УДК 578.834.1+616-036.21+616.36-003.826-036.12+611.24+615.816.2
DOI: 10.56871/UTJ.2025.91.44.001

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

© Сауле Абусофияновна Алиева[1, 2], Игорь Геннадиевич Никитин[2], Ирина Витальевна Васильева[2]

[1] Медицинский университет Семей. 071400, г. Семей, ул. Абая, д. 103, Республика Казахстан
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Контактная информация: Сауле Абусофияновна Алиева — ассистент кафедры фармакологии им д.м.н. профессора М.Н. Мусина НАО «Медицинский университет Семей»; аспирант РНИМУ им Н.И. Пирогова. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5098-9206

Для цитирования: Алиева С.А., Никитин И.Г., Васильева И.В. Клинико-лабораторная характеристика течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):174–184. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.91.44.001

Поступила: 30.09.2024 ***Одобрена: 01.11.2024*** ***Принята к печати: 01.12.2024***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Течение COVID-19, в частности изменения клинико-лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), были ранее представлены в ряде научных публикаций, однако разноречивость результатов некоторых из них требует более комплексного подхода в выявлении особенностей клинического течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП. Согласно ранее опубликованным исследованиям, наличие метаболического синдрома, инсулинорезистентности, дислипидемии у пациентов с НАЖБП повышало риск госпитализации, требовало более длительного лечения и необходимости в неотложной терапии и госпитализации в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). ***Цель исследования*** — оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19. ***Материалы и методы.*** Проведены ретроспективный и проспективный анализы 185 историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары г. Москвы в период с июня по август 2021 года. Критериями включения были пациенты с НАЖБП и без нее, в возрасте старше 18 лет, госпитализированные с COVID-19-инфекцией. Критериями исключения были пациенты в возрасте моложе 18 лет, вирусные и алкогольные поражения печени. Обработка статистических данных проводилась с помощью программ SPSS и MS Excel. ***Результаты исследования.*** Оценка лабораторных показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка (СРБ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП) при поступлении и в динамике выявила значительное превышение данных параметров у госпитализированных пациентов с НАЖБП в сравнении с группой контроля. Кроме того, выявлена статистически достоверная связь показателей цитолиза, воспаления с необходимостью неотложной респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких). Пациенты с НАЖБП, госпитализированные с COVID-19, в сравнении с группой сравнения были старше, имели более высокий индекс массы тела и более длительную госпитализацию. ***Выводы.*** Течение COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП характеризовалось повышенными показателями АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в первый день госпитализации и значимым превышением этих параметров на 7-й день, что свидетельствует о более тяжелом течении и риске неблагоприятных исходов у данной категории пациентов, которым потребовалось более длительное пребывание в стационаре, дополнительные меры неотложной терапии и необходимость проведения искусственной вентиляции легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лабораторные показатели, течение, COVID-19, неалкогольная жировая болезнь печени, искусственная вентиляция легких

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© *Saule A. Alieva[1, 2], Igor G. Nikitin[2], Irina V. Vasilyeva[2]*

[1] Semey Medical University. 103 Abay str., Semey 071400 Republic of Kazakhstan
[2] Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. 1 Ostrovityanov str., Moscow 117997 Russian Federation

Contact information: Saule A. Alieva — Assistant at the Department of Pharmacology named after Doctor of Medical Sciences Professor M.N. Musin NAO "Semey Medical University"; Graduate Student of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5098-9206

For citation: Alieva SA, Nikitin IG, Vasilyeva IV. Clinical and laboratory characteristics of the course of COVID-19 in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease. University Therapeutic Journal. (In Russian). 2025;7(1):174–184. DOI: https://doi.org/0000000000000

Received: 30.09.2024 ***Revised: 01.11.2024*** ***Accepted: 01.12.2024***

ABSTRACT. ***Introduction.*** The course of COVID-19, in particular changes in clinical and laboratory parameters in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), were previously presented in a number of scientific publications, however, the contradictory results of some of them require a more comprehensive approach in identifying the features of the clinical course of COVID-19 infection in patients with NAFLD. According to previously published studies, the presence of metabolic syndrome, insulin resistance, and dyslipidemia in patients with NAFLD increased the risk of hospitalization, required longer treatment and the need for emergency treatment and admission to the intensive care unit. ***Purpose of the study*** — to evaluate clinical and laboratory parameters in patients with NAFLD hospitalized with COVID-19. ***Materials and methods***. A retrospective and prospective analysis of 185 case histories of patients hospitalized in infectious diseases hospitals in Moscow from June to August 2021 was carried out. Inclusion criteria were patients with and without NAFLD, over the age of 18, hospitalized with COVID-19 infection. Exclusion criteria included patients under 18 years of age; viral and alcoholic liver damage. Processing of statistical data was carried out using the SPSS programs and MS Excel. ***Research results***. Evaluation of laboratory parameters of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) upon admission and over time revealed a significant excess of these parameters in hospitalized patients with NAFLD compared to the control group; in addition, a statistically significant relationship was identified between the parameters of cytolysis and inflammation with the need for emergency respiratory support (artificial ventilation of the lungs). Patients with NAFLD hospitalized with COVID-19 compared to the comparison group were older, had a high body mass index and longer hospitalization. ***Conclusion.*** The course of COVID-19 in hospitalized patients with NAFLD was characterized by increased levels of ALT, AST, GGTP, CRP on the first day of hospitalization and a significant excess of these parameters on the 7th day of hospital stay, which indicates a more severe course and risk of adverse outcomes in this category of patients who required longer hospitalization, additional emergency treatment measures and the need for artificial pulmonary ventilation.

KEYWORDS: laboratory parameters, course, COVID-19, non-alcoholic fatty liver disease, mechanical ventilation

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для большинства коморбидных пациентов. Тяжесть течения инфекции ассоциировалась с иммуносупрессивными заболеваниями, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями. В то же время смертность была связана с пожилым возрастом, мужским полом, диабетом и гипертензией [20]. Отмечена взаимосвязь многих клинических факторов и лабораторных показателей с тяжестью заболевания и плохим прогнозом у пациентов [9, 11, 14]. Было выявлено, что

многие клинические факторы и лабораторные показатели были связаны с тяжестью заболевания и плохим прогнозом у пациентов. Кроме того, наблюдались повышенные уровни лабораторных показателей, таких как уровни лимфоцитов, прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [22, 23]. В группе риска тяжелого течения инфекции преобладали пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемия, повышение толерантности к глюкозе, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Распространенность НАЖБП в последние годы в мире неуклонно растет, охватывая все возрастные категории. Так, по данным метаанализа, включившего 92 исследования, распространенность НАЖБП за последние 30 лет значительно возросла — с 25,25% в 1990–2006 годах до 38,2% в 2016–2019 годах [28].

Согласно исследованиям, пациенты с НАЖБП и COVID-19, имели тяжелое течение инфекции и риск неблагоприятных исходов, им чаще требовались госпитализация и дополнительные лечебные меры, эти больные чаще нуждались в переводе в отделения интенсивной терапии и проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [16–18].

Каждое из предыдущих исследований [6, 10, 15, 24] продемонстрировало важность выявления отдельных факторов риска тяжелого течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП, но в то же время каждое наблюдение имело свои ограничения в силу поставленных задач. Учитывая продолжающуюся эпидемию распространения COVID-19-инфекции в современных условиях и рост заболеваемости ею среди пациентов с НАЖБП, оценка клинико-лабораторных показателей у данной категории больных при госпитализации и в динамике позволит выявить факторы риска тяжелого течения и спрогнозировать неблагоприятные исходы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе анализа первичной медицинской документации проведены ретроспективное и проспективное исследования историй болезни пациентов, госпитализированных с COVID-19 в перепрофилированные больницы г. Москвы в период с июня по август 2021 года. Из общего числа медицинских карт методом случайной выборки были отобраны 185 историй болезни и проанализированы для получения достоверных значений.

Дизайн и методология исследования рассмотрены и одобрены локальным комитетом по биоэтике Российского национального исследовательского университета имени Н.И. Пирогова.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты старше 18 лет, положительный 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: пациенты с имеющимися клиническими, лабораторными, иммунологическими и инструментальными признаками поражения печени аутоиммунного, вирусного, алкогольного, наследственного происхождения.

Из первичной медицинской документации всех пациентов были извлечены:

- результаты общего анализа крови, результаты биохимического анализа крови и их динамика на 1-, 7- и 21-й дни госпитализации (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТП), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, D-димер);
- данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (размеры, строение, эхогенность, контур печени);
- информация о госпитализации в отделение интенсивной терапии;
- данные о сопутствующих заболеваниях.

Включенные в исследование пациенты были условно разделены на две группы: I — основная группа из 88 пациентов с НАЖБП; II — контрольная группа из 97 пациентов без НАЖБП. У всех включенных в исследование пациентов измеряли рост и вес и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ = Вес (кг) / Рост (м)^2.

Для оценки тяжести состояния у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией была использована онлайн-шкала NEWS-2 (National Early Warning Score), предложенная в 2020 году британским обществом профессиональных врачей медицины общего профиля.

Результаты оценивали по критериям исхода заболевания: клинико-лабораторным показателям, длительности госпитализации и необходимости проведения ИВЛ.

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, применялись непараметрические методы обработки статистических данных. Так, количественные переменные с аномальным распределением выражались как медиана с межквартальным диапазоном. Критерий Манна–Уитни использовался для сравнения двух независимых групп. Определение взаимосвязи между качественными переменными проводили с помощью критерия $\chi 2$ Пирсона. Корреляционная связь определялась 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) отобрано 88 пациентов с достоверно (по клиническим, лабораторно-инструментальным, данным компьютерной томографии, морфологическим признакам) подтвержденной НАЖБП, среди которых было 34 мужчины и 54 женщины. Средний возраст пациентов I группы — 52,0 (42; 64,0) года. Среднее значение ИМТ пациентов с НАЖБП — 30,5 (25,4; 33,0). Длительность пребывания в стационаре пациентов I группы составила в среднем 27 (29,2; 35,4) дней.

В группу II (контрольную) 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 — 25,9 (23,8; 28,9). Длительность госпитализации у пациентов данной группы составила в среднем 25 (26,1; 29,7) дней.

Для выявления различий в группах I и II по наличию у пациентов сопутствующей патологии проводился сравнительный анализ индекса коморбидности Чарлсона, который представлен в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, из 88 пациентов I группы около половины (49,9%) больных 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 Чарлстона (≤4) ($p < 0,001$).

На рисунке 1 представлены результаты проведенного сравнительного анализа групп I и II по наличию отягощенного анамнеза у пациентов (перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)).

Из представленных на рисунке 1 данных следует, что в группе I число пациентов, имевших отягощенный анамнез (перенесенные ОИ, ОНМК), составило 37 (72,5%), что статистически достоверно превышало таковое

Таблица 1

Индекс коморбидности Чарлсона в группах I и II (n (%))

Table 1

Charlson comorbidity index in groups I and II (n (%))

Индекс коморбидности Чарлсона / Charlson comorbidity index	Группа I / Group I (n=88)	Группа II / Group 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	

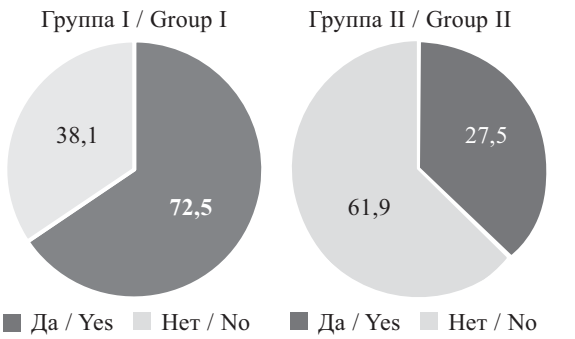


Рис. 1. Данные о пациентах, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения

Fig. 1. Data on patients with a history of acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident

среди пациентов группы II — 14 человек (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 достигала 72% [20, 25, 29, 30].

Почти четверти пациентам, а точнее 23,7% из всех 185 включенных в исследование, была проведена ИВЛ. Данные о количестве проведенных ИВЛ и степени поражения легких у пациентов I и II групп представлены в таблице 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% была тяжелая степень поражения легких, которым потребовалась в последующем кислородная поддержка, при этом начальная степень поражения легких наблюдалась лишь у 13,6% пациентов I группы. Напротив, в группе II из 97 человек преобладало число пациентов с умеренной (49; 50,5%) и начальной (24; 24,7%) степенью поражения легких, при этом меньшее число пациентов (16; 16,5%) имели среднетяжелую степень, и лишь 8 человек (8,2%) — тяжелую степень поражения легких (p <0,171).

Таблица 2

Сравнительный анализ степени поражения легких у пациентов I и II групп (n (%))

Table 2

Comparative analysis of the degree of lung damage in patients of groups I and II (n (%))

КТ степень поражения легких / CT extent of lung damage	Группа I / Group I (n=88)	Группа II / Group II (n=97)	p
Начальная / Initial	12 (13,6)	24 (24,7)	0,171
Умеренная / Moderate	44 (50,0)	49 (50,0)	
Среднетяжелая / Medium-heavy	22 (25,0)	16 (16,5)	
Тяжелая / Heavy	10 (11,3)	8 (8,2)	

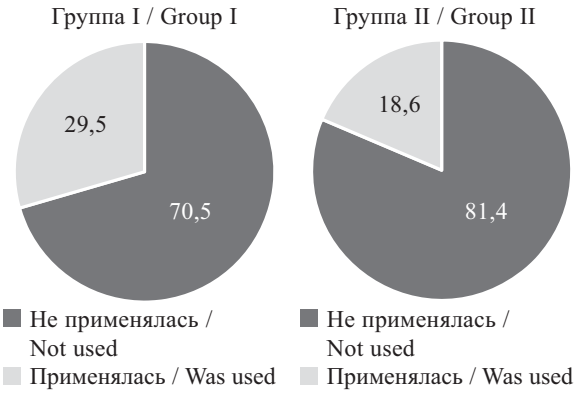


Рис. 2. Сравнительный анализ групп I и II по проведенным искусственным вентиляциям легких

Fig. 2. Comparative analysis of groups I and II according to the number of artificial lung ventilations performed

Необходимость в кислородной поддержке у пациентов I и II групп статистически достоверно была различна, что отражено на рисунке 2.

Как представлено на рисунке 2, у пациентов группы I из 88 человек необходимость в проведении ИВЛ была у 26 человек (29,5%), это выше, 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, 44 пациента нуждались в кислородной поддержке, среди которых число мужчин и женщин, которым потребовалась ИВЛ, было различно, что отражено на рисунке 3.

Как представлено на рисунке 3, среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ, мужчин достоверно было больше (24), чем женщин (20). Ранее отмечено, что 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, ИВЛ была проведена у 14 женщин и 12 мужчин.

Выявление взаимосвязи ИМТ у пациентов обеих групп с необходимостью в ИВЛ отражено на рисунке 4.

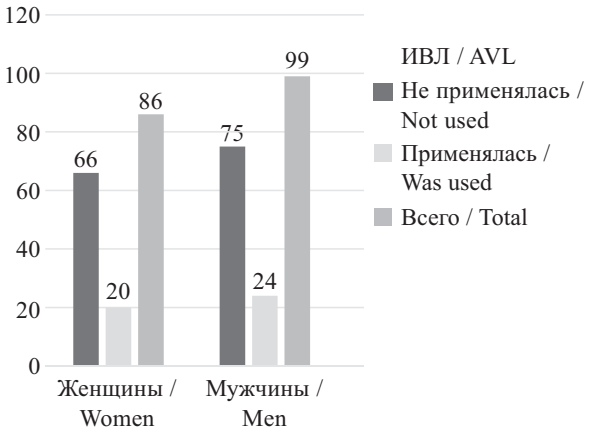


Рис. 3. Факт использования искусственной вентиляции легких в выделенных группах пациентов среди мужчин и женщин

Fig. 3. The fact of the use of mechanical ventilation in selected groups of patients among men and women

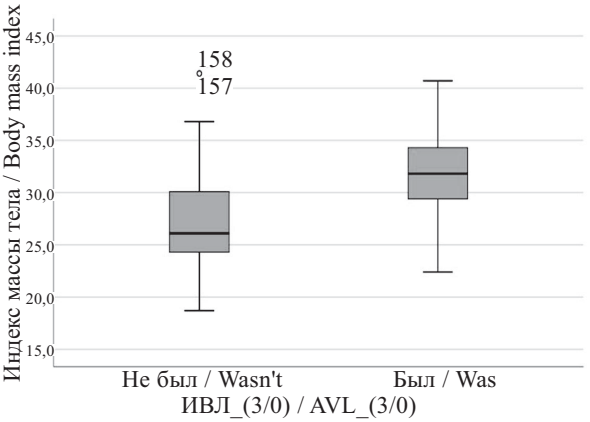


Рис. 4. Связь индекса массы тела и искусственной вентиляции легких у пациентов I и II групп

Fig. 4. Relationship between body mass index and artificial ventilation in patients of groups I and II

Таблица 3

Оценка связи индекса массы тела с искусственной вентиляцией легких у пациентов I группы

Table 3

Evaluation of the relationship between body mass index and artificial ventilation in patients of group I

Индекс массы тела группы	Искусственная вентиляция легких		Всего	P
	применялась (количество пациентов)	не применялась (количество пациентов)		
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- и 21-й дни госпитализации

Table 4

Main laboratory parameters of patients in group I on the 1st, 7th and 21st days of hospitalization

Показатели / Indicators	1-й день / Day 1	7-й день / Day 7	21-й день / Day 21	P
АЛТ / ALT (Me, Q1;Q3)	175,2 (175,1;175,6)	175,4 (175,1;175,7)	175,3 (175,1;175,7)	<0,001
АСТ / AST (Me, Q1;Q3)	56,8 (36,2;90,8)	106,4 (56,4;183,6)	75,2 (42,4;96,0)	<0,001
ГГТП / GGT (Me, Q1;Q3)	68,7 (48,8;115,4)	119,4 (79,7;210,8)	100,4 (78,4;132,8)	<0,001
СРБ / CRP (Me, Q1;Q3)	12,7 (7,7;23,8)	76,5 (18,2;153,5)	20,2 (9,6;35,4)	<0,001
Ферритин / Ferritin (Me, Q1;Q3)	119,4 (92,2;156,3)	210,4 (128,9;324,0)	223,2 (114,6;391,0)	<0,001
D-димер / D-dimer (Me, Q1;Q3)	0,72 (0,47;0,96)	1,53 (0,79;3,33)	1,08 (0,64;2,12)	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глютамилтранспептидаза; СРБ — С-реактивный белок.
Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; CRP — C-reactive protein.

Как видно на рисунке 4, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 потребность в проведении ИВЛ была намного выше у пациентов с более высоким ИМТ. Выполнена также оценка частоты проведения ИВЛ среди пациентов группы I в зависимости от ИМТ. Данные представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 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 данными крупного метаанализа, в котором 3396 пациентам с COVID-19 потребовалась госпитализация в отделения интенсивной терапии: 1236 пациентам (20,41%) из группы с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) и 2160 пациентам (6,77%) из группы без МАЖБП [15]. Более высокая потребность в проведении ИВЛ среди пациентов с МАЖБП в сравнении с группой без МАЖБП была также отмечена и в ряде других исследований. К примеру, в ретроспективном исследовании N. Hashemi и соавт. сообщается, что у пациентов с НАЖБП отмечались более высокие показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии и также была выше потребность в искусственной вентиляции легких [12].

Оценка основных лабораторных показателей у пациентов I и II групп была проведена в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации. Динамика лабораторных показателей у пациентов группы I представлена в таблице 4.

Аналогично, динамика показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ, ферритина, D-димера в 1-, 7-

Таблица 5

Основные лабораторные показатели пациентов группы II в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации

Table 5

Main laboratory parameters of patients in group II on the 1st, 7th and 21st days of hospitalization

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

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глютамилтранспептидаза; СРБ — С-реактивный белок.
Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; CRP — C-reactive protein.

Таблица 6

Корреляционная связь между основными лабораторными показателями и искусственной вентиляцией легких у пациентов I и II групп

Table 6

Correlation between the main laboratory parameters and artificial ventilation of the lungs in patients of groups I and II

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n=88)		Группа II / Group II (n=97)	
Взаимосвязь / Correlation.	p	r	p	r
АЛТ 1 *ИВЛ / ALT 1 *AVL	0,018	0,630	0,001	0,328
АЛТ 7 *ИВЛ / ALT 7 *AVL	0,793	0,028	0,0001	0,613
АЛТ 21 *ИВЛ / ALT 21 *AVL	0,147	0,156	0,0001	0,492
АСТ 1 *ИВЛ / AST 1 *AVL	<0,001	0,467	0,004	0,293
АСТ 7 * ИВЛ / AST 7 *AVL	<0,001	0,475	0,0001	0,621
АСТ 21 *ИВЛ / AST 21 *AVL	<0,001	0,461	0,0001	0,456

* Взаимосвязь. / Correlation.

и 21-й дни у пациентов группы II отражена в таблице 5.

Как видно из представленных данных таблицы 4, у пациентов группы I значительно повышены показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в 1-й 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-кратное превышение показателей АЛТ в 1-й день у пациентов группы I, которое остается высоким на протяжении всего периода госпитализации, в сравнении с аналогичными показателями АЛТ у пациентов группы II. Кроме того, отмечается 2-кратное повышение показателей АСТ в 1-й день у пациентов группы I в сравнении с аналогичным уровнем АСТ у пациентов группы II. Аналогично, 1,5-2-кратное повышение уровня СРБ отмечается у пациентов группы I в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации в сравнении с аналогичными показателями СРБ у пациентов группы II (p <0,001).

Наличие связи между лабораторными показателями и потребностью в ИВЛ отражено в таблице 6.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, у пациентов группы I выявлена статистически достоверная прямая и высокая связь между показателем АЛТ в 1-й день госпитализации и применением ИВЛ, также выявлена прямая и средняя связь между показателями АСТ в 1-, 7- и 21-й 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-й день госпитализации и потребности в ИВЛ (p=0,0001; r=0,613, r=0,621).

Результаты данного исследования показали, что у пациентов с НАЖБП, госпитализи-

рованных 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 [14] пациенты с НАЖБП старшего возраста с высоким ИМТ и большим процентом сопутствующих заболеваний имели прогрессирующее течение. Кроме того, у пациентов с НАЖБП был 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. Было также отмечено, что НАЖБП является независимым фактором риска прогрессирования заболевания COVID-19 [14]. В большом рандомизированном менделеевском анализе [19] была отмечена ассоциация между повышенным ИМТ при НАЖБП и тяжестью COVID-19. Крупное исследование, включившее 13 260 госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией и НАЖБП, продемонстрировало, что более высокий риск неблагоприятных исходов имели пациенты с ожирением III степени в сравнении с пациентами с I степенью ожирения [22].

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, в начале в виде головной боли, миалгии, лихорадки, сухого кашля и усталости, до умеренных и тяжелых, которые осложняются одышкой различной степени тяжести. COVID-19, как правило, имеет благоприятный прогноз для большинства пациентов, однако у части из них существует высокий риск возникновения осложнений и тяжелых состояний, которые могут привести к летальному исходу [25].

В ряде исследований отмечается, что частота повреждения печени варьирует от 14,8 до 53% [9, 32] и проявляется повышением уровней АЛТ и АСТ. При этом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повреждения печени развиваются значительно чаще, чем у больных с легкой формой заболевания [26]. В нашем исследовании оценка основных показателей в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации показала, что пациенты с НАЖБП имеют повышенный в 4–5 раз 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 пациентов с НАЖБП и COVID-19-инфекцией.

Поражение печени при инфекции COVID-19 носит многофакторный характер [2], в частности, является результатом прямого вирусного воздействия и опосредовано гиперактивацией провоспалительных механизмов. Кроме того, важную роль играют 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 ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В ряде исследований отмечено, что инфекция COVID-19 значительно усиливает экспрессию рецепторов АПФ [33], что способствует усилению иммунного ответа, который приводит к повреждению гепатоцитов [28]. Состояние вялотекущего хронического воспаления у пациентов с НАЖБП приводит к гипоксии адипоцитов и их дисфункции. В дальнейшем это приводит к повышенному выбросу провоспалительных цитокинов, активации системы макрофагов, клеточного и гуморального иммунитета. Данное состояние усугубляется вирусной нагрузкой инфекции COVID-19 и реакцией системной активации иммунных защитных механизмов, что усиливает текущее воспаление гепатоцитов и приводит к их значительному повреждению.

Кроме того, инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП является одним из факторов прогрессирования воспаления [7]. 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, ИЛ-6 и ФНОα из периферической жировой ткани [3]. Тяжелая дислипидемия, наличие дисбаланса между липолизом, окислением, секрецией и абсорбцией липидов между жировой тканью

и печенью способствуют 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 [13] и, как следствие, усиливается липотоксичность. Следом идет активация звездчатых клеток, выработка клетками Купфера цитокинов, где ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6, интерферон-γ (IFN-γ), ядерный фактор-каппа В и реактивные виды кислорода являются ключевыми провоспалительными факторами, которые поддерживают хроническое вялотекущее воспаление и способствуют развитию фиброза [4, 26].

Данные предыдущих исследований [5, 6] согласуются с результатами нашей работы, в которой 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 (см. 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. Показатели С-реактивного белка у пациентов с НАЖБП были также 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.

В одном из крупных обзоров было установлено, что COVID-19 вызывает повышение уровня печеночных ферментов у 17–58% пациентов, при этом чаще всего наблюдается повышение трансаминаз, что характерно для гепатоцитарного поражения, в то время как холестатические расстройства встречаются значительно реже [5, 6, 8, 32].

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдается как прямое вирусное цитотоксическое повреждение гепатоцитов и холангиоцитов, так и непрямое лекарственное повреждение и усиление иммунного ответа за счет повышенной продукции и избытка цитокинов, в результате чего происходит обострение имеющегося заболевания печени [13].

В ретроспективном исследовании, проведенном учеными из Турции с участием 614 пациентов с инфекцией COVID-19, была выявлена ассоциация между повышением уровней АЛТ, АСТ и тяжестью инфекции [20]. Аналогичным образом в нашем исследовании была выявлена статистически значимая ассоциация между повышенными значениями АЛТ в 1-й день госпитализации и АСТ в 1-й и 7-й дни госпитализации у пациентов с НАЖБП и необходимостью проведения ИВЛ.

Таким образом, НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией является неблагоприятным прогностическим признаком тяжести инфекции [1], требующим более тщательного обследования и необходимости оценки результатов основных лабораторных показателей в первые сутки госпитализации и их динамики на 7-й день пребывания в стационаре.

ВЫВОДЫ

Течение COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП характеризовалось повышенными показателями АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в первый день госпитализации и значимым превышением этих параметров на 7-й день пребывания в стационаре, что свидетельствует о более тяжелом течении и риске неблагоприятных исходов у данной категории пациентов, которым потребовалась более длительная госпитализация, дополнительные меры неотложной терапии и необходимость проведения ИВЛ. Выраженность цитолитического синдрома при поступлении у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19, является одним из важных прогностических факторов тяжелого течения инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
   Alieva S.A., Nikitin I.G. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of unfavorable course of COVID-19. Lechebnoye delo. 2022;2:50–55. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12806. (In Russian).
2. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(3):188–197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
   Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and liver damage. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(3):188–197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. (In Russian).
3. 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.
4. Bessone F., Razori M.V., Roma MG. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Guan W.J., Ni Z.Y., 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.
12. 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.
13. Herta T., Berg T. COVID-19 and the liver — lessons learned. Liver Int. 2021;41Suppl 1(Suppl 1):1–8. DOI: 10.1111/liv.14854.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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 Sep;71(6):1393–1399. DOI: 10.1093/cid/ciaa414.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio: potential immunoinflammatory parameters for identifying severe and fatal forms of COVID-19. Cytokine. 2021;141:155428. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
23. Semiz S., COVID-19 biomarkers: what have we learned from systematic reviews? Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1038908. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1038908.
24. Targher G., Byrne C.D., 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.
25. Wang H., Mehal W., Nagy LE., 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Yoo HW., 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.