

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-52-61>

Клинические особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Алиева С.А.^{1,2}, Никитин И.Г.², Васильева И.В.²

¹ Медицинский университет Семей, (ул. Абая, 103, Семей, 071400, Республика Казахстан)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Алиева С.А., Никитин И.Г., Васильева И.В. Клинические особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 52–61 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-52-61

✉ Для переписки:

Алиева Сауле

Абусофияновна

asu0507@mail.ru

Алиева Сауле Абусофияновна, ассистент кафедры фармакологии им.д.м.н., профессора Мусина М.Н.; аспирант

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им академика

Г.И. Сторожакова лечебного факультета

Васильева Ирина Витальевна, к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна

Резюме

Пандемия COVID-19 явилась серьезным испытанием для многих коморбидных пациентов, в том числе и с патологией гепатобилиарного тракта. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 инфекции были пожилой возраст, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний.

Цель исследования: Выявить факторы риска тяжелого течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный и проспективный анализ 185 историй болезней пациентов, госпитализированных с COVID-19 в инфекционные стационары г. Москвы в период с июня по август 2021года.

Результаты исследования: Пациенты с НАЖБП, госпитализированные с COVID-19 в сравнении с группой сравнения были старшего возраста, имели более высокий индекс коморбидности, высокий индекс массы тела (ИМТ) и более длительную госпитализацию.

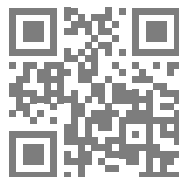
Анализ лабораторных показателей АЛТ, АСТ, СРБ, ГГТП в динамике выявил статистически достоверную связь показателей цитолиза, воспаления с необходимостью в неотложной респираторной поддержке (ИВЛ).

Вывод: Факторами риска тяжелого течения COVID-19 госпитализированных пациентов с НАЖБП являются старший возраст, мужской пол, повышенный вес, высокие показатели цитолиза и воспаления при поступлении и превышение их на 7 день госпитализации, что требует дополнительных мер неотложной терапии, респираторной поддержки и следовательно более длительной госпитализации.

Ключевые слова: факторы риска, тяжесть течения, COVID-19, НАЖБП, ИВЛ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XFPNIR





Clinical features of COVID-19 in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease

S.A. Alieva^{1,2}, I.G. Nikitin², I.V. Vasilyeva²

¹ Semey Medical University, (103, Abaya str., Semey, 071400, Republic of Kazakhstan)

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

For citation: Alieva S.A., Nikitin I.G., Vasilyeva I.V. Clinical features of COVID-19 in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 52–61. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-52-61

✉ **Corresponding author:**

Saule A. Alieva
asu0507@mail.ru

Saule A. Alieva, Assistant of the Department of Pharmacology named after MD M.N. Musin; Postgraduate student; ORCID: 0000-0001-5098-9206

Igor G. Nikitin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Irina V. Vasilyeva, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after S.A. Gasparyan, MBF; ORCID 0000-0001-6986-901X

Summary

The COVID-19 pandemic has been a serious challenge for many comorbid patients, including those with pathology of the hepatobiliary tract. Risk factors for severe COVID-19 infection were older age, male gender, and the presence of concomitant diseases.

Purpose of the study: To identify risk factors for severe COVID-19 in hospitalized patients with NAFLD.

Materials and methods: A retrospective and prospective analysis of 185 medical records of patients hospitalized with COVID-19 in infectious diseases hospitals in Moscow from June to August 2021 was carried out.

Study results: Patients with NAFLD hospitalized with COVID-19 compared to the comparison group were older, had a higher comorbidity index, a high body mass index (BMI) and longer hospitalization. Analysis of laboratory parameters of ALT, AST, CRP, GGTP over time revealed a statistically significant connection between the parameters of cytolysis and inflammation and the need for emergency respiratory support (ventilation).

Conclusion: Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized patients with NAFLD are older age, male gender, increased weight, high rates of cytolysis and inflammation upon admission and exceeding them on the 7th day of hospitalization, which requires additional measures of emergency therapy, respiratory support and, consequently, longer hospitalization.

Keywords: risk factors, severity of the course, COVID-19, NAFLD, mechanical ventilation

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Одним из основных событий последних лет явилось глобальное распространение вирусной инфекции COVID-19 ставшей причиной пандемии 21 века, унесшей жизни свыше 7 млн людей в мире [1]. В крупном метаанализе, включившем свыше 281 461 человек из 11 стран, тяжелое течение COVID-19 отмечалось у 22,9%, при этом смертность составила 5,6%. Тяжесть течения инфекции была связана с иммуносупрессивными заболеваниями, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, в то же время смертность была связана с пожилым возрастом, мужским полом, диабетом и гипертонией [2]. В группе риска тяжелого течения инфекции превышали пациенты

с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболическим синдромом, дислипидемией, повышением толерантности к глюкозе, в том числе и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Распространенность НАЖБП в последние годы в мире неуклонно растет, охватывая все возрастные категории. Так по данным метаанализа включившем 92 исследования, распространенность НАЖБП за последние 30 лет с значительно возросла с 25,25% в 1990–2006 годах до 38,2% в 2016–2019 годах [3].

Согласно исследованиям, пациенты с НАЖБП, госпитализированные с Covid-19 инфекцией,

имели тяжелое течение и риск неблагоприятных исходов, которые чаще требовали дополнительных лечебных мер, необходимостью госпитализации в отделения интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции легких [4]. Предыдущие многие исследования выявили ряд факторов риска неблагоприятного течения Covid-19 инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП, в том числе пожилой возраст, высокий индекс массы тела, сопутствующие заболевания, степень фиброза печени, а также наличие генетического полиморфизма генов хозяина [5–8].

Материалы и методы

На основе анализа первичной медицинской документации проведено ретроспективное и проспективное исследование историй болезней пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19 в инфекционные больницы г. Москвы в период с июня по август 2021 года. Из общего числа медицинских карт методом случайной выборки было отобрано 185 медицинских карт и были проанализированы для получения достоверных значений. Дизайн и методология исследования были рассмотрены и одобрены локальным комитетом по биоэтике Российского национального исследовательского университета имени Н.И. Пирогова.

Критериями включения пациентов в исследование были: пациенты старше 18 лет; положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР)-тест на COVID-19; госпитализация в инфекционное отделение; наличие неалкогольной жировой болезни печени у больных основной группы (клинико-лабораторные и инструментальные критерии). Критерии исключения пациентов: пациенты с имеющимися клиническими, лабораторными, иммунологическими и инструментальными признаками поражения печени аутоиммунного, вирусного, алкогольного, наследственного происхождения.

Из первичной медицинской документации всех пациентов были извлечены:

Каждое из предыдущих исследований продемонстрировало важность выявления отдельных факторов риска тяжелого течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП, но в то же время каждое исследование имело свои ограничения в силу поставленных им задач. Учитывая продолжающуюся эпидемию распространения COVID-19 инфекции в современных условиях и рост заболеваемости ею среди пациентов с НАЖБП вопросы выявления факторов риска, которые наиболее полно отражают тяжелое течение COVID-19 инфекции у данной категории пациентов остаются особенно актуальными.

- результаты общего анализа крови; результаты биохимического анализа крови и их динамика на 1, 7 и 21 день госпитализации (аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), С-реактивного белка (СРБ), ферритин, Д-димер);
- данные УЗИ органов брюшной полости (размеры, строение, эхогенность, контур печени); информация о госпитализации в отделение интенсивной терапии; данные о сопутствующих заболеваниях.

У всех пациентов I и II групп измеряли рост и вес и рассчитывали ИМТ по формуле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2$.

Для расчета оценки тяжести состояния у госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией была использована онлайн шкала NEWS 2, предложенная в 2020 году британским обществом профессиональных врачей медицины общего профиля для оценки тяжести течения инфекции COVID-19.

Включенные в исследование пациенты были условно разделены на две группы: 1 – основная группа из 88 пациентов с НАЖБП; 2- контрольная группа из 97 пациентов без НАЖБП.

Результаты оценивали по критериям исхода заболевания: клинико-лабораторным показателям, длительности госпитализации и необходимости проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Статистический анализ результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS v.26. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовалось среднее значение со стандартным отклонением. Для части данных, которые не подчинялись закону нормального распределения были применены непараметрические методы обработки статистических данных. Так, количественные переменные с аномальным распределением выражались как

медиана с межквартильным диапазоном. Критерий Манна-Уитни применялся для сравнения двух независимых групп. Для определения взаимосвязи между качественными переменными использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционная связь была определена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Категориальные данные были представлены в виде процентной частоты. Статистические гипотезы были проверены на уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Среди госпитализированных с COVID-19 инфекцией в группу I (основную) было отобрано 88 пациентов с достоверно (по клиническим, лабораторно-инструментальным, данным компьютерной

томографии, морфологическим признакам) подтвержденной НАЖБП, среди которых было 34 мужчин и 54 женщины. Средний возраст пациентов I группы составил 52,0 (42; 64,0) года. Среднее

Диаграмма 1. Данные о пациентах, имеющих в анамнезе ОИ, ОНМК
Diagram 1. Data on patients with a history of acute stroke or stroke

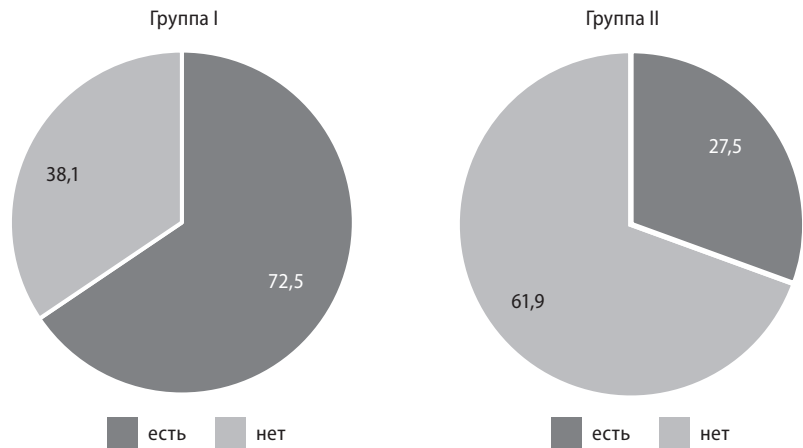


Таблица 1. Индекс коморбидности Чарльсона в группах I и II
Примечание: P – уровень значимости
Table 1. Charlson comorbidity index in groups I and II

Индекс коморбидности Charlson	Группа I n=88	Группа II n=97	p
0	0	22 (22,7%)	<0,001
1	2 (2,3%)	9 (29,9%)	
2	10 (11,4%)	28 (28,9%)	
3	27 (30,7%)	8 (8,2%)	
4	5 (5,7%)	10 (10,3%)	
5	40 (45,4%)	0	
6	4 (4,5%)	0	

Таблица 2. Сравнительный анализ степени поражения легких у пациентов I и II групп
Примечания: КТ -компьютерная томография легких; P – уровень значимости
Table 2. Comparative analysis of the degree of lung damage in patients of groups I and II

Показатели	Группа 1 n=88	Группа 2 n=97	p
КТ степень поражения легких			
Начальная	12(13,6%)	24(24,7%)	0,171
Умеренная	44(50,0%)	49(50,6%)	
Средне-тяжелая	22(25,0%)	16(16,5%)	
Тяжелая	10(11,3%)	8(8,2%)	

значение индекса массы тела пациентов с НАЖБП составил 30,5 (25,4; 33,0). Длительность пребывания в стационаре пациентов I группы составило в среднем 27 (29,2; 35,4) дней.

В группе II (контрольной) было включено 97 пациентов, среди которых было 65 мужчин и 32 женщины. Медиана возраста составила 38(29; 50) лет. Среднее значение ИМТ у пациентов II группы составило 25,9 (23,8; 28,9). Длительность госпитализации у пациентов данной группы составила 25(26,1; 29,7) дней.

Для выявления различий в группах I и II по наличию у пациентов сопутствующей патологии был проведен сравнительный анализ индекса коморбидности Charlson, который представлен в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, из общего числа 88 пациентов I группы около половины 49,9% пациентов I группы имели высокий индекс коморбидности (>5). Напротив в группе II преобладали пациенты с индексом коморбидности (<3) и в целом пациенты контрольной группы имели более низкие значения индекса коморбидности Charlson (≤4) (p<0,001)

Проведен сравнительный анализ групп I и II по наличию отягощенного анамнеза (перенесенные

острый инфаркт миокарда(ОИ), острое нарушение мозгового кровообращения(ОНМК)) у пациентов, результаты которого отражены на диаграмме 1.

Из представленных на диаграмме 1 данных следует, что в группе I, число пациентов, имевших отягощенный анамнез (перенесенные ОИ, ОНМК) составило 37(72,5%), что статистически достоверно превышало таковое среди пациентов группы II 14 (27,5%) (p< 0,001). Эти данные согласуются с данными предыдущих исследований, согласно которым у 50% инфицированных пациентов была выявлена полиморбидность, а при тяжелом течении COVID-19 частота встречаемости достигает 72% [9–12].

Почти у четверти пациентов, а точнее у 23,7% из всех 185 включенных в исследование была проведена искусственная вентиляция легких. Данные о количестве проведенных ИВЛ и степени поражения легких у пациентов I и II групп представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, среди 88 пациентов I группы отмечались умеренные поражения легких у 50%, среднетяжелые у 25,0%, и у 11,3% были тяжелые степени поражения легких, которые потребовали в последующем применение кислородной поддержки, при этом

Диаграмма 2.
Сравнительный анализ
групп I и II по проведенным
ИВЛ

Diagram 2.
Comparative analysis of
groups I and II according to
mechanical ventilation

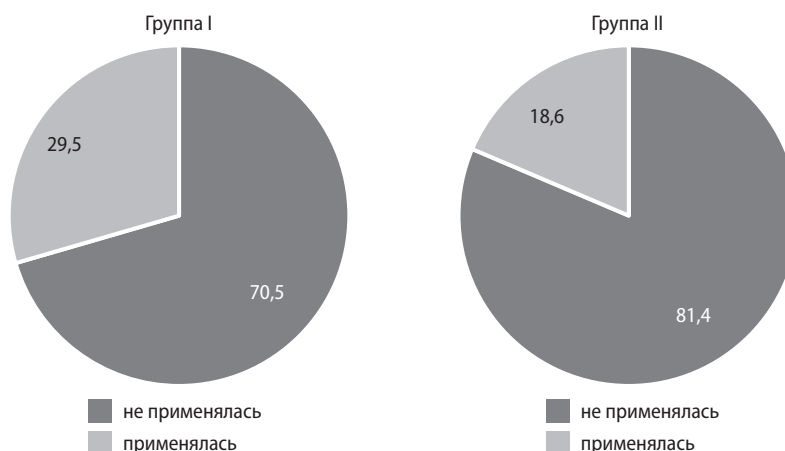
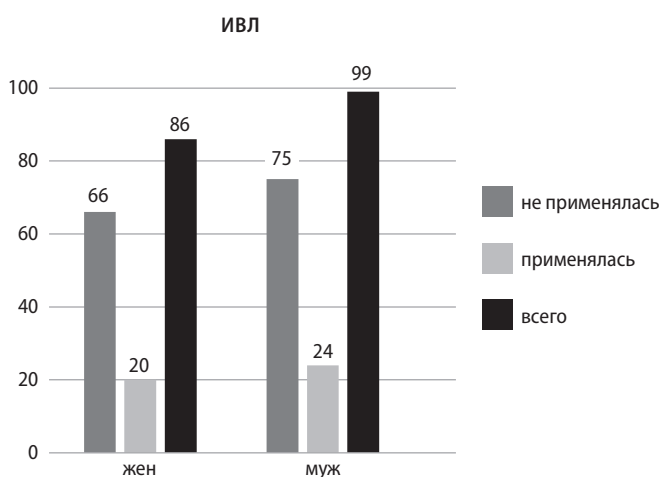


Рисунок 1.

Примечание:
ИВЛ – искусственная вентиляция легких



начальная степень поражения легких была лишь у 13,6% пациентов I группы. Напротив, в группе II из 97 человек преобладало число пациентов с умеренной 49 (50,5%) степенью поражения легких и начальной степенью поражения 24 (24,7%), при этом меньшее число пациентов – 16 (16,5%) имели среднетяжелую степень и лишь 8 человек (8,2%) имели тяжелую степень поражения легких ($p < 0,171$).

Необходимость в кислородной поддержке у пациентов I и II групп статистически достоверно были различны и отражены на диаграмме 2.

Как представлено на диаграмме 2, у пациентов группы I из 88 человек потребность в ИВЛ была значительно выше и составила 26 человек (29,5%), чем у пациентов группы II из 97 человек необходимость в кислородной поддержке была у 18 человек (18,6%) ($p < 0,080$).

Из 185 пациентов, включенных в исследование, у 44 пациентов, которые нуждались в искусственной вентиляции легких отмечались различия по полу. Эти различия отражены на рис. 1.

Как представлено на рисунке 1, среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ, мужчин достоверно было больше (24), чем женщин (20). Как было отмечено ранее у пациентов группы I потребность в ИВЛ была выше, чем у пациентов группы II, в то же время среди пациентов группы I статистически значимых различий по полу не было, а именно ИВЛ было проведено у 14 женщин и 12 мужчин соответственно.

Выявление взаимосвязи ИМТ у пациентов обеих групп и необходимостью в ИВЛ отражено на рис. 2.

Как представлено из данных на рисунке 2, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 потребность в проведении ИВЛ была намного выше у пациентов с более высоким ИМТ. Также проведена оценка частоты проведения ИВЛ среди пациентов группы I в зависимости от ИМТ. Данные представлены в табл. 3.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, выявлена статистически достоверная связь между более высоким ИМТ и необходимостью проведения ИВЛ среди пациентов группы I ($p < 0,041$). Эти результаты исследования согласуются, с опубликованными результатами крупного метаанализа, в котором из 34974 исследованных 20,47% пациентам с МАЖБП потребовалась необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии для проведения интенсивной кислородной поддержки в сравнении с 6,77% пациентов без МАЖБП [13].

Также более высокая потребность в проведении ИВЛ среди пациентов с МАЖБП в сравнении с группой без МАЖБП была отмечена и в ряде других исследований: к примеру, в ретроспективном исследовании Hashemi et al. сообщается, что у пациентов с МАЖБП отмечались более высокие показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии и также была выше потребность в искусственной вентиляции легких [14].

Рисунок 2. Связь ИМТ и ИВЛ у пациентов I и II групп

Примечание: По вертикали – индекс массы тела у пациентов обеих групп, по горизонтали – наличие или отсутствие проведенной ИВЛ.

Figure 2. Relationship between BMI and mechanical ventilation in patients of groups I and II

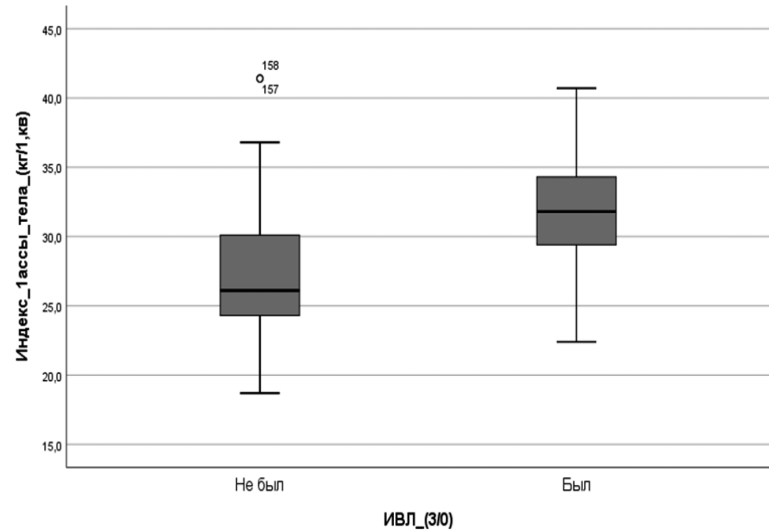


Таблица 3. Оценка связи ИМТ с ИВЛ у пациентов I группы

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; 1 подгруппа – пациенты с ИМТ <20; 2 подгруппа – пациенты с ИМТ < 25; 3 подгруппа – пациенты с ИМТ >25.

Table 3. Assessment of the relationship between BMI and mechanical ventilation in patients of group I

		ИВЛ		Всего	p
		Не применялась	Применялась		
ИМТ гр	1 (<20)	11	0	0,041	
	2 (<25)	12	0		
	3 (>25)	49	26		
		62	26	88	

Таблица 4. Основные лабораторные показатели пациентов группы I в 1,7,21 дни госпитализации.

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, Ме – медиана, Q1; Q3 – межквартильный размах, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

Table 4. Basic laboratory parameters of patients in group I on days 1, 7, and 21 of hospitalization.

Показатели	Группа I			p
	1 день	7 день	21 день	
АЛТ (Ме, Q1; Q3)	175,2 (175,1;175,6)	175,4 (175,1;175,7)	175,3 (175,1;175,7)	<0,001
АСТ (Ме, Q1; Q3)	56,8 (36,2;90,8)	106,4 (56,4;183,6)	75,2 (42,4;96,0)	<0,001
ГГТП (Ме, Q1; Q3)	68,7 (48,8;115,4)	119,4 (79,7;210,8)	100,4 (78,4;132,8)	<0,001
СРБ (Ме, Q1; Q3)	12,7 (7,7;23,8)	76,5 (18,2;153,5)	20,2 (9,6;35,4)	<0,001
Ферритин (Ме, Q1; Q3)	119,4 (92,2;156,3)	210,4 (128,9;324,0)	223,2 (114,6;391,0)	<0,001
Д-димер (Ме, Q1; Q3)	0,72 (0,47; 0,96)	1,53 (,79; 3,33)	1,08 (,64; 2,12)	<0,001

Оценка основных лабораторных показателей у включенных пациентов I и II групп была проведена в 1,7 и 21 дни госпитализации. Динамика лабораторных показателей у пациентов группы I представлены в табл. 4.

Аналогично, динамика показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ, ферритина, Д-Димера в 1,7,21 дни у пациентов группы II отражена в табл. 5.

Как видно из представленных данных таблицы 4, у пациентов группы I значительно повышены показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в 1 день, что свидетельствует о выраженности цитолиза и воспаления печеночной ткани при поступлении у данной категории пациентов, в сравнении с аналогичными показателями у пациентов группы II (p <0,001). При этом отмечается статистически значимое 3–4 крат-

ное превышение показателей АЛТ в 1 й день у пациентов I группы, которое остается высоким на протяжении всего периода госпитализации, в сравнении с аналогичным показателями АЛТ у пациентов II группы. Кроме того, отмечается 2х кратное повышение показателей АСТ в 1 день, в сравнении с аналогичным уровнем АСТ у пациентов группы II. Аналогично, 1,5–2 х кратное повышение уровня СРБ отмечается у пациентов группы I как в 1 й, и в 7 й и 21 дни госпитализации в сравнении с аналогичными показателями СРБ у пациентов группы II (p<0,001).

Наличие связи между лабораторными показателями и потребностью в ИВЛ отражены в табл. 6.

Как видно из данных, представленных в таблице 6 у пациентов группы I выявлена статистически достоверная прямая и высокая связь между

Таблица 5. Основные лабораторные показатели пациентов группы II в 1, 7, 21 дни госпитализации.

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, Ме – медиана, Q1; Q3 – межквартильный размах, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма глутамилтранспептидаза.

Table 5. Basic laboratory parameters of patients in group II on days 1, 7, and 21 of hospitalization.

Показатели	Группа II			P
	1 день	7 день	21 день	
АЛТ (Ме, Q1; Q3)	34,8 (23,4; 52,4)	56,0 (37,5; 91,2)	54,3 (40,6; 80,6)	<0,001
АСТ (Ме, Q1; Q3)	30,2 (20,4; 38,8)	44,4 (29,8; 84,3)	46,8 (34,7; 71,8)	<0,001
ГГТП (Ме, Q1; Q3)	42,4 (32,0; 54,8)	54,0 (40,5; 101,3)	64,6 (45,3; 89,8)	<0,001
СРБ (Ме, Q1; Q3)	7,6 (5,4; 11,6)	27,9 (18,4; 56,1)	10,4 (8,1; 19,4)	<0,001
Ферритин (Ме, Q1; Q3)	164,4 (118,7; 187,0)	214,6 (196,5; 300,2)	178,0 (147,7; 215,3)	<0,001
Д-димер (Ме, Q1; Q3)	0,800 (0,560; 1,125)	2,140 (0,925; 3,600)	1,040 (0,860; 2,100)	<0,001

Таблица 6. Корреляционная связь между основными лабораторными показателями и ИВЛ у пациентов I и II групп

Примечания: АСТ –1, АСТ –7, АСТ –21 – показатели аспартатаминотрансферазы у пациентов I и II групп в 1-й, 7-й, 21 дни госпитализации, *ИВЛ-взаимосвязь с потребностью в искусственной вентиляции легких; r – уровень силы взаимосвязи: 0,1–0,3 – слабая; 0,3–0,5 – умеренная; 0,5–0,7 – заметная.

Table 6. Correlation between main laboratory parameters and mechanical ventilation in patients of groups I and II

	Группа I, n= 88		Группа II, n= 97	
Взаимосвязь	p	r	p	r
АЛТ 1 *ИВЛ	0,018	0,630	0,001	0,328
АЛТ 7 *ИВЛ	0,793	0,028	0,0001	0,613
АЛТ 21 *ИВЛ	0,147	−0,156	0,0001	0,492
АСТ 1 *ИВЛ	<0,001	0,467	0,004	0,293
АСТ 7 * ИВЛ	<0,001	0,475	0,0001	0,621
АСТ 21 *ИВЛ	<0,001	0,461	0,0001	0,456

показателем АЛТ в 1 день госпитализации и применением ИВЛ, также выявлена прямая и средняя связь между показателями АСТ в 1,7,21 дни и потребностью в кислородной поддержке у пациентов данной группы в сравнении с аналогичными

показателями у пациентов группы II. Наряду с этим у пациентов группы II выявлена статистически достоверная прямая средняя связь между показателями АЛТ, АСТ на 7 день госпитализации и потребности в ИВЛ(p=0,0001; r= 0,613, r=0,621).

Обсуждение результатов

Результаты данного исследования показали, что у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с инфекцией COVID-19, предикторами тяжелого течения являются пожилой возраст, высокий ИМТ, повышение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ при поступлении и их значительное (в 2–3 раза) увеличение к 7-му дню, сохраняющееся до 21-го дня госпитализации. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, в ретроспективном исследовании китайских ученых [15] пациенты с НАЖБП старшего возраста, с высоким ИМТ и с большим процентом сопутствующих заболеваний имели прогрессирующее течение. Кроме того, пациенты с НАЖБП имели более высокий риск прогрессирования заболевания (6,6% против 44,7%; p< 0,0001) и более длительное время выделения вируса (17,5 ± 5,2 дня против 12,1± 4,4 дня; p< 0,0001) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Также было отмечено, что НАЖБП является независимым фактором риска прогрессирования заболевания COVID-19 [15]. В большом

рандомизированном менделеевском анализе [16] была отмечена ассоциация между повышенным ИМТ при НАЖБП и тяжестью COVID-19. Также, крупное исследование, включившее 13260 госпитализаций пациентов с COVID-19 инфекцией и НАЖБП продемонстрировало, что высокий риск неблагоприятных исходов имели пациенты с ожирением 3 степени, в сравнение с пациентами 1 степени ожирения [17].
Течение инфекции COVID-19 у пациентов с НАЖБП, как и у большинства пациентов с COVID-19, может варьировать от бессимптомного течения и легких гриппоподобных проявлений, вначале в виде головной боли, миалгии, лихорадки, сухого кашля и усталости, до умеренных и тяжелых, которые осложняются одышкой различной степени тяжести. Инфекция COVID-19 имеет благоприятный прогноз у большинства пациентов, однако у некоторых из них высок риск развития осложнений и критических состояний, вплоть до летального исхода [18].

По данным предыдущих исследований [19, 20], поражение печени у пациентов с COVID-19 наблюдалось от 14 до 53% и проявлялось повышением уровня АЛТ и АСТ, причем частота поражения печени у тяжелых пациентов с COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести [21]. В нашем исследовании оценка основных показателей в 1,7,21 день госпитализации показала, что пациенты с НАЖБП имеют повышенный 4–5 кратный уровень АЛТ в начале заболевания COVID-19, что свидетельствует об имеющемся значительном остром воспалении, которое существенно влияет на течение и тяжесть COVID-19-инфекции. Таким образом, выраженность цитолитического синдрома является показателем степени активности патологического процесса в печени на момент госпитализации у госпитализированных пациентов с НАЖБП и COVID-19-инфекцией.

Поражение печени при инфекции COVID-19 носит многофакторный характер [22], в частности, является результатом прямого вирусного воздействия и опосредовано гиперактивацией провоспалительных механизмов, кроме того, важную роль играют и лекарственные взаимодействия и их побочные эффекты.

Входными воротами вируса SARS-cov-2 являются эпителиальные клетки дыхательных путей, гепатобилиарного тракта и кишечника из-за высокого сродства белка S коронавируса к рецептору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В ряде исследований отмечено, что инфекция COVID-19 значительно усиливает экспрессию рецепторов АПФ [23], что способствует усилению иммунного ответа, который приводит повреждению гепатоцитов [24]. Состояние вялотекущего хронического воспаления у пациентов с НАЖБП приводит к гипоксии адипоцитов и их дисфункции. В свою очередь, это способствует повышенному выбросу провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, С-реактивный белок, TNF- α и активации системы макрофагов, клеточного и гуморального иммунитета. Это состояние усугубляется вирусной нагрузкой инфекции COVID-19 и реакцией системной активации иммунных защитных механизмов, что усиливает текущее воспаление гепатоцитов и приводит к обширному повреждению гепатоцитов. Кроме того, инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП является одним из факторов прогрессирования воспаления [25]. Наряду с этим дисфункция кишечного барьера способствует усилению этих воспалительных процессов, что, в свою очередь, приводит к транслокации бактерий или бактериальных компонентов в портальную циркуляцию и индукции воспаления печени [26]. Проявления метаболического синдрома, в частности ожирение, приводят к повышению секреции провоспалительного лептина, интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α из периферической жировой ткани [27]. Тяжелая дислипидемия, наличие дисбаланса между липолизом, окислением, секрецией и абсорбцией липидов между жировой тканью и печенью, способствует развитию стеатоза печени, а также липотоксичности, влияющей на ключевые клеточные элементы, такие как эндоплазматический ретикулум или

функции митохондрий. Вследствие возникновения порочного круга нарушаются метаболические пути в печени, что еще больше усиливает дисбаланс в липидном обмене [28] и, как следствие, усиливается липотоксичность. Следом идет активация звездчатых клеток, выработка клетками Купфера цитокинов, где IL-1 β , TNF- α , IL-6, интерферон (IFN)- γ , ядерный фактор-каппа В и реактивные виды кислорода являются ключевыми провоспалительными факторами, которые поддерживают хроническое вялотекущее воспаление и способствуют развитию фиброза [29, 30, 31].

Данные предыдущих исследований согласуются с результатами нашего исследования, в котором значения АЛТ у пациентов с НАЖБП изначально значительно (в 4–5 раз) ($p < 0,001$) превышали значения АЛТ у пациентов без НАЖБП в первые сутки и оставались высокими на протяжении всего периода госпитализации, что подтверждается выраженным цитолитическим синдромом и гиперферментемией у этих пациентов на фоне COVID-19-инфекции (табл. 4).

Синдром цитолиза возникает вследствие нарушения структуры клеток печени, в первую очередь гепатоцитов. Усиливается перекисное окисление липидов мембраны, которая становится проницаемой для некоторых веществ, в том числе внутриклеточных ферментов.

Показатели АСТ также были повышены у пациентов с НАЖБП в 1-й день госпитализации, а на 7-й день эти показатели увеличились в 2 раза по сравнению с показателями АСТ у пациентов без НАЖБП ($p < 0,001$) и незначительно снизились к 21-му дню. Также показатели С-реактивного белка у пациентов с НАЖБП были изначально высокими в 1-й день и значительно (в 5 раз) повышались к 7-му дню госпитализации ($p < 0,001$), что подтверждает выраженность воспалительного процесса и активацию иммунного ответа.

Результаты нашего исследования согласуются с предыдущими, например, в большом обзоре было показано, что COVID-19 инфекция приводит к повышению уровня печеночных ферментов примерно у 17–58% пациентов, при этом преобладает повышение уровня трансаминаз («гепатит»), а холестатические состояния встречаются гораздо реже, что свидетельствует о преимущественно гепатоцитарном поражении [32–35].

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдается как прямое вирусное цитотоксическое повреждение гепатоцитов и холангиоцитов, так и непрямоe лекарственное повреждение и усиление иммунного ответа за счет повышенной продукции и избытка цитокинов, в результате чего происходит обострение имеющегося заболевания печени [36].

В ретроспективном исследовании, проведенном учеными из Турции с участием 614 пациентов с инфекцией COVID-19, была выявлена ассоциация между повышением уровня АЛТ, АСТ и тяжестью инфекции [37]. Аналогичным образом в нашем исследовании была выявлена статистически значимая ассоциация между повышенными значениями АЛТ в 1 день госпитализации и АСТ в 1, 7 дни госпитализации у пациентов с НАЖБП

и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких.

Таким образом, НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией является неблагоприятным прогностическим признаком

тяжести инфекции [38], требующим более тщательного обследования и необходимости оценки результатов основных лабораторных показателей в первые сутки госпитализации и их динамику на 7 день пребывания в стационаре.

Выводы

Важными предикторами тяжелого течения у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с инфекцией COVID-19, в данном исследовании были пожилой возраст, высокий индекс массы тела, повышение уровня АЛТ, АСТ, С-реактивного белка в первый

и последующие дни госпитализации. Выраженность цитолитического синдрома при поступлении у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19, является одним из важных прогностических факторов тяжелого течения инфекции.

Литература | References

- COVID – 19 – infection: WHO Resources – <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed: 02.02.2025.)
- Li J., Huang D.Q., Zou B. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449–1458. doi: 10.1002/jmv.26424.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Jagirdhar G.S.K., Qasba R.K., Pattnaik H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver and metabolic-associated fatty liver with COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(21):3362–3378. doi: 10.3748/wjg.v29.i21.3362.
- Guan W.J., Ni ZY., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Grimaudo S., Amodio E., Pipitone RM. et al. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:627914. doi: 10.3389/fcell.2021.627914.
- Ji D., Zhang D., Xu J. et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1393–1399. doi: 10.1093/cid/ciaa414.
- Targher G., Byrne CD., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69(9):1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
- Ji D., Qin E., Xu J. 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.
- Yoo H.W., Jin H.Y., Yon D.K. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and COVID-19 Susceptibility and Outcomes: a Korean Nationwide Cohort. *J Korean Med Sci.* 2021;36(41): e291. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e291.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22–27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
- Jagirdhar G.S.K., Pattnaik H., Banga A., Qasba R.K. et al. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease with COVID-19-Related Intensive Care Unit Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1239. doi: 10.3390/medicina59071239.
- Hashemi N., Viveiros K., Redd W.D. et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int.* 2020;40(10):2515–2521. doi: 10.1111/liv.14583.
- Huang Ch., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/s0140-6736(20).30183-5.
- Li J., Huang D.Q., Zou B. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449–1458. doi: 10.1002/jmv.26424.
- Srikanth S., Garg V., Subramanian L., Verma J. et al. In-hospital outcomes in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease by severity of obesity: Insights from national inpatient sample 2020. *World J Hepatol.* 2024;16(6):912–919. doi: 10.4254/wjh.v16.i6.912.
- Wang H., Mehal W., Nagy L.E., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(1):73–91. doi: 10.1038/s41423-020-00579-3.
- Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
- Zhang J.J., Cao Y.Y., Tan G. et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2021;76(2):533–550. doi: 10.1111/all.14496.
- Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- Ilchenko L. Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and liver damage. *Archive of Internal Medicine.* 2020;10(3): 188–197. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.

Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архив внутренней

- медицины. 2020;10(3): 188–197. doi: 10.20514/2226–6704–2020–10–3–188–197.
23. Zou X., Chen K., Zou J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. doi: 10.1007/s11684–020–0754–0.
24. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213–2600(20)30076–X.
25. Chen Z., Yu R., Xiong Y. et al. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):203. doi: 10.1186/s12944–017–0572–9.
26. Medetalibeyoglu A., Catma Y., Senkal N. et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):614–621. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.068.
27. Adolph T.E., Grander C., Grabherr F., Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1649. doi: 10.3390/ijms18081649.
28. Herta T., Berg T. COVID-19 and the liver – Lessons learned. *Liver Int.* 2021;41 Suppl 1(Suppl 1):1–8. doi: 10.1111/liv.14854.
29. Bessone F., Razori M.V., Roma M.G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(1):99–128. doi: 10.1007/s00018–018–2947–0.
30. Dietrich C.G., Geier A., Merle U. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):367–377. doi: 10.3748/wjg.v29.i2.367.
31. Wang H., Mehal W., Nagy L.E., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(1):73–91. doi: 10.1038/s41423–020–00579–3.
32. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
33. Chen H., Chen Q. COVID-19 Pandemic: Insights into Interactions between SARS-CoV-2 Infection and MAFLD. *Int J Biol Sci.* 2022;18(12):4756–4767. doi: 10.7150/ijbs.72461.
34. Dietrich C.G., Geier A., Merle U. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):367–377. doi: 10.3748/wjg.v29.i2.367.
35. Zhang J.J., Cao Y.Y., Tan G. et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2021;76(2):533–550. doi: 10.1111/all.14496.
36. Herta T., Berg T. COVID-19 and the liver – Lessons learned. *Liver Int.* 2021;41 Suppl 1(Suppl 1):1–8. doi: 10.1111/liv.14854.
37. Medetalibeyoglu A., Catma Y., Senkal N. et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):614–621. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.068.
38. Alieva S.A., Nikitin I.G. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of unfavorable course of COVID-19. *Medical business.* 2022; 2:50–55. (In Russ.) doi: 10.24412/2071–5315–2022–12806.

Алиева С.А., Никитин И.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор неблагоприятного течения COVID-19. Лечебное дело. 2022; 2:50–55. doi: 10.24412/2071–5315–2022–12806