

## ด้านต่างๆ ของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019: โควิด-19 กับตับ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) ยังคงเป็นความท้าทายต่อผู้ป่วย แพทย์ ตลอดจนจนต่อการดำเนินงานทางด้านการดูแลสุขภาพอย่างต่อเนื่องอย่างไม่เคยปรากฏมาก่อน ผลพวง ผลกระทบทางคลินิกต่าง ๆ มากมายที่เกิดขึ้นจากโรคนี้อย่างคงไม่มีการลดน้อยถอยลงไป โดยที่มีผลงานการวิจัยทางการแพทย์เพิ่มมากขึ้น ที่ชี้ให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องเชื่อมโยงกับการเริ่มต้นและการมีอยู่ต่อไปอย่างต่อเนื่องของการแสดงออกภายนอกปอด (extrapulmonary manifestations) ต่าง ๆ จำนวนมากมาย ในบรรดาการแสดงออกภายนอกปอดเหล่านี้ ความบกพร่องหรือการสูญเสียหน้าที่ของตับ (hepatic impairment) ได้รับการรายงานอย่างกว้างขวางจากนักวิจัยและแพทย์ ในขณะที่มีการรับรู้ ยอมรับกันว่าความบกพร่องหรือการสูญเสียหน้าที่ของตับเป็นผลสืบเนื่องที่มีความเป็นไปได้จากการติดเชื้อโรคโควิด-19 แต่พื้นฐานทางด้านพยาธิสรีรวิทยาของมันก็ยังคงไม่มีความชัดเจน [1,2] ในการที่จะสร้างโปรโตคอลการบริหารจัดการที่มีประสิทธิภาพและครอบคลุมทุกด้าน จำเป็นจะต้องมีการชี้ให้เห็นอย่างละเอียดชัดเจนถึงพยาธิสรีรวิทยาและบทบาทของการแสดงออกทางคลินิก (clinical manifestations) ของโรคโควิด-19 ในการเป็นสาเหตุของการบาดเจ็บเสียหายของตับ ในการศึกษาวิจัยนี้เรามีจุดมุ่งหมายเพื่อทบทวนวรรณกรรมที่มีอยู่ในขณะนี้ ที่เกี่ยวกับการแสดงออกของตับ (hepatic manifestations) ของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีโรคตับมาก่อน ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง และในผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายตับ

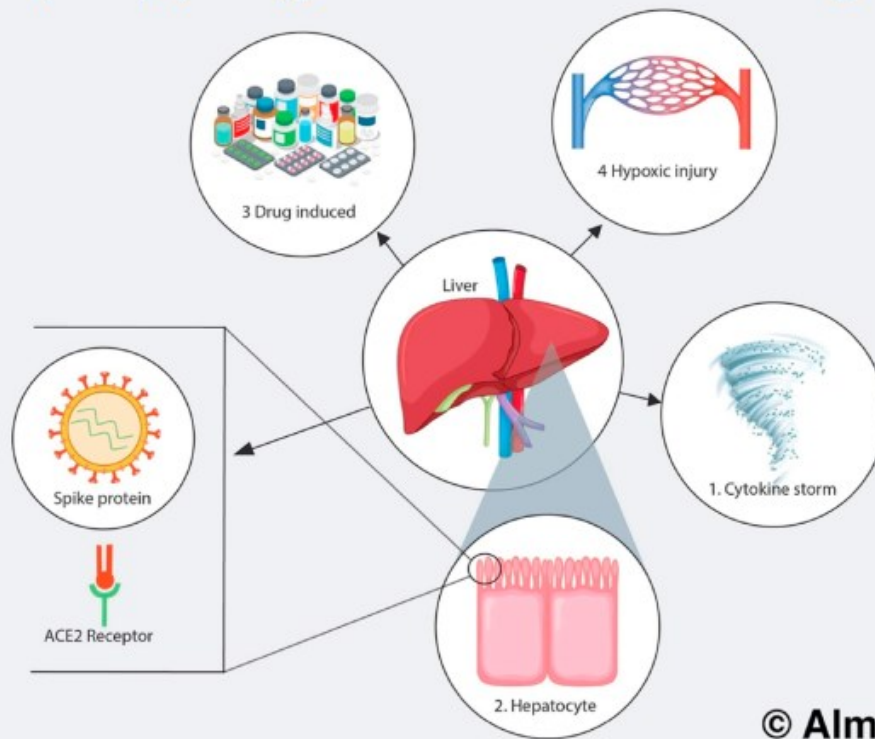
ความสามารถของเชื้อไวรัสในการทำให้เกิดติดเชื้อ (viral tropism) ขึ้นอยู่เป็นอย่างมากกับการมีอยู่ของตัวรับ (receptors) ที่จำเพาะต่อไวรัสที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ผู้ถูกอาศัย (host cell) [3] สำหรับในกรณีของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 สิ่งนี้อาศัยโปรตีนหนามของไวรัสที่มีปฏิสัมพันธ์กับ ACE-2 receptor และ TMPRSS-2 receptor ซึ่งในที่สุดก็จะทำให้เกิด endocytic cell-entry pathway [3] กล่าวอย่างตรงประเด็นก็คือ อาร์เอ็นเอของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ถูกพบในอวัยวะต่าง ๆ ภายนอกปอด (extrapulmonary organs) เช่น ตับ อย่างไรก็ตามบริเวณของเซลล์ (cellular site) ที่มีการจำลองตัวเอง (replication) ก็ยังไม่เคยได้รับการชี้ให้เห็นอย่างชัดเจน โดยทั่วไปการบาดเจ็บเสียหายของตับที่พบเห็นในผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีอยู่เล็กน้อย แม้แต่ในภาวะที่มีอาการโรคตับมาก่อน (pre-existing liver conditions) และในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามความกังวลหลัก ๆ มีสาเหตุมาจากบทบาทที่สำคัญของตับในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา (drug metabolism) และกระบวนการสำคัญ ๆ ต่าง ๆ ซึ่งเกิดขึ้นภายในเนื้อเยื่อ (core

endogenous processes) เช่น การแข็งตัวของเลือด การรักษาความดันออสโมซิส และการผลิต reactant ระยะเฉียบพลัน ดังนั้นความเข้าใจในกลไกต่าง ๆ ซึ่งโดยกลไกเหล่านี้เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อาจจะสามารถเข้าสู่ hepatocyte ได้ จึงจะเป็นประโยชน์สำหรับการพัฒนาเป้าหมายในการบำบัดรักษาและกลยุทธ์วิธีการในการบริหารจัดการ

มีกลไกที่ได้รับการเสนออยู่ 3 กลไก ที่ถูกพบว่าเป็นสาเหตุของความเสียหายของตับในผู้ป่วยโรคโควิด-19 กลไกแรกผ่านทางผลกระทบโดยตรงของเชื้อไวรัส การแสดงออกของ ACE-2 receptor เป็นตัวกำหนดหลัก (key determinant) ของความอ่อนแอ (susceptibility) ของเซลล์ต่อการติดเชื้อ ไวรัสซาร์ส-โควิ-2 [2,4] ACE-2 receptors มีอยู่ทั่วไปทุกแห่งทั่วร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน type II pneumocytes และในระบบของตับและทางเดินน้ำดี (hepatobiliary system) [2] มีการศึกษาลำดับของอาร์เอ็นเอ (RNA sequencing) เมื่อเร็ว ๆ นี้ ซึ่งพบระดับที่ใกล้เคียงกันของการแสดงออกของ ACE-2 ใน cholangiocytes เมื่อเปรียบเทียบกับระดับของการแสดงออกของ ACE-2 ในถุงลมปอด ซึ่งเป็นบริเวณหลักของการติดเชื้อ (primary infection site) สำหรับโรคโควิด-19 [5] ACE-2 receptors ถูกพบว่ามีแสดงออกใน 59.7% ของ cholangiocytes ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับใน type II pneumocytes สิ่งนี้บ่งบอกเป็นนัยถึงความอ่อนแอ (vulnerability) ของ cholangiocytes ต่อเชื้อ ไวรัสซาร์ส-โควิ-2 [2,4,5] cytopathic effect ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่อันตรายซึ่งมีความเป็นไปได้คือ การทำหน้าที่ผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดี (biliary tree dysfunction) และการทำหน้าที่ผิดปกติของตับที่ใกล้อันตราย (imminent liver dysfunction) [4] แนวคิดหรือความเชื่อนี้ยังได้รับการสนับสนุนจากระดับที่เพิ่มสูงขึ้นของ gamma-glutamyl transferase (GGT) ที่สังเกตพบเห็นในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลายรายอีกด้วย [2]

ในเซลล์ตับ (hepatocytes) ที่มีสุขภาพดี ระดับของ ACE-2 receptor มีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ คืออยู่ที่ 2.6% [5] อย่างไรก็ตามระดับเหล่านี้ก็มีการเพิ่มสูงขึ้นในสถานการณ์จำเพาะต่าง ๆ ประการแรก ภาวะพังผืด (fibrosis) และภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ทำให้การแสดงออกของ ACE-2 receptor เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ ที่ระบุถึงความเสี่ยงที่สูงขึ้นสำหรับความสามารถในการทำให้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ของเซลล์ตับ (hepatocellular tropism) ในผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บเสียหายของตับเป็นโรคประจำตัวอยู่ก่อนแล้ว [3] ในทำนองเดียวกันภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ก็เป็นอีกสถานการณ์หนึ่ง ที่การแสดงออกของ ACE-2 มีการ upregulate ในเซลล์ตับ (hepatocytes) สิ่งนี้เป็นคำอธิบายที่มีศักยภาพความเป็นไปได้สำหรับการแพร่กระจายของการแสดงออกภายนอกปอด (extrapulmonary manifestations) ในผู้ป่วยที่มีการพัฒนาอาการของภาวะพร่องออกซิเจนจากโรคโควิด-19 ที่รุนแรงมากขึ้น เช่น กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) กลไกที่มีความเป็นไปได้ ซึ่งโดยกลไกเหล่านี้โรคโควิด-19 ได้ทำให้เกิดการบาดเจ็บเสียหายของตับ ได้แสดงไว้ใน [ภาพประกอบที่ 1](#)

## The pathophysiology of COVID-19 induced liver damage

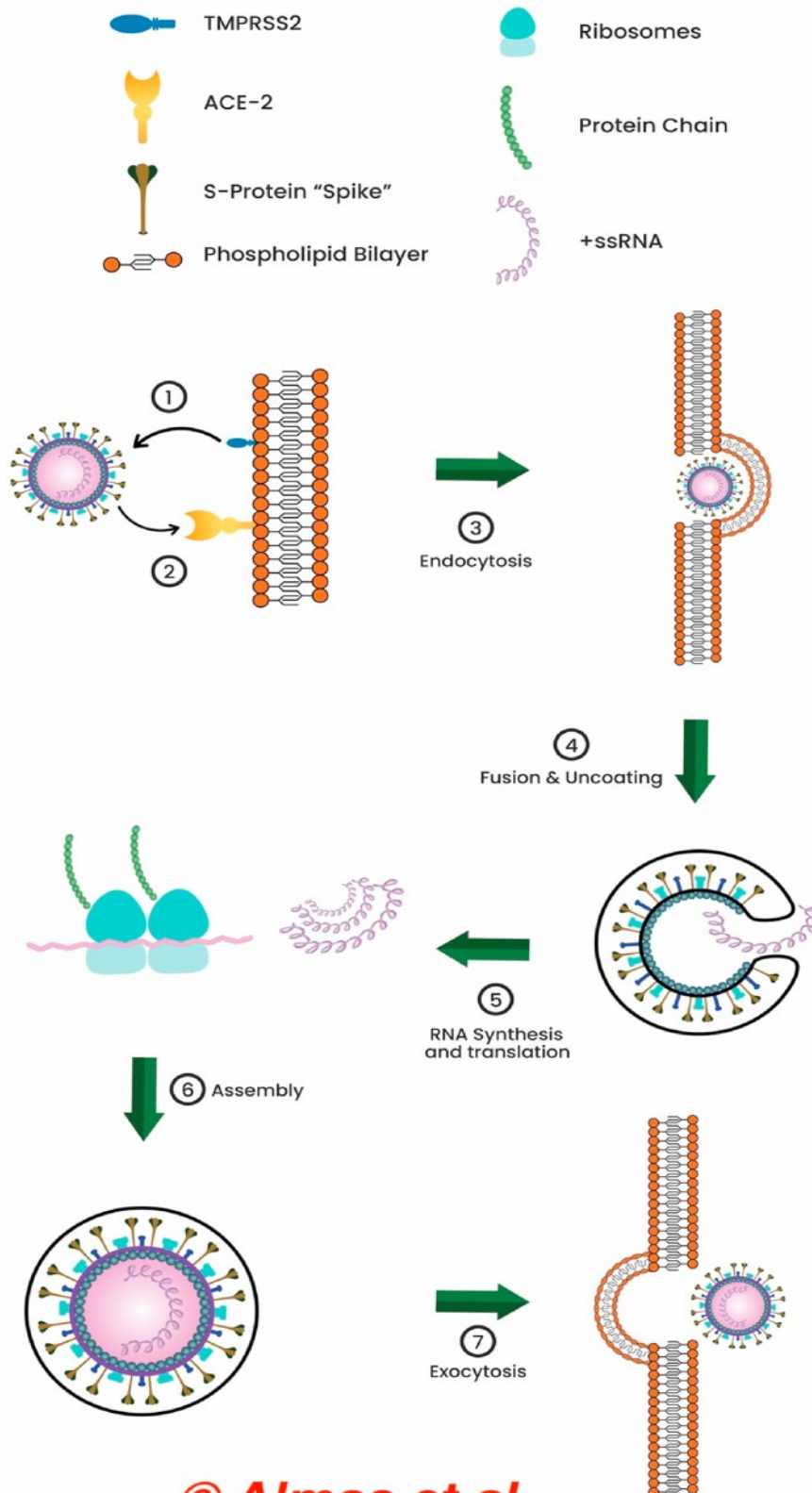


### ภาพประกอบที่ 1

พยาธิสรีรวิทยาของความเสียหายของตับที่ได้รับการกระตุ้นจากโรคโควิด-19

วิถีทางของการเข้าสู่ **hepatocyte cell lines** ของเชื้อไวรัสอาจจะใช้ **PIKfyve-TCP2 endocytic pathway** ที่มีอยู่ในตับและถุงน้ำดี ที่ระดับใกล้เคียงกันกับการเข้าสู่ปอด [3] มีการศึกษาวิจัยชิ้นอื่น ๆ ที่มีการแสดงว่าการ **pre-incubation** ของโปรตีนหนามของเชื้อโคโรนาไวรัสสายพันธุ์เบต้ากับ **trypsin** ทำให้มีการเพิ่มพูนความสัมพันธ์กันสำหรับ **receptor** ของมันบนพื้นผิวของเซลล์ผู้ถูกอาศัย ในบรรดา **proteases** อื่น ๆ **trypsin** มีการแสดงออกในเซลล์เยื่อเมือกของหลอดเลือดของตับ เนื่องจากว่าเซลล์เหล่านี้มีความสำคัญสำหรับการ **remodeling** เมตริกซ์ภายนอกเซลล์ ความสัมพันธ์กันที่เพิ่มพูนขึ้นสำหรับโปรตีนหนามนี้ในขณะที่มี **trypsin** อยู่ อาจจะเพียงพอในการชดเชยสำหรับระดับของการแสดงออกของ **ACE-2** ที่ต่ำกว่าในเซลล์ตับ (**hepatocytes**) ที่มีสุขภาพดี อย่างไรก็ตามจำเป็นจะต้องมีการแยกแยะความแตกต่างที่สำคัญ ระหว่างการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสและการจำลองตัวเองของไวรัส (**viral replication**) กับการขยายพันธุ์ (**proliferation**) อันเป็นผลสืบเนื่องภายในเซลล์ เป็นที่น่าสังเกตว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 สามารถที่จะจำลองตัวเอง (**replicate**) ใน **hepatocyte cell line** ตลอดจนมีการแสดงออกที่มากผิดปกติ (**overexpress**) ของไซโตไคน์ที่มีแนวโน้มทำให้เกิดการอักเสบ (**proinflammatory cytokines**) ที่ทำให้ความเสียหายของตับที่เป็นพื้นฐาน (**underlying hepatic damage**) นั้นมีอยู่ต่อไปอย่างยาวนาน [6] **endocytic pathway** ได้รับการอธิบายด้วยภาพประกอบที่ 2 ข้างล่างนี้

## The Covid-19 Endocytic Pathway



ภาพประกอบที่ 2

Endocytic pathway ของโรคโควิด-19 ที่เป็นสาเหตุของความบกพร่องเสียหายของตับ

ความสามารถในการทำให้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อาจเกิดขึ้นโดยการทำให้ติดเชื้อใน **macrophages** ที่พัฒนามาจาก **monocyte** เนื่องจากว่าเป็นที่ทราบกันว่า **macrophages** ที่พัฒนามาจาก **monocyte** มีการแสดงออกของ **ACE-2 receptors** ดังนั้นจึงไม่น่าประหลาดใจที่ **macrophages** ในถุงลมปอดมีผลการย้อมสี (**stained**) เป็นบวกในการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 โดยใช้วิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (**immunohistochemical detection**) [3] อย่างไรก็ตาม **macrophages** ของเนื้อเยื่อตับที่มีคุณสมบัติพิเศษ (**specialized hepatic tissue macrophages**) คือ **Kupffer cells** ไม่มีการย้อมสี แม้ว่าในข้อเท็จจริงแล้ว **Kupffer cells** มีการเพิ่มจำนวน (**proliferate**) ในสภาพแวดล้อม (**setting**) ของการติดเชื้อโรคโควิด-19 ก็ตาม [3] ต่อมาภายหลังจึงมีการค้นพบว่า **Kupffer cells** ไม่มีการแสดงออกของ **ACE-2 receptors** อย่างน้อยก็ในตับของมนุษย์ที่มีสุขภาพดี ซึ่งจากตับของมนุษย์ที่มีสุขภาพดีนี้ลำดับของอาร์เอ็นเอ (**RNA sequences**) เหล่านี้ได้รับการตรวจวิเคราะห์ ในการเปรียบเทียบที่เชื่อถือได้จำเป็นจะต้องมีการวัดหาปริมาณที่ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับตับ เมื่อตับได้รับการบาดเจ็บเสียหาย **macrophages** ที่พัฒนามาจาก **monocyte** มีการแทรกซึมเข้าสู่ตับ ถ้าหากว่าเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้เกิดการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ก็มีความเป็นไปได้ว่าเซลล์เหล่านี้อาจจะเป็นตัวพาหะ (**carriers**) สำหรับเซลล์ตับ (**hepatocytes**) ที่แสดงออก **ACE-2 receptor**

กลไกที่ 2 ของความบาดเจ็บเสียหายของตับเป็นไปผ่านทางปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (**dysregulated immune response**) ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ชนิดที่มีอาการรุนแรง มีการกระตุ้นที่เพิ่มขึ้นของดัชนีชี้วัดการอักเสบ (**inflammatory markers**) [2], [3], [4] สิ่งนี้เกิดขึ้นเนื่องมาจากปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดที่มีการเพิ่มองค์ประกอบของเซลล์ (**upregulated innate immune response**) กับภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด **T cell** ต่ำผิดปกติ (**T-cell lymphopenia**) [3] กลไกเหล่านี้จะสามารถนำไปสู่การเกิด **cytokine storm** ซึ่งในทางกลับกันก็อาจจะสามารถนำไปสู่การบาดเจ็บเสียหายของปอดและการบาดเจ็บเสียหายภายนอกปอด (**extrapulmonary injuries**) รวมทั้งการอักเสบของตับและการบาดเจ็บเสียหายของตับ [2] การกระตุ้นที่สูงผิดปกติ (**overactivation**) ของปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน นำไปสู่การกระตุ้น **cytotoxic (CD8<sup>+</sup>) T-cells** ที่สำรวจตรวจสอบ (**survey**) ร่างกาย และกระตุ้นให้มีการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส ดังนั้นโมเลกุลภายในเซลล์ (**intracellular molecules**) ที่ปลดปล่อยจากเซลล์ซึ่งถูกทำลายโดยกลไกของเซลล์เอง (**apoptosed cells**) เหล่านี้ จึงสามารถเพิ่มสัญญาณการอักเสบ (**inflammatory signals**) ได้

กลไกอย่าง ที่ 3 ของความบาดเจ็บเสียหายของตับเป็นไปผ่านทางความเป็นพิษที่ได้รับการกระตุ้นจากยา (**drug-induced toxicity**) จากบรรดา ยาต่าง ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคโควิด-19 สิ่งนี้มีความสำคัญเป็นพิเศษในประชากรผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังมาก่อนและผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยกลุ่มแรกมีความอ่อนแอต่อความเป็นพิษจากยามากกว่า เนื่องมาจากมีเมตาบอลิซึมของยาที่บกพร่องเสียหาย (**impaired drug**



metabolism) ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับอาจจะอยู่ในระหว่างการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressants) ที่มีปฏิกิริยาที่มีศักยภาพ (potential interactions) กับยาอื่น ๆ [7] มีการใช้ยามากมายหลายชนิดกันทั่วโลกในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ตั้งแต่ยาลดไข้ (antipyretics) และสเตียรอยด์ (steroids) ไปจนถึงยาด้านมาเลเรีย (antimalarials) และยาด้านไวรัส (antivirals) ความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าเป็นผลข้างเคียงที่มีศักยภาพของยาเหล่านี้บางชนิด รวมทั้งยาเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) โลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir) พาราเซตามอล (paracetamol) แมคโครไลด์ (macrolides) และควิโนโลน (quinolones) [2,3]

การผ่าศพชันสูตรผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ไม่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับตับ เปิดเผยให้เห็นถึงภาวะไขมันพอกตับ (steatosis) [3] มีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นเกี่ยวกับ cell lines ที่แสดงว่าดัชนีชี้วัด endoplasmic reticulum (ER) stress มีการเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 [3] เนื่องจากว่า ER stress เป็นปัจจัยหลักที่มีอิทธิพลต่อกระบวนการสร้างไขมันจากอาหารที่ไม่ใช่ไขมัน (de novo lipogenesis) ในเซลล์ตับ (hepatocytes) เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 จึงมีความเกี่ยวข้องในการที่เป็นสัญญาณบ่งบอกถึงการเริ่มต้นของภาวะไขมันพอกตับ (hepatic steatosis) [3] ที่ทำให้สิ่งนี้เลวร้ายลงก็คือโปรตีน mammalian target of rapamycin (mTOR) ซึ่งเป็นตัวควบคุม (regulator) ของกลไกการกินตัวเองของเซลล์ (autophagy) และเป็นตัวกระตุ้น (inducer) ของกระบวนการสร้างไขมันจากอาหารที่ไม่ใช่ไขมัน (de novo lipogenesis) Cell lines ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนากลุ่มอาการโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (MERS-CoV) มีการแสดงออกของการกระตุ้นที่มากผิดปกติ (hyperactivation) ของ mTOR signalling pathway ของมัน และการยับยั้งขัดขวางโปรตีน mammalian target of rapamycin (mTOR) โดยยาราราฟาไมซิน (rapamycin) ใน cell lines ที่ติดเชื้อเหล่านี้ไปยับยั้งขัดขวางการจำลองตัวเองของเชื้อไวรัสโคโรนากลุ่มอาการโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (MERS-CoV) [3] จากการที่เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีคุณสมบัติในการต่อต้านยับยั้ง autophagosome มันจึงอาจจะมีการใช้กลไกของการทำให้ติดเชื้ออย่างเดียวกันจริง ๆ กับเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดอื่น ๆ โดยการทำให้ติดเชื้อโดยตรง (direct infection) และการกระตุ้น mTOR signaling pathway สิ่งนี้ถูกทำให้รุนแรงมากขึ้น (exacerbated) โดย pathway ทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น IL-6 ซึ่งจะเพิ่มองค์ประกอบของเซลล์ (upregulates) สำหรับปฏิกิริยาอาการของโปรตีน mammalian target of rapamycin (mTOR) ต่อไป อย่างที่เราทราบว่าการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ทำให้มีการ upregulate การผลิต IL-6 ดังนั้นการเกิดปรากฏการณ์ cytokine storm ซึ่งเป็นผลที่ตามมาจึงอาจจะสามารถนำไปสู่แม้แต่การเพิ่มจำนวน (propagation) เพิ่มเติมต่อไปของ mTOR signaling และดังนั้นจึงมีส่วนให้เกิดภาวะไขมันพอกตับ (steatosis)

การบาดเจ็บเสียหายของตับในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ได้ถูกมองว่าเป็นผลลัพธ์โดยตรงของการติดเชื้อไวรัส การศึกษาวิจัยทางพยาธิวิทยาได้ชี้ให้เห็นถึงการมีอยู่ของเชื้อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS) ทั้งในเซลล์ตับและในเซลล์ท่อน้ำดี [8] สมภูฐาน (etiologies) อื่น ๆ ของการเกี่ยวข้องของตับรวมถึงปฏิกิริยาของยา (drug reactions) ปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ และภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ซึ่งสำคัญเป็นลำดับรอง (secondary) ต่อการประนีประนอมของระบบทางเดินหายใจ (respiratory compromise) ที่ได้รับการกระตุ้นจากโรคโควิด-19 [9] ที่น่าสนใจก็คือมีการศึกษาวิจัยจากประเทศจีนที่รายงานเกี่ยวกับการมีอยู่ของโรคร่วมที่เกี่ยวข้องกับตับ (liver-related comorbidities) ในประมาณ 2–11% ของผู้ป่วยโรคโควิด-19 [8,9] นอกจากนี้แล้วมีการสังเกตพบว่า 14–53% ของผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีระดับของ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ที่เพิ่มสูงขึ้น [10] ความรุนแรงของโรคก็ถูกตั้งข้อสงสัยว่ามีสหสัมพันธ์กันอย่างแข็งแกร่ง กับการเสียชีวิตหรือความผิดปกติ (derangements) ของระดับ ALT/AST Guan และคณะได้สังเกตว่า AST มีระดับเพิ่มสูงขึ้นในจำนวน 112 ราย (18.2%) ของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรงจำนวนทั้งสิ้น 615 ราย และจำนวน 56 ราย (39.4%) ของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจำนวนทั้งสิ้น 142 ราย [11] ในทำนองเดียวกัน ALT มีระดับเพิ่มสูงขึ้นใน 19.8% ของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรง และ 28.1% ของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง [11] ในงานศึกษาวิจัยอีกชิ้นหนึ่งซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 5700 คน พบว่า 39% ของผู้ป่วยมีการแสดงออกของระดับ ALT ที่สูงกว่า 60 U/L ในขณะที่ 58.4% ของผู้ป่วยมีการแสดงออกของระดับ AST ที่สูงกว่า 40 U/L [12] งานศึกษาวิจัยชิ้นเดียวกันนี้ยังได้รายงานว่าผู้ป่วยจำนวน 56 คน (0.98%) จากผู้ป่วยอาสาสมัครทั้งหมดมีการดำเนิน (ของโรค) ไปสู่การบาดเจ็บเสียหายของตับชนิดเฉียบพลัน จากการที่มีการแสดงออกของระดับของ AST หรือ ALT ซึ่งสูงกว่าค่าอ้างอิง (reference value) ถึง 15 เท่า ซึ่งในผู้ป่วยจำนวนนี้มีอยู่ 53 รายที่เสียชีวิต [12] อย่างไรก็ตามการศึกษาวินิจฉัยส่วนใหญ่รายงานเกี่ยวกับการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของตับ (liver dysfunction) ที่มีสาเหตุมาจากโรคโควิด 19 ว่าโดยปกติแล้วจะมีอาการเล็กน้อย (mild) และเกิดขึ้นชั่วคราว (transient) [13] แต่ถึงอย่างไรการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของตับ (liver dysfunction) ซึ่งสำคัญเป็นลำดับรองจากการติดเชื้อโรคโควิด-19 ก็มีการสัมพันธ์เกี่ยวข้องกันผลลัพธ์ทางคลินิกที่เลวร้ายลง โดยที่ที่มีการศึกษาวิจัยชิ้นหนึ่งเมื่อเร็ว ๆ นี้ ที่แสดงให้เห็นถึงภาพทางคลินิก (clinical picture) ที่แย่แอลงในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องเสียหายของตับที่มีนัยสำคัญ [14].

โรคตับชนิดเรื้อรัง (CLD) เป็นกระบวนการทางพยาธิวิทยาที่ยาวนานชั่วชีวิต (lifelong pathological process) ที่มีลักษณะเด่นคือการทำลาย parenchyma ของตับที่คงอยู่ต่อเนื่อง และการแทนที่อย่างค่อยเป็นค่อยไปโดยเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrous tissue) ซึ่งส่งผลให้เกิดการทำงานของตับ (hepatic function) ที่ลดน้อยลง [15] จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าความชุกของโรคตับชนิดเรื้อรัง (CLD) ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 อยู่ที่ 3% [95% CI 0.03, 0.04] [16] โรคตับชนิดเรื้อรัง (CLD) ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีความสัมพันธ์กับการกำเริบ (exacerbation) ของอาการของโรคโควิด (pooled OR 1.48 [95% CI 1.17, 1.87], p = 0.001)

และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมที่สูงขึ้น (pooled OR 1.78 [95% CI 1.09, 2.93],  $p = 0.02$ ) [16] ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับตับมีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ระหว่าง 30 – 36% [17] ถึงแม้ว่าสามารถโต้แย้งได้ว่าอุบัติการณ์ของพยาธิวิทยาของตับที่มีมาก่อนหน้า (pre-existing liver pathologies) ในผู้ติดเชื้อโรคโควิด-19 อยู่ในระดับต่ำ ๆ แต่อัตราการเสียชีวิตที่สูงก็กระตุ้นให้ควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป ในการวางแผนกลยุทธ์วิธีการรักษาที่ดัดแปลงแก้ไขให้ดีขึ้น โดยที่มีการระมัดระวังอย่างรอบคอบสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเล็กแต่อ่อนแอ (vulnerable) กลุ่มนี้ ในทางคลินิกผู้ป่วยเหล่านี้อาจจะไม่ทนต่อยาและสารชีววัตถุบางอย่างที่ใช้รักษาการติดเชื้อโรคโควิด-19 เป็นปกติ ยาบางอย่าง เช่น บาริซิทีน (baricitinib) และโทซิลิซูแมบ (tocilizumab) อาจจะ **reactivate** สภาวะต่าง ๆ อย่างเช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ได้ ในทำนองเดียวกันความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะ ที่เกิดขึ้นเนื่องมาจากการติดเชื้อของยารักษาโรคโควิด-19 ก็เป็นข้อวิตกกังวลหลัก ๆ สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคตับชนิดเรื้อรัง (CLD) [3] ประการสุดท้ายมีความเป็นไปได้ว่าตัวเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เองก็สามารถทำให้โรคตับใด ๆ ก็ตามที่เป็นอยู่แล้วนั้นมีอาการรุนแรงมากขึ้นได้ โดยการทำให้เนื้อเยื่อตับที่ยังใช้การได้ (functional) ที่เหลืออยู่มีความเสี่ยงในการได้รับอันตรายในระหว่างการติดเชื้อที่เป็นไปต่อเนื่อง

ข้อกังวลหลัก ๆ อีกอย่างหนึ่งกับเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 คืออันตรายจากเชื้อต่อประชากรผู้ป่วยที่ถูกกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressed) ซึ่งในกลุ่มนี้ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับ (LT) เป็นกลุ่มหนึ่งที่มีขนาดใหญ่ที่สุด [18] ในการศึกษาวิจัยขนาดใหญ่ที่ดำเนินการในหลายหน่วยวิจัยไปพร้อมกัน (multicenter study) ซึ่งศึกษาตรวจสอบลักษณะเฉพาะ (characteristics) และผลลัพธ์ (outcomes) ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับ (LT) จำนวน 126 คน และผู้ป่วยที่ไม่ปลูกถ่ายตับ (non-LT) จำนวน 43,508 คน ผลการวิเคราะห์ที่มีการปรับ (adjusted analysis) แสดงให้เห็นว่า 40% ของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับ (LT) จำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เมื่อเปรียบเทียบกับ 23% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ปลูกถ่ายตับ (non-LT) (อัตราส่วนความเสี่ยง [RR], 1.72,  $p < 0.0043$ ) [18] ผลการวิเคราะห์ที่ไม่มีการปรับ (unadjusted analyses) ของอัตราส่วนความเสี่ยง (risk ratios) มีนัยสำคัญอย่างใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงของการเสียชีวิต (RR 2.28,  $p = 0.0069$ ), ภาวะล้มเหลวของไต (RR 3.55,  $p < 0.001$ ), และความจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (RR 2.64,  $p = 0.0013$ ) อย่างไรก็ตามเมื่อทำการวิเคราะห์ที่มีการปรับ (adjusted analysis) พบว่าไม่มีความแตกต่างในส่วนของการเสียชีวิต ภาวะล้มเหลวของไต หรือความจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต มีการศึกษาวิจัยอีกชิ้นหนึ่งที่พบว่าในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับ (LT) จำนวน 111 คน การกดภูมิคุ้มกันจากยาไมโคฟีโนเลต (mycophenolate immunosuppression) เป็นตัวทำนายที่เป็นอิสระ (independent predictor) ของโรคโควิด-19 ชนิดที่มีอาการรุนแรง (RR 3.94 [95% CI 1.59–9.74],  $p = 0.003$ ) [19] เมื่อพิจารณาถึงสิ่งนี้การลดขนาดยา (dose reduction) ในทันทีที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลอาจจะเป็นไปได้ในการควบคุมการดำเนินไปของโรคโควิด-19 ชนิดที่มีอาการรุนแรง แต่ถึงอย่างไรก็ตามไม่สนับสนุนให้มีการหยุดการกดภูมิคุ้มกันอย่าง



สั้นเชิง นอกจากนี้แล้วเนื่องจากความตึงเครียด (strain) ที่โรคโควิด-19 มีต่อระบบงานดูแลสุขภาพ ผู้สมัครขอรับการปลูกถ่ายตับ (LT transplant candidates) จะได้รับการจัดแบ่งแยกชั้นความเสี่ยง (risk stratification) และการพิจารณาให้อยู่ในระดับที่มีความเสี่ยงสูงขึ้น ซึ่งส่วนหนึ่งก็เนื่องมาจากความเข้าใจของเรา ที่มีวิวัฒนาการอย่างต่อเนื่องตลอดเวลาในโรคที่ได้รับจากผู้บริจาค (donor-derived disease) [20] ระยะเวลาในการรอคอยมีการเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก ในขณะที่การบริหารจัดการอย่างรอบคอบและการตรวจสอบข้อเท็จจริงเป็นสิ่งจำเป็นจากการระบาดในขณะนี้ ปริมาณความเสียหายและภาระของระบบงานดูแลสุขภาพในอนาคตที่ความล่าช้าเหล่านี้จะทำให้เกิดขึ้นอย่างไม่ต้องสงสัยนั้นก็ยัง ไม่เป็นที่ชัดเจน

เนื่องจากว่าเรากำลังอยู่ในสถานการณ์ที่เราไม่คุ้นเคย ไม่เคยเผชิญมาก่อน ในการต่อสู้กับการระบาดนี้ จึงเป็นสิ่งจำเป็นที่เราจะต้องสร้างองค์ความรู้ความเข้าใจ และคิดค้นกลยุทธ์วิธีการใหม่ ๆ ในการรักษาสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับตับมาก่อน จะต้องโดยการที่มีความเข้าใจที่ละเอียดถี่ถ้วนในพยาธิสรีรวิทยาของไวรัสจริง ๆ ที่การแสดงออกภายนอกลำไส้ (extraintestinal manifestations) จะสามารถถูกควบคุมได้ และมีการแก้ไขเยียวยาผลลัพธ์ของโรคต่อมาภายหลังในประชากรผู้ป่วยที่กล่าวมาข้างต้นนี้