13 1,76
Serum albumin, g/l	0,86	0,76 0,96

AUROC=0.845 0.761 to 0.908

Graf č. 4 Rizikové faktory – len ventilovaní, ALP > 5xULN

ZÁVER: Nežiaduce udalosti poškodenia pečene u kriticky chorých s COVID-19 boli 8 až 12 násobne častejšie v porovnaní s pacientami s ťažkým priebehom. Rizikovými faktormi boli najmä iniciálny stav pečene (anamnéza hepatopatie, AST, albumín), metylprednizolón a vybrané antimikrobiálne liečivá.