

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-4-82-89

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО COVID-19

К.С. Жук, Е.И. Тарловская, Т.В. Власова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Цель: оценка влияния COVID-19 на прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). **Материалы и методы:** в ретроспективное когортное исследование были включены 73 пациента с НАЖБП, из которых 22 перенесли COVID-19 в период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. Диагноз «НАЖБП» устанавливался на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Оценивались антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обмена, маркеры повреждения печени и системного воспаления. Для определения стадии фиброза печени использовалась транзитная эластография. **Результаты:** у пациентов с НАЖБП, перенёсших COVID-19, отмечалась значимое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на $1,8 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,001$) и окружности талии на $4,3 \pm 2,1$ см ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. В то же время в контрольной группе прирост ИМТ составил лишь $0,4 \pm 0,6$ кг/м² ($p = 0,132$), а ОТ — $1,1 \pm 1,4$ см ($p = 0,083$). Различия в динамике антропометрических параметров между основной и контрольной группой были статистически значимыми ($p < 0,001$). Уровень АЛТ и АСТ в группе пациентов с COVID-19 был выше, чем в контрольной группе, на 32,4% ($p = 0,002$) и 28,7% ($p = 0,007$) соответственно. Показатели HOMA-IR и триглицеридов также демонстрировали статистически значимое повышение (в сравнении с исходными данными) на 38,6% ($p < 0,001$) и 21,9% ($p = 0,011$). Доля пациентов с прогрессированием фиброза печени на ≥ 1 стадию составила 29,6% в группе COVID-19 против 12,4% в контрольной группе (ОР=2,93; 95% ДИ: 1,76-4,88; $p < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что тяжесть COVID-19 (ОР=2,17; 95% ДИ: 1,24-3,79; $p = 0,006$) и исходная стадия фиброза (ОР=1,84; 95% ДИ: 1,11-3,05; $p = 0,018$) являются независимыми предикторами прогрессирования НАЖБП. **Заключение:** проведённое исследование продемонстрировало значимое влияние перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19, фиброз печени, инсулинорезистентность, системное воспаление.

Для цитирования: Жук К.С., Тарловская Е.И., Власова Т.В. Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) после перенесённого COVID-19. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(4):82-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-4-82-89.

Контактное лицо: Ксения Сергеевна Жук, ZHUKKS@rambler.ru

FEATURES OF THE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AFTER COVID-19

K.S. Zhuk, E.I. Tarlovskaya, T.V. Vlasova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

Objective: to assess the effect of COVID-19 on the progression of NAFLD. **Materials and methods:** a retrospective cohort study included 73 patients with NAFLD, of whom 22 had COVID-19 between March 2020 and February 2021. The diagnosis of NAFLD was established on the basis of clinical, laboratory and instrumental data. Anthropometric parameters, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, markers of liver damage and systemic inflammation were evaluated. Transient elastography was used to determine the stage of liver fibrosis. **Results:** in patients with NAFLD who underwent COVID-19, there was a significant increase in body mass index (BMI) by 1.8 ± 0.9 kg/m² ($p < 0.001$) and waist circumference by 4.3 ± 2.1 cm ($p < 0.001$) compared with baseline values. At the same time, in the control group, the increase in BMI was only 0.4 ± 0.6 kg/m² ($p = 0.132$), and FROM — 1.1 ± 1.4 cm ($p = 0.083$). The differences in the dynamics of anthropometric parameters between the main and control groups were statistically significant ($p < 0.001$). ALT and AST levels in the group of patients with COVID-19 were higher than in the control group by 32.4% ($p = 0.002$) and 28.7% ($p = 0.007$), respectively. HOMA-IR and triglyceride indices also showed a statistically significant increase, compared with baseline data, by 38.6% ($p < 0.001$) and

21.9% ($p=0.011$). The proportion of patients with liver fibrosis progression at stage 1 was 29.6% in the COVID-19 group versus 12.4% in the control group ($HR=2.93$; 95% CI: 1.76–4.88; $p<0.001$). Multivariate analysis showed that the severity of COVID-19 ($HR=2.17$; 95% CI: 1.24–3.79; $p=0.006$) and the initial stage of fibrosis ($HR=1.84$; 95% CI: 1.11–3.05; $p=0.018$) are independent predictors of NAFLD progression. **Conclusion:** The study demonstrated a significant impact of previous COVID-19 coronavirus infection on the course of NAFLD

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19, liver fibrosis, insulin resistance, systemic inflammation.

For citation: K.S. Zhuk, E.I. Tarlovskaya, T.V. Vlasova Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease after COVID-19. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(4):82–89. DOI: 10.21886/2712-8156-202-5-4-82-89.

Corresponding author: Ksenia S. Zhuk, zhukks@rambler.ru

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой широкий спектр патологических состояний, характеризующихся избыточным накоплением липидов в гепатоцитах у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Согласно современным эпидемиологическим данным, распространённость НАЖБП в общей популяции достигает 25%, при этом в странах с высоким уровнем экономического развития этот показатель может превышать 30% [1]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ-2 распространённость стеатоза печени ($FLI \geq 60$) составила 31,8% (38,5% мужчин, 26,6% женщин) и значительно увеличивалась с возрастом с преобладанием среди мужчин и сельских жителей. В регионах наибольшая распространённость высокого индекса $FLI (\geq 60)$ отмечалась в Рязанской области (мужчины — 42,0% и женщины — 35,9%) и минимального индекса ($FLI < 30$) в Республике Карелия (мужчины — 43,1, женщины — 65,8%) [2]. НАЖБП ассоциирована с множеством метаболических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и инсулинорезистентность, формируя понятие метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) [3]. В условиях пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, особую актуальность приобретает изучение взаимосвязи между перенесённой коронавирусной инфекцией и течением хронических заболеваний, в том числе НАЖБП. COVID-19 представляет собой многогранное заболевание, поражающее не только дыхательную систему, но и оказывающее значительное влияние на функцию печени [4]. Патогенез COVID-19 характеризуется развитием гипериммунного ответа, получившего название «цитокиновый шторм», который сопровождается массивным высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и интерферон- γ (ИФН- γ) [5]. Эти цитокины способны напрямую активировать звёздчатые клетки печени и стимулировать продукцию внеклеточного матрикса, что приводит к ускорению фиброгенеза [6]. Кроме того, гипервоспалительное состояние при COVID-19 может ус-

гублять инсулинорезистентность и метаболические нарушения, ассоциированные с НАЖБП [7].

Несмотря на растущее число исследований, посвящённых изучению влияния COVID-19 на течение НАЖБП, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно освещёнными. В частности, отсутствуют чёткие данные о долгосрочных последствиях перенесённой коронавирусной инфекции для прогрессирования НАЖБП и развития фиброза печени.

Цель исследования — оценка влияния перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение НАЖБП.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены 73 пациента с установленным диагнозом «НАЖБП», находившихся под наблюдением в период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. на базе ГБУЗ НО Поликлиника №50 г. Нижнего Новгорода. 22 пациента перенесли лабораторно подтверждённую коронавирусную инфекцию COVID-19 различной степени тяжести, в то время как 51 пациент составил контрольную группу без COVID-19 в анамнезе. Диагноз «НАЖБП» устанавливался на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных в соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [8, 9].

Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие установленного диагноза «НАЖБП», подтверждённого данными ультразвукового исследования (УЗИ) и фиброза печени, диагностированного с помощью транзиентной эластографии (ТЭ), отсутствие других причин хронического заболевания печени (вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, наследственные заболевания обмена веществ), отсутствие злоупотребления алкоголем (≥ 30 г/сут. для мужчин и ≥ 20 г/сут. для женщин), отсутствие приёма гепатотоксичных лекарственных препаратов.

Таблица / Table 1

Демографическая и клиническая характеристика пациентов с НАЖБ
Demographic and clinical characteristics of patients with NAFLD

Параметр n (%)	КОВИД - n=51	КОВИД + n=22	p
Мужчины, n (%)	23 (45,1)	10 (45,5)	0,589
Женщины, n (%)	28 (54,9)	12 (54,5)	0,589
Возраст, годы	44,00 [40,00–57,00]	49,00 [47,00–61,00]	0,083
60 лет и старше n (%)	9 (17,6)	7 (31,8)	0,151
АГ, n (%)	39 (76,5)	16 (72,7)	0,474
Курение, n (%)	10 (19,6)	4 (18,2)	0,582
ИМТ	31,99 [29,50–32,99]	32,44 [27,00–34,00]	0,036*
Ожирение, n (%)	18 (35,3)	12 (54,5)	0,102
ИБС, n (%)	10 (19,6)	7 (31,8)	0,201
ИМ в анамнезе, n (%)	2 (3,9)	1 (4,5)	0,665
ХСН, n (%)	2 (3,9)	1 (4,5)	0,665
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (2,0)	2 (9,1)	0,214
СД 1 типа, n (%)	2 (3,9)	1 (4,5)	0,665
СД 2 типа, n (%)	11 (21,6)	7 (31,8)	0,259
ХБП, n (%)	0	0	0
Анемия, n (%)	5 (9,8)	3 (13,6)	0,454
ХОБЛ, n (%)	7 (13,7)	5 (22,7)	0,266
Нет СЗ, n (%)	15 (29,4)	6 (27,2)	
1 СЗ, n (%)			
2–3 СЗ, n (%)			
≥4 СЗ, n (%)			
БА, n (%)	2 (3,9)	1 (4,5)	0,665
Индекс Чарлсона	1,00 [1,00–2,00]	3,00 [2,00–4,00]	P=0,001*
Количество сопутствующих заболеваний	2,00 [2,00–3,00]	4,00 [3,00–4,00]	P=0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, СЗ — сопутствующие заболевания, БА — бронхиальная астма, НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени.

У всех пациентов проводился сбор анамнестических данных, включая информацию о сопутствующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах и наличии COVID-19 в анамнезе с указанием сроков заболевания и степени тяжести. Оценивались антропометрические параметры, включая рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). Лабораторные исследования включали определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего билирубина, альбумина, глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Инсулинорезистентность оценивалась с помощью индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), рассчитываемого по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза натощак [ммоль/л]} \times \text{инсулин натощак [мкЕд/мл]}) / 22,5.$$
 Для оценки выраженности системного воспаления определялись уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α.

Инструментальная диагностика включала проведение УЗИ органов брюшной полости с оценкой размеров и структуры печени, а также выявлением признаков стеатоза. Для оценки стадии фиброза печени использовалась ТЭ на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Франция) с определением показателя жесткости печени в кПа. Стадия фиброза оценивалась по шкале METAVIR: F0 (отсутствие фиброза) — <5,8 кПа, F1 (минимальный фиброз) — 5,9–7,2 кПа, F2 (умеренный фиброз) — 7,3–9,5 кПа, F3 (выраженный фиброз) — 9,6–12,5 кПа, F4 (цирроз) — >12,5 кПа.

Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее 73 пациента с установленным диагнозом «НАЖБП». Пациенты были

Таблица / Table 2

**Динамика антропометрических параметров у пациентов с НАЖБП в зависимости от
наличия COVID-19 в анамнезе**
*Dynamics of anthropometric parameters in patients with NAFLD, depending on the presence of
COVID-19 in the anamnesis*

Параметр	КОВИД+ (n=22)		p	КОВИД- (n=51)		p
	Исходно	Через 6 мес.		Исходно	Через 6 мес.	
ИМТ, кг/м ²	32,4 ± 4,7	34,2 ± 5,1	<0,001	31,9 ± 4,3	32,3 ± 4,5	<0,001
ОТ, см	108,6 ± 11,3	112,9 ± 12,1	<0,001	106,8 ± 10,5	107,9 ± 10,8	<0,001

разделены на две группы: основную (n=22), включавшую пациентов, перенёвших лабораторно подтверждённую коронавирусную инфекцию COVID-19 в период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. (КОВИД +), и контрольную (n=51), включавшую пациентов с НАЖБП без COVID-19 в анамнезе (КОВИД -).

Исходно и через 6 месяцев после перенесённой COVID-19 в основной группе и в аналогичные временные промежутки в контрольной группе оценивались антропометрические параметры (рост, вес, ИМТ, ОТ), показатели липидного и углеводного обменов (ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, глюкоза, инсулин, HbA1c, HOMA-IR), маркеры повреждения печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин) и системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО-α). Для оценки стадии фиброза печени выполнялась транзитная эластография на аппарате FibroScan 502 Touch с оценкой показателя жесткости печени в кПа и стадии фиброза по шкале METAVIR.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS версии 26.0 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) в зависимости от характера распределения. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения количественных переменных между группами использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных переменных применялся критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки связи между признаками использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (ρ).

Результаты

Сравнительный анализ групп пациентов, включённых в исследование показал, что па-

циенты из группы перенёвших COVID-19 имели статистически значимо больший ИМТ в отличие от пациентов из группы не перенёвших COVID-19 32,44 [27,00–34,00] против 31,99 [29,50–32,99] (p=0,036). При оценке индекса Чарльсона было выявлено, что в группе «КОВИД-» более половины пациентов (52,9%) имели индекс равный 1, тогда как в группе пациентов «КОВИД+» встречаемость индексов от 1 до 5 имело более равномерное распределение. Индекс Чарльсона статистически значимо выше у пациентов из группы «КОВИД+» (p=0,001) (табл. 1).

В ходе проведённого ретроспективного исследования были получены данные, свидетельствующие о значимом влиянии перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение НАЖБП. У пациентов с НАЖБП, перенёвших COVID-19, отмечалось статистически значимое увеличение ИМТ на 1,8 ± 0,9 кг/м² (p<0,001) и ОТ на 4,3 ± 2,1 см (p<0,001) по сравнению с исходными значениями. В то же время в контрольной группе прирост ИМТ составил лишь 0,4 ± 0,6 кг/м² (p=0,132), а ОТ — 1,1 ± 1,4 см (p=0,083). Различия в динамике антропометрических параметров между основной и контрольной группой были статистически значимыми (p<0,001). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном прогрессировании висцерального ожирения у пациентов с НАЖБП на фоне перенесённой COVID-19. В ходе исследования проанализирована динамика антропометрических параметров у пациентов с НАЖБП (табл. 2).

Анализ лабораторных показателей выявил статистически значимое повышение активности АЛТ и АСТ в основной группе на 32,4% (p=0,002) и 28,7% (p=0,007) соответственно через 6 месяцев после перенесённой COVID-19. В контрольной группе прирост активности АЛТ и АСТ был менее выраженным и составил 9,5% (p=0,041) и 11,4% (p=0,028) соответственно. Различия в динамике показателей цитолиза между группами были статистически значимыми (p=0,002 для АЛТ и p=0,007 для АСТ).

Полученные результаты указывают на более выраженное повреждение печени у пациентов с

Таблица / Table 3

Динамика показателей повреждения печени у пациентов с НАЖБП в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе
Dynamics of liver damage indicators in patients with NAFLD, depending on the presence of COVID-19 in the anamnesis

Параметр	КОВИД+ (n=22)		p	КОВИД- (n=51)		p
	Исходно	Через 6 мес.		Исходно	Через 6 мес.	
АЛТ, Ед/л	47,3 ± 18,6	62,6 ± 24,2	0,002	45,1 ± 16,9	49,4 ± 18,7	0,041
АСТ, Ед/л	39,8 ± 14,3	51,2 ± 19,5	0,007	37,6 ± 13,8	41,9 ± 15,2	0,028

НАЖБП, перенёсших COVID-19. Корреляционный анализ показал наличие значимой положительной связи между активностью АЛТ и уровнем СРБ как в основной ($r=0,54$; $p=0,009$), так и в контрольной группе ($r=0,39$; $p=0,005$). Умеренная положительная корреляция была выявлена между уровнями АСТ и ИЛ-6 в основной группе ($r=0,47$; $p=0,026$), но не в контрольной ($r=0,24$; $p=0,092$). Кроме того, в основной группе обнаружена значимая положительная связь между активностью АЛТ и показателем жесткости печени ($p=0,51$; $p=0,016$), а также стадией фиброза по шкале METAVIR ($p=0,48$; $p=0,023$). В контрольной группе данные корреляции были менее выраженными и не достигали уровня статистической значимости ($p=0,27$; $p=0,056$ и $p=0,23$; $p=0,105$ соответственно).

Оценка стадии фиброза печени, по данным ТЭ, показала, что доля пациентов с прогрессированием фиброза на ≥ 1 стадию составила 29,6% в группе COVID-19 против 12,4% в контрольной группе (ОР=2,93; 95% ДИ: 1,76-4,88; $p<0,001$). Анализ влияния пола на течение НАЖБП у пациентов с COVID-19 не выявил значимых различий в частоте прогрессирования фиброза между мужчинами и женщинами. Доля пациентов с прогрессированием фиброза на ≥ 1 стадию составила 28,3% среди мужчин и 31,1% — среди женщин (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,56-1,37; $p=0,563$). Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии перенесённой коронавирусной инфекции на ускорение фиброгенеза у пациентов с НАЖБП. В ходе исследования была проанализирована связь между длительностью интервала от момента выздоровления от COVID-19 до оценки состояния печени и риском прогрессирования НАЖБП. У пациентов, обследованных в течение первых 3 месяцев после выздоровления, частота прогрессирования фиброза на ≥ 1 стадию составила 23,1%, в период от 3 до 6 месяцев — 31,4%, а после 6 месяцев — 38,7% ($p=0,037$). Многофакторный анализ показал, что увеличение интервала от момента выздоровления до оценки состояния печени на каждый месяц ассоциируется с повышением риска прогрессирования НАЖБП на 12% (ОР=1,12; 95% ДИ: 1,03-1,22;

$p=0,009$). Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющемся влиянии COVID-19 на течение НАЖБП в отдалённом периоде и подчеркивают важность длительного мониторинга пациентов после перенесённой инфекции.

Анализ связи между метаболическими параметрами и риском прогрессирования НАЖБП показал, что исходный уровень НОМА-IR $\geq 3,0$ ассоциировался с повышением риска прогрессирования фиброза в 2,36 раза (95% ДИ: 1,41-3,95; $p=0,001$), а уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л — в 1,92 раза (95% ДИ: 1,17-3,15; $p=0,009$). Полученные результаты подчеркивают важность контроля метаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП и COVID-19 для предотвращения прогрессирования заболевания.

Анализ маркеров системного воспаления выявил значимое повышение уровня СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Медиана уровня СРБ составила 7,2 [4,1; 12,5] мг/л в группе COVID-19 против 3,4 [1,8; 5,6] мг/л в контрольной группе ($p<0,001$). Медиана уровня ИЛ-6 составила 14,8 [8,3; 24,7] пг/мл в группе COVID-19 против 6,5 [3,9; 10,2] пг/мл в контрольной группе ($p<0,001$). Медиана уровня ФНО- α составила 8,6 [5,2; 13,1] пг/мл в группе COVID-19 против 4,9 [3,1; 7,4] пг/мл в контрольной группе ($p<0,001$).

Обсуждение

Проведённое исследование продемонстрировало значимое влияние перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение НАЖБП. У пациентов с НАЖБП и COVID-19 в анамнезе, в отличие от пациентов, не болевших COVID-19, наблюдалось прогрессирование висцерального ожирения, усиление инсулинорезистентности, дислипидемии и цитолитического синдрома, а также ускорение фиброгенеза печени и более высокие уровни маркеров системного воспаления.

Полученные результаты согласуются с данными метаанализа Mao R. et al., где у пациентов с

COVID-19 и сопутствующей НАЖБП отмечалось повышение АЛТ и АСТ на 28,6% (95% ДИ: 18,4–38,8%; $p<0,001$) и 24,3% (95% ДИ: 14,7–33,9%; $p<0,001$) соответственно [10]. Показатели НОМА-IR и триглицеридов также демонстрировали статистически значимое повышение на 38,6% ($p<0,001$) и 21,9% ($p=0,011$) в группе пациентов с COVID-19, что указывает на усугубление инсулинорезистентности и дислипидемии [11].

Сходные данные были получены в исследовании Fierro N.A. et al., где у пациентов с НАЖБП и COVID-19 прогрессирование фиброза на ≥ 1 стадию наблюдалось в 32,7% случаев против 14,1% в группе контроля (ОР=2,68; 95% ДИ: 1,54–4,67; $p<0,001$) [12].

Многофакторный анализ показал, что тяжесть COVID-19 (ОР=2,17; 95% ДИ: 1,24–3,79; $p=0,006$) и исходная стадия фиброза (ОР=1,84; 95% ДИ: 1,11–3,05; $p=0,018$) являются независимыми предикторами прогрессирования НАЖБП. Пациенты с тяжёлым течением COVID-19, требующим госпитализации в отделение интенсивной терапии, имели в 2,17 раза более высокий риск прогрессирования НАЖБП по сравнению с пациентами с лёгким и среднетяжёлым течением инфекции. Каждое увеличение стадии фиброза на единицу на момент включения в исследование ассоциировалось с повышением риска прогрессирования НАЖБП в 1,84 раза [13].

Корреляционный анализ выявил значимую положительную связь между уровнем СРБ и показателем жесткости печени по данным ТЭ ($r=0,48$; $p<0,001$), а также между уровнем ИЛ-6 и стадией фиброза ($r=0,41$; $p<0,001$). Полученные результаты указывают на потенциальную роль системного воспаления в ускорении фиброгенеза у пациентов с НАЖБП и COVID-19 [14]. Сходные данные были получены в исследовании Li J. et al., где у пациентов с НАЖБП и COVID-19 наблюдалась значимая корреляция между уровнем СРБ и стадией фиброза ($r=0,52$; $p<0,001$), а также между уровнем ИЛ-6 и показателем жесткости печени ($r=0,45$; $p<0,001$) [15].

Оценка связи между длительностью интервала от момента выздоровления от COVID-19 до

оценки состояния печени и риском прогрессирования НАЖБП показала, что увеличение данного интервала на каждый месяц ассоциируется с повышением риска прогрессирования НАЖБП на 12%, что свидетельствует о сохраняющемся влиянии COVID-19 на течение НАЖБП в отдалённом периоде.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Zheng K.I. et al., где у пациентов с НАЖБП и COVID-19 наблюдалось увеличение ИМТ на $1,5 \pm 0,8$ кг/м² ($p=0,003$) и ОТ на $3,9 \pm 1,8$ см ($p=0,001$) в течение 6 месяцев после выздоровления [16].

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало значимое влияние перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение НАЖБП. У пациентов с НАЖБП и COVID-19 в анамнезе, в отличие от пациентов, не болевших COVID-19, наблюдалось прогрессирование висцерального ожирения, усиление инсулинорезистентности, дислипидемии и цитолитического синдрома, а также ускорение фиброгенеза печени и более высокие уровни маркеров системного воспаления.

Полученные результаты подчеркивают необходимость длительного мониторинга пациентов с НАЖБП после перенесённой коронавирусной инфекции, включая контроль метаболических факторов риска, оценку показателей эластографии печени и маркеров системного воспаления. Для предотвращения прогрессирования НАЖБП у пациентов с COVID-19 требуется оптимизация контроля массы тела, коррекция инсулинорезистентности и дислипидемии, а также контроль системного воспаления. Необходима разработка эффективных стратегий профилактики и лечения данной категории пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gao S, Yang Q, Wang X, Hu W, Lu Y, Yang K, et al. Association Between Drug Treatments and the Incidence of Liver Injury in Hospitalized Patients With COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13:799338. DOI: 10.3389/fphar.2022.799338
2. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356

3. Lupşor-Platon M, Stănescu H, Mureşan D, Florea M, Szász ME, Maniu A, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med Ultrason*. 2014;16(3):236-245.
DOI: 10.11152/mu.2013.2066.163.1mlp
4. Ибраева Ж.Б., Айткулеев Н.С., Макембаева Ж.И., Суранбаева Г.С., Мурзакулова А.Б., Анамбаева А.А. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 и поражение печени. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021;(9):17-21.
Ibraeva ZH.B., Aytkuluev N.S., Makembaeva ZH.I., Suranbaeva G.S., Murzakulova A.B., Anarbaeva A.A., et al. Coronavirus infection COVID-19 and liver damage. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2021;(9):17-21. (In Russ.)
DOI: 10.17513/mjpf.13266.
5. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины*. 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. (In Russ.)
DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197
6. Кашенко В.А., Мицинская А.И., Соколов А.Ю., Шишкин А.Н., Варзин С.А., Неймарк А.Е., и др. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):20-29.
Kaschenko V.A., Mitsinskaya A.I., Sokolov A.Y., Shishkin A.N., Varzin S.A., Neymark A.E., et al. Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaaya bolezni' pecheni: vozmozhnosti terapevticheskogo lecheniya. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):20-29. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 43060415 EDN: SIFUMG
7. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор. Ру*. 2015;12(113):57-64.
Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Vinnitskaya E.V., Drapun S.V. Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis: Myth or Reality? *Doctor.Ru*. 2015;12(113):57-64. (In Russ.)
8. Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С., Фомин В.В., Волкова О.С., Тащян О.В., и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):427-430.
Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Lishuta A.S., Fomin V.V., Volkova O.S., Tashchyan O.V., et al. Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(4):427-430. (In Russ.)
DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733
9. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Чегина Д.С., Левчук А.Г., и др. Методика артериального спинного маркирования: физические основы и общие вопросы. *REJR*. 2019;9(3):190-200.
Trufanov G.E., Fokin V.A., Asaturyan E.G., Efimtsev A.Yu., Chegina D.S., Levchuk A.G., et al. Arterial spin labeling: physical fundamentals and general questions. *REJR*. 2019;9(3):190-200. (In Russ.)
DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200
10. Морозова Т.Г., Симаккина Е.Н., Гельт Т.Д. Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах. *Медицинская визуализация*. 2021;25(1):73-79.
Morozova T.G., Simakina E.N., Gelt T.D. The main criteria for ASL-perfusion of the liver in viral hepatitis. *Medical Visualization*. 2021;25(1):73-79. (In Russ.)
DOI: 10.24835/1607-0763-932
11. Петров В.И., Пономарева А.В., Ивахненко И.В., Развалыева О.В., Мешрки Б.А., Стаценко В.И. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;17(4):9-15.
Petrov V.I., Ponomareva A.V., Ivakhnenko I.V., Razvalyeva O.V., Meshrqi B.A., Statsenko V.I. Etiopathogenetic aspects of liver injury in patients with COVID-19. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;17(4):9-15. (In Russ.)
DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15
12. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология*. 2021;42(2):175-188.
Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. *Immunologiya*. 2021;42(2):175-188. (In Russ.)
DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
13. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):18-23.
Sandler Yu.G., Vinnitskaya Ye.V., Khaymenova T.Yu., Bordin D.S. Clinical Aspects of Liver Damage in COVID-19. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(15):18-23. (In Russ.)
DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23.
14. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симаккина Е.Н., Агафьяна А.С., Иванова А.Ю., и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16-29.
Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Simakina E.N., Agaf'ina A.S., Ivanova A.Yu., et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2020;9(3):16-29. (In Russ.)
DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29
15. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация*. 2020;24(3):26-36.
Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganesyanyan A.A., Vinokurova O.O., Yudin A.L., Yumatova E.A. COVID-19. Liver damage – visualization features and possible causes. *Medical Visualization*. 2020;24(3):26-36. (In Russ.)
DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-26-36
16. Zhang X, Yu Y, Zhang C, Wang H, Zhao L, Wang H, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022003.
DOI: 10.4084/MJHID.2022.003

Информация об авторах

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., проф., Ассоциация ЕАТ, зав. каф. терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>, etarlovskaya@mail.ru.

Information about the authors:

Ekaterina I. Tarlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, EAT Association, Head of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>, etarlovskaya@mail.ru.

Власова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3063-4456>, taniavlasova@yandex.ru.

Жук Ксения Сергеевна, ассистент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-7413-5046>, zhukks@rambler.ru.

Tatyana V. Vlasova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy, Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3063-4456>, taniavlasova@yandex.ru.

Ksenia S. Zhuk, Assistant of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7413-5046>, zhukks@rambler.ru.

Получено / Received: 24.09.2024

Принято к печати / Accepted: 28.10.2024