

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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 (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Никитин Игорь Геннадиевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Общие представления о COVID-19 инфекции и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)	15
1.2. Эпидемиология НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией	20
1.3. Клинические особенности течения COVID -19 - инфекции у пациентов с НАЖБП	22
1.4. Предикторы тяжести течения COVID-19-инфекции и ее исходов у пациентов с НАЖБП, современные представления их прогностической значимости	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Материалы и методы	34
2.2. Статистическая обработка данных.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	40
3.1. Распространенность НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией и общая характеристика пациентов, включенных в исследование	40
3.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	54
3.3. Распространенность полиморфизма генов TLL-1 rs17047200, IFNL3 rs12979860, PNPLA-3 rs 7384091148M у включенных пациентов I и II групп, госпитализированных в стационар с COVID-19 инфекцией.....	60
3.4. Изучение взаимосвязи между особенностями клинического течения, лабораторных показателей и генетического полиморфизма у госпитализированных пациентов с НАЖБП и тяжестью течения COVID-19 инфекции	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75

ВЫВОДЫ.....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85
СПИСОК ТАБЛИЦ	104
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Коронавирусная инфекция COVID-19, которая началась в г. Ухань (Китай) в декабре 2019 года, быстро распространяясь и вовлекая новые страны и континенты, приобрела глобальные масштабы пандемии, о чем было объявлено ВОЗ в марте 2020 года [123]. COVID-19 инфекция существенно изменила подходы в здравоохранении начала XXI века. Глобальными факторами оказались нарушения привычной структуры медицинской помощи и наличие практически тотального воздействия тяжелой вирусной инфекции на популяцию [124].

Пандемия COVID-19-инфекции нанесла колоссальный удар по системе жизнеобеспечения и организации общественных систем здравоохранения: в большинстве стран были введены меры жесткой изоляции инфицированных, внедрены карантинные мероприятия для сдерживания мобильности населения в целях предотвращения стремительно распространяющейся инфекции. Несмотря на предпринятые чрезвычайные меры по профилактике COVID-19- инфекции во всех странах, высокая патогенность и мутагенность вируса SARS-Cov-2, продолжала вызывать новые волны заражения, создавая огромные нагрузки на всю систему здравоохранения, требуя огромных физических и экономических ресурсов.

По данным ВОЗ на 02.02.2024, за три года пандемии общее число инфицированных составило 774,291,287 зарегистрированных смертельных случаев составило 7,019,704. Данные цифры отражают лишь официально зарегистрированные случаи, поэтому в последнее время, согласно данным ВОЗ, число умерших значительно больше, и превышает 15 млн [125].

Многие предыдущие исследования продемонстрировали, что тяжесть течения COVID-19 - инфекции была связана с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, генетическим полиморфизмом некоторых кандидатных генов хозяина.

Риск тяжести течения и неблагоприятных исходов COVID-19-инфекции был связан с многими факторами, в зоне риска оказались пациенты с коморбидными состояниями, различными проявлениями метаболического синдрома, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [99, 100, 104, 141, 145].

Среди хронических заболеваний печени НАЖБП стала самой распространенной патологией печени в мире, и по оценкам экспертов, в настоящее время ею страдают 38% населения мира [141]. Клинические особенности НАЖБП характеризуются малосимптомностью, которые проявляются постепенным накоплением жира в печени (стеатоз печени), развитием воспалительного паренхиматозного воспаления, как правило диффузного характера (хотя могут встречаться и очаговые его формы, часто требующие проведения морфологической верификации) – неалкогольный стеатогепатит, (НАСГ) до терминальной стадии заболевания печени с фиброзом, циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [33].

Глобальная распространенность НАЖБП значительно возросла в последние десятилетия, приобретая признаки эпидемии. Согласно опубликованным данным за три десятилетия распространенность НАЖБП увеличилась с 25,3% в 1990–2006 гг. до 38,0% в 2016–2019 гг. [141].

Рост бремени НАЖБП соответствует распространенности метаболического синдрома (МС), который включает ожирение, сахарный диабет тип 2 (СД 2 типа), высокая частота встречаемости которых среди пациентов с НАЖБП возрастает и становится прогрессирующей. В некоторых исследованиях [140] было отмечено, что доля пациентов с НАЖБП составляет более 55,5% среди лиц с СД 2 типа. Кроме того, глобальная распространенность собственно воспалительного варианта НАЖБП – НАСГ среди лиц с СД составила 37,3% (95% ДИ 24,7–50,0%) [10].

Особую актуальность проблема МС приобрела в индустриально развитых странах, особенно в США, где избыточным весом страдает более 41% взрослого населения. Прогнозируется, что к 2030 году доля пациентов с НАЖБП увеличится на 63%, с учетом роста заболеваемости ожирением и СД 2 типа среди американского населения [46]. В последние годы тенденция к прогрессированию

роста заболеваемости НАЖБП и СД 2 типа отмечается и в странах Европы, где избыточным весом страдает около 60% взрослого населения, в частности в Исландии по данным органов официального статистического наблюдения доля населения с избыточным весом составляет 58,5% [128].

НАЖБП неразрывно связана с МС, являясь ее «печеночным компонентом». В 2020 году, группа международных экспертов, стремясь объединить знания о патогенетических звеньях заболевания, которые включают стеатоз и стеатогепатит, связанные с метаболической дисфункцией и информацией о прогностических рисках, основанных на фенотипических и генетических исследованиях, предложила изменить аббревиатуру заболевания с НАЖБП на МАЖБП (метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени) [44].

Многие данные показывают этнические и географические различия в распространенности НАЖБП. Недавний метаанализ, посвященный этногеографической эпидемиологии заболевания, показал, что самая высокая распространенность НАЖБП, а также риск неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) отмечена среди латиноамериканцев - 44,4%, затем - среди представителей Северной Африки и Ближнего Востока - 36,5% [141]. В России распространенность НАЖБП также значительно выросла с 26,1% до 37%, кроме того, отмечается увеличение доли НАСГ в структуре заболевания [10, 11].

Значительный рост числа пациентов с НАЖБП в последние десятилетия во всем мире неразрывно связано с ростом бремени МС, превращая данную патологию практически в эпидемию, основными факторами риска которой являются ожирение, СД 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия и связанные с этим в последующем острые сердечно-сосудистые события – инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Очевидно, что медико-социальная значимость и проблема НАЖБП усугублена тем, что начальные проявления заболевания - (стеатоз) протекают в большинстве случаев бессимптомно, выявляясь чаще при случайном обследовании или скрининге, а выраженная клиническая картина появляется в более поздних

стадиях (стеатогепатит), когда имеются воспалительные изменения различной интенсивности в печеночной ткани. Как известно, прогрессирование НАЖБП в большинстве случаев зависит от многих факторов: пола, возраста, наследственных, генетических, внешних (малоподвижный образ жизни, курение, нездоровые пищевые привычки и т.д.).

Наличие хронического вялотекущего воспалительного процесса у пациентов с НАЖБП в период пандемии COVID-19 - инфекции явилось причиной многих проявлений тяжелого течения заболевания [69].

В период пандемии COVID-19-инфекции именно пациенты с НАЖБП стали наиболее уязвимы в связи с наличием многих факторов риска, таких как сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сопутствующие хронические заболевания легких, которые независимо влияют на восприимчивость и тяжесть заболевания COVID-19 [22, 61, 104]. В тоже время, в разгар пандемии COVID-19-инфекции в литературе появились и противоположные данные, согласно которым наличие НАЖБП не было связано с тяжестью течения собственно инфекционного процесса [77]. Совершенно противоположные результаты, по данным крупного метаанализа, включившем данные 32 исследований с числом исследуемых 43388 пациентов с COVID-19, у пациентов с НАЖБП наблюдался более высокий уровень госпитализации по сравнению с пациентами без документально подтвержденной патологии печени (ОШ = 2,71, 95% ДИ: 1,10–6,70; P = 0,03) [68].

Пациенты с МС, страдающие ожирением, гипергликемией, дислипидемией и гипертонией, имели худшие результаты при COVID-19 - инфекции [44, 68, 103].

Как показало проспективное исследование, что прогрессирующее воспаление при НАЖБП подвергает пациентов с COVID-19- инфекцией повышенному риску тромбоэмболии и связанной с ней смертности [110]. Пациенты с более высоким показателем FIB-4 > 2,67 имели значимо более высокий риск неблагоприятных исходов COVID-19-инфекции [118]. Предыдущие исследования показали связь между возрастом и тяжестью течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП. Согласно одним исследованиям продемонстрировано, что среди взрослой категории пациентов с НАЖБП отмечались более тяжелое течение

и исходы [113], хотя в других источниках сообщается, что тяжелому течению COVID-19-инфекции подверглись пациенты с НАЖБП молодого возраста [56]. При этом совершенно очевидно, что в целом, в последние годы, ситуация усугубляется ростом распространенности НАЖБП среди всех возрастов, приобретая глобальные масштабы [120].

В настоящее время, по данным ВОЗ COVID-19-инфекция продолжает распространяться и сохраняется риск заражения новыми штаммами вируса, особенно среди пациентов с метаболическими факторами риска, такими как НАЖБП. Учитывая, противоположность некоторых данных в опубликованных материалах, возможно связанную с разницей в изучаемых популяциях, размерами выборок, а также ограниченностью сравниваемых параметров, и задач, которые были поставлены перед исследованиями, в дальнейшем очевидно необходимы новые исследования, которые выявят основные предикторы тяжелого течения у пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией и НАЖБП. В условиях продолжающейся эпидемии COVID-19 инфекции возникает необходимость комплексного подхода в оценке комплексной клинικο-морфологической характеристики НАЖБП и важности выявления предикторов тяжелого течения COVID-19-инфекции в обсуждаемой популяции лиц.

Цель исследования

Выявление клинико-лабораторных и генетических особенностей НАЖБП у пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19 – инфекцией с целью разработки рационального алгоритма их обследования и прогноза 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 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.

Методы и методология 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), эзофагостродуоденоскопия, 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; также 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, 2023 г; 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 РК 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.

Личный вклад автора в получении результатов

Разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных пациентов проведен лично автором. Для статистической обработки клинических, лабораторных, инструментальных и генетических данных и систематизации информации автором была создана база данных пациентов с формированием на каждого пациента индивидуальной регистрационной карты с последующим статистическим анализом и обобщением результатов.

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 и 3 диаграммами.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие представления о COVID-19-инфекции и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

В настоящее время COVID-19-инфекция остается значимым медико-социальным фактором, определяющим показатели смертности и финансово-экономические затраты общественных систем здравоохранения.

Инфекция продолжает широко выявляться по всему миру, хотя в последнее время естественное течение заболевания и его эпидемиология всё больше напоминают эпидемический процесс [2].

Причиной вспышки COVID-19-инфекции был вирус SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2), который был идентифицирован в конце 2019 года в городе Ухань, провинции Хубэй, в Китае. В последующем инфекция распространилась на все страны и континенты, приобретая характер пандемии [19].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за три года пандемии в мире зарегистрировано более 774 млн. случаев заражения коронавирусной инфекцией и свыше 7 млн случаев смерти [125].

Несмотря на значительные усилия в профилактике и лечении COVID-19-инфекции, особенно благодаря внедрению карантинных мер и разработке эффективных методов лечения и реабилитации, большинство пациентов по-прежнему подвергается риску тяжелого течения заболевания и неблагоприятных исходов, включая смерть [126].

Коронавирусная инфекция COVID-19 имела в большинстве случаев бессимптомное течение, или легкое, включая легкие проявления: лихорадку, сухой кашель, одышку, миалгию, боль в горле и головную боль, которые проходили в течение нескольких дней до более тяжелых и неотложных состояний, включая

спутанность сознания, боль в груди, выраженную гипоксемию, пневмонию и другие осложнения, требующие госпитализации в отделения интенсивной терапии и необходимости в искусственной вентиляции легких [56, 144].

COVID-19- инфекция стала важным фактором, определяющим течение и исходы многих хронических заболеваний [36, 43].

Данные многочисленных исследований показали, что пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний ухудшают прогноз и исходы COVID-19-инфекции [148].

Исследование китайских ученых с участием 1590 пациентов показало, что сопутствующие заболевания были связаны с худшими клиническими результатами течения COVID-19- инфекции; наиболее распространенной сопутствующей патологией при этом была артериальная гипертензия (16,9%), за ней следовал СД (8,2%), а 130 (8,2%) пациентов сообщили о наличии двух и более сопутствующих заболеваний. Наличие двух и более сопутствующих заболеваний чаще наблюдались в тяжелых именно тяжелых случаях течения Covid-19-инфекции, чем в нетяжелых (40,0% против 29,4%) [57].

Именно пациенты, имеющие тяжелую соматическую патологию, имели наиболее высокий риск негативных исходов в течение пандемии Covid-19 - инфекции [51]. Так, например, при заболеваниях печени самой различной этиологии, наблюдалось превышение риска заболевания, госпитализации и смерти, связанных с COVID-19-инфекцией [50, 89]. В частности, предиктором более высокого риска была и остается НАЖБП. Данная патология является достаточно распространенной и доминирует в структуре хронических заболеваний печени [33, 34].

Главными факторами риска для развития НАЖБП являются абдоминальное ожирение, сахарный диабет, дислипидемия (как правило II типа по Фридрексену) и синдром инсулинорезистентности (ИР). В 2020 году международные эксперты предложили изменить аббревиатуру заболевания с НАЖБП на МАЖБП (метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени) из-за очевидной связи НАЖБП с компонентами МС [44].

По данным ВОЗ распространенность НАЖБП в мире составляет 25-30%, а в последние годы заболеваемость неуклонно возрастает, приобретая пандемический характер распространения. Согласно опубликованным ранее работам, посвященным эпидемиологии НАЖБП, глобальная распространенность заболевания составила в среднем 25,2% в мире, более высокие показатели заболеваемости отмечались на Ближнем Востоке и Южной Америке (31,8% и 30,4% соответственно) и самые низкие показатели в Африке (13,5%) [139]. Так, например, согласно данным недавно опубликованного метаанализа (2023), который обобщил результаты 92 исследований с участием более 9 млн человек (N=9 361 716), глобальная распространенность НАЖБП составляет 30,1% за весь период исследования (1990–2019 гг.), где самый высокий уровень распространенности НАЖБП наблюдался в Латинской Америке (44,4%), за ней следовали Северная Африка и Ближний Восток (36,5%), Южная Азия (33,8%), Юго-Восточная Азия (33,1%), Северная Америка (31,2%), Восточная Азия (29,7%), Азиатско-Тихоокеанский регион (28,0%) и Западная Европа (25,1%) [141]. Данный метаанализ зафиксировал увеличение распространенности НАЖБП на 50% с 1990–2006 по 2016–2019 годы: с 25,25% в 1990–2006 годах до 38,2% в 2016–2019 годах.

НАЖБП обнаруживается более чем у 55,5% лиц, страдающих ожирением или СД 2 типа [140]. В своем исследовании Estes et al. [46] отметили, что средний возраст пациентов с НАЖБП составляет около 50 лет. Они также обнаружили, что НАЖБП больше страдают мужчины, чем женщины.

Аналогичные результаты продемонстрированы и в метаанализе, включавшем свыше 17 популяционных исследований, где распространенность НАЖБП среди мужчин была на 19% выше, чем среди женщин. Однако среди лиц с установленной НАЖБП женщины с такой же вероятностью, как и мужчины, имели НАСГ и с большей вероятностью имели прогрессирующий фиброз, чем мужчины. Среди пациентов с НАЖБП у женщин распространенность прогрессирующего фиброза была на 37% выше, чем у мужчин [24].

В России, согласно проведенным эпидемиологическим многоцентровым исследованиям, в 2007 и 2014 гг. распространённость НАЖБП значительно

выросла - с 26,1% до 37%, при этом также отмечается увеличение доли НАСГ в структуре заболевания [10, 11].

Проблема МС приобрела особую актуальность в экономически развитых странах, в частности США, где избыточным весом страдает более 41% взрослого населения. По прогнозам экспертов, к 2030 году предполагается увеличение доли пациентов с НАЖБП на 63%, учитывая пандемический рост заболеваемости ожирением и СД 2 типа среди американского населения [46]. Высокие показатели выявления НАЖБП и МС за последние годы отмечаются и в странах Европы, в частности в Исландии доля населения с избыточным весом составляет 58,5% [133].

По прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожирением на период с 2020 по 2035 года ожидается значительная тенденция к росту, числа лиц с избыточной массой тела; подсчитано, что более половины населения будут иметь высокий индекс массы тела ($ИМТ \geq 25$ кг/м²). Ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) будет у 1 из 4 человек, в сравнение с сегодняшней ситуацией ожирение имеет 1 из 7 человек в популяции [128].

НАЖБП – хроническое заболевание печени, которое характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с ИР и морфологически характеризуется стеатозом более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции $>5,6\%$ по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценки соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии) [41].

Клинические проявления заболевания варьируют от простого стеатоза печени с накоплением жира в гепатоцитах без сопутствующего воспаления или фиброза до стеатогепатита с ассоциированным фиброзом или без него, нередко с развитием ЦП или ГЦК и необходимостью оперативного вмешательства с целью трансплантации печени. По данным GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation) в 2019 году трансплантация солидных органов, в том числе печени была проведена 153,863 34 пациентам по всему миру [82]. В России, по данным национального регистра, с 2012 по 2019 гг., число пациентов, нуждающихся в

трансплантации печени увеличилось в 4 раза с 488 до 2060, соответственно [5–7, 13].

Многие исследования доказывают, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и гиперхолестеринемия [137].

НАСГ характеризуется наличием гепатоцеллюлярного повреждения с дольковым воспалением и гепатоцеллюлярным отеком («раздуванием») независимо от наличия или отсутствия фиброза. Ожидается, что к 2030 году его распространенность НАСГ увеличится до 56% от общей популяции пациентов с НАЖБП в Китае, Европе, Японии, Великобритании и США [46].

Отмечено, что печень с жировой дистрофией особенно предрасположена к многим экзогенным повреждениям (вирусным, токсическим и др.) [75].

В условиях пандемии COVID-19-инфекции пациенты с НАЖБП оказались в зоне повышенного риска тяжелого течения инфекции и неблагоприятных исходов. Число вновь выявленных пациентов с COVID-19-инфекцией продолжает расти по всему миру, хотя в последнее время естественное течение заболевания и его эпидемиология всё больше напоминают эпидемический процесс [2]. Учитывая прогностические данные проведенных исследований в мире к 2030 году, ожидается рост распространенности НАЖБП среди пациентов всех возрастов, которая приобретает глобальные масштабы. Согласно многим исследованиям в большей степени риску заражения и тяжести течения COVID-19-инфекцией подвержены пациенты с НАЖБП трудоспособного возраста обоих полов, имеющие выраженные проявления метаболического синдрома, такими как ожирение, СД 2 типа, ИР. В условиях продолжающейся эпидемии выявление предикторов тяжелого течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП является особенно актуальным для этапного выявления пациентов с высоким риском тяжелого течения инфекции, разработки алгоритмов лечения и реабилитации обсуждаемой популяции пациентов.

1.2. Эпидемиология НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией

Исследования, проведенные в начале пандемии COVID-19-инфекции сообщали о более высокой распространенности поражения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [30]. В исследовании китайских ученых с участием 202 госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией и НАЖБП, доля пациентов с первичным поражением печени при поступлении была 50% и в процессе госпитализации составила 75,2%. У тридцати девяти пациентов (19,3%) заболевание было прогрессирующим, где большинство пациентов были мужского пола (отношение шансов [ОШ] 3,1; 95% ДИ 1,1–9,4, пожилого возраста > 60 лет (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,5–16,2) и имели более высокий ИМТ (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0–1,8), более высокий процент сопутствующих заболеваний (ОШ 6,3; 95% ДИ 2,3–18,8) и НАЖБП (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,5–31,2) [69].

Информация о прогрессировании инфекции COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП, согласно другим литературным данным противоречивы, так, например, в аналогичном крупном метаанализе, в котором участвовало 22056 пациентов из 18 исследований тяжелое течение COVID-19-инфекции было отмечено у пациентов с НАЖБП более молодого возраста [120].

В ряде опубликованных исследований доля пациентов с НАЖБП среди инфицированных COVID-19 составила 94 из 310 (30,3%) [52, 57, 113].

В крупном метаанализе, включавшем свыше 32 исследования, в котором участвовало свыше 43388 пациентов с COVID-19, из которых у 8538 (20%) пациентов наблюдалась НАЖБП, было продемонстрировано, что более высокий уровень госпитализации был показан у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ = 2,71, 95% ДИ: 1,10–6,70; P = 0,03); кроме того длительность пребывания в стационаре была также больше у пациентов с НАЖБП [68].

В другом метаанализе, включавшем 16 исследований с участием 8736 госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией, были оценены

показатели степени фиброза печени и связанные с ними клинические исходы инфекционного процесса, а также выявлена положительная линейная связь между FIB-4 и тяжелым течением COVID-19 - инфекции и смертностью [72].

Согласно многочисленным исследованиям COVID-19- инфекция усугубила состояние пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе с имеющимся поражением печени, метаболическими рисками, способствуя прогрессированию состояния, развитию осложнений и приводя к неблагоприятным исходам [97].

По данным мета-анализа 42 исследований, в которых наблюдалось в общей сложности 6557 пациентов с COVID-19-инфекцией была выявлена прямая связь между тяжестью течения инфекционного процесса и поражением печени [143]. В южно-корейской когорте (74244 обследованных) среди 2251 пациентов с положительным тестом на COVID-19 (45 из которых умерло и 438 имели тяжелое течение COVID-19-инфекции) у больных с ранее существовавшим НАЖБП отмечалось более высокая восприимчивость к заражению (11-23%), а также повышался риск тяжелого течения инфекционного процесса на 35-40% [135].

Пациенты с НАЖБП и сопутствующими заболеваниями, имеющими метаболические факторы риска, такие как СД 2 типа, гипертония и дислипидемия представляют собой уязвимую группу населения с повышенным риском прогрессирования COVID-19-инфекции до тяжелых форм, требующих интенсификации инфраструктурных, кадровых и материальных ресурсов с выработкой соответствующих управленческих решений в системах общественного здравоохранения [2].

Данные еще одного крупного метаанализа, охватившего более 83 исследований и включившего свыше 78874 подтвержденных случая COVID-19-инфекции показали, что у пациентов с COVID-19-инфекцией с установленным СД 2 типа риск развития тяжелого заболевания, требующего ухода в отделении интенсивной терапии, был примерно в два раза выше (22 исследования; отношение шансов случайных эффектов 2,10, 95% ДИ). 1,71–2,57) и наблюдалось 3х-кратное увеличение риска внутрибольничной смертности, связанной с COVID-19-

инфекцией (15 исследований; отношение шансов случайных эффектов 2,68, 95% ДИ 2,09–3,44;) [87].

Золотым стандартом диагностики НАЖБП является пункционная биопсия, однако как показал опыт прошлых лет, данный метод был не всегда приемлем и доступен для большинства пациентов из-за дороговизны и ряда других причин, в частности, осложнений при его проведении. А между тем, данные пункционной биопсии печени, в ряде случаев позволяют диагностировать наличие паренхиматозного воспаления и у лиц с НАЖБП и стабильно нормальным уровнем трансаминаз, что, вероятно, свидетельствует о фактически большей распространенности НАСГ среди обсуждаемой когорты пациентов. Предыдущие исследования доказывают высокий риск заражения и тяжесть течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП и МС. Выявление ранних предикторов тяжелого течения НАЖБП в условиях COVID-19-инфекции, внедрение эффективных неинвазивных методов диагностики НАЖБП является более чем актуальным вопросом практической медицины на ближайшие десятилетия [2].

1.3. Клинические особенности течения COVID-19 -инфекции у пациентов с НАЖБП

Клинические симптомы COVID-19 - инфекции у пациентов с НАЖБП такие же как у большинства пациентов и могут варьировать от бессимптомного течения и легких гриппоподобных проявлений, изначально в виде головной боли, миалгии, лихорадки, сухого кашля и усталости, до умеренных, и тяжелых, которые осложняются дыхательной недостаточностью различной степени выраженности и иными тяжелыми проявлениями У большинства пациентов инфекция COVID-19 имеет благоприятный прогноз, однако у части пациентов высок риск осложнений и критических состояний, вплоть до летальных исходов [119].

Тяжесть течения инфекции COVID-19 определяется наличием сопутствующей патологии, коморбидных состояний, в том числе и поражением

печени. Полиморбидность выявлена примерно у 50% инфицированных пациентов, при тяжелом течении COVID-19 – этот показатель достигает 72% [4, 52, 100, 119].

Последние исследования продемонстрировали, что пациенты с НАЖБП со средним и высоким показателем фиброза (FIB-4) были более старшего возраста и с сопутствующим СД тип 2 и ожирением. Кроме того, именно у этих пациентов отмечались значительно более высокие показатели трансаминаз, С-реактивного белка (СРБ) наряду со снижением количества лимфоцитов, тромбоцитов и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сравнении с пациентами без признаков НАЖБП и низким уровнем фиброза печени [52, 113].

По данным многоцентрового исследования у пациентов, госпитализированных с COVID-19-инфекцией наблюдается поражение печени, которое варьирует от легких преходящих изменений до тяжелых исходов у пациентов с ранее имеющимися заболеваниями [97]. Такими заболеваниями могут быть хронические вирусные гепатиты В и С, генетические заболевания печени (болезни накопления), алкогольная болезнь печени (АБП) и НАЖБП. В исследованиях выявлено, что более высокий риск повреждения печени имеют пациенты более старшего возраста с тяжелой формой COVID-19-инфекции. Повышение функциональных проб, а именно прогрессирующее повышение уровней аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина на фоне снижения альбумина характерно для поражения печени при выраженном цитологическом синдроме у данной категории пациентов. Выявляемые таким образом лабораторные показатели по данным некоторых публикаций у пациентов с НАЖБП и COVID-19-инфекцией более часто ассоциированы с неблагоприятными исходами: необходимостью госпитализации пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии, высокой кислородной зависимостью вплоть до интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [52, 127].

Результаты некоторых исследований продемонстрировали, что показатели смертности среди пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени увеличивались с тяжестью основного заболевания печени (12,2% при хроническом

заболевании печени без цирроза, 23,9% при циррозе класса А по Чайлд-Пью, 43,3% при циррозе класса В по Чайлд-Пью и 63% при циррозе класса С) [91, 127].

В ряде исследований отмечено, что частота повреждения печени колеблется от 14,8% до 53% и проявляется повышенным уровнем АЛТ, АСТ, а доля развития повреждений печени у тяжелых пациентов с COVID-19-инфекцией была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания [8, 29, 63]. Исследования указали на несколько механизмов, которые способствуют повреждению печени в ходе развития инфекционного процесса. Эти механизмы включают в себя прямое цитотоксическое воздействие SARS-CoV-2 на гепатоциты и развитие иммуноопосредованного гепатита, гипоксическое повреждение и токсичное повреждение печени, вызванные применением противовирусных препаратов, применяемых при лечении COVID-19-инфекции [78, 84, 94].

Пациенты с НАЖБП характеризуются постоянным воспалительным процессом в печени различной интенсивности, который контролируется большим количеством клеточных и гуморальных механизмов. Выраженное нарушение липидного обмена, а именно дисбаланс между липолизом, окислением, секрецией и всасыванием липидов между жировой тканью и печенью приводит к избыточному накоплению липидных капель в гепатоцитах, т.е. стеатозу, а это в свою очередь способствует липотоксичности, нарушая целостность эндоплазматического ретикулума и митохондрий. За этим следует активация звездчатых клеток и выработка цитокинов клетками Купфера, где основными внутриклеточными провоспалительными факторами являются интерлейкин 1 (IL-1 β), тумор-некротизирующий фактор – альфа (TNF- α), интерлейкин 6 (IL-6), интерферон - гамма (IFN)- γ , ядерный фактор-каппа В и активные формы кислорода, которые поддерживают хроническое воспаление и способствуют развитию фиброза [65].

Вирусная инфекция COVID-19 наносит «второй удар» по гепатоцеллюлярной системе с формированием воспалительного повреждения и стеатогепатита [113], формируя устойчивое повышение уровня TNF-а [76]. Именно активация и повышенный уровень TNF-а являются ключевыми факторами

каскадного запуска последующих иммунологических событий, получивших название «цитокиновый шторм». Было отмечено, что цитокиновый шторм при COVID-19- инфекции у пациентов с НАЖБП способствует значительному утяжелению состояния больного и прогрессированию поражения печени, тем самым создавая риск развития тяжелых форм инфекционного процесса [25, 35, 69, 97].

В настоящее время практически отсутствуют данные прижизненной морфологии печени пациентов, инфицированных COVID-19. По результатам патологоанатомических вскрытий накоплена информация в отношении морфологических изменений печени у пациентов, умерших от COVID-19 - инфекции. В печеночной ткани выявляется микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, выявлено преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах. Данные гистологические изменения могут быть обусловлены цитопатическим воздействием вируса SARS-CoV-2, но в то же время не позволяют исключить лекарственно-индуцированное повреждение печени [15, 56, 58], связанное с назначением сопроводительной терапии COVID-19- инфекции. Коронавирусная инфекция у пациентов с НАЖБП дестабилизирует гепатоцеллюлярную систему, вызывая прогрессирование уже существующего повреждения, приводя в большинстве случаев к значительному фиброзу и неблагоприятным исходам [2].

1.4. Предикторы тяжести течения COVID-19-инфекции и ее исходов у пациентов с НАЖБП, современные представления их прогностической значимости.

Несмотря на значительное продвижение в понимании основных звеньев патофизиологических и патоморфологических процессов при COVID-19-инфекции, разработку быстро меняющихся методических рекомендаций по диагностике, лечению и реабилитации, частота неблагоприятных исходов при данном заболевании остается чрезвычайно высокой. В связи с этим очевидна

необходимость поиска предикторов, определяющих как тяжесть течения заболевания, частоту развития осложнений, так и частоту развития неблагоприятных исходов (смертность, стойкая инвалидизация) [2].

Согласно многочисленным исследованиям, риск восприимчивости и тяжести течения COVID-19-инфекции связан с многими факторами (расовая принадлежность, пол, возраст, коморбидность), а также обусловлен генетическим полиморфизмом потенциальных кандидатных генов хозяина.

В ряде опубликованных исследований отмечена взаимосвязь между возрастом пациента, его коморбидным фоном (сердечно-сосудистые заболевания, СД тип 2), лабораторными показателями (интерлейкин-6, С-реактивный белок (СРБ), ферритин и другие) и тяжестью течения заболевания, а также его исходами [2, 119].

Факторами риска неблагоприятных исходов были пожилой возраст и сопутствующие заболевания [130]. В то же время смертность была связана с возрастом, высоким показателем последовательной органной недостаточности и уровнем D-димера > 1 мкг/мл при поступлении [122].

Клинические симптомы COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП такие же как у большинства пациентов с COVID-19 и могут варьировать от бессимптомного течения и легких гриппоподобных проявлений, изначально в виде головной боли, миалгии, лихорадки, сухого кашля и усталости, до умеренных, и тяжелых, которые осложняются одышкой различной степени выраженности.

У большинства пациентов инфекция COVID-19 имеет благоприятный прогноз, однако у части пациентов высок риск осложнений и критических состояний, вплоть до летальных исходов [119].

Согласно предыдущим исследованиям, более тяжелое течение COVID-19-инфекции было связано с рядом сопутствующих заболеваний, таких как СД 2 типа, гипертония, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и другие сердечно-сосудистые заболевания [49, 129].

Именно пациенты с МС, страдающие ожирением, гипергликемией, дислипидемией и гипертонией, имели худшие результаты при COVID-19-инфекции [44, 45].

Коронавирусная инфекция стала важным фактором, определяющим течение и исходы многих хронических заболеваний [43, 51]. Наличие тяжелой соматической патологии у пациентов создавало высокий риск негативных исходов в течение пандемии [51]. В условиях пандемии COVID-19 ранее существовавшие хронические заболевания печени оказались одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний [23].

Повреждение печени наблюдалось у пациентов с COVID-19 -инфекцией, частота которого колеблется от 14 до 53% [131, 132], и проявляется повышенным уровнем АЛТ, АСТ, а доля развития повреждений печени у пациентов с тяжелым инфекционным процессом была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести его течения [8, 29, 63].

При заболеваниях печени наблюдалось превышение риска заболевания, госпитализации и смерти, связанных с COVID-19 [50, 89]. Многоцентровое исследование в США с 2780 участниками (n = 250 с заболеваниями печени и COVID-19-инфекцией), выявило, что ранее существовавшее заболевание печени было тесно связано с общей смертностью (ОР 3; ДИ 95%, 1,5–6,0) [105].

В исследовании ученых из Китая, которое включило 202 пациента с COVID-19-инфекцией и НАЖБП, поражение печени при поступлении имели 101 (50%) пациентов. Пациенты с прогрессирующим заболеванием были старше, имели более высокий ИМТ и более высокий процент сопутствующих заболеваний, и частоту выявления НАЖБП. Дальнейший анализ данных показал, что мужской пол (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,1–9,4), возраст >60 лет (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,5–16,2), более высокий ИМТ (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0–1,8), сопутствующая патология (ОШ 6,3; 95% ДИ 2,3–18,8) и НАЖБП (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,5–31,2) были связаны с прогрессированием COVID-19 [69].

В другом исследовании было отмечено, что распространенность отклонений от нормы функциональных проб печени у пациентов с COVID-19 - инфекцией

достигает 76,3%, а связь с более высоким риском прогрессирования до тяжелого заболевания была обнаружена с гепатоцеллюлярным (ОШ 2,73 [ДИ 95% 1,19–6,3]) или смешанным типом поражения печени (ОШ 4,44 [ДИ95% 1,93–10,23]) [30]. Поражение печени выражается в значительном повышении функциональных проб, прежде всего в виде цитолитического синдрома – повышении уровней АЛТ и АСТ, ГГТП, билирубина, на фоне снижения альбумина.

В крупном метаанализе, включавшем 16 исследований с участием 8736 госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией, у пациентов с ранее существующим хроническим заболеванием печени отмечено, что повышение показателя фиброза печени было связано с худшими прогнозами, тяжелым течением и смертностью. В частности, была выявлена прямая линейная связь между тяжелым фиброзом (FIB-4) и тяжестью течения COVID-19-инфекции, тяжелый фиброз (FIB-4) был значимо связан с необходимостью в искусственной вентиляции легких (ОШ: 2,23, 95% ДИ: 1,37–3,65, $P = 0,001$), и смертью (ОШ: 1,47, 95% ДИ: 1,31–1,65, $P < 0,001$) [81].

В ряде опубликованных исследований доля пациентов с НАЖБП среди инфицированных COVID-19 составила 94 из 310 (30,3%) [52, 57, 113]. Данные исследования продемонстрировали, что пациенты с НАЖБП со средним и высоким показателем фиброза ($> FIB -2$) были более старшего возраста и с сопутствующим СД тип 2 и ожирением. Кроме того, именно у этих пациентов отмечались значительно более высокие показатели трансаминаз, СРБ наряду со снижением количества лимфоцитов, тромбоцитов и ЛПВП в сравнении с пациентами без признаков НАЖБП и низким уровнем фиброза печени [52, 57].

Тяжелое течение COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП тесно сопряжено и с генетическим компонентом, который связан с полиморфизмом некоторых генов-кандидатов. Среди них можно отметить гены синтеза интерферонов 3 и 4 (IFNL3/IFNL4), *mer* – протоонкоген тирозин-киназы (MERTK), ген пататин-подобного домена фосфолипазы 3 (PNLPA3), ген толлоид-подобного пептида (TLL-1) [1].

Многие генетические исследования показали, что риск прогрессирования фиброза при НАЖБП связан с полиморфизмом варианта белка 148 изолейцин–метионин (I 148M) пататин-подобной фосфолипазы, содержащий домен 3 (PNPLA3), который участвует в метаболизме липидов. Именно этот полиморфизм идентифицирован как основной фактор, определяющий содержание жира в печени. Полиморфный аллель PNPLA3 rs738409 (PNPLA3 I148M) - однонуклеотидный полиморфизм является не синонимичным вариантом и характеризуется заменой цитозина на гуанозин, приводящей к замене изолейцина на метионин в аминокислотном положении 148 (I148M). Это замещение аминокислот влияет на функцию фермента, вероятно, уменьшая доступ субстратов к ферменту и затем приводя к развитию микровезикулярного стеатоза [40]. Пататин-подобный домен фосфолипазы 3, (PNPLA3), представляет собой триацилглицероллипазу, которая опосредует гидролиз триацилглицерина в адипоцитах. Миссенс-вариант PNPLA3 rs738409 (Ile148Met) (C>G), вызывающий потерю функции, связан с гиперэкспрессией инфламмосомы NLRP3, что приводит к повышению уровня IL-1 β и IL-18 в сыворотке [90]. Известно, что многие вирусы, в том числе и SARS-CoV-2, способны напрямую индуцировать активацию инфламмосомы NLRP3, что приводит к цитокиновому шторму, который и вызывает большинство летальных исходов [47].

Интересными оказались данные опубликованного исследования [134], установившего, что люди с различной экспрессией нескольких генов и их аллелей, таких как HLA, ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE-2), клеточные протеазы и белки иммунного ответа, могут иметь генетическую предрасположенность к тяжелой форме COVID-19-инфекции [3].

Согласно недавно опубликованному систематическому обзору [66], было продемонстрировано, в что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) ACE-1 rs4341 и rs4343 были связаны с тяжелой инфекцией у пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией и СД 2 типа. Также установлено, что варианты rs2074192 (ACE-2) и rs1799752 (ACE-1) и SNP rs699 (AGT) предсказывают клинический исход пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [28]. Согласно

исследованиям, опубликованным в медицинской и научной литературе [32, 60, 117] мутации в аллеле D ACE-1 приводят к высоким уровням ACE-1 в сыворотке, увеличивая тяжесть течения COVID-19 и повышая риск развития легочной эмболии у этих пациентов.

Полиморфизм ACE D/I был связан с повышенной смертностью от COVID-19 [38, 98]. И наоборот, наличие ACE-2rs2285666 у населения Индии, также как варианты rs2074192 и rs1978124 у населения Испании продемонстрировали защитный эффект за счет снижения риска восприимчивости к инфекции и более низкой смертности [115, 116]. При этом, другие исследования показали, что полиморфизмы ACE I/D, DD, рецептора ACE-2 rs2106809 и rs2285666 не связаны с тяжестью течения COVID-19 [20, 21, 79, 136].

Тесная связь между аллелем B22 главного комплекса гистосовместимости и COVID-19 была выявлена китайскими учеными среди 190 неродственных пациентов [142]. В итальянском исследовании [80] аллель HLA-DRB1*08 у пациентов с Сардинии был связан с самым высоким риском тяжелого течения COVID-19 - инфекции. Было выявлено, что наличие HLA-A*11, HLA-C*01, HLA-A*11:01, HLA-C*04:01, HLA-C rs143334143, DQA1*01:02, HLA-DRB1*03 и HLA-DQB1*04 были связаны с более высокой смертностью в процессе развития инфекционного процесса [42, 62, 73, 116]. При наличии аллеля DRB1*09:01 у 178 японских пациентов с COVID-19 -инфекцией было обнаружено увеличение риска ее тяжелого течения по сравнению с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, такими как СД типа 2, гипертония или сердечно-сосудистые заболевания [18]. В других исследованиях [42, 73, 74, 95, 98, 110] установлено, что наличие некоторых вариантов HLA, таких как HLA-A*02:05, HLA-B*58:01, HLA-C*07:01 и HLA-DRB1*03:01, являются защитными от критических состояний при COVID-19-инфекции.

Согласно недавнему исследованию с использованием полногеномного секвенирования у 7491 пациента с COVID-19-инфекцией в критическом состоянии, госпитализированных в Великобритании, выявлено, что только HLA-DRB1*04:01

достиг полногеномной значимости [71] который, как упоминалось ранее, защищает от тяжелой инфекции COVID-19 [73].

В ряде исследований высказано предположение, что у пациентов с СД типа 2 повышен уровень плазматического фурина, что объясняет их уязвимость к тяжелому течению COVID-19 – инфекции [48, 85].

Различия в распространенности COVID-19 - инфекции во всем мире могут быть обусловлены определенными вариантами фурина, которые могут существовать у разных этнических групп. Так например в исследовании итальянской популяции выявлено, что лица с миссенс-мутацией с.893G > A, (p.Arg298Gln) фурина имеют самую высокую частоту заражения тяжелой формой COVID-19, приводящей к смерти, по сравнению с населением Европы в целом [71].

TLL-1 – толлоид-подобный белок 1 представляет собой ген, кодирующий белок, расположенный на 4q32.3, ответственный за экспрессию астацин-подобной цинк-зависимой металлопротеазы [110]. Известно, что протеаза TLL-1 действует на несколько сайтов расщепления S1/S2 [116]. Это наводит на мысль, что этот белок может участвовать в расщеплении S-белка [55]. В исследовании интронного варианта rs17047200 (A> T) TLL-1 было установлено, что гомозиготы TT имеют более высокий риск инфицирования и тяжелого проявления инфекции SARS-CoV-2 [116]. Результаты других исследований показывают, что аллель A варианта rs17047200 TLL-1 связана с плохими исходами COVID-19, а именно более высоким риском сопутствующих заболеваний и необходимостью в искусственной вентиляции легких [16].

Toll-подобные рецепторы (TLR) распознают патогенные микроорганизмы и очень активны во время инфекции [79]. Стало известно о том, что TLR может играть важную роль в активации цитокинов при COVID-19-инфекции [147]. Согласно опубликованным литературным данным [66], предположено, что миссенс-мутация в TLR3 (rs3775291) приводит к осложненному течению COVID-19 -инфекции. Наряду с этим, *in silico* анализ показал, что полиморфизм rs73873710 был связан с более низкой экспрессией TLR3, тогда как варианты rs3775290 и rs3775291 усиливали экспрессию TLR3, что приводило к повышенному

распознаванию генома РНК SARS-CoV-2 и более тяжелому иммунному ответу [114]. Еще четыре варианта TLR3 (p.Ser339fs, p.Pro554Ser, p.Trp769* и p.Met870Val) также связаны с тяжелым течением и осложнениями пневмонии, вызванной COVID-19 [37].

Интерфероны (IFN) представлены тремя отдельными подгруппами: тип I, тип II и тип III [54] и являются противовирусными цитокинами, которые секретируются в ответ на различные воспалительные стимулы. Согласно литературным данным, предполагается, что интерфероны и их рецепторы в значительной степени вовлечены в развитие COVID-19-инфекции, особенно полиморфизмы в генах, которые влияют на экспрессию IFN λ (тип III).

Группа интерферонов III типа была обнаружена в 2003 году [70] и представляет собой противовирусные цитокины и состоит из четырех молекул IFN- λ (лямбда), называемых IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 (также известных как IL29, IL28A и IL28B соответственно), и IFN- λ 4. Они являются противовирусными цитокинами первой линии защиты в эпителиальной ткани.

Последние исследования [66] показывают что наряду с IFN λ 3, так и 4 являются потенциальными маркерами тяжелого течения COVID-19-инфекции. Варианты IFN λ 3 rs12979860 CC и rs368234815 TT были связаны с более высокой эффективностью элиминации РНК-вирусов [55]. В другом исследовании подтвердились данные результаты с вариантами rs8099917, rs12980275 IFN λ 3 [128]. Кроме того, в недавно опубликованном исследовании вариант rs12979860 генотип CC был связан с заметно повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, тогда как генотип TC был связан с более высокой смертностью и более тяжелым течением заболевания [16].

Важную роль в воспалительном каскаде играет член суперсемейства рецепторов TNF 1A (TNFRSF1A), который связывается с TNF- α [67]. Так например, в опубликованном ранее исследовании [93] полиморфизм rs767455 TNFRSF1A связан с тяжелым прогрессированием COVID-19-инфекции [107]. Также рецептором, связанным с тяжелым течением COVID-19-инфекции, является член суперсемейства рецепторов TNF 13C (TNFRSF13C), который способствует

выживанию В-клеток [102]. Согласно представленному исследованию в литературе в тяжелых случаях COVID-19-инфекции (n = 38) встречался редкий вариант p.His159Tyr TNFRSF13C по сравнению с бессимптомными пациентами (n = 375); данная мутация значительно увеличивала активацию NF- κ B1 и NF- κ B2 и была обусловлена усилением функции [102].

Глобальная распространение НАЖБП, неуклонный рост метаболических рисков и осложнений среди представителей всех возрастов и национальностей земного шара [115], на фоне продолжающегося распространения COVID-19-инфекции очевидно требует выявления клинических, лабораторных и иных предикторов, способных с высокой долей вероятности прогнозировать тяжелое течение и неблагоприятные исходы с целью как можно более раннего решения вопросов адекватного лечения и прогнозирования течения инфекционного процесса в обсуждаемой категории пациентов.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ течения заболевания, результатов клинического и инструментального обследований пациентов с подтвержденной лабораторно COVID-19-инфекцией и госпитализированных в стационар и имевших в анамнезе подтвержденный диагноз НАЖБП. Для отбора пациентов на первом этапе был проведен анализ их историй болезни в период госпитализации с июня по август 2021 года. Таким образом, в исследование было включено 185 пациентов.

Все участники были разделены на две группы: I группа (основная) – пациенты с подтвержденным ранее диагнозом НАЖБП (данные первичной медицинской документации: амбулаторные карты, предшествующие выписки из историй болезни, консультативные заключения и т.д.), II группа (контрольная или группа сравнения) – пациенты без клинических, лабораторных и инструментальных признаков НАЖБП. Дополнительные критерии включения пациентов обеих групп были следующими:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и госпитализированные в стационар по поводу COVID-19-инфекции;
2. Позитивный ПЦР-тест на наличие РНК SARS-CoV2 на момент госпитализации;
3. Лабораторные исследования, исключающие иную природу хронического диффузного поражения печени (лекарственный анамнез, определение маркеров вирусных гепатитов HBV/HDV, HCV, скрининговые исследования на генетически детерминированные заболевания печени – определение уровня церулоплазмينا, альфа1-антитрипсина, ферритина, трансферрина, уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей

способности сыворотки крови, процента насыщения трансферрина железом, определение аутоантител – антимитохондриальных (АМА 2), антинуклеарных (ANA), антител к гладкой мускулатуре (SMA), антител к микросомальной фракции печени и почек I типа (LKM – 1), антител к цитоплазме нейтрофилов (pANCA), антител к растворимому липопротеину и уровня иммуноглобулинов классов А, М и G.

Таким образом из всех пациентов с диагностированным ранее НАЖБП и госпитализированных в стационар по поводу COVID-19 – инфекции (415 пациентов), в I группу было включено 88 пациентов, в контрольную группу – 97 пациентов соответственно – пациенты с реально доступными контактами для последующей возможности амбулаторного наблюдения и имеющих полный набор обследований, обозначенных дизайном научно-исследовательской работы.

Клинический и лабораторный мониторинг пациентов в выделенных группах включал в себя:

- динамическую оценку общего самочувствия пациента, объективную оценку физикальных данных (аускультация, оценка частоты дыхания (чдд), частоты сердечных сокращений (чсс), визуальная оценка окраски кожных покровов, термометрия);

- оценку лабораторных и данных: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), С-реактивного белка (СРБ), уровня ферритина, D-димера, глюкозы, мочевины и креатинина, холестерина общего (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ);

- оценку инструментальных исследований: всем пациентам, кроме прочего проводилась компьютерная томография легких (КТ) с определением степени вовлеченности в процесс легочной паренхимы. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ) включали в себя комплексное описание, в том числе, паренхимы печени, степень затухания сигнала, контуры

органа, однородность его эхогенности, состояние края и ее размеры, оценивался диаметр воротной вены, селезеночной вены и нижней полой вены;

- тщательное изучение предшествующего анамнеза и данных имеющейся в распоряжении предшествующей медицинской документации было направлено на выявление перенесенных острых сосудистых событий: инфаркт миокарда (ИМ), нарушение мозгового кровообращения, иных сопутствующих заболеваний, сахарного диабета 2 типа.

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

Данная шкала основывается на оценке основных физиологических параметрах (частота дыханий (в мин), сатурация SpO₂ (%), потребность в оксигенации, систолическое АД (мм. рт. ст.), ЧСС (в минуту), температура тела (°C), нарушение сознания). Интерпретация результатов проводилась по суммированию баллов за каждый параметр (сумма баллов выше 4 или 3 балла в одном параметре расценивается как средний и высокие риски) и соответственно присваивались соответствующие уровни градации.

Диагноз НАЖБП с разграничением на стадии процесса проходил по обычно складывающейся клинической практике – выявление, как минимум, двукратно повышенного уровня АЛТ позволило констатировать диагноз «стеатогепатит» (НАСГ), стабильно нормальные уровни АЛТ позволили сформулировать диагностическую конструкцию как «стеатоз» или простая жировая дистрофия (ПЖД) с учетом всех иных перечисленных ранее обследований.

Неинвазивное определение степени стеатоза печени осуществлялось при помощи мобильного аппарата Fibroscan 530 Compact с использованием датчиков M+ и XL, в положении пациента лежа на спине с высоко отведенной за голову правой рукой. Измерения проводились в одной точке, расположенной в зоне VIII–IX межреберий от правой задней до передней подмышечной линии, причем валидным результатом считался тот, когда показатель интерквартильного

отклонения не превышал 1/4 от среднего значения. Согласно рекомендациям производителя, значения САР ниже 234 дБ/м расценивались как соответствующие степени стеатоза 0 (S0), 234–268 дБ/м – 1-й степени стеатоза (S1), 269–300 дБ/м – 2-й степени стеатоза (S2), более 300 дБ/м – 3-й степени стеатоза (S3).

Неинвазивное определение индекса фиброза производилось на том же аппарате с использованием стандартных датчиков по общепринятой методике, позволяющей градуировано определить параметры жесткости печени, выраженной в килопаскалях в диапазоне F0 (отсутствие фиброза, 2-7 кПа) и F4 (>14 кПа).

Для расчета индекса коморбидности использовался онлайн калькулятор: индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) <https://clincasequest.org/charlson-comorbidity-index/>, в котором суммируются баллы за возраст и наличие сопутствующих заболеваний, при этом на каждые 10 лет после 40 летнего возраста добавляется один балл (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.). Согласно индексу коморбидности прогнозируется 10 летняя выживаемость в процентах.

Всем пациентам, включенным в исследование, были измерены рост и вес, а также рассчитан индекс массы тела (ИМТ).

Для изучения полиморфизма гена PNPLA3 I148M (rs738409 C>G) была проведена ПЦР с выделением ДНК из лейкоцитов периферической крови, исследование проводилось коммерческим набором АмлиПрайм ДНКсорб-Б (ИнтерЛабСервис, Россия), ПДРФ- анализа (метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) ПЦР- продуктов с использованием амплификатора «Терцик» (ДНК-технология, Россия) и эндонуклеаз рестрикции BstF5 I (Сиб Энзим, 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 АмлиПрайм ДНКсорб-Б (ИнтерЛабСервис, Россия), ПДРФ- анализа (метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) ПЦР- продуктов с использованием амплификатора «Терцик» (ДНК- технология, Россия) и эндонуклеаз рестрикции BstF5 I (Сиб Энзим, Россия).

Динамическая оценка основных клинических и лабораторных показателей в выделенных группах пациентов проходила на 1-ый, 7-ой и 21-ый день

госпитализации, при этом фактически **1 й день госпитализации пациентов был 3 - 4 сутками от начала заболевания** (у части пациентов 21-ый день оценки приходился на амбулаторный этап, поскольку сроки их пребывания в стационаре фактически составляли меньшее время).

2.2. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS v. 26. Анализ нормальности распределения количественных данных проводился с помощью критерия Колмагорова–Смирнова (ненормальное распределение при $p < 0,05$). Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовалось среднее значение со стандартным отклонением, для данных с ненормальным распределением использовались медиана, верхний и нижний квартили. Для части данных, которые не подчинялись закону нормального распределения были применены непараметрические методы обработки статистических данных, критерий Манна-Уитни - для сравнения двух независимых групп. Категориальные данные были представлены в виде процентной частоты. Для оценки различия частот распределения и определения взаимосвязи между качественными переменными использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Статистические гипотезы были проверены на уровне значимости ($p < 0,05$). Корреляционная связь была определена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Оценка силы взаимосвязи (качественной оценки тесноты связи) между исследуемыми параметрами производилась по шкале Чеддока. По ней связь между признаками может быть сильной (весьма высокая 0,90-0,99, высокая-0,70-0,89), средней (заметная-0,50-0,69) и слабой (умеренная -0,30-0,49 и слабая 0,10-0,29).

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Распространенность НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией и общая характеристика пациентов, включенных в исследование

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, среди которых стеатоз (ПЖД) печени отмечался у 257 пациентов (62%), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) у 141 пациента (34%) и цирроз печени (ЦП) у 17 (4%) пациентов. Эти результаты имеют существенные различия с данными мультицентрового исследования DIREC-2 о распространенности НАЖБП в российской популяции среди амбулаторных пациентов, которые указывали на рост распространенности НАЖБП в последние годы в РФ до 37,3%, где у большинства пациентов- 80,3% отмечался стеатоз печени, у 16,8% - стеатогепатит, а цирроз печени имели 2,9% пациентов [10].

Следует отдельно подчеркнуть, что в европейской и североамериканской популяции распространенность НАЖБП составляет еще более низкие показатели – в среднем 27% в Европе и 29% в США. Подобные различия в частоте встречаемости НАЖБП в Российской Федерации по сравнению с данными зарубежных регистров на наш взгляд могут быть объяснены некоторым несовершенством дизайна исследования DIREG-2 в части жесткого разграничения, например, между алкогольным или смешанным поражением печени и жировой дегенерации печени, где в основе ее формирования лежит чисто метаболический фактор. Учитывая изложенное, мы с большой вероятностью можем рассчитывать

на более объективный уровень частоты встречаемости НАЖБП в российской популяции в 25-27%. Однако, даже принимая во внимание официально опубликованные цифры распространенности НАЖБП в российской популяции 37,3% (очевидно чуть более завышенные), мы очевидно констатируем практически полуторократное увеличение частоты встречаемости НАЖБП среди пациентов с COVID-19 инфекцией, госпитализированных в стационар, что позволяет нам рассматривать НАЖБП как самостоятельный и независимый фактор, ассоциированный с более тяжелым течением инфекционного процесса – ведь речь идет о госпитализированных пациентах в стационар. Отдельных сведений о распространенности НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией среди российской популяции в опубликованных ранее источниках мы не нашли. В то же время по данным последнего опубликованного метаанализа, проведенного в 2023 году российскими учеными, распространенность НАЖБП за последние 8 лет в Российской Федерации значительно выросла с 22,4 до 27,6 % [14].

У госпитализированных пациентов с COVID-19 и сопутствующей НАЖБП, включенных в анализ нашего исследования, течение инфекции было различной степени тяжести. Результаты сравнительного анализа, отражающего степень тяжести COVID-19-инфекции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Степень тяжести COVID-19 - инфекции по шкале NEWS 2 и сопутствующей НАЖБП, госпитализированных в стационар

Тяжесть течения COVID-19 инфекции	Пациенты с НАЖБП и COVID-19 инфекцией (n=415)			<i>p</i>
	Пациенты с признаками стеатоза (ПЖД) n=257	Пациенты с признаками стеатогепатита (НАСГ) n=141	Пациенты с признаками цирроза печени (ЦП) n=17	

Легкая степень тяжести	205 (84%)	39(16%)	0	244	<0,001
Средняя степень тяжести	41 (35,3%)	67 (57,7%)	8 (6,9%)	116	
Тяжелая степень тяжести	11 (20%)	35 (63,6%)	9 (16,3%)	55	
Всего	257	141	17	415	

Как следует из данных, представленных в таблице 1, тяжесть течения COVID-19-инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП была обусловлена выраженностью и продвинутостью патологического процесса печеночной ткани: в группе пациентов с легкой степенью течения инфекции преобладали пациенты со стеатозом – 205 человек из 257 пациентов группы (84%), стеатогепатит был выявлен у 39 человек из 257 пациентов вышеназванной группы (16%), ни у одного из пациентов в группе не выявлено цирротической стадии заболевания. При этом в группе пациентов со средней степенью тяжести течения COVID-19-инфекции распределение НАЖБП по клинико-лабораторным вариантам течения было иным: более половины пациентов - 65 человек из 116 имели стеатогепатит (57,7%), стеатоз был диагностирован у 41 пациента данной группы (35,3%), кроме того у 8 пациентов этой группы (6,9%) заболевание было представлено клинически оформленной цирротической стадией. В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 – инфекции распределение пациентов по клинико-лабораторным стадиям НАЖБП было следующим: только 11 пациентов из 55 человек группы имели стеатоз печени (20%), стеатогепатит – 35 пациентов (63,6%), а вот стадия ЦП НАЖБП в этой группе пациентов была диагностирована уже у 9 пациентов (16,4%). Полученные таким образом данные, на наш взгляд демонстрируют очевидную закономерность: тяжесть течения COVID-19-инфекции напрямую ассоциирована с более продвинутыми в клиническом отношении стадиями НАЖБП: НАСГ и ЦП достоверно чаще встречались в группе пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением

инфекционного процесса. Полученные таким образом данные и отмеченная нами закономерность согласуются с некоторыми весьма немногочисленными исследованиями, опубликованными ранее в зарубежной литературе [69, 77], в которых среди госпитализированных пациентов с COVID-19 - инфекцией наличие НАЖБП повышало риск неблагоприятного течения и исходов.

Таким образом, в нашем исследовании распространенность НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19- инфекцией была выше, чем в общей популяции - 55% против 35%. При этом следует отметить, что и популяционные данные распространенности НАЖБП отчасти в силу методологических подходов не позволяют жестко отсепарировать возможную «алкогольную» составляющую общей цифры популяции, что предполагает еще чуть более низкую истинную распространенность НАЖБП в общей популяции, которая будет соответствовать приблизительно уровню 27-30%, отражая практически общемировую тенденцию. Столь высокая по сравнению с популяционной распространенность НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией – 55% - важнейший фактор риска тяжести течения инфекционного процесса; при этом более продвинутые стадии течения НАЖБП были напрямую ассоциированы и с более тяжелым течением COVID-19- инфекции.

Дальнейший дизайн нашего исследования рандомно из 415 пациентов с ранее установленным диагнозом НАЖБП и госпитализированных с COVID-19 - инфекцией в стационар позволил нам отобрать группу пациентов из 88 человек для дальнейшего анализа и сравнения с доступными адресными контактами пациентов, а также возможностью обратной связи на этапе после окончания госпитализации, поскольку выбранные нами временные точки контроля у части пациентов приходились на период выписки части из них из стационара. Таким образом, I группа пациентов (основная) – 88 человек с документированным ранее диагнозом НАЖБП, госпитализированных в инфекционные стационары с COVID-19-инфекцией и различными вариантами степени тяжести ее течения. Группа сравнения – II (контрольная) включала в себя 97 пациентов без НАЖБП, госпитализированных с COVID-19- инфекцией в тот же период. Анализ

конкретного периода гипотетически с большой долей вероятности предполагал течение инфекционного процесса, обусловленного генетически однородным вариантом штамма вируса, что, по нашему мнению, чрезвычайно важно для общей трактовки результатов. Таким образом, общее число пациентов, включенных нами в анализ, составило 185 человек.

Все включенные в исследование пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Пациенты не имели расовых различий, и все принадлежали к европеоидной расе. Медиана возраста больных составила в I группе – 52,0 (42,0; 64,0), во II группе -38,0 (29;50,0) лет. Среднее число дней пребывания в стационаре составило в I группе - 27 (29,2; 35,4), во II группе - 25 (26,1;29,7). Таблица 2 отражает общее количество пациентов и распределение их по полу, включенных в анализ исследования.

Таблица 2. Общее количество пациентов в исследуемых группах и их распределение по полу

ПОЛ	I группа (n = 88)	II группа (n=97)	Всего
Женщины	54 (62,8%)	32 (37,2%)	86
Мужчины	34 (34,3%)	65 (65,7%)	99
Всего	88	97	185

Как следует из таблицы 2, в группе I из 88 включенных пациентов женщины очевидно преобладали – 54 (62,8%), в то время как мужчин было 34 пациента (34,3%). В группе II из 97 пациентов было 65 (65,7%) мужчин и 32 (37,2%) женщины. Данное обстоятельство вполне согласуется с утверждениями многих популяционных исследований: именно женщины – преобладающая популяция пациентов с НАЖБП [24]. Таким образом, полученные нами результаты вполне

согласуются с ранее проведенными популяционными исследованиями, касающиеся эпидемиологии и распространенности НАЖБП в популяции.

Всем пациентам обеих групп, включенных в исследование, были измерены ИМТ, определен их возраст. Кроме того, была проанализирована также длительность стационарного пребывания пациентов в процессе лечения COVID-19 – инфекции. Данные ИМТ, возраста пациентов и сроков пребывания пациентов выделенных групп в стационаре приведены в таблице 3.

Таблица 3. ИМТ, возраст и сроки пребывания в стационаре среди пациентов I и II групп.

	Группа I	Группа II	<i>P</i>
Возраст (Me, Q1; Q3)	52,0(42; 64,0)	38,0(29; 50)	<0,001
Количество дней госпитализации (Me, Q1; Q3)	27(29,2; 35,4)	25(26,1; 29,7)	<0,023
ИМТ (Me, Q1; Q3)	30,5 (25,4; 33,0)	25,9 (23,8; 28,9)	<0,001

Как следует из данных, представленных в таблице 3, пациенты группы I были достоверно старше пациентов II группы: средний возраст пациентов I группы составил 52,0 года, в то время как аналогичный показатель II группы составил 38,0 лет ($p < 0.001$). Кроме того, пациенты I группы имели и достоверно более высокий ИМТ по сравнению с пациентами II группы: 30,5 и 25,9 соответственно ($p < 0.001$). В этом смысле, полученные нами данные также согласуются с некоторыми зарубежными исследованиями – более высокий риск восприимчивости и тяжести течения COVID-19 инфекции отмечался у пациентов с ранее имеющимся НАЖБП более старшего возраста, имеющими более высокий ИМТ и сопутствующие заболевания [27, 53, 86]. Кроме того, эти данные согласуются с результатами

исследования, проведенного ранее китайскими учеными [69], также подтверждаются менделеевским рандомизационным анализом [138], в котором отмечена связь между повышенным ИМТ при НАЖБП и тяжестью течения COVID-19.

В нашем исследовании пациенты I группы на момент госпитализации имели различную выраженность стеатоза печени (у части пациентов данные стеатометрии заимствованы из первичной медицинской документации, у других пациентов стеатометрия выполнялась в стационарных условиях на момент госпитализации по поводу COVID-19 - инфекции).

В таблице 4 представлены данные о степени стеатоза среди пациентов I группы.

Таблица 4. Степень стеатоза печени у пациентов I группы

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

Как представлено в таблице 4, из 88 пациентов группы I – 72 (82%) пациента имели уже продвинутые степени стеатоза печени: умеренную - 39 пациентов (44,3%) и тяжелую – 33 пациента (37,5%); лишь у 16 пациентов (18,2%) отмечались начальные степени стеатоза печени. О чем могут свидетельствовать полученные результаты? Стеатоз печени, впрочем, как и фиброз – процессы, имеющие достаточную длительность своего патогенетического оформления, а это, в свою очередь, свидетельствует о том, что среди пациентов, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19 инфекции (а сам факт госпитализации свидетельствует о, как минимум, среднетяжелом течении инфекционного

процесса) значительная их часть имеет длительно существующие признаком «метаболического нездоровья».

Степень фиброза печени среди пациентов I группы представлена в таблице 5.

Таблица 5. Степень фиброза печени у пациентов I группы

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

Данные о степени фиброза печени среди пациентов I группы у части из них имплементированы из первичной медицинской документации, части пациентам измерение степени фиброза печени проводилось на этапе госпитализации в инфекционный стационар. Следует подчеркнуть особенно, что у всех наших пациентов использовались данные одного метода оценки фиброза печени – транзитной эластометрии. Как следует из данных, представленных в таблице 5, 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%). Тяжелую степень фиброза имели 6 пациентов (13,6%). Таким образом и результаты данных, представленных в таблице 5 свидетельствуют о достаточной длительности анамнеза сопутствующего неблагополучия в виде НАЖБП у пациентов с COVID-19, инфекцией, госпитализированных в стационар. Дополнительно нами было изучено распределение степени тяжести фиброза печени среди пациентов I группы по полу, тем более что ранее мы отметили большее преобладание женщин, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и сопутствующей НАЖБП. Данные о распределении степени фиброза среди пациентов I группы по полу представлены в таблице 6.

Таблица 6. Степень фиброза печени среди мужчин и женщин I группы пациентов

	НАЛИЧИЕ ФИБРОЗА			
	Есть			Нет
Пол	Начальная F1-F2	Умеренная F3	Тяжелая F4	F0
Женский (n=54)	23 (42,6%)	21 (38,9%)	2 (3,7%)	8 (14,8%)
Мужской (n = 34)	10 (29,4%)	16 (47,1%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)

Как видно из данных, представленных в таблице 6, в группе I имелись существенные различия среди мужчин и женщин в степени фиброза печени, в частности, среди женщин (n=54) у 23 преобладали начальные (42,6%; $p<0.001$), а у 21 женщины умеренные (38,9%; $p<0.001$) степени фиброза, тогда как среди мужчин (n=34), большинство мужчин имели умеренную 16 (47,1%; $p<0.001$) и тяжелую степень 4(11,8%; $p<0.001$) фиброза печени. Кроме того, мы выявили существенные различия в частоте отсутствия фиброза в обозначенной категории пациентов: фиброз отсутствовал у 8 женщин и 4 мужчин ($p<0.001$). Столь существенные и достоверные различия по распределению пациентов с отсутствием фиброза по полу могут быть объяснены такими факторами как достоверно большими темпами прогрессирования фиброза печени у мужчин, частым игнорированием и невозможностью проанализировать иные дополнительные факторы, ускоряющие темпы прогрессирования фиброза, чаще встречающихся у мужчин (нераспознанное злоупотребление алкоголем, курение и т.д.).

Дополнительно нами была проанализирована степень фиброза у пациентов I группы в зависимости от возрастных характеристик, которые отражены в таблице 7.

Таблица 7. Степень фиброза у мужчин и женщин группы I в зависимости от возраста

Возраст	Мужчины n=34				Значение хи квадрат Пирсона	Женщины n=54				Значение хи квадрат Пирсона
	F0	F1-F2	F3	F4		F0	F1-F2	F3	F4	
18-44	0	4	6	0	0,017	3	9	6	0	0,719
45-59	0	4	4	4		3	8	8	2	
60-74	2	2	6	0		2	4	5	0	
75-90	2	4	0	0		0	2	2	0	
Всего	4	10	16	4		8	23	21	2	

Согласно данным, суммированным в таблице 7 отмечены достоверно более высокие степени градации фиброза у мужчин в группе молодых лиц по сравнению с аналогичной группой женщин, таким образом мужской пол и в нашем исследовании подтвердил свою роль как самостоятельный и независимый фактор прогрессии фиброза у пациентов с НАЖБП и COVID-19 – инфекцией. В различных исследованиях, касающихся анализу факторов прогрессии печеночного воспаления и фиброза при различных вариантах диффузного поражения печени были выявлены аналогичные результаты – мужской пол являлся независимым фактором прогрессии фиброза больше или меньше у пациентов с лекарственным поражением печени, хроническими вирусными гепатитами, особенно с вирусным гепатитом С, алкогольным поражением печени [9].

Оценка связи пола и степени фиброза в целом, среди пациентов I группы с использованием коэффициента корреляции Пирсона представлена в таблице 8. Использование коэффициента корреляции Пирсона лишней раз демонстрирует,

что достоверно более высокие степени фиброза встречаются у мужчин уже в значительно более молодом возрасте, нежели у женщин аналогичной подгруппы. Полученные результаты на наш взгляд делают, таким образом, особенно актуальной задачей раннюю диагностику и разработку эффективных терапевтических стратегий в первую очередь среди пациентов мужского пола; особенно, памятуя о значительно более высоких показателях общей смертности и смертности от острых сердечно-сосудистых событий именно среди мужчин.

Таблица 8. Взаимосвязь возраста и степени фиброза у мужчин и женщин I группы

Возраст муж	Корреляция Пирсона	1	-,419	Возраст жен	Корреляция Пирсона	1	0,206
	Знач. двухсторонн		0,014		Знач. двухсторонн		0,135
	N	34	34		N	54	54
Индекс фиброза	Корреляция Пирсона	-,419	1	Корреляция Пирсона			0,206
	Знач. двухсторонн	0,014					0,135
	N	34	34				54

Так, например, более достоверно уже продвинутые (> F2) степени фиброза в аналогичных возрастных группах отмечалась среди мужчин ($p < 0,014$). Следует отметить, что средний возраст женщин с начальными признаками фиброза составил 58 лет (32;81), тогда как средний возраст у мужчин с аналогичным параметром составил 46 лет (28;69). Среди пациентов с умеренным фиброзом средний возраст женщин составил 52,0 года (21;87). Среди мужчин с НАЖБП и умеренной стадией фиброза средний возраст составил 49 лет (27;64). Подобного

сравнения в аналогичных возрастных подгруппах в зависимости от пола в обсуждаемой категории пациентов в доступной нам литературе мы не обнаружили.

В крупном метаанализе, включившем 17 популяционных исследований, распространенность НАЖБП среди женщин была на 19% ниже, чем среди мужчин. Однако очень важно отметить – среди лиц более старшего возраста с подтвержденной биопсией НАЖБП женщины имели значительно более высокий риск НАСГ и прогрессирующего фиброза по сравнению с мужчинами [121]. При этом, данных о распределении по полу и возрасту, и даже по частоте встречаемости НАЖБП на этапе стационарного лечения COVID-19 в доступной нам литературе мы также не встретили.

В целом, согласно данным большинства исследований, общая распространенность НАЖБП среди взрослого населения выше у мужчин – 22-42%, в то время как у женщин этот показатель составляет -13-24%. Однако, в постменопаузальном периоде распространенность НАЖБП среди женщин становится практически сопоставима с таковой среди мужчин – 19-31% и 22 - 42% соответственно. Данное обстоятельство позволяет предположить защитную роль эстрогенов [2, 81, 83, 141]. Значительное снижение уровня эстрогена в постменопаузе, которое чаще происходит в возрасте около 50 лет, способствует отложению жировой ткани и развитию висцерального ожирения. У женщин в постменопаузе происходят значительные метаболические изменения, приводящие к развитию инсулинорезистентности и дислипидемии. В сравнении с женщинами в пременопаузе у женщин постменопаузе отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом тип 2, и НАЖБП [121].

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение коморбидного фона пациентов в выделенных группах. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов групп I и II отражены в таблице 9, отражающей результаты оценки индексе коморбидности Charlson [34].

Таблица 9. Индекс коморбидности Charlson в I и II группах пациентов

Индекс коморбидности Charlson	Группа I	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	

Как видно из данных, представленных в таблице 9, в подгруппах пациентов с высоким индексом коморбидности – 5 баллов и более очевидно преобладали пациенты I группы. Более того, и внутригрупповое распределение пациентов в подгруппах с разными значениями индекса Charlson свидетельствовали о том, что среди контрольной группы пациентов (без НАЖБП) практически отсутствовали пациенты с отягощенным коморбидным фоном. Эти данные согласуются с данными предыдущих исследований, согласно которым у 50% инфицированных пациентов была выявлена полиморбидность/коморбидность, а при тяжелом течении COVID-19 частота встречаемости коморбидности достигает 72% [4, 52, 100, 119]. В когортном исследовании Guan et al. (2020), среди 1590 китайских пациентов с COVID-19 у 25,1% было выявлено хотя бы одно сопутствующее заболевание, а у 8,2% было два и более сопутствующих заболевания [57]. Аналогично, в другом исследовании из 99 пациентов с COVID-19 в Китае 50 пациентов (51%) страдали хроническими заболеваниями [35]. В своем

исследовании Dolan et al. (2020) сообщили о сопутствующих заболеваниях при тяжелых формах COVID-19 [39].

Таким образом наличие сопутствующих заболеваний значительно отягощало течение COVID-19 инфекции у госпитализированных пациентов.

В нашем исследовании отягощенный анамнез (перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в прошлом) имели многие пациенты, госпитализированные с COVID-19 инфекцией.

На рисунке 1 представлены данные о пациентах, имевших в прошлом острые нарушения кровообращения или острый инфаркт миокарда.

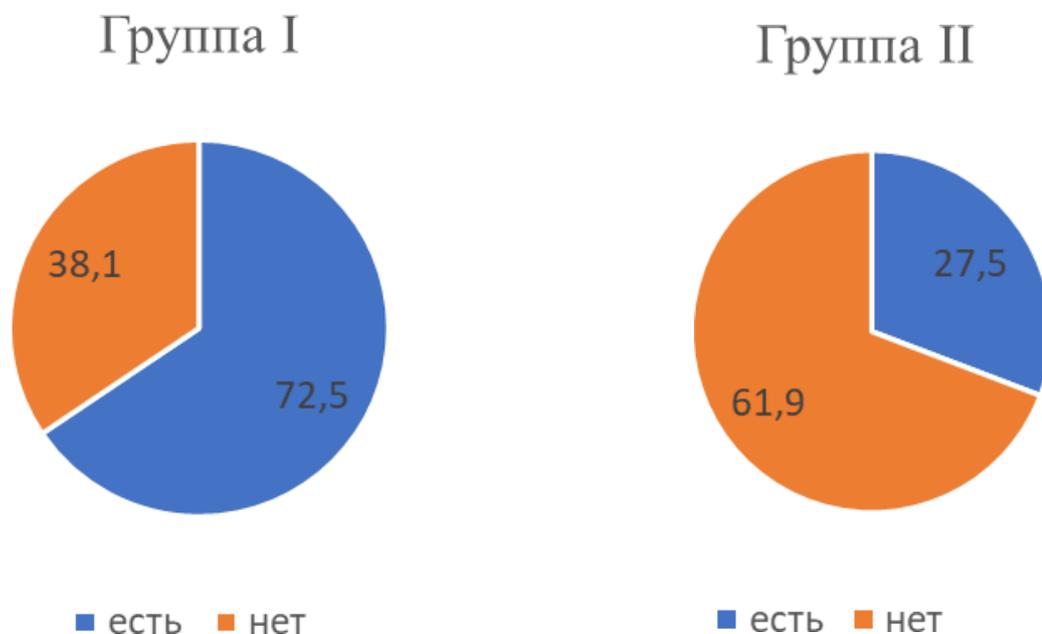


Рисунок 1. Данные о пациентах, имеющих в анамнезе ОИ, ОНМК

Как видно из данных, представленных в рисунке 1, число пациентов группы I, имевших отягощенный анамнез (перенесенные ОИ, ОНМК), почти в 3 раза превышает таковое в группе пациентов II. Наши данные подтверждаются в ряде исследований, согласно которым наличие и тяжесть НАЖБП являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний [83, 111]. Почти половина людей с НАЖБП страдают ишемической болезнью сердца, а более трети имеют атеросклероз сонных артерий [64, 109]. В недавнем ретроспективном

когортном исследовании с участием 111,492 взрослых старше 40 лет НАЖБП была независимо связана с повышенным риском ОИМ [106]. В крупном метаанализе, включившем свыше 10 592 851 человек НАЖБП была связана с повышенным риском ИМ (ОШ 1,6; 95% ДИ, 1,5–1,7), инсульта (ОШ: 1,6; 95% ДИ, 1,2–2,1), фибрилляции предсердий (ОШ: 1,7; 95% ДИ, 1,2–2,3), и сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения (ОШ: 2,3; 95% ДИ, 1,3–4,2) [26]. Риск атеросклероза сонных артерий и инсульта имеется у многих пациентов с НАЖБП. Предыдущий метаанализ с включением 30 исследований и участием 7951 пациента выявил общую распространенность атеросклероза сонных артерий на уровне 35,0% и наряду с этим в 3,2 раза более высокий риск развития церебральных сосудистых осложнений у лиц с НАЖБП по сравнению с людьми без НАЖБП [111]. Согласно результатам крупного исследования риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и НАЖБП в 2,01 раза выше, чем у лиц без НАЖБП [101, 112].

Таким образом, результаты нашего исследования достоверно показали высокую распространенность пациентов с НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией в популяции пациентов, госпитализированных в стационар, которая по нашим результатам составила 55,3%, что значительно превышает соответствующие показатели в общей популяции.

3.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Следующим этапом нашей работы явилось изучение клинической характеристики пациентов, включенных в исследование.

Среднее число дней пребывания в стационаре среди пациентов обеих выделенных групп составило 30,0 дней. При этом среднее число дней госпитализации у пациентов I группы составило 27 (29,2; 35,4) дней, что в среднем на 2 дня превышает длительность госпитализации у пациентов группы II, которое составило 25 (26,1; 29,7) дней соответственно.

Для выявления разницы в степени поражения легких у пациентов был проведен сравнительный анализ групп I и II, результаты которого представлены в таблице 10.

Таблица 10. 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%)	

Представленная выше таблица демонстрирует, что в группе I у пациентов с НАЖБП преобладает доля пациентов с умеренным 44(50 %), с среднетяжелым 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. Делая поправку на тяжесть поражения легких среди пациентов в выделенных группах и искусственно отсекая пациентов с легкими КТ-вариантами поражения легких мы можем констатировать: \sum (тяжелые формы) I группы $76/88 > \sum$ (тяжелые формы) II группы $73/97$ ($p= 0.171$). 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 [12].

В дальнейшем, наше исследование оценила частоту использования ИВЛ как инструмента терапевтической стратегии лечения пациентов в выделенных группах. Из всех пациентов обеих групп ($n=185$) включенных в исследование, 44 пациентам была проведена искусственная вентиляция легких (ИВЛ), эти данные отражены нами в таблице 11.

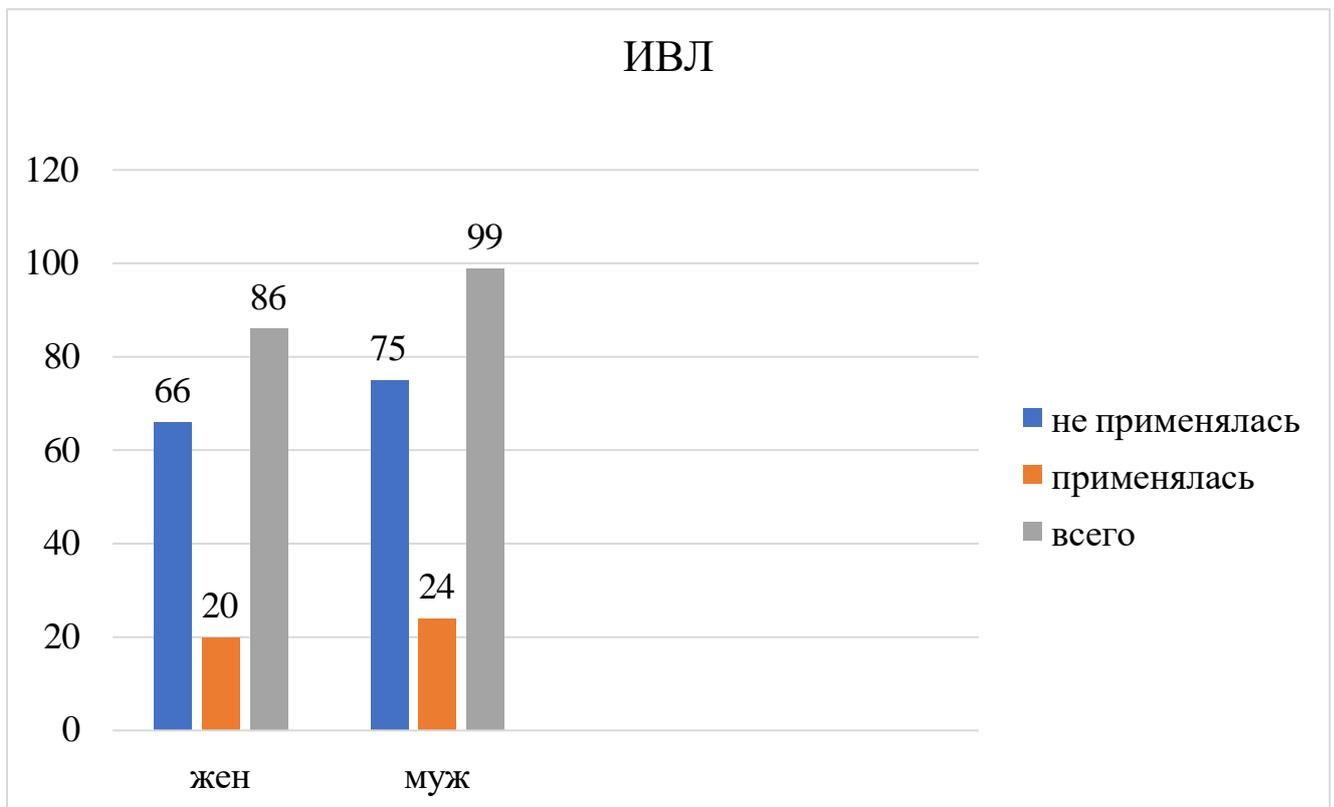
Таблица 11. Количество пациентов в выделенных группах пациентов, которым в качестве метода комплексного лечения была использована ИВЛ

Применение ИВЛ	Группа I	Группа II	<i>P</i>
Не применялась	62 (70,5%)	79 (81,4%)	0,001
Применялась	26 (29,5%)	18 (18,6%)	

Как видим из представленных данных в таблице 11, из всех госпитализированных пациентов обеих групп и включенных в исследование, у 44 была проведена ИВЛ, среди которых доля пациентов I группы, нуждающихся в кислородной поддержке была выше и составила 29,5%, что достоверно ($p<0.001$) превышает таковую долю пациентов II группы (18,6%). При этом мы не смогли детально проанализировать у всех пациентов вид ИВЛ: масочный, масочная высокопоточная с детализацией процентного содержания кислорода или интубационная.

Дальнейшая детализация и разбивка пациентов в выделенных группах по полу позволила нам представить данные, отраженные на рисунке 2.

Рисунок 2. Факт использования ИВЛ в выделенных группах пациентов среди мужчин и женщин



Как следует из данных, представленных на рисунке 2, в нашем исследовании из 185 включенных пациентов с COVID-19 инфекцией, в группе пациентов, которым проведена искусственная вентиляция легких доля мужчин была выше: из 99 мужчин обеих групп 24 человека нуждались в проведении ИВЛ по показаниям, определенным врачебной бригадой, в то время как из 86 женщин обеих групп ИВЛ была применена 20 пациенткам. 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 12.

Таблица 12. 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	
АЛТ	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
АСТ	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
ГГТП	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 выявлена статистически достоверная разница 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 (ГГТП), 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, ГГТП 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 многих исследований [30, 56, 89, 99, 146] согласно которым повреждение печени наблюдается у 17-58% пациентов с COVID-19 инфекцией и ассоциируется с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Поражение печени на ранних стадиях заболевания проявляется чаще легким или умеренным повышением АЛТ и АСТ [35, 63, 119].

Ранее проведенные исследования показали, что значительное повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови связано с риском тяжелого течения и неблагоприятных исходов, включая шок, поступление в отделение интенсивной терапии и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких [88].

Пациенты с НАЖБП характеризуются постоянным воспалительным процессом в печени различной интенсивности, который контролируется большим количеством клеточных и гуморальных механизмов. Коронавирусная инфекция наносит «дополнительный удар» по гепатоцеллюлярной системе с формированием воспалительного повреждения и стеатогепатита, вызывая устойчивое повышение уровня фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) [31]. Именно активация и повышенный уровень ФНО-а являются ключевыми факторами каскадного запуска последующих иммунологических событий, получивших название «цитокиновый шторм». Было отмечено, что цитокиновый шторм при COVID-19 у пациентов с НАЖБП способствует значительному утяжелению состояния больного и прогрессированию поражения печени, тем самым создавая риск развития тяжелых форм COVID-19 [2, 25, 35, 69, 76, 97].

Учитывая проанализированную динамику в контрольных точках лабораторных показателей, предусмотренных дизайном исследования, в нашем исследовании пациенты с НАЖБП (группа I) имели достоверно более тяжелое течение COVID-19- инфекции, в сравнении с пациентами без НАЖБП (группа II). А именно: наличие более высокого ИМТ, более длительного пребывания пациентов в стационаре, значительно большей выраженности цитолитического синдрома при госпитализации (т.е. практически на 3-4 сутки от начала заболевания) (4-5^{ти} кратное увеличение АЛТ в 1 день госпитализации; 2^х кратное

увеличение АСТ к 7 дню госпитализации у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы), а также нарастание холестатического синдрома в динамике у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы, превышение доли пациентов с умеренным и тяжелым поражением легких были статистически достоверно выше в группе пациентов с НАЖБП. Статистически значимые различия между группами были также среди нуждающихся в дополнительной кислородной поддержке, а именно: необходимость в ИВЛ среди пациентов группы I составила 26 человек (29,5%) и превышала таковую в группе II – 18 человек (18,6%).

3.3 Распространенность полиморфизма генов TLL-1 rs17047200, IFNL3 rs12979860, PNPLA-3 rs 738409I148M у включенных пациентов I и II групп, госпитализированных в стационар с COVID-19 инфекцией

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 738409I148M у пациентов I и II групп, результаты которого представлены в таблице 13.

Таблица 13. Количественные данные о выявлении генотипов TLL-1 rs17047200, IFNL3 rs12979860, PNPLA-3 rs 738409I148M у включенных пациентов I и II групп

TLL-1__rs17047200*	185	100,0%
PNPLA-3_I148M*	179	96,7%
IFNL3_rs12979860*	182	98,4%

Таким образом, как следует из данных, представленных в таблице 13, 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.

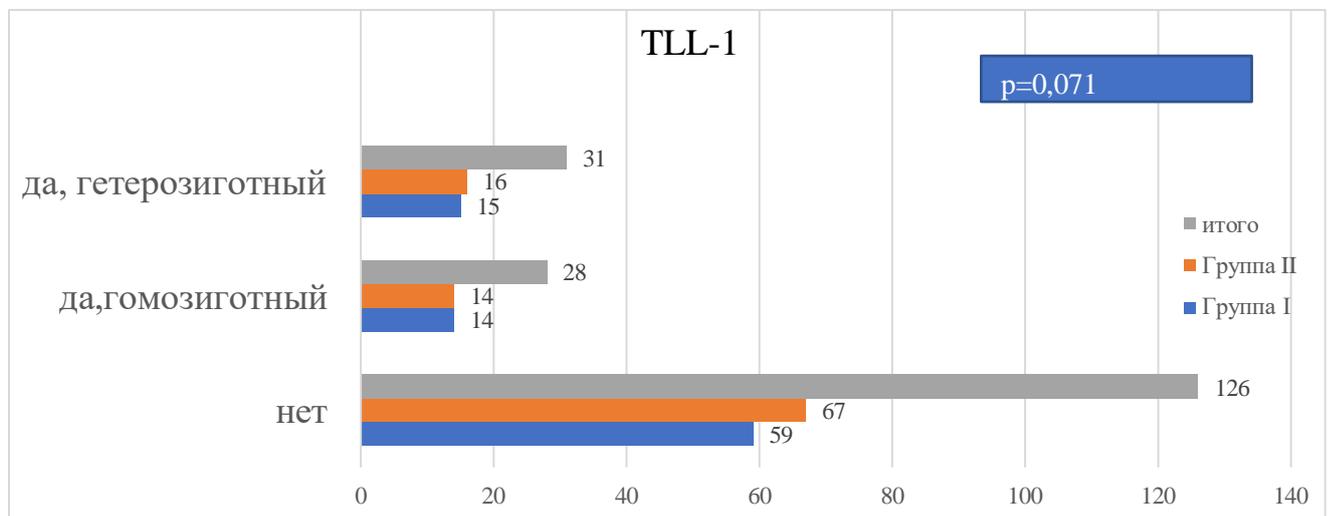


Диаграмма 1. Частота встречаемости гомозиготного и гетерозиготного вариантов гена TLL-1 rs17047200 у пациентов I и II групп

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-b 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.

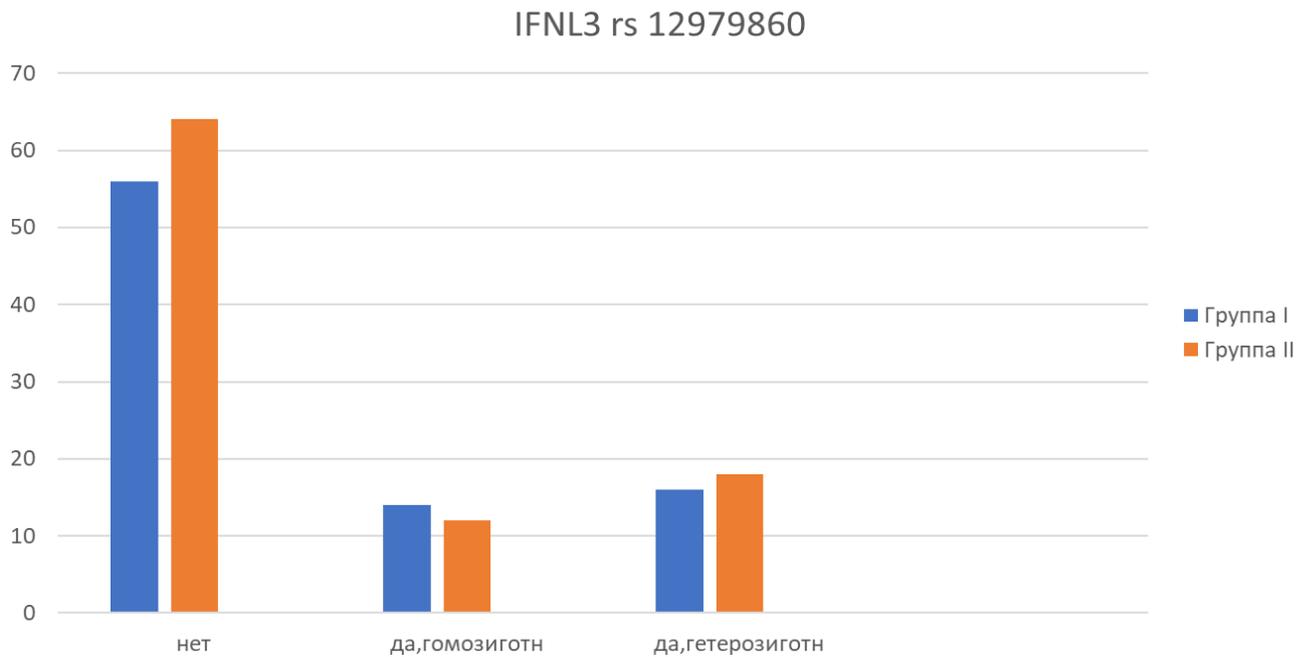


Диаграмма 2. Распространенность генотипа IFNL3 rs12979860 у пациентов группы I и II

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.

Как видно из данных, представленных на Диаграмме 3, из всех 181 пациентов, включенных в данный анализ, генетический вариант полиморфизма гена PNPLA-3_I148M был выявлен у 42 пациентов (23,2%) пациентов. Распределение гомозиготного и гетерозиготного варианта гена PNPLA3 I 148M у пациентов I и II групп также отражено на диаграмме.

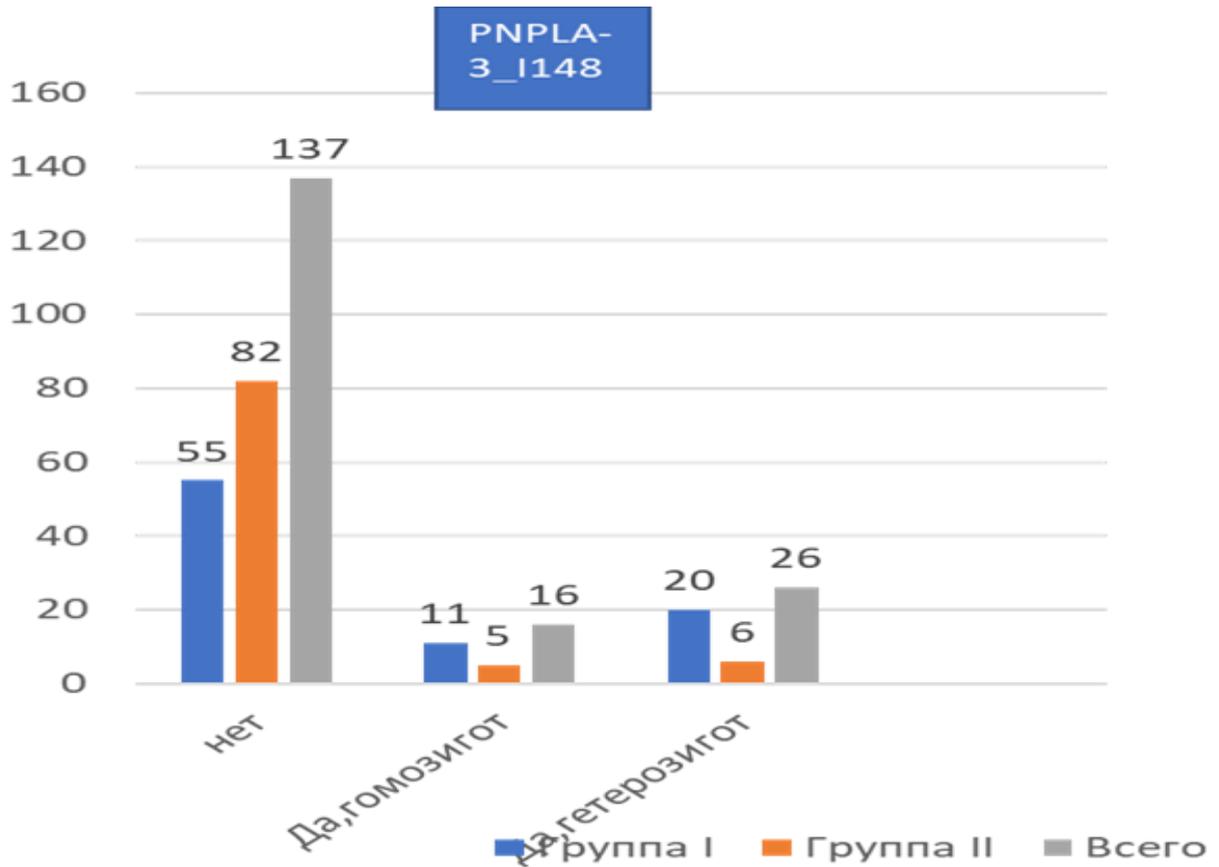


Диаграмма 3. Частота встречаемости гомозиготного и гетерозиготного варианта гена PNPLA3 I 148M у пациентов I и II групп

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.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, включенных в исследование анализ распространенности генотипов TLL-1 rs17047200 и IFNL3 rs12979860, не выявил статистически достоверной разницы между группами I и II, что свидетельствует о высокой распространенности гомозиготного и гетерозиготных вариантов данных генотипов в общей популяции. В то же время, частота встречаемости генетического полиморфизма PNPLA3 I

148М у пациентов I группы была статистически достоверно выше, в отличие от пациентов II группы. Наиболее часто встречаемым вариантом гена PNPLA3 I 148М был гетерозиготный 20 (77%) и это достоверно превышало частоту распространенности данного варианта полиморфизма среди пациентов II группы 6 (23%). Гомозиготный вариант гена PNPLA3 I 148М также показал высокую распространенность среди пациентов I группы 11(69%), что также статистически было выше распространенности этого варианта генетического полиморфизма среди пациентов II группы 5(31%).

3.4. Изучение взаимосвязи между особенностями клинического течения, лабораторных показателей и генетического полиморфизма у госпитализированных пациентов с НАЖБП и тяжестью течения COVID-19 инфекции

Основной клинической особенностью COVID-19 инфекции у госпитализированных пациентов был острый респираторный синдром главным проявлением которого была пневмония с развитием дыхательной недостаточности (ДН) различной степени тяжести. Степень поражения легких у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией были выявлены на компьютерной томографии легких (КТ).

Для выявления возможных различий между группами I и II был проведен сравнительный анализ по степени поражения легких у госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией, а результаты анализа были ранее представлены в таблице 10 (Глава 3.2). Как отмечено ранее, степень поражения легких у пациентов I группы были значительнее, а именно: в данной группе из 88 пациентов преобладало число пациентов с умеренным 44(50,0%), среднетяжелым 22(25,0%) и тяжелым 10(11,3%) поражением легких, тогда как минимальную степень поражения легких имели лишь 12(13,6%) пациентов с НАЖБП.

В сравнении с группой I большинство пациентов группы II из 97 человек имели минимальную 24(24,7%) и умеренную 49(50,5%) степени поражения легких, доля же пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью была ниже, чем в I группе и составила 16(16,5%) и 8(8,2%) человек соответственно.

Традиционно тяжесть течения COVID-19-инфекции у госпитализированных пациентов определяется степенью выраженности дыхательной недостаточности и необходимостью проведения ИВЛ как безусловного элемента лечебной стратегии обсуждаемых пациентов. В нашем исследовании мы проанализировали частоту использования ИВЛ среди пациентов I и II групп на госпитальном этапе. Как отмечено ранее, из 185 включенных пациентов обеих групп у 44 (23,7%) была проведена ИВЛ; среди них число пациентов с ИВЛ в I группе составило 26 человек из 44 (59,1%), в то время как среди пациентов II группы этот показатель составил 18 человек из 44 (40,9%).

Влияния величины ИМТ на необходимость проведения ИВЛ у пациентов I и II групп отражено на рисунке 3.

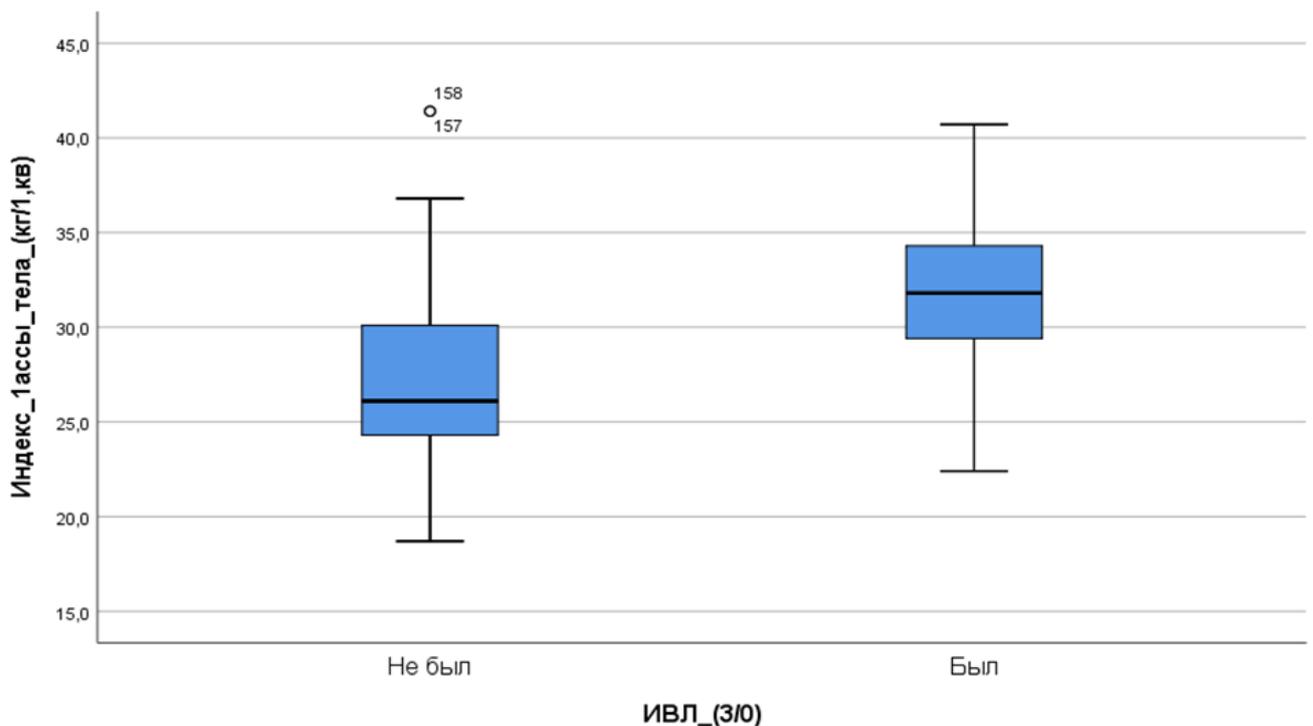


Рисунок 3. Связь ИМТ и необходимости в ИВЛ у пациентов I и II групп

Как видно из представленных данных на рисунке 3, пациенты с более высоким ИМТ чаще нуждались в кислородной поддержке и необходимостью проведения ИВЛ.

Понимая, что факт использования ИВЛ в лечебной стратегии COVID-19-инфекции безусловно отражает степень тяжести самого заболевания и предполагает безусловно его тяжелое течение, дальнейший корреляционный анализ с прослеженными клиническими и лабораторными, а также инструментальными параметрами в дальнейшем проводился нами именно с позиций установленной частоты использования ИВЛ.

Таким образом, учитывая изложенное выше, дальнейший этап нашей работы включил в себя частотный и корреляционный анализ связи ИМТ и ИВЛ у пациентов I группы. Результаты данного фрагмента работы отражены в таблице 14.

Таблица 14. 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 ($p < 0,041$). Эти результаты подтверждаются, например, данными крупного метаанализа с включением 34974 пациентов, в котором 1236 (20,47%) пациентам с МАЖБП потребовалась необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии для реализации интенсивной кислородной поддержки в сравнении с 2160 (6,77%) пациентам без МАЖБП [68]. Повышенная

потребность в проведении ИВЛ среди пациентов с МАЖБП в сравнении с группой без МАЖБП была отмечена и в ряде других исследований: так, например, в ретроспективном исследовании Hashemi et al. сообщается о значительно более высоких показателях госпитализации в отделения интенсивной терапии и необходимости искусственной вентиляции легких у пациентов с НАЖБП [59]. Аналогично, в еще в одном крупном метаанализе с включением 14 ретроспективных исследований было отмечено, что пациенты с COVID-19 и НАЖБП имели самые высокие шансы тяжести COVID-19 (объединенное ОШ = 5,60; 95% ДИ, 1,52–20,64), за ними следовали МАЖБП/НАЖБП (объединенное ОШ= 3,20; 95% ДИ, 1,99–5,14) и цирроз печени (объединенное ОШ = 3,09; 95% ДИ, 1,95–4,89) [92].

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 15.

Таблица 15. Частота проведения ИВЛ у пациентов I и II групп и ее связь со стеатозом печени

		ИВЛ_ (3/0)		Всего	<i>p</i>
		Не применялась	Применялась		
Индекс_стеатоза_S	Нет	79	18	97	<0,0001
	Легкая	16	0	16	
	Умереная	35	4	39	
	Тяжелая	11	22	33	
Всего		141	44	185	

Как видно из данных, представленных в таблице 15 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 $<0,0001$).

Аналогичные подходы были использованы нами в изучении связи степени выраженности фиброза и частотой использования ИВЛ и отражены в таблице 16.

Таблица 16. Частота проведения ИВЛ у пациентов I и II групп и ее связь с фиброзом печени

		Индекс_фиброза_F				Всего	<i>p</i>
		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 16, выявлена статистически достоверная связь между прогрессированием фиброза и необходимостью в ИВЛ (p асимптотическая 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 17.

Таблица 17. 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	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>

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 17, 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 дни 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. Данное обстоятельство, конечно же требует отдельного объяснения; на наш взгляд уровень АЛТ в большей степени отражает глубину острого процесса повреждения печеночной паренхимы – цитолиза, в то время как уровень АСТ ассоциирован с более глубокими, более длительно распространенными во времени морфологическими и биохимическими процессами – тяжелой и длительно существующая тканевая гипоксия и митохондриальная дисфункция, дезорганизация межклеточного матрикса, запуск ферментов, активизирующих матриксные металлопротеазы и их ингибиторы и т.д., таким образом, стойкое и стабильное повышение уровня АСТ – отражение более тяжелого повреждения печени как на этапе начала заболевания COVID-19, так и в процессе его течения и воздействия на уже имевшийся ранее патологический печеночный процесс.

Еще один этап нашей работы - выявление взаимосвязи и корреляционных взаимоотношений показателя СРБ с частотой использования ИВЛ в выделенных группах пациентов; данный этап работы отражен в таблице 18.

Таблица 18. 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 18, 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 ($p= 0,0001$, $r=0,354$).

Особый интерес для нас представляла оценка выявленных генетических полиморфизмов, их частота и изучение возможных взаимосвязей с активностью основного инфекционного процесса, характеристики его тяжести и исходов. Кандидатные полиморфизмы генов были исследованы нами исходя из общей характеристики их функции и регулируемых ими процессов, а также анализа, надо сказать, весьма противоречивых результатов исследований, опубликованных ранее. Эти исследования [19, 22, 23, 30] носили по своему дизайну весьма неоднородный характер в выборе популяционных групп и клинических вариантов. Именно с целью возможного прогнозирования тяжести течения COVID-19 в целом и у пациентов с сопутствующей НАЖБП в особенности. Для выявления влияния генетических полиморфизмов TLL-1rs17047200, IFNL3rs12979860 на тяжесть течения инфекции COVID-19 инфекции был проведен частотный анализ. Результаты отражены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19. 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 20. 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 19 и таблице 20 следует, что имеется статистически достоверная связь между частотой использования ИВЛ в обеих группах пациентов теснейшим образом связаны с выявленными генетическими полиморфизмами ($p < 0,001$). Данное обстоятельство свидетельствует о том, что данные генетические полиморфизмы – независимые

предикторы тяжести течения COVID-19-инфекции вне зависимости от сопутствующего коморбидного фона. Более того, сочетание выявленных генетических полиморфизмов и сопутствующее наличие у пациента НАЖБП – один из наиболее неблагоприятных вариантов сочетания, определяющих тяжесть течения COVID-19 - инфекции. Следует предполагать, что данная взаимосвязь является общепопуляционной.

Как было отмечено ранее частота встречаемости генотипа PNPLA3 I 148M у пациентов группы I была статистически выше, чем в группе II ($p < 0,001$). И это совершенно понятно и объяснимо, поскольку полиморфизм гена PNPLA3 многократно доказанно связан со степенью стеатоза и сопутствующего морфологического воспаления, что, в последующем, через универсальные механизмы стимулирования фиброгенеза приводит к более быстрому развитию ЦП и ГЦК.

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 21.

Таблица 21. Комбинационная таблица связи между I148M гена PNPLA-3 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

PNPLA-3_I148M						
Индекс_ фиброза F		нет	Да, гомозиг	Да, гетеро	всего	<i>p</i>
	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 22.

Таблица 22. 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 22, 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.

Таким образом, у пациентов группы I в сравнении с пациентами группы II имелись статистически значимые различия по степени поражения легких

(превышала доля пациентов с более выраженной степенью поражения) основным лабораторным показателям (АЛТ в 1 день; АСТ, СРБ) в 1,7,21 дни госпитализации (превышение значений); по индексу коморбидности и ИМТ (более высокие показатели) , более высокой распространенности вариантов гена PNPLA3 I148M у пациентов с умеренной и тяжелой стадией фиброза, также выявлена взаимосвязь мужского пола, выраженного цитолитического синдрома, повышенного ИМТ, выраженного стеатоза и фиброза печени и необходимости проведения искусственной вентиляции легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность НАЖБП в последние годы стремительно растет во всем мире, этому способствуют многие факторы: рост избыточного веса среди населения всех возрастов земного шара, неблагоприятные эпигенетические факторы, наличие инсулинорезистентности, сахарного диабета, генетической предрасположенности. Согласно многим исследованиям, наличие НАЖБП у пациентов значительно влияло на течение и исход очень многих заболеваний, в том числе, конечно, и COVID -19 инфекции, являясь предиктором более тяжелого течения инфекции. В условиях продолжающегося распространения COVID -19 инфекции пациенты с НАЖБП остаются в зоне риска неблагоприятных исходов, которые требуют дополнительных мер организации лечения таких пациентов, дополнительных диагностических подходов, а в ряде случаев неотложной терапии и значительных экономических затрат. Вышеизложенное подчеркивает необходимость проведения исследований, которые будут направлены на комплексное изучение клинико -лабораторных, генетических и иных особенностей течения НАЖБП у пациентов с COVID -19 инфекцией.

Целью нашего исследования было выявление возможных лабораторных, генетических и клинических предикторов, определяющих тяжесть течения COVID -19 инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП. Изначально были изучены первичные медицинские документы 750 пациентов, госпитализированных с COVID -19 инфекцией в инфекционные отделения г. Москвы в период с июня по август 2021 года, из них 415 имели в анамнезе подтвержденный диагноз НАЖБП, среди которых стеатоз печени отмечался у 62%, неалкогольный стеатогепатит у 34% и цирроз печени 4% пациентов. Из 415 пациентов с документально подтвержденным диагнозом НАЖБП было случайно отобрано 88 пациентов с старше 18 лет в I группу с полными контактными данными для дальнейшего исследования. Во II группу были включены 97 пациентов старше 18 лет с COVID -19 инфекцией без НАЖБП. Все пациенты были европеоидной расы, имели критерии включения и не имели критериев исключения, определенных дизайном

настоящей работы. В I группе из 88 включенных пациентов преобладали женщины 62,8%, в то время как мужчины только 34,2%; в группе II из 97 пациентов было больше мужчин - 65,7%, чем женщин - 37,2%. В целом, общая распространенность НАЖБП среди взрослого населения выше у мужчин в общей популяции составляет по данным современных эпидемиологических данных 22-30%, в тоже время в нашем исследовании среди госпитализированных пациентов в стационар по поводу COVID-19 инфекции частота сопутствующей НАЖБП составляла 55,3%! все это позволяет рассматривать НАЖБП как безусловный фактор утяжеления COVID-19-инфекции, приведшей к тому, что организация лечения этих пациентов уже осуществляется в стационарных условиях.

В нашем исследовании 415 госпитализированных пациентов с НАЖБП и COVID-19 инфекцией, имели различные степени тяжести течения инфекции в зависимости от выраженности патологического процесса печеночной ткани, при этом в группе из 244 человек с легким течением инфекции преобладающее большинство пациентов было со стеатозом 205 (84%), стеатогепатит был у небольшой доли пациентов 39(16%) и не было пациентов с циррозом печени. В группе из 116 пациентов с средней степенью тяжести течения инфекции COVID-19-инфекции более половины пациентов имели стеатогепатит 67(57,7%), у 41(35,3%) пациента был диагностирован стеатоз и у 8(6,9%) пациентов была клинически оформленная цирротическая стадия заболевания. В группе пациентов из 55 человек с тяжелым течением COVID-19 – инфекции стеатоз печени имели лишь 11(20%), больше половины пациентов имели стеатогепатит -35(63,6%), и цирроз имели уже 9(16,3%) пациентов.

Таким образом, тяжесть течения COVID-19 инфекции у пациентов с НАЖБП была ассоциирована с выраженностью и наличием продвинутых клинико-морфологических стадий поражения печени; кроме того распространенность пациентов с НАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией в нашем исследовании была значительно выше (55,3%), в сравнении с результатами ранее проведенных исследований среди амбулаторных пациентов (37,3%) (2015г) и данных последнего метаанализа 2023 г (27,6%).

Согласно результатам нашего исследования пациенты группы I были более старшего возраста, имели избыточный вес, более высокий индекс коморбидности, отягощенный анамнез, более длительную госпитализацию, чем пациенты группы II. Среди госпитализированных 88 пациентов с НАЖБП преобладали женщины с начальным 23 (42,6%) и умеренным 21(38,9%) фиброзом печени, тогда как среди мужчин была выше доля с умеренным 16 (47,1%) и тяжелым 4 (11,8%) фиброзом печени. При этом на момент госпитализации средний возраст мужчин с НАЖБП и с начальными признаками фиброза был моложе 46 (28;69), чем средний возраст женщин с аналогичной патологией печени при госпитализации, который составил 58 лет (32;81).

Тяжесть течения инфекционного процесса у госпитализированных пациентов группы I в сравнение с пациентами группы II в нашем исследовании отражена в динамике клинико-лабораторных показателей в 1, 7, 21 дни госпитализации, где были выявлены статистически достоверные различия в выраженном (в 4-5 раз) повышении показателей АЛТ в 1 дни (т.е на 3-4 день от начала болезни), также 2х кратном увеличении АСТ к 7 дню госпитализации и последующем высоким уровнем АСТ в динамике у пациентов группы I, также выраженности холестатического синдрома при госпитализации и его нарастание в динамике, чем аналогичные показатели у пациентов группы II [17].

Кроме того, среди пациентов I группы доля пациентов с умеренным и тяжелым поражением легких была достоверно статистически выше, чем среди пациентов контрольной группы. Доля пациентов группы I, нуждающихся в кислородной поддержке, была статистически выше -29,5%, чем таковая доля пациентов -18,6% группы II. Результаты нашего исследования согласуются с данными исследований крупного мета-анализа, согласно которым у пациентов с имеющимся в анамнезе НАЖБП/МАЖБП повышена вероятность госпитализации, использовании дополнительного кислорода, увеличивается продолжительность пребывания в стационаре [68].

Результаты генетического исследования распространенности генотипов TLL-1 rs17047200 и IFNL3 rs12979860 у пациентов группы I и II, не выявил статистически достоверной разницы между группами, что вероятно свидетельствует о высокой распространенности гомозиготного и гетерозиготных вариантов данных генотипов в общей популяции. Наряду с этим, частота встречаемости генетического полиморфизма PNPLA3 I 148M у пациентов I группы была статистически достоверно выше, в отличие от пациентов II группы. При этом, гетерозиготный вариант гена PNPLA3 I 148M был наиболее часто встречаемым - 77% и это достоверно превышало частоту распространенности данного варианта полиморфизма среди пациентов II группы - 23%. Гомозиготный вариант гена PNPLA3 I 148M также показал высокую распространенность у пациентов I группы 69%, что также статистически было выше распространенности этого варианта генетического полиморфизма среди пациентов II группы 31%. Кроме того, была выявлена статистически достоверная закономерность: по мере прогрессирования стадии фиброза у пациентов увеличивается частота встречаемости генотипа PNPLA-3_I148M. ($p=0,002$).

Сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов группы I в сравнение с пациентами группы II продемонстрировал наличие статистически значимых различий по степени поражения легких (преобладала доля пациентов с более выраженной степенью поражения), основным лабораторным показателям (АЛТ в 1 день; АСТ, СРБ) в 1,7,21 дни госпитализации (значительное превышение показателей); по индексу коморбидности и ИМТ (более высокие показатели), более высокой распространенности вариантов гена PNPLA3 I148M у пациентов с продвинутой стадией фиброза, также выявлена достоверно статистически значимая взаимосвязь мужского пола, выраженного цитолитического синдрома, повышенного ИМТ, выраженного стеатоза и фиброза печени и необходимости проведения искусственной вентиляции легких у пациентов группы I.

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 клинико-морфологического 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП- алкогольная болезнь печени

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АСТ- аспартатаминотрансфераза

ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения

ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза

ГЦК- гепатоцеллюлярная карцинома

ДН- дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМ- инфаркт миокарда

ИМТ- индекс массы тела

ИР- инсулинорезистентность

КТ- компьютерная томография легких

ЛПНП- липопротеины низкой плотности

ЛПВП- липопротеины высокой плотности

МС – метаболический синдром

МАЗБП- метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МРТ- магнитно-резонансная томография

НАЖБП- неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ- неалкогольный стеатогепатит

ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖД – простая жировая дистрофия

ПМРС- протонная магнитно-резонансная спектроскопия

ПЦР- полимеразноцепная реакция

СД- сахарный диабет

СРБ – С реактивный белок

ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ЦП- цирроз печени

ЧДД-частота дыхательных движений

ЧСС-частота сердечных сокращений

ЩФ- щелочная фосфатаза

АМА- антимитохондриальные антитела

ANA- антинуклеарные антитела

АСЕ – 1, АСЕ-2 – рецепторы ангиотензинпревращающего фермента

IL-6 – интерлейкин 6

INF – интерферон

I-148 M – полиморфизм белка 148 изолейцин–метионин пататин-подобной фосфолипазы

GODT- Global Observatory on Donation and Transplantation; Глобальная обсерватория по донорству и трансплантации

FIB-4 - индекс фиброза -4

HBV- вирус гепатита В

HDV- вирус гепатита D

HCV- вирус гепатита С

HLA – (Human Leukocyte Antigens)- комплекс антигенов

COVID-19- коронавирусная инфекция 2019 года

LKM-1- антитела к микросомальной фракции печени и почек I типа

MERTK- ген протоонкоген тирозин-киназы

NEWS 2- National Early Warning Score

pANCA - антитела к цитоплазме нейтрофилов

PNLPA3- пататин-подобный фосфолипазный домен 3

SNP- однонуклеотидный полиморфизм

SMA- антитела к гладкой мускулатуре

SARS -cov-2 - новая коронавирусная инфекция

TLL-1- ген толлоид-подобного пептида

TNF – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. – №1. – С. 209 – 222.
2. Алиева, С.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор неблагоприятного течения COVID-19 / С.А. Алиева, И.Г. Никитин // Лечебное дело. – 2022. №2. – С. 50 – 55.
3. Алиева, С.А. Генетические аспекты тяжести течения COVID-19-инфекции. Обзор / С.А. Алиева, И.Г. Никитин // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – Т. 5. – № 3. – С. 6–15.
4. Бубнова, М.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов. // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. №5. – С. 688–699.
5. Блинов, Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени / Д.В. Блинов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2015. – Т. 8. – №3. – С. 14–19.
6. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №2. – С. 8–34.
7. Евстифеева, С.Е. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) / С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, В.А. Куценко [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. Т. 21. – №9. – С. 3356.
8. Зыкина, Е.Ю. Особенности состояния ферментов печени и клинического статуса больных новой коронавирусной инфекцией (COVID 19) на фоне избыточной массы

тела и ожирения / Е.Ю. Зыкина, Ж.Г. Симонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №7. – С. 6–11.

9. Иванова, К.Н. Риски развития фиброза печени и связанные с ним осложнения у пациентов с хроническим заболеванием печени / К.Н. Иванова, И.Г. Бакулин // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19. – №8. – С. 84 – 90.

10. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №2. – С. 24–42.

11. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 64–80.

12. Карасева, А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции / А.А. Карасева, Н.Е. Евдокимова, А.Д. Худякова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41. – №6. – С. 68–75.

13. Коробка, В.Л. Определение приоритетности в выборе пациентов из листа ожидания для трансплантации печени / В.Л. Коробка, М.Ю. Кострыкин, В.Д. Пасечников [и др.]. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №3. – С. 26–35.

14. Маев, И.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2023. – Т.25. – №5. – С. 313–319.

15. Никитин, И.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения / И.Г. Никитин, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т.48. – №6. – С. 412–421.
16. Agwa, S.H.A. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients / S.H.A. Agwa, M.M. Kamel, H. Elghazaly [et al.]. // Genes. – 2021. – V. 12. – №6. – P. 830.
17. Alieva, S.A. Clinical and laboratory predictors of the severity of COVID-19 infection in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S.A. Alieva, I.G. Nikitin, I.V. Vasilyeva [et al.] // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. – 2024. – V. 26. – № 2. – P. 104–112.
18. Anzurez, A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19 / A. Anzurez, I. Naka, S. Miki [et al.]. // HLA. – 2021. – V.98. – №1. – P. 37–42.
19. Arora, P. New Coronavirus (SARS-CoV-2) Crossing Borders Beyond Cities, Nations, and Continents: Impact of International Travel / P. Arora, S. Mrig, Y. Goldust [et al.]. // Balkan Medical Journal. – 2021. – V.38. – №4. – P. 205–211.
20. Asselta, R. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy / R. Asselta, E.M. Paraboschi, A. Mantovani [et al.] // Aging. – 2020. – V.12. – №11. – P. 10087–10098.
21. Aung, A.K. Angiotensin converting enzyme genotypes and mortality from COVID-19: An ecological study / A.K. Aung, T. Aitken, B.M. Teh [et al.] // The Journal of Infection. – 2020. – V.81. – №6. – P. 961–965.
22. Bae, S. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis / S. Bae, S.R. Kim, M.N. Kim [et al.]. // Heart (British Cardiac Society). – 2021. – V.107. – № 5. – P. 373–380.

23. Bajgain, K.T. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature / K.T. Bajgain, S. Badal, B.B. Bajgain [et al.]. // *American Journal of Infection Control*. – 2021. – V. 49. – №2. – P. 238–246.
24. Balakrishnan M. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Balakrishnan, P. Patel, S. Dunn-Valadez [et al.]. // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2021. – V.19. – № 1. P. 61-71. e15.
25. Biquard, L. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic-associated fatty liver disease / L. Biquard, D. Valla, P.E. Rautou [et al.]. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – V.73. – № 3.- P. 717–718.
26. Bisaccia, G. Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Bisaccia, F. Ricci, MY. Khanji [et al.]. // *Current Problems in Cardiology*. – 2023. – V. 48. – № 6. – P. 101643.
27. Boettler, T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler, P.N. Newsome, M.U. Mondelli [et al.]. // *JHEP reports: innovation in hepatology*. – 2020. – V. 2. – № 3. – P. 100 – 113.
28. Cafiero, C. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study / C Cafiero, F. Rosapepe, R. Palmirota [et al.]. // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2021. – V.14. – P. 621–629.
29. Cai, Q. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China / Q. Cai, D. Huang, P. Ou [et al.]. // *Allergy*. – 2020. – V. 75. – №7. – P. 1742–1752.
30. Cai, Q. COVID-19: Abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.]. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – V. 73. – №3. – P. 566–574.

31. Cai, Y. Liver injury in COVID-19: Detection, pathogenesis, and treatment / Y. Cai, L.P. Ye, Y.Q. Song [et al.]. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V. 27. – №22. – P. 3022–3036.
32. Calabrese, C. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role /C. Calabrese, A. Annunziata, A. Coppola [et al.]. // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – V. 7. – P. 631148.
33. Chalasani, N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. - 2012. – V. 55. – №6. – P. 2005–2023.
34. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – V. 40. – №5. – P. 373–383.
35. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong // *Lancet (London, England)*. – 2020. – V. 395. – №10223. – P. 507–513.
36. Chung, M. K. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside / M.K. Chung, D.A. Zidar, M.R. Bristow [et al.]. // *Circulation Research*. – 2021. – V. 128. – №8. – P. 1214–1236.
37. Darbeheshti, F. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus / F. Darbeheshti, M. Mahdiannasser, B.D. Uhal [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2021. – V. 31. – №6. – P. e2234.
38. Delanghe, J. R. Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection / J.R. Delanghe, M.L. De Buyzere, M.M. Speeckaert // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2021. – V. 1318. – P. 109–118.

39. Dolan, M.E. Investigation of COVID-19 comorbidities reveals genes and pathways coincident with the SARS-CoV-2 viral disease / M.E. Dolan, D.P. Hill, G. Mukherjee // *Sci Rep.* – 2020. – №10. – P. 20848.
40. Dongiovanni, P. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease // P. Dongiovanni, B. Donati, R. Fares [et al.]. / *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – V. 19. – №41. – P. 6969–6978.
41. EASL (European Association for the Study of the Liver), EASD (European Association for the Study of Diabetes) and EASO (European Association for the Study of Obesity) Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic liver disease / EASL-EASD-EASO // *Journal of Hepatology.* – 2016. – V. 64. – №6. – P. 1388–1402.
42. Ebrahimi, S. HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients / S. Ebrahimi, H.R. Ghasemi-Basir, M.M. Majzoubi // *Human Immunology.* – 2021. – V.82. – №10. – P. 719–725.
43. Ejaz, H. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. / H. Ejaz, A. Alsrhani, A. Zafar // *Journal of Infection and Public Health.* – 2020. – V. 13. – №12. – P. 1833–1839.
44. Eslam, M. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Eslam, A.J. Sanyal, J. George // *Gastroenterology.* 2020. – V. 158. – №7. – P. 1999-2014.e1.
45. Eslam, M. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, P.N. Newsome, S.K. Sarin [et al.]. // *Journal of Hepatology.* – 2020. – V. 73. – №1. – P. 202–209.
46. Estes, C. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease/ C. Estes, H. Razavi, R. Loomba [et al.]. // *Hepatology.* – 2018. – V. 67. – №1. – P. 123–133.

47. Farag, N.S. Viroporins and inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation / N.S. Farag, U. Breitingerb, H.G. Breitingerb [et al.]. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2020. – V. 122. – P. 105738.
48. Fernandez, C. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality / C. Fernandez, J. Rysä, P. Almgren [et al.]. // *Journal of Internal Medicine*. – 2018. – V. 284. – №4. – P. 377–387.
49. Földi, M. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / M. Földi, N. Farkas, S. Kiss // *Obesity Reviews*. – 2020. – V. 21 – №10. – P. e13095.
50. Galanopoulos, M. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros, A. Doukatas [et al.]. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – V. 26. – №31. – P. 4579–4588.
51. Gao, Y.-D. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y.-D. Gao, M. Ding, X. Dong [et al.]. // *Allergy*. – 2021. – V. 76. – №2. – P. 428–455.
52. Garrido, I. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020 / I. Garrido, R. Liberal, G. Macedo // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – V. 52. – №2. – P. 267–275.
53. Ghoneim, S. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study / S. Ghoneim, M. Umer Butt, O. Hamid [et al.]. // *Metabolism Open*. – 2020. – V. 8. – P. 100057.
54. Goel, R. R. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases / R.R. Goel, S.V. Kotenko, M.J. Kaplan // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2021. – V. 17. – №6. – P. 349–362.
55. Grimaudo, S. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19 / S. Grimaudo, E. Amodio, R.M. Pipitone // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2021. – V. 9. – P. 627914.

56. Guan, W.-J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan, W.H. Liang, Y. Zhao [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V. 382. – №18. – P. 1708–1720.
57. Guan, W.-J. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W.-J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.]. // *The European Respiratory Journal*. – 2020. – V.55. – №5. – P. 2000547.
58. Hanley, B. Autopsy in suspected COVID-19 cases / B. Hanley, S.B. Lucas, E. Youd, // *Journal of Clinical Pathology*. – 2020. – V. 73. – №5. – P. 239–242.
59. Hashemi, N. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience // N. Hashemi, K. Viveiros, W.D. Redd [et al.]. / *Liver International*. – 2020. – V. 40. – №10. – P. 2515–2521.
60. Hashemi, S.M.A. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection / S.M.A. Hashemi, M. Thijssen, S.Y. Hosseini [et al.]. // *Archives of Virology*. – 2021. – V. 166. – №8. – P. 2089–2108.
61. He, Z.F. Impact of Chronic Respiratory Diseases on the Outcomes of COVID-19 / Z.F. He, N.S. Zhong, W.-J. Guan.// *Archivos De Bronconeumologia*. – 2022. – V. 58. – №1. – P. 5–7.
62. Hovhannisyan, A. HLA-C*04:01 Affects HLA Class I Heterozygosity and Predicted Affinity to SARS-CoV-2 Peptides, and in Combination With Age and Sex of Armenian Patients Contributes to COVID-19 Severity / A. Hovhannisyan, V. Madelian, S. Avagyan [et al.]. // *Front Immunol*. – 2022. – V. 13. – P. 769900
63. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. // *Lancet (London, England)*. – 2020. – V. 395. – №10223. – P. 497–506.
64. Huang, D. Q. Shared Mechanisms between Cardiovascular Disease and NAFLD / D.Q. Huang, M. Downes, R.M. Evans [et al.]. // *Seminars in Liver Disease*. – 2022. – V. 42. – №4. – P. 455–464.

65. Hughey, C.C. Integrating the contributions of mitochondrial oxidative metabolism to lipotoxicity and inflammation in NAFLD pathogenesis / C.C. Hughey, P. Puchalska, P. A. Crawford // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2022. – V. 1867. – №11. – P. 159209.
66. Ishak, A. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature / A. Ishak, M. Mehendale, M.M. AlRawashdeh [et al.]. // *Gene*. – 2022. – V. 836. – P. 146674.67.
67. Iyer, G.R. Infectivity and Progression of COVID-19 Based on Selected Host Candidate Gene Variants / G.R. Iyer, S. Samajder, S. Zubeda [et al.]. // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – №11. – P. 861
68. Jagirdhar, G.S.K. 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 / G.S.K. Jagirdhar, H. Pattnaik, A. Banga [et al.]. // *Medicina*. – 2023. – V. 59. – №7. – P. 1239.
69. Ji, D. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study / D. Ji, E. Qin, J. Xu [et al.]. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – V. 73. – №2. – P. 451–453.
70. Karakaş Çelik, S. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study / S. Karakaş Çelik, G. Çakmak Genç, N. Pişkin // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – V. 93. – №10. – P. 5947–5952.
71. Kousathanas, A. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19 / A. Kousathanas, E. Pairo-Castineira, K. Rawlik [et al.]. // *Nature*. – 2022. – V. 607,7917. – P. 97–103.
72. Kovalic, A. J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis / A.J. Kovalic, S.K. Satapathy, P.J. Thuluvath // *Hepatology International*. – 2020. – V. 14. – №5. – P. 612–620.

73. Langton, D.J. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection / D.J. Langton, S.C. Bourke, B.A. Lie // *HLA*. – 2021. – V. 98. – №1. – P. 14–22.
74. Latini, A. COVID-19 and Genetic Variants of Protein Involved in the SARS-CoV-2 Entry into the Host Cells / A. Latini, E. Agolini, A. Novelli [et al]. // *Genes*. – 2020. – V. 11. – №9. – P. 1010.
75. Lazo, M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective / M. Lazo, J.M. Clark // *Semin Liver Dis*. – 2008. – V. 28. – №4. – P. 339–350.
76. Lefere, S. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism / S. Lefere, F. Tacke // *JHEP Reports*. – 2019. – V. 1. – P. 30–43.
77. Li, J. Mendelian Randomization Analysis Reveals No Causal Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe COVID-19 / J. Li, A. Tian, H. Zhu [et al]. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – V. 20. – №7. – P. 1553-1560.e78.
78. Li, P. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management P. Li, Y. Liu, Z. Cheng [et al]. // *Biomed Pharmacother*. – 2022. – V. 154. – P. 113568.
79. Lim, K.-H. Toll-like receptor signaling / K.-H. Lim, L.M. Staudt // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. – 2013. – V. 5. – №1. – P. a011247.
80. Littera, R. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience / R. Littera, M. Campagna, S. Deidda [et al]. // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – V. 11. – P. 605688.
81. Liu, M. Liver Fibrosis Scores and Hospitalization, Mechanical Ventilation, Severity, and Death in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis / M. Liu, K. Mei, Z. Tan [et al]. // *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – V. 2022. – P. 7235860.

82. Lokulo-Sodipe, J. Organ Transplantation Tourism: Upholding the Donee's Right to Qualitative Health Care / J. Lokulo-Sodipe // Open Access Library Journal. – 2022. – V. 9. – №6. – P. 1–18.
83. Lonardo, A. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps / A. Lonardo, F. Nascimbeni, S. Ballestri [et al]. // Hepatology. – 2019. – V. 70. – №4. – P. 1457–1469.
84. Luo, M. SARS-CoV-2 infection and liver involvement / M. Luo, M.P. Ballester, U. Soffientini [et al]. // Hepatology International. – 2022. – V. 16. – №4. – P. 755–774.
85. Ma, F. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Ma, Y. Yang, X. Li [et al]. // PLOS ONE. – 2013. – V. 8. – №1. – P. e54685.
86. Mahamid, M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity independently of metabolic syndrome: a retrospective case-control study M. Mahamid, W. Nseir, T. Khoury [et al]. // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – V.33. – №12. – P. 1578–1581.
87. Mantovani, A. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies A. Mantovani, C.D. Byrne, M.-H. Zheng [et al]. // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. – 2020. – V.30. – №8. – P. 1236–1248.
88. Mao, R. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao, Y. Qiu, J.-Y. Tan [et al]. // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – V. 5. – №7. – P. 667–678.
89. Marjot, T. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives / T. Marjot, G. J. Webb, A.S. Barritt IV [et al]. // Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – V. 18. – №5. – P. 348–364.
90. Mitsuyoshi, H. Hepatic nucleotide binding oligomerization domain-like receptors pyrin domain-containing 3 inflammasomes are associated with the histologic severity of

non-alcoholic fatty liver disease / H. Mitsujoshi, K. Yasui, T. Hara [et al]. // *Hepatol Res.* – 2017. – V. 47. – №13. – P. 1459–1468.

91. Moon, A.M. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry / A. M. Moon, G.J. Webb, C. Aloman [et al]. // *J Hepatol.* – 2020. – V. 73. – №3. – P. 705–708.

92. Nagarajan, R. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Nagarajan, Y. Krishnamoorthy, S. Rajaa [et al]. // *Prev Chronic Dis.* – 2022. – V. 19. – P. 210228

93. Palacios, Y. Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality / Y. Palacios, A. Ruiz, L.A. Ramon-Luing [et al]. // *Int j Mol Sci.* – 2021. – V. 22. №16. – P. 8423.

94. Papagiouvanni, I. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge / I. Papagiouvanni, S.-C. Kotoulas, A. Pataka [et al]. // *World J Gastroenterol.* – 2023. – V. 29. – №2. – P. 257–271.

95. Pisanti, S. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of COVID-19 / S. Pisanti, J. Deelen, A.M. Gallina [et al]. // *J Transl Med.* – 2020. – V. 18. – №1. – P. 352.

96. Portincasa, P. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics / P. Portincasa, M. Krawczyk, W. Smyk [et al]. // *Eur J Clin Invest.* – 2020. – V. 50. – №10. – P. e13338.

97. Qi, X. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury / X. Qi, C. Liu, Z. Jiang [et al]. // *Journal of Hepatology.* – 2020. V. 73. – №2. – P. 455–458.

98. Rahimi, P. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients / P. Rahimi, R. Tarharoudi, A. Rahimpour [et al]. // *Virology Journal.* – 2021. – V. 18. – №1. – P. 221.

99. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.]. // JAMA. – 2020. – V. 323. – №20. – P. 2052–2059.
100. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]. // Intensive Care Medicine. – 2020. – V. 46. – №5. – P. 846–848.
101. Ruan, S. Predictors of High Cardiovascular Risk Among Nonobese Patients with Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population / S. Ruan, X. Yuan, J. Liu [et al.] // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2024. – V.17. – P. 493-506.
102. Russo, R. The TNFRSF13C H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy / The TNFRSF13C H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy /R. Russo, I. Andolfo, V.A. Lasorsa [et al.] // Genes. – 2021. – V. 12. – № 6. – P. 881.
103. Sanchis-Gomar, F. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide / F. Sanchis-Gomar, CJ. Lavie, MR. Mehra // Mayo Clinic Proceedings. – 2020. – V.95. - №7. – P. 1445–1453.
104. Singh, R. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression / Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression /R. Singh, S.S. Rathore, H. Khan [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – V. 13. – P. 780872.
105. Singh, S. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study / S. Singh, A. Khan // Gastroenterology. – 2020. – V. 159. – № 2. – P. 768-771.e3.

106. Sinn, D. H. Non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of myocardial infarction: A cohort study/ DH. Sinn, D. Kang, Y.Chang [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – V.35. – №5. – P. 833–839.
107. Smulski, C. R., Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival / CR. Smulski, H. Eibel // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – V.9. – P. 2285.
108. Steenblock, C. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management / C. Steenblock, PEH. Schwarz, B. Ludwig // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2021. – V.9. – №11. – P. 786–798.
109. Stefan, N. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies/N. Stefan, H.-U. Häring, K. Cusi // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – V.7. – №4. – P. 313–324.
110. Takeda, M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein/M. Takeda // *Microbiology and Immunology*. – 2022. – V.66. – №1. – P. 15–23.
111. Tang, A.S.P. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals / ASP. Tang, KE. Chan, J. Quek [et al.] // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2022. – V. 28. – №3. – P. 483–496.
112. Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini L, S. Rodella [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – V.30. – №8. – P. 2119–2121.
113. Targher, G. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores /G. Targher, A. Mantovani, CD. Byrne [et al.] // *Gut*. – 2020. – V. 69. – №8. – P. 1545–1547.
114. Teimouri, H. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial / H. Teimouri, A. Maali // *Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – V. 8. – №2. – P. 65–70.

115. Teng, M. L. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease / ML. Teng, CH. Ng, DQ. Huang [et al.] // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2023. – V. 29. – №Suppl. – P. S32–S42.
116. Tomita, Y. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in-silico analysis/ Y. Tomita, T. Ikeda, R. Sato // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2020. – V.8. – №4. – P. 684–694.
117. Verma, S. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients / S. Verma, M. Abbas, S. Verma [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2021. – V. 91. – P. 104801.
118. Vrsaljko, N. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With COVID-19 Severity and Pulmonary Thrombosis: CovidFAT, a Prospective, Observational Cohort Study /Vrsaljko N., Samadan L., Viskovic K. [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. – V. 9. – №4. – P. ofac073.
119. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – V.323. – №11. – P. 1061–1069.
120. Wang, Y. NAFLD was independently associated with severe COVID-19 among younger patients rather than older patients: A meta-analysis /Y. Wang, Y. Wang, G. Duan [et al.] // *Journal of Hepatology*. -2023.-V.78.- № 4. -p. e136–e139.
121. Wang, Z. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index/ Z. Wang, M. Xu, Z. Hu [et al.] // *Menopause (New York, N.Y.)*. – 2015. – V.22. – №6. – P. 667–673.
122. Weiss, P. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 / P. Weiss, D. R. Murdoch // *Lancet (London, England)*. – 2020. – V.395. – №10229. – P. 1014–1015.
123. WHO WHO Director General’s remarks at the G20 Extraordinary Leaders’ Summit on COVID-19 - 26 March 2020 [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who->

director-general-s-remarks-at-the-g20-extraordinary-leaders-summit-on-covid-19---26-march-2020 (дата обращения: 27.05.2024).

124. WHO Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Maintaining Essential Health Services and Systems [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/maintaining-essential-health-services-and-systems> (дата обращения: 27.05.2024).

125. WHO COVID-19 dashboard [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (дата обращения: 02.02.2024).

126. Wiemken, T.L. Seasonal trends in COVID-19 cases, hospitalizations, and mortality in the United States and Europe / T.L. Wiemken, F. Khan, L. Puzniak [et al.]. // *Scientific Reports*. – 2023. – V. 13. – №1. – P. 3886.

127. Wong, Y.J. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury Y.J. Wong, M. Tan, Q. Zheng [et al.]. // *Annals of Hepatology*. – 2020. – V. 19. – № 6. – P. 627–634.

128. World Obesity Federation World Obesity Atlas 2023 [Electronic resource] // World Obesity Federation Global Obesity Observatory. – Mode of access: URL: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19> (дата обращения: 02.02.2024).

129. Wu, S. Impact of Metabolic Syndrome on Severity of COVID-19 Illness / S. Wu, K. Zhou, A. Misra-Hebert [et al.]. // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2022. – V. 20. – №4. – P. 191–198.

130. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention Wu Z., McGoogan J.M. // *JAMA*. – 2020. – V. 323. – №13. – P. 1239–1242.

131. Xu, L. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu, J. Liu, M. Lu [et al.]. // *Liver International*. – 2020. V. 40. – №5. – P. 998–1004.
132. Xu, X.-W. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series / X.-W. Xu, X.-X. Wu, X.-G. Jiang [et al.]. // *BMJ*. – 2020. – V. 368. – P. m606.
133. Yanatma, S. Europe's obesity crisis: Which countries are the most impacted? [Electronic resource] / S. Yanatma // euronews. – Mode of access: URL: <https://www.euronews.com/health/2023/12/20/europes-growing-obesity-crisis-which-countries-have-the-most-and-least-overweight-populati> (дата обращения: 27.05.2024).
134. Yildirim, Z. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19 / Z. Yildirim, O.S. Sahin, S. Yazar [et al.]. // *Cell Biology International*. – 2021. V. 45. – №6. – P. 1158–1174.
135. Yoo, H.W. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and COVID-19 Susceptibility and Outcomes: a Korean Nationwide Cohort / H.W. Yoo, H.Y. Jin, D.K. Yon [et al.]. // *J Korean Med Sci*. – 2021. – V. 36. – №41. – P. e291.
136. Yoon, H.J. Association of Angiotensin II Type 2 Receptor Gene A1818T Polymorphism with Progression of Immunoglobulin A Nephropathy in Korean Patients / H.J. Yoon, H.J. Chin, K.Y. Na [et al.]. // *J Korean Med Sci*. – 2009. – V. 24. – Suppl 1. – P. S38–S43.
137. Younossi, Z. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi, Q. Anstee, M. Marietti [et al.]. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – V. 15. – №. – P. 11–20.
138. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif [et al.]. // *Hepatology*. – 2016. – V. 64. – №1. – P. 73–84.
139. Younossi, Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation / Z.M. Younossi, G.

Marchesini, H. Pinto-Cortez [et al.]. // *Transplantation*. – 2019. – V. 103. – №1. – P. 22–27.

140. Younossi, Z.M. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Z.M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila [et al.]. // *J Hepatology*. – 2019. – V. 71. – №4. – P. 793–801.

141. Younossi, Z.M. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review / Z.M. Younossi, P. Golabi, J.M. Paik [et al.]. // *Hepatology*. – 2023. – V. 77. – №4. – P. 1335–1347.

142. Yung, Y.-L. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients / Y.-L. Yung, C.-K Cheng, H.-Y. Chan [et al.]. // *HLA*. – 2021. – V. 97. – №2. – P. 127–132.

143. Zahedi, M. The Interrelationship between Liver Function Test and the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Zahedi, M. Yousefi, M. Abounoori [et al.]. // *IJMS*. – 2021. – V. 46. – №4. – P. 237–255.

144. Zaim, S. COVID-19 and Multiorgan Response / S. Zaim, J.H. Chong, V. Sankaranarayanan [et al.]. // *Curr Probl Cardiol*. – 2020. – V. 45. – №8. – P. 100618.

145. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / Zhang C., Shi L., Wang F.-S. // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – V. 5. – №5. – P. 428–430.

146. Zhang, J.-J. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients / J.-J. Zhang, Y.-y. Cao, G. Tan [et al.]. // *Allergy*. – 2021. – V. 76. – №2. – P. 533–550.

147. Zheng, M. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines / M. Zheng, R. Karki, E.P. Williams [et al.]. // *Nature Immunology*. – 2021. – V. 22. – №. – P. 829–838.

148. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, G. Fan [et al.]. // *Lancet*. – 2020. – V. 395. – №10229. – P. 1054–1062.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1. Степень тяжести COVID-19 - инфекции по шкале NEWS 2 и сопутствующей НАЖБП, госпитализированных в стационар

Таблица 2. Общее количество пациентов в исследуемых группах и их распределение по полу

Таблица 3. ИМТ, возраст и сроки пребывания в стационаре среди пациентов I и II групп.

Таблица 4. Степень стеатоза печени у пациентов I группы

Таблица 5. Степень фиброза печени у пациентов I группы

Таблица 6. Степень фиброза печени среди мужчин и женщин I группы пациентов

Таблица 7. Степень фиброза у мужчин и женщин группы I в зависимости от возраста

Таблица 8. Взаимосвязь возраста и степени фиброза у мужчин и женщин I группы

Таблица 9. Индекс коморбидности Charlson в I и II группах пациентов

Таблица 10. Сравнительный анализ степени поражения легких у пациентов I и II групп

Таблица 11. Количество пациентов в выделенных группах пациентов, которым в качестве метода комплексного лечения была использована ИВЛ.

Таблица 12. Данные анализа основных лабораторных показателей пациентов I и II групп в 1, 7 и 21 дни госпитализации (в том числе амбулаторного наблюдения)

Таблица 13. Количественные данные о выявлении генотипов TLL-1 rs17047200, IFNL3 rs12979860, PNPLA-3 rs 7384091148M у включенных пациентов I и II групп

Таблица 14. Комбинационная таблица связи ИМТ с ИВЛ у пациентов I группы

Таблица 15. Частота проведения ИВЛ у пациентов I и II групп и ее связь со стеатозом печени

Таблица 16. Частота проведения ИВЛ у пациентов I и II групп и ее связь с фиброзом печени

Таблица 17. Корреляционная таблица связи АЛТ, АСТ в 1,7,21 дни с ИВЛ у пациентов I и II группы

Таблица 18. Оценка корреляционной связи СРБ с ИВЛ у пациентов I и II группы

Таблица 19. Комбинационная таблица связи между TLL-1rs17047200 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

Таблица 20. Комбинационная таблица связи между IFNL3rs12979860 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

Таблица 21. Комбинационная таблица связи между I148M гена PNPLA-3 и частотой использования ИВЛ у включенных пациентов I и II группы

Таблица 22. Комбинационная таблица частоты использования ИВЛ и частоты выявления PNPLA-3_I148M у пациентов I группы

ИЛЛЮСТРАЦИИ

Рисунок 1. Данные о пациентах, имеющих в анамнезе ОИ, ОНМК

Рисунок 2. Факт использования ИВЛ в выделенных группах пациентов среди мужчин и женщин

Рисунок 3 - Связь ИМТ и ИВЛ у пациентов I и II групп

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

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

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