

Алиева Сауле Абусофияновна

**Клинические, лабораторные и генетические предикторы тяжести течения
COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой
болезнью печени**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Никитин Игорь Геннадиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт профессионального образования, кафедра терапии, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, доцент

Климова Елена Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор



А.С. Духанин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

За последние годы в мире произошли события, вызванные небывалым распространением угрожающей жизни людей вирусной инфекции, возбудителем которой стал РНК – содержащий вирус SARS-CoV-2, а масштабы распространения этой инфекции приобрели черты пандемии. Вспыхнув впервые в г. Ухань (Китай) в декабре 2019 года инфекция молниеносно распространилась на все страны и континенты.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения число лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 инфекцией превысило 669 млн, число же умерших в мире от данного заболевания превысило 6,9 млн. Несмотря на значительное усиление мер профилактики и разработку новых методов лечения COVID-19 инфекции, в частности, внедрение всеобщей вакцинации, использование препаратов с прямым противовирусным действием, а также мер реабилитации, данная инфекция все еще имеет достаточно широкое распространение и вовлекает в инфекционный процесс значительное количество населения во всем мире.

Среди пациентов с COVID-19 инфекцией, в группе риска ее неблагоприятного течения и исходов оказались пациенты с сопутствующими заболеваниями, в частности, с проявлениями метаболического синдрома: ожирение, сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В последние годы мировое сообщество обеспокоено очевидным ростом распространенности НАЖБП среди всех возрастных категорий. Так, по данным крупного метаанализа, с включением 92 исследований, за последние 30 лет распространенность НАЖБП значительно возросла с 25,25% в 1990–2006 годах до 38,2% в 2016–2019 годах (Younossi Z.M. et al., 2023). Учитывая пандемическое распространение метаболического синдрома в последние годы (Eslam M et al., 2020), данная категория пациентов является одной из уязвимых среди других пациентов с COVID-19 инфекцией. Именно пациенты с НАЖБП, госпитализированные с COVID-19 инфекцией, по данным многочисленных исследований, имели более тяжелое течение и риск неблагоприятных исходов, которые чаще требовали дополнительных лечебных мер, необходимости госпитализации в отделения интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции легких (Jagirdhar G.S.K. et al., 2023).

Немногочисленные зарубежные исследования выявили ряд факторов риска неблагоприятного течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП, в том числе пожилой возраст, высокий индекс массы тела, сопутствующие заболевания, степень фиброза печени, а также наличие генетического полиморфизма генов хозяина (Guan W.J. et al., 2020; Ji D. et al., 2020; Targher G. et al., 2020; Grimaudo S. et al., 2021).

Ряд предыдущих исследований отчасти продемонстрировали важность выявления отдельных факторов риска тяжелого течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП, но в то же время многие из проведенных ранее работ имели свои ограничения в силу поставленных ими задач. Учитывая продолжающееся широкое распространение COVID-19 инфекции в современных условиях с одной стороны и широкое распространение НАЖБП в популяции в целом с другой, чрезвычайную актуальность и практическую значимость приобретают вопросы выявления факторов риска, которые наиболее полно отражали бы и прогнозировали тяжелое течение COVID-19 инфекции в обозначенной популяции пациентов. Прогнозирование степени тяжести течения и клинических исходов у пациентов с COVID-19-инфекцией и НАЖБП является важной и актуальной задачей практического здравоохранения. Решение данной задачи позволит медицинскому сообществу выработать алгоритмы прогнозирования течения COVID-19-инфекции у пациентов с различными клинико-лабораторными вариантами течения НАЖБП, а

также позволит предотвратить риск многочисленных осложнений и неблагоприятных исходов тяжелого течения COVID-19 инфекции у пациентов в обсуждаемой категории пациентов.

Цель исследования

Выявление клинических, лабораторных и генетических особенностей НАЖБП у пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19 – инфекцией с целью разработки рационального алгоритма их обследования и прогнозирования степени тяжести течения инфекционного процесса.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID -19 инфекцией.
2. Изучить клиническую картину и лабораторные показатели у пациентов НАЖБП, госпитализированных в стационар по поводу COVID -19 инфекции.
3. Изучить частоту встречаемости вариативных аллелей генов (IFN3/IFN4, MERTK, PNLPA3, TLL-1), вовлеченных в контроль течения инфекционного процесса и системного воспаления у пациентов с НАЖБП, госпитализированных в стационар по поводу COVID -19 инфекции.
4. Изучить взаимосвязь выявленных особенностей клинического течения, лабораторных показателей и генетического полиморфизма у пациентов с НАЖБП и тяжестью течения COVID -19 у госпитализированных пациентов.
5. Персонализировать алгоритм обследования больных с НАЖБП с целью выявления предикторов тяжелого течения COVID -19 инфекции.

Научная новизна

В данном исследовании были комплексно изучены клинические, лабораторные и генетические особенности пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID -19 инфекцией. Продемонстрирована прямая зависимость между степенью стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП и степенью тяжести течения COVID-19 инфекции. Изучена частота встречаемости генетических полиморфизмов гена PNLPA3 rs738409, IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200 у госпитализированных пациентов с различными клинико – лабораторными вариантами НАЖБП, госпитализированных по поводу COVID – 19 -инфекции и оценена их связь с тяжестью течения инфекционного процесса. Дополнительными и независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 – инфекции у пациентов с НАЖБП были возраст, мужской пол, индекс массы тела (ИМТ) и коморбидный фон.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для прогнозирования тяжести течения COVID-19- инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП необходима оценка ее клинико-лабораторного варианта, а также исследование таких параметров как индекс массы тела, пол и возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний (коморбидный фон) на момент госпитализации. Наличие полиморфизма генов IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200 у госпитализированных пациентов с НАЖБП являются предикторами риска неблагоприятного течения COVID-19 инфекции, часто требующего проведения искусственной вентиляции легких. Определение полиморфизма гена PNLPA3 rs738409 у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19 - инфекцией позволяет прогнозировать более высокие значения индекса фиброза, в том числе у молодых мужчин с небольшой документально подтвержденной длительностью течения НАЖБП.

Методология и методы исследования

В данном научном исследовании использовался комбинированный ретроспективно-проспективный дизайн. Методология исследования включала ретроспективный анализ первичной медицинской документации (историй болезни, выписку из амбулаторных карт госпитализированных пациентов), из которых были извлечены и оценены результаты лабораторных методов диагностики (общего клинического анализа крови и биохимического исследования крови, коагулограммы, данных ПЦР анализа подтвержденной COVID-19 инфекции; данных инструментального исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), эзофагостроуденоскопия, гистологическое исследование печени при наличии, данные компьютерной томографии легких (КТ), а также проведен проспективный анализ генетического исследования. Для оценки тяжести состояния у госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией была использована онлайн шкала NEWS 2. Формирование основной и контрольной групп выборки проведено на основании критериев включения и исключения. Данные исследования были статистически обработаны с использованием программного обеспечения IBM SPSS v.26.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с COVID-19-инфекцией, потребовавших госпитализации в стационар, частота распространенности НАЖБП практически в два раза превышает таковую в общей популяции, что позволяет рассматривать НАЖБП как независимый предиктор тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

2. К предикторам, определяющим тяжесть течения COVID-19 инфекции в сочетании с НАЖБП и госпитализированных в стационар, необходимо отнести наличие цитолитического синдрома ($>3N$), высокого индекса массы тела (>30 кг/м²), индекса фиброза печени ($>F2$ по METAVIR) и индекс коморбидности на момент госпитализации (>4 баллов).

3. Наличие полиморфизма гена PNLPA3 rs738409 у пациентов с НАЖБП и госпитализированных в стационар по поводу COVID-19 инфекции является фактором риска прогрессирования фиброза и риска неблагоприятных исходов инфекционного процесса.

4. Наличие полиморфизма генов IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200 ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19 инфекции, что позволяет рассматривать данные полиморфизмы как необходимый этап обследования пациента с целью прогнозирования тяжести течения инфекционного процесса.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности данного исследования представлена достаточно репрезентативной выборкой, использованием критериев включения и исключения при отборе пациентов в основную и контрольные группы исследования; анализ данных осуществлялся с помощью статистических методов обработки с использованием программного обеспечения IBM SPSS v.26. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них - 3 научных статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Результаты, полученные в диссертационном исследовании были представлены на V Евразийском конгрессе терапевтов

«Особенности течения COVID-19 инфекции у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени» (сентябрь, 2022); на Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (выездная сессия), г. Чебоксары, 2022г; на XVII Национальном Конгрессе терапевтов «COVID - ассоциированное поражение печени: клинические и морфологические особенности» (октябрь, 2022); на XII Всероссийской конференции «Социально-значимые заболевания: современные аспекты управления», г. Екатеринбург, 2022г; на Международной конференции в г. Алматы «Генетические предикторы тяжести течения COVID-19» (июнь, 2023); на XVI Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» имени Б.А. Атчабарова, посвященное 70 летию Медицинского Университета г. Семей, «Клинические особенности тяжести течения COVID-19 -инфекции у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» (август, 2023); на XIII Всероссийской научно-практической монотематической конференции «Терапевтическая билиопанкреатология», г.Москва, 2023; на III Научно-практической конференции НАСКИ, г. Москва, 2023г; на IX Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить!», г.Москва, 2023г; на Научно-практической школе по вакцинопрофилактике НАСКИ «Региональные программы иммунизации. Опыт регионов» НАСКИ, г.Москва, 2023г; на IV Международном форуме «Дни вирусологии», г. Санкт-Петербург, 2023г; на VII Конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине 2023», г. Астана, 2023г; на Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской помощи и современные аспекты терапии и профилактики заболеваний печени различной этиологии», г. Ставрополь, 2023г; на XXIX Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, г. Москва; на III Научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее», г. Москва, 2023; на VI Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости», г. Москва, 2023; на VII Московской школе гастроэнтерологов, г. Москва, 2024г; на 51 Всероссийской научно-практической конференции «Терапевтическая билиопанкреатология». Метаболизм, моторика, цитопротекция. г. Москва, 2024; на VI Научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц», г. Казань, 2024г; на Международной научно-практической конференции по неотложной помощи, посвященная памяти д.м.н. профессору, член-корреспонденту Академии Наук Республики Казахстан Дюсупову А.З. «Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор тяжелого течения COVID-19 инфекции» (г. Семей, февраль, 2024).

Апробация диссертации прошла на совместном заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) и сотрудников ГБУЗ «Клиническая больница №12 им.В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г.Москвы, Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский национальный центр хирургии им.Б.В.Петровского».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научного исследования внедрены в работу ГБУЗ «Клиническая больница №12 им.В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г.Москвы, Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский национальный центр хирургии им.Б.В.Петровского», в практическую работу кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, а также в образовательный процесс студентов и ординаторов, практическую работу многопрофильного стационара НАО МУС г. Семей Республики Казахстан.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них - 3 научных статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, который включил 15 отечественных и 133 зарубежных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 22 таблицами, 3 рисунками, 3 диаграммами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП, а также проспективный анализ данных, полученных с помощью генетического исследования. В данном исследовании принимали участие 185 пациентов старше 18 лет, госпитализированные с COVID-19 инфекцией в инфекционные отделения г. Москвы. Медиана возраста составила 46,0 (33-58) лет. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа (основная) - 88 пациентов с НАЖБП, II группа (контрольная) - 97 пациентов без НАЖБП.

Критериями включения в I и II группы были: мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные в перепрофилированные инфекционные отделения г. Москвы с ПЦР подтвержденной COVID-19 инфекцией и подписанное информированное согласие на участие в исследовании пациента с юридически подтвержденной дееспособностью; клинические, лабораторные, инструментальные критерии НАЖБП.

Критериями исключения в I и II группы были алкогольные, вирусные, аутоиммунные, лекарственные и наследственные заболевания печени.

Из первичной медицинской документации были извлечены следующие данные: результаты общего клинического анализа крови и биохимического исследования крови показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), С-реактивного белка (СРБ), ферритина, Д-димера; глюкозы, мочевины и креатинина, холестерина общего (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ.); данные компьютерной томографии легких (КТ), данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости.

Диагноз НАЖБП был подтвержден на основании данных лабораторного исследования (учитывалась активность и выраженность цитолиза и холестаза), данных УЗИ органов брюшной полости. Неинвазивное определение степени стеатоза и стадии фиброза печени осуществлялось при помощи мобильного аппарата Fibroscan 530 Compact с использованием датчиков M+ и XL. Полиморфизм гена PNPLA3 rs 738409 был исследован с помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов- ПЦР, ПДРФ анализа с использованием амплификатора «Герцик» (ДНК-технология, Россия) и эндонуклеаз рестрикции BstF5 I (СибЭнзим, Россия). Анализ полиморфизма генов IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200 произведен с помощью ПЦР анализа в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ прайм (ДНК-технология, Россия) и коммерческого набора АмплиПрайм ДНКсорб-Б (ИнтерЛабСервис, Россия), ПДРФ-анализа (метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) ПЦР-продуктов с использованием амплификатора «Герцик» (ДНК-технология, Россия) и эндонуклеаз рестрикции BstF5 I (СибЭнзим, Россия). Динамика основных

лабораторных показателей оценивалась в 1,7 и 21 дни госпитализации (у части пациентов, в связи с их выпиской результаты 21 дня оценивались на амбулаторном этапе).

Примечание: 1ый день госпитализации с учетом анамнеза заболевания соответствовал практически у всех пациентов 3-4 дню заболевания!

Статистическая обработка данных

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 собственного исследования

В проведенном нами исследовании из 750 пациентов, госпитализированных с COVID-19-инфекцией в период с июня по август 2021 года в перепрофилированные инфекционные стационары г. Москвы, 415 (55%) пациентов, поступивших в стационар, в анамнезе имели документально подтвержденный диагноз НАЖБП. Из 415 пациентов с диагностированной НАЖБП стеатоз печени (ПЖД) отмечался у 257 пациентов (62%), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) у 141 пациента (34%) и цирроз печени (ЦП) у 17 (4%) пациентов.

Из 415 госпитализированных пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией и имевших НАЖБП, в I (основную) группу было включено 88 пациентов, из них 34 мужчин и 54 женщины, с которыми имелась возможность контакта для проведения дальнейших исследований в обозначенные протоколом сроки. Средний возраст пациентов составил 52,0 (42; 64,0) года. Среднее значение ИМТ пациентов I группы составил 30,5 (25,4; 33,0). Эти данные согласуются с литературными данными китайских ученых, согласно которым госпитализированные пациенты с НАЖБП и COVID-19 инфекцией были более старшего возраста и имели высокие ИМТ. Длительность пребывания в стационаре пациентов I группы составило в среднем 27(29,2; 35,4) дней.

В группу II (контрольная) было включено 97 пациентов, среди которых было 65 мужчин и 32 женщины, не имевших клинично-инструментальных признаков НАЖБП. Медиана возраста в группе II составила 38,0 (29; 50) лет. Среднее значение ИМТ у пациентов II группы составило 25,9 (23,8; 28,9). Длительность госпитализации у пациентов группы II составило 25 (26,1; 29,7) дней. С пациентами данной группы имелась возможность полноценного контакта для проведения дальнейших исследований в обозначенные протоколом сроки.

На момент госпитализации пациенты с НАЖБП имели различные степени стеатоза и фиброза печени. Данные о степени стеатоза у пациентов I группы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Степень стеатоза печени у пациентов I группы

Степень стеатоза печени	Группа I (n=88)
Начальная	16 (18,2%)
Умеренная	39(44,3%)
Тяжелая	33(37,5%)
всего	88(100%)

Как следует из данных таблицы 1, из 88 пациентов I группы, большинство - 72 (81,8%) пациента имели более продвинутые степени стеатоза: умеренную степень имели 39 (44,3%) пациентов, тяжелую степень - 33 (37,5%), а начальную степень стеатоза имели лишь 16 (18,2%) пациентов.

Степень фиброза печени среди пациентов I группы представлена в таблице 2.

Таблица 2. Степень фиброза печени у пациентов I группы

Степень фиброза печени	Группа I (n=88)
Начальная (F1-F2)	33(37,5%)
Умеренная (F3)	37(42,0%)
Тяжелая (F4)	6(6,8%)
Нет (F0)	12(13,6%)

Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют, что значительная доля пациентов I группы при госпитализации с COVID-19 инфекцией уже имели начальную и умеренную степень фиброза печени; при этом их общее количество составило 70 человек (79,5%).

В группе I имелись различия по полу в распространенности степени фиброза печени. Данные о распределении степени фиброза среди пациентов I группы по полу представлены в таблице 3.

Таблица 3. Степень фиброза печени среди мужчин и женщин I группы пациентов

	Наличие фиброза			
	есть			нет
Пол	Начальная F1-F2	Умеренная F3	Тяжелая F4	F0
Женский	23(42,6%)	21(38,9%)	2(3,7%)	8 (14,8%)
Мужской	10(29,4%)	16(47,1%)	4(11,8%)	4 (11,8%)

Как следует из данных, представленных в таблице 3, в группе I имелись существенные различия по полу в степени фиброза печени, в частности, у женщин преобладали начальные 23 (42,6%; $p < 0.001$) и умеренные 21 (38,9%; $p < 0.001$) степени фиброза, тогда как у большинства пациентов мужского пола отмечался умеренный 16 (47,1%; $p < 0.001$) и тяжелый 4 (11,8%; $p < 0.001$) фиброз печени.

Для выявления различий в группах I и II по наличию у пациентов сопутствующей патологии был проведен сравнительный анализ индекса коморбидности Charlson. Данные оценки индекса коморбидности Charlson в группах I и II представлены в таблице 4.

Таблица 4. Индекс коморбидности Charlson в I и II группах пациентов

Индекс коморбидности Charlson	Группа I (n=)	Группа II	<i>P</i>
0	0	22 (22,7%)	<0,001
1	2 (2,3%)	29 (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	

Из данных, представленных в таблице 4, в подгруппах пациентов с высоким индексом коморбидности – 5 баллов и более очевидно преобладали пациенты I группы. Эти данные согласуются с данными предыдущих исследований, согласно которым у 50% инфицированных пациентов была выявлена полиморбидность, а при тяжелом течении COVID-19 частота встречаемости коморбидности достигает 72% (Garrido I. et al., 2020).

Для выявления разницы в степени поражения легких у пациентов был проведен сравнительный анализ групп I и II, результаты которого представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнительный анализ степени поражения легких у пациентов I и II групп

Показатели	Группа I (n=88)	Группа II (n=97)	<i>P</i>
КТ степень поражения легких			0,171
• Начальная	12 (13,6%)	24 (24,7%)	
• умеренная	44 (50,0%)	49 (50,5%)	
• Среднетяжелая	22 (25,0%)	16 (16,5%)	
• Тяжелая	10 (11,3%)	8 (8,2%)	

Как видно из данных, представленных в таблице 5, в группе I у пациентов с НАЖБП преобладает доля пациентов с умеренным 44 (50%), средне-тяжелым 22 (25%) и тяжелым поражением легких 10 (11,3%). В группе II большинство пациентов имели начальную 24 (24,7%) и умеренную 49 (50,5%) степень поражения легких, доля пациентов со средне-тяжелой и тяжелой степенью была ниже, чем в I группе и составила 16 (16,5%) и 8 (8,2%) человек соответственно. Полученные нами результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований, согласно которым доля пациентов с НАЖБП в группе пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 достоверно превышала число пациентов в группе с легким течением коронавирусной инфекции (Карасева А.А. и др., 2021).

В нашем исследовании из 185 пациентов обеих групп, включенных в исследование, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) была проведена 44 пациентам, эти данные отражены в таблице 6.

Таблица 6. Количество пациентов в выделенных группах пациентов, которым в качестве метода комплексного лечения COVID – 19 инфекции была использована ИВЛ.

Применение ИВЛ	Группа I(n=88)	Группа II(n=97)	P
Не применялась	62 (70,5%)	79 (81,4%)	0,001
Применялась	26 (29,5%)	18 (18,6%)	

Как видно из данных представленных в таблице 6, доля пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке была достоверно выше в группе I (n=88) – 26 человек (29,5%), в сравнении с таковой в группе II (n=97) – 18 человек (18,6%).

Различия по полу среди пациентов, включенных в исследование, нуждавшихся в ИВЛ, отражены на рисунке 1.

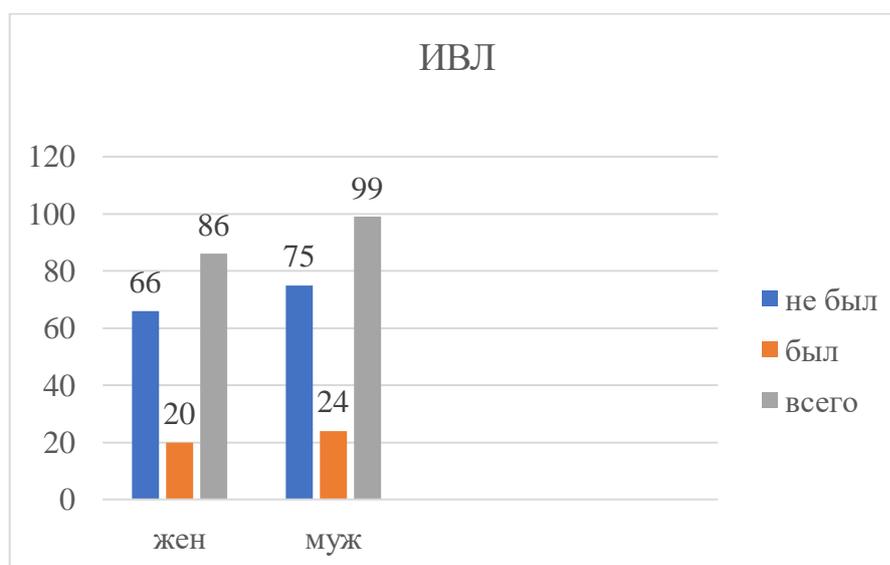


Рисунок 1. Факт использования ИВЛ в выделенных группах пациентов среди мужчин и женщин

Как представлено на рисунке 1, среди всех пациентов, включенных в исследование (n=185), среди которых было 99 мужчин и 86 женщин, доля пациентов мужского пола, которые нуждались в кислородной поддержке была выше -24 человека, чем аналогичная доля пациентов женского пола -20 человек. Полученные таким образом данные хотя и не являются статистически достоверными, однако отражают тенденцию развития более тяжелой дыхательной недостаточности у пациентов – мужчин с НАЖБП и COVID-19, госпитализированных в стационар.

Для выявления возможных различий в динамике лабораторных показателей между пациентами I и II групп и определенных дизайном исследования был проведен их сравнительный анализ. Эти данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Данные анализа основных лабораторных показателей пациентов I и II групп в контрольных временных точках

Показатели	Группа I			P	Группа II			P
	1 день	7 день	21 день		1 день	7 день	21 день	
ALT	175,2(175,1;175,6)	175,4 (175,1; 175,7)	175,3(175,1;175)	<0,001	34,8 (23,4; 52,4)	56,0(37,5;91,2)	54,3 (40,6;80,6)	<0,001
AST	56,8(36,2;90,8)	106,4(56,4;183,6)	75,2(42,4;96,0)	<0,001	30,2 (20,4;38,8)	44,4 (29,8;84,3)	46,8 (34,7;71,8)	0,001
ГТПП	68,7(48,8;115,4)	119,4(79,7;210,8)	100,4(78,4;132,8)	<0,001	42,4(32,0;54,8)	54,0(40,5;101,3)	64,6 (45,3; 89,8)	0,001
СРБ	12,7(7,7;23,8)	76,5(18,2;153,5)	20,2(9,6;35,4)	<0,001	7,6(5,4;11,6)	27,9 (18,4;56,1)	10,4(8,1;19,4)	0,001
Ферритин	119,4(92,2;156,3) p<0,001	210,4(128,9; 324,0) P<0,195	223,2(114,6;391,0, p<0,039		164,4(118,7;180) p<0,001	214,6(196,5;300,2) P<0,195	178,0(147,7;215,.) p<0,039	
Д димер	0,715(0,458;0,960) p<0,074	1,525(0,790;3,395) p<0,040	1,080(0,633;2,118 p<0,551		0,800(0,560;1,15 p<0,074	2,140(0,925;3,600) p<0,040	1,040(0,860;2,100) p<0,551	

Как следует из данных, представленных в таблице 12, нами выявлены статистически достоверные различия у пациентов I и II групп по основным лабораторным показателям, которые отражают функциональное состояние печени в 1, 7 и 21 дни госпитализации. У пациентов с НАЖБП (группа I) значения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глутамиламинотрансферазы (ГТПП), С реактивного белка (СРБ) при поступлении и в динамике (7 и 21 дни госпитализации) были достоверно выше, чем у пациентов без НАЖБП (группа II), что свидетельствует о выраженности цитолитического синдрома уже на начальных этапах госпитализации. Значительное нарастание в динамике значений АСТ, ГТПП и СРБ к 7 дню госпитализации и сохранение этих значений на более высоком уровне у пациентов I группы в отличие от пациентов группы II по нашему мнению отражает тяжесть воспалительного процесса в печени на фоне COVID-19 инфекции. Наши данные подтверждаются результатами некоторых исследований (Guan W. et al., 2020; Cai Q. et al., 2020), согласно которым повреждение печени наблюдается у 17-58% пациентов с COVID-19 инфекцией и ассоциируется с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса.

С целью возможного влияния генетических факторов на течение COVID-19 инфекции у госпитализированных пациентов в выделенных группах нами был проведен анализ распределения генотипов TLL-1 rs17047200, IFNL3 rs12979860, PNPLA-3 rs 7384091148M у пациентов I и II групп, результаты которого представлены в таблице 8.

Таблица 8. Количественные данные о выявлении генотипов TLL-1 rs17047200, IFNL3 rs12979860, PNPLA-3 rs 7384091148M у включенных пациентов I и II групп

TLL-1__rs17047200*	185	100,0%
PNPLA-3__I148M*	179	96,7%
IFNL3_rs12979860*	182	98,4%

Как следует из данных, представленных в таблице 8, частота полиморфизма гена TLL-1__rs17047200* была проанализирована у каждого из 185 пациентов обеих групп, в то время как

полиморфизм гена PNPLA-3_I148M* был оценен у 179 пациента из обеих групп, полиморфизм IFNL3_rs12979860* у 182 пациентов соответственно.

Для выявления разницы между частотой распределения гомозиготного и гетерозиготного вариантов гена TLL-1 rs17047200 был проведен сравнительный анализ у пациентов I и II групп, результаты которого представлены в диаграмме 1.

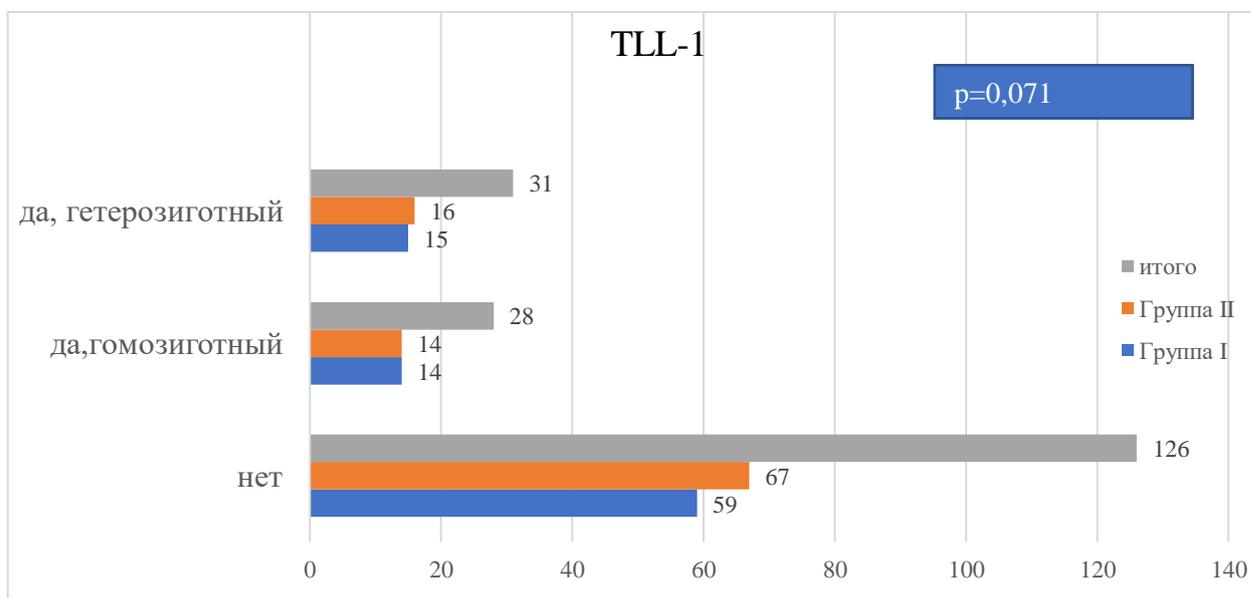


Диаграмма 1. Частота встречаемости гомозиготного и гетерозиготного вариантов гена TLL-1 rs17047200 у пациентов I и II групп

Данные, представленные на диаграмме 1, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в распространенности гомозиготного и гетерозиготного варианта генотипа TLL-1 rs17047200 у пациентов I и II групп (Асимптотическая среднеквадратичная ошибка Тау-в Кендалла 0,071) и составляют 15,1% и 16,7% соответственно.

Для изучения распространенности генотипа IFNL3 rs12979860 в группах нами был проведен частотный статистический анализ. Результаты представлены в диаграмме 2.

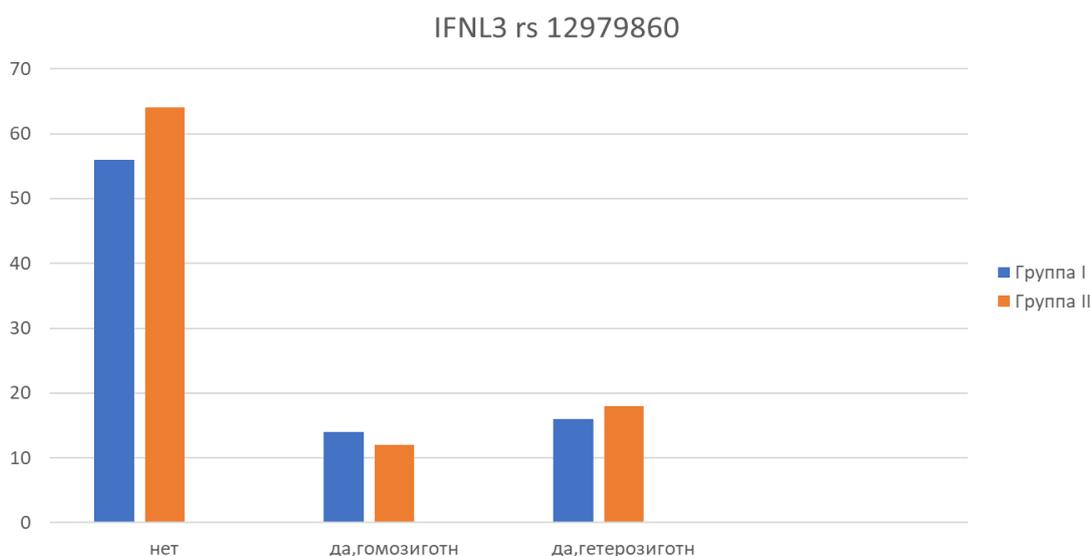


Диаграмма 2. Распространенность генотипа IFNL3 rs12979860 у пациентов группы I и II

Как видно из данных, представленных на диаграмме 2, не выявлено статистически значимых различий в распространенности гомозиготного и гетерозиготного варианта генотипа IFNL3_rs12979860 между группами I и II ($p < 0,456$).

Для выявления различий в распространенности генетического полиморфизма PNPLA3 I 148M был проведен статистический частотный анализ у пациентов основной и контрольной групп. Результаты данной части работы отражены на диаграмме 3.

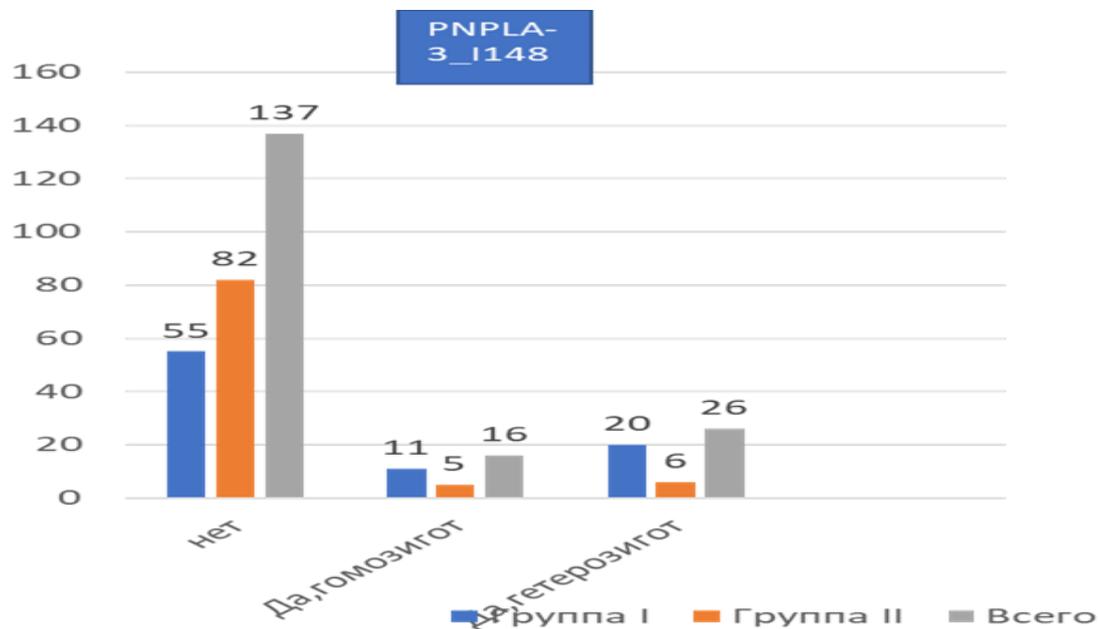


Диаграмма 3- Частота встречаемости гомозиготного и гетерозиготного варианта гена PNPLA3 I 148M у пациентов I и II групп

Как представлено из данных на диаграмме 3, выявлена статистически достоверная разница в распространенности гомозиготных и гетерозиготных вариантов PNPLA3 I 148M между группами I и II (асимптотическая значимость 2^x -сторонняя; Хи-квадрат Пирсона 0,001). Частота встречаемости генотипа PNPLA3 I 148M у пациентов I группы выше, в частности гомозиготного варианта в 2 раза, а гетерозиготного варианта в 3 раза, чем у пациентов группы II.

Для выявления связи между ИМТ и необходимостью в кислородной поддержке был проведен корреляционный анализ. На рисунке 2 представлены графические результаты этого анализа.

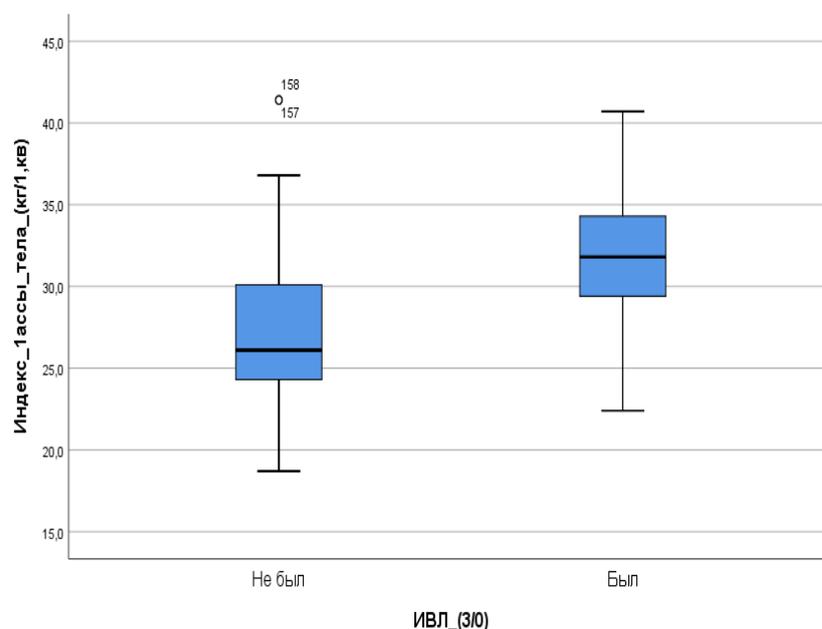


Рисунок 2. Связь ИМТ и необходимости в ИВЛ у пациентов, включенных в исследование

Как представлено на рисунке 2, имеется статистически достоверная связь между наличием высокого ИМТ и необходимостью в ИВЛ среди госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией. Далее нами был проведен частотный и корреляционный анализ связи ИМТ и ИВЛ у пациентов I группы, результаты которого отражены в таблице 9.

Таблица 9. Комбинационная таблица связи ИМТ с ИВЛ у пациентов I группы

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

Как видно из данных, представленных в таблице 14, необходимость в кислородной поддержке среди пациентов группы I была статистически достоверно выше у пациентов с высоким ИМТ ($p < 0,041$). Данные результаты подтверждаются, например, данными крупного метаанализа с включением 34974 пациентов, в котором 20,47% пациентов с НАЖБП потребовали необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии для реализации интенсивной кислородной поддержки в сравнении с 6,77% пациентов без НАЖБП (Jagirdhar G. S.K. et al., 2023).

Для выявления различий между группами I и II был проведен также сравнительный анализ корреляционный анализ стеатоза и фиброза печени и необходимостью в ИВЛ. Результаты анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10. Частота проведения ИВЛ у пациентов I и II групп и ее связь со стеатозом печени

	ИВЛ_(3/0)		Всего	p
	Не применялась	Применялась		

Индекс_стеатоза_S	Нет	79	18	97	<0,0001
	Легкая	16	0	16	
	Умеренная	35	4	39	
	Тяжелая	11	22	33	
Всего		141	44	185	

Как следует из данных, представленных в таблице 10, в нашем исследовании имеется статистически достоверная связь между степенью стеатоза у пациентов в обеих выделенных группах и необходимостью в искусственной вентиляции легких (Хи-квадрат Пирсона <0,0001).

Следующим этапом было изучение связи степени выраженности фиброза и частотой использования ИВЛ, которые отражены в таблице 11.

Таблица 11. Частота проведения ИВЛ у пациентов I и II групп и ее связь с фиброзом печени

		Индекс_фиброза_F				Всего	p
		Нет (F0)	Начальная (F1-F2)	Умеренная (F3)	Тяжелая (F4)		
ИВЛ (3/0)	Не применялась	91	29	21	0	141	<0,0001
	Применялась	18	4	16	6	44	
Всего		109	33	37	6	185	

Как видно из данных, представленных в таблице 11, выявлена статистически достоверная связь между степенью фиброза и необходимостью в ИВЛ (p гасимптотическая значимость (2-сторонняя) Хи-квадрат Пирсона <0,0001).

С целью выявления взаимосвязи основных лабораторных показателей цитолиза с необходимостью проведения ИВЛ был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Результаты отражены в таблице 12.

Таблица 12. Корреляционная таблица связи АЛТ, АСТ в 1,7,21 дни с ИВЛ у пациентов I и II группы

Взаимосвязь	Группа I n= 88		Группа II n= 97	
	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

Как видно из данных, представленных в таблице 12, выявлена статистически достоверная прямая, высокая связь между показателями АЛТ на 1 день (p=0,018, r =0,630), достоверная прямая, средняя АСТ на 1,7,и 21 дни и риском ИВЛ (коэффициент корреляции Спирмена (двухсторонняя) p<0,0001) у пациентов группы I. Наряду с этим, на 1 дне госпитализации

выявлена прямая, слабая связь между показателями АЛТ ($p=0,001$, $r=0,328$) и АСТ ($p=0,004$, $r=0,293$) у пациентов группы II.

Следующим этапом исследования было выявление взаимосвязи и корреляционных взаимоотношений показателя СРБ с частотой использования ИВЛ в выделенных группах пациентов; данный этап работы отражен в таблице 13.

Таблица 13. Оценка корреляционной связи СРБ с ИВЛ у пациентов I и II группы

Взаимосвязь	Группа I n= 88		Группа II n= 97	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
СРБ 1*ИВЛ	<0,001	0,550	0,000	0,354
СРБ 7*ИВЛ	<0,001	0,630	0,000	0,658
СРБ 21 *ИВЛ	<0,001	0,477	0,000	0,651

Как видно из данных, представленных в таблице 13, выявлена статистически достоверная прямая высокая связь между значением СРБ на 1 день госпитализации и риском ИВЛ у пациентов I группы ($p=0,001$, $r=0,550$) в сравнении с аналогичным показателем у пациентов группы II ($p=0,0001$, $r=0,354$).

Для выявления влияния генетических полиморфизмов TLL-1rs17047200, IFNL3rs12979860 на тяжесть течения инфекции COVID-19 инфекции был проведен частотный анализ. Результаты отражены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14. Комбинационная таблица связи между TLL-1rs17047200 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

Количество		TLL-1_rs17047200			Всего	P
		Нет	Да, гомозигот	Да, гетеро		
ИВЛ_(3/0)	Не применялась	120	10	11	141	<0,001
	Применялась	6	18	20	44	
Всего		126	28	31	185	

Таблица 15. Комбинационная таблица связи между IFNL3rs12979860 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

Количество		IFNL3_rs12979860			Всего	p
		Нет	Да, гомозиг	Да, гетеро		
ИВЛ_(3/0)	Не применялась	104	12	22	138	<0,001
	Применялась	16	14	12	42	
Всего		120	26	34	180	

Таким образом, из вышеуказанных данных, представленных в таблице 14 и таблице 15 следует, что имеется статистически достоверная связь между частотой использования ИВЛ в обеих группах пациентов с выявленными генетическими полиморфизмами ($p < 0,001$).

Для выявления частоты распространенности генотипа PNPLA3 I 148M у пациентов группы I и связи с различной степенью фиброза был проведен сравнительный частотный анализ. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16. Комбинационная таблица связи между I148M гена PNPLA-3 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

Индекс_фи броза F	PNPLA-3_I148M				всего	p
	нет	Да, гомозиг	Да, гетеро			
нет	92	5	8	105	0,002	
F1-F2	20	5	8	33		
F3	21	6	10	37		
F4	4	0	0	4		
Всего	137	16	26	179		

Как следует из данных, представленных в таблице 21, наиболее часто аллель I148M гена PNPLA-3 встречался у пациентов с продвинутой стадией фиброза. Как показали результаты проведенного анализа, данная закономерность была статистически значимой (Асимптотическая значимость (2-сторонняя) Хи-квадрат Пирсона $p=0,002$).

Для выявления влияния генетического полиморфизма PNPLA-3_I148M на тяжесть течения инфекции у пациентов с НАЖБП (I группа пациентов) был проведен комбинационный анализ, результаты которого отражены в таблице 17.

Таблица 17. Комбинационная таблица частоты использования ИВЛ и частоты выявления PNPLA-3_I148M у пациентов I группы

Количество		PNPLA-3_I148M			Всего	p
		Нет	Да, гомозиг	Да, гетеро		
ИВЛ (3/0)	Не применялась	41	7	14	62	0,741
	Применялась	14	4	6	24	
Всего		55	11	20	86	

Как видно из данных, представленных в таблице 17, существенных различий в распространенности гомозиготных и гетерозиготных вариантов PNPLA-3_I148M у пациентов с НАЖБП не выявлено, также этот анализ показал отсутствие статистически достоверной связи между PNPLA3 I148M и потребностью в ИВЛ (Асимптотическая значимость (2-сторонняя) Хи-квадрат Пирсона 0,741). Полученные результаты могли быть ограничены небольшой выборкой.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с COVID-19 инфекцией, госпитализированных в стационар, частота выявления НАЖБП составляет 55%, что достоверно превышает общепопуляционные значения ее распространенности - 37,3%. Выявляемая высокая распространенность НАЖБП среди пациентов с COVID-19 – инфекцией и госпитализированных в стационар должна рассматриваться как независимый фактор утяжеления течения инфекционного процесса, требующий госпитальной организации ее лечения.

2. Клиническая характеристика НАЖБП у пациентов, госпитализированных с COVID-19 инфекцией, была представлена двумя основными клинико-лабораторными вариантами: простым стеатозом, стеатогепатитом и циррозом печени. Особенностью НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией было преобладание активной формы НАЖБП - стеатогепатита 34%, что достоверно превышало частоту выявления этой формы в общей популяции 16,8%.

3. Распространенность генетического полиморфизма генов TLL-1_rs17047200 у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией составила 32%; частота генетического полиморфизма IFNL3_rs12979860 у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 – инфекцией составила 33%. Статистически значимых различий в распространенности гомозиготных и гетерозиготных вариантов генов TLL-1_rs17047200 и IFNL3_rs12979860 между группами I и II не выявлено. При этом выявленные полиморфизмы TLL-1_rs17047200 и IFNL3_rs12979860 были тесно связаны с достоверно более частым применением ИВЛ в качестве необходимой стратегии лечения в обеих группах пациента, что позволяет рассматривать данные полиморфизмы как общепопуляционные и связанные с регуляцией механизмов ответа на инфекционный процесс.

4. Распространенность генетического варианта гена PNPLA3 I148M из 179 пациентов, госпитализированных с COVID-19 - инфекцией составила 23,2%, при этом распространенность этого варианта у пациентов I группы достоверно была выше и составила 36%, тогда как среди пациентов II группы 11,8%. Наиболее часто встречаемым вариантом гена PNPLA3 I 148M был гетерозиготный – 20 (77%) и это достоверно превышало частоту распространенности данного варианта полиморфизма среди пациентов II группы 6 (23%). Гомозиготный вариант гена PNPLA3 I 148M также показал достоверно более высокую распространенность у пациентов I группы 11(69%), по сравнению с пациентами II группы - 5(31%). Генетический полиморфизм гена PNPLA3 I148M у пациентов с НАЖБП и госпитализированных в стационар по поводу COVID-19- инфекции достоверно связан с более продвинутыми стадиями фиброза ($p < 0,001$)

5. Выраженность степени стеатоза и индекс фиброза печени у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19 инфекцией, является достоверным предиктором тяжести течения инфекционного процесса. Дополнительными факторами риска тяжести течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП являются пациенты старшего возраста, преимущественно мужского пола, имеющие высокий ИМТ, высокий индекс коморбидности, более выраженную степень стеатоза и фиброза, высокий уровень цитолиза и воспаления в первые сутки госпитализации, наличие генетического полиморфизма гена IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200.

6. С целью возможного прогнозирования тяжелого течения COVID-19 - инфекции в алгоритмах организации диагностики и лечения необходимы мероприятия, направленные на выявление возможной сопутствующей НАЖБП и клинической характеристики ее формы – простой жировой дистрофии или стеатогепатита

7. Возраст пол, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, С-реактивного протеина в первые сутки госпитализации, оценка степени стеатоза и фиброза; оценка ИМТ; и индекса коморбидности, генетический полиморфизм гена PNPLA3 I148M – необходимые элементы обследования госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией и сопутствующей с целью прогнозирования тяжести течения инфекционного процесса

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поскольку сопутствующая НАЖБП является независимым фактором достоверно более тяжелого течения COVID-19 инфекции, необходимы организационные и диагностические мероприятия, направленные на ее активное выявление.
2. Для прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 - инфекции у пациентов с НАЖБП комплексное обследование таких пациентов включать в себя характеристику клинкоморфологического варианта НАЖБП (простая жировая дистрофия, НАСГ, ЦП), а также оценку возраста, пола, уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, С-реактивного протеина в первые сутки госпитализации, оценку степени стеатоза и фиброза печени ; оценку ИМТ и индекса коморбидности, определение генетического полиморфизма гена PNPLA3 I148M.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алиева С.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор неблагоприятного течения COVID-19 / С.А. Алиева, И.Г. Никитин // Лечебное дело. – 2022. – С. 50-55. – DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12806. **(в перечне ВАК от 01.02.2022 № 1319, категория К1, Внутренние болезни).**
2. Алиева С.А. Генетические аспекты тяжести течения COVID-19. / С.А. Алиева, И.Г. Никитин Е.Ю. // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – Т. 5. – № 3. – С. 6-15. – DOI: 10.56871/UTJ.2023.22.16.001. **(в перечне ВАК от 25.05.2022 № 239, категория К3, Внутренние болезни).**
3. Алиева С.А. /С.А. Алиева , И.Г. Никитин И.В. Васильева // Университетский терапевтический вестник- 2025. -Т. 7. - С. 174-184. - DOI: 10.56871/UTJ.2025.91.44.001 **(в перечне ВАК от 25.05.2022 № 239, категория К3, Внутренние болезни).**
4. Алиева С.А. Особенности генетического полиморфизма неалкогольной жировой болезни печени. / С.А. Алиева, И.Г. Никитин, Е.И. Дедов и др. // Наука и здравоохранение. -2023.- Т. 25.- № 1. - С. 209-222.- DOI 10.34689/SH.2023.25.1.025. *(в перечне ВАК РК)*
5. Алиева С.А Clinical and laboratory predictors of the severity of COVID -19 infection in patients with non-alcoholic fatty disease /С.А. Алиева, И.Г. Никитин, И.В.Васильева, Е.И.Дедов и др.// Наука и здравоохранение.- 2024.-Т. 26.-№ 2.-С. 104-112.- DOI 10.34689/SH.2024.26.2.014. *(в перечне ВАК РК)*
6. Алиева С.А. Клинико-лабораторные особенности течения НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19 /С.А. Алиева, И.Г. Никитин // Сборник материалов II Конгресса клинических фармакологов Казахстана с международным участием. – Семей, Казахстан, 2022. – С. 22-23. www.ssmu.kz.
7. Алиева С.А. Степень выраженности фиброза печени как независимый предиктор тяжести течения COVID-19-инфекции у пациентов, госпитализированных в стационар / С.А. Алиева, И.Г. Никитин // Материалы XXV Съезда научного общества гастроэнтерологов России– Тезисы докладов. 2022. – Т. 5. – С. 126.
8. Алиева С.А. Клинико-лабораторные варианты НАЖБП и тяжесть течения COVID 19 инфекции у госпитализированных пациентов в стационарные учреждения г. Москвы / С.А. Алиева, И.Г. Никитин // XXVIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя, Тезисы докладов – Москва, Россия, 2022.- № 6– С. 74.
9. Алиева С.А. Клинико-лабораторные особенности тяжести течения COVID-19 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / С.А. Алиева, И.Г. Никитин, Р.Е. Тулеутаева // Материалы XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени

- академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2023. – С. 8.
10. Алиева С.А. Генетический полиморфизм PNPLA3 как дополнительный прогностический критерий тяжести течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП / С.А. Алиева, И.Г. Никитин Е.Ю. // Материалы XXV Международного Славяно- Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2023»– Санкт-Петербург, Россия, 2023. – С. 98.
 11. Алиева С.А. НАЖБП как целевая группа риска тяжелого течения COVID-19 инфекции, госпитализированных в стационар / С.А. Алиева, И.Г. Никитин // Материалы XVIII Конгресса терапевтов. – Москва, Россия, 2023. –<https://www.therapy-journal.ru> ;
 12. Алиева С.А. Генетические особенности тяжести течения COVID-19 инфекции /С.А.Алиева, И.Г.Никитин, У.Т.Желдибаева // Материалы Международной конференции посвященной юбилею академика Алиева М.А. -Казахстан, Алматы, Казахстанско-Российский Медицинский Университет, 2023.
 13. Алиева С.А. Изучение взаимосвязи между стеатозом и фиброзом печени и тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП / С.А. Алиева, И.Г. Никитин, И.В. Васильева // Материалы Международной конференции, посвященной памяти д.м.н. профессора, член-корр. Академии наук А.З. Дюсупова – Семей, Казахстан, 2023.
 14. Алиева С.А. Взаимосвязь генетических полиморфизмов с тяжестью течения COVID-19 инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП /С.А. Алиева, И.Г. Никитин, Р.Е.Тулелтаева // Материалы XVII ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2025. – С. 11.