

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ, У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Кручинина М.В.^{1,2}, Першина Н.Е.¹, Щербакова Л.В.¹, Логвиненко И.И.^{1,2},
Кручинина Э.В.²

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: kruchmargo@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Цель исследования – изучить факторы, ассоциированные с фиброзом печени, в том числе с его прогрессированием, у пациентов, перенесших COVID-19. Обследован 431 пациент, перенесший COVID-19, в сроки от 2 до 14 месяцев после перенесенного заболевания. Всем пациентам методом непрямой эластометрии печени с помощью аппарата FibroScan® 502 (Echosens, Франция) установлена степень фиброза печени. В 59 случаях ретроспективно имелась информация о ранее проведенной непрямой эластометрии. У реконвалесцентов COVID-19 выраженный фиброз печени (F2-4) ассоциирован с возрастом ($r=0,226$, $p=0,018$), мужским полом ($r=0,275$, $p=0,004$), наличием хронического вирусного гепатита С, сочетанием ХВГ (В+С) ($r=0,218$, $p=0,024$), ХВГС+ЖБП ($r=0,191$, $p=0,049$), проявлениями метаболического синдрома (НАЖБП ($r=0,216$, $p=0,025$), СД 2 типа ($r=0,209$, $p<0,0001$), повышенный ИМТ ($r=0,243$, $p<0,0001$)), противовирусной терапией вирусного гепатита С ($r=0,194$, $p<0,0001$), аутоиммунного гепатита ($r=0,105$, $p=0,029$), первичного билиарного холангита ($r=0,169$, $p<0,0001$), синдрома Жильбера ($r=-0,129$, $p=0,007$); со стилем потребления алкоголя (стажем ($r=0,392$, $p=0,018$), частотой потребления ($r=0,401$, $p=0,03$), разовой ($r=0,488$, $p=0,002$), недельной дозами этанола ($r=0,555$, $p<0,0001$)). В группе с выраженным фиброзом реже проводилось лечение гормональными препаратами во время заболевания COVID-19 ($r=-0,384$, $p=0,016$). У пациентов, перенесших COVID-19, с F2-4 выявлены изменения в уровнях биохимических показателей, отражающих синдром цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности. Прогрессирование фиброза после перенесенной COVID-19 ассоциировано с частотой потребления алкоголя более 1 раза в неделю ($p=0,003$), наличием ХВГ В и С ($p<0,05$), в том числе в сочетании с ЖБП ($p<0,043-0,05$), СД 2 типа ($p<0,05$), аутоиммунного гепатита ($p=0,021$). Выявленные ассоциации степени фиброза с рядом диффузных заболеваний печени, предшествующих перенесенной коронавирусной инфекции, стилем потребления алкоголя предполагают необходимость длительного наблюдения за этой категорией пациентов для раннего выявления прогрессирования фиброза печени.

Ключевые слова: фиброз печени, факторы, реконвалесценты, COVID-19.

FACTORS ASSOCIATED WITH LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

Kruchinina M.V.^{1,2}, Pershina N.E.¹, Shcherbakova L.V.¹, Logvinenko I.I.^{1,2}, Kruchinina E.V.²

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, e-mail: kruchmargo@yandex.ru;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The aim of the study was to study the factors associated with liver fibrosis, including its progression, in patients who underwent COVID-19. 431 patients with COVID-19 were examined (within 2 to 14 months after the disease). The degree of liver fibrosis was determined in all patients by indirect liver elastometry using the FibroScan® 502 device (Echosens, France). In 59 cases, there was retrospectively information about previously performed indirect elastometry. In COVID-19 convalescents, severe liver fibrosis (F2-4) is associated with age ($r=0.226$, $p=0.018$), male ($r=0.275$, $p=0.004$), presence of chronic viral hepatitis C, combination of HCV (B+C) ($r=0.218$, $p=0.024$), HCV+NAFLD ($r=0.191$, $p=0.049$), manifestations of metabolic syndrome (NAFLD ($r=0.216$, $p=0.025$), type 2 diabetes ($r=0.209$, $p<0.0001$), increased BMI ($r=0.243$, $p<0.0001$)), antiviral therapy of viral hepatitis C ($r=0.194$, $p<0.0001$), autoimmune hepatitis ($r=0.105$, $p=0.029$), primary biliary cholangitis ($r=0.169$, $p<0.0001$), Gilbert's syndrome ($r=-0.129$, $p=0.007$); with the style of alcohol consumption (experience ($r=0.392$, $p=0.018$), frequency of alcohol consumption ($r=0.401$, $p=0.03$), one-time ($r=0.488$, $p=0.002$) and weekly doses of ethanol ($r=0.555$, $p<0.0001$)). In the group with severe fibrosis, hormonal drugs were treated less frequently during coronavirus infection ($r=-0.384$, $p=0.016$). In patients who underwent COVID-19 with severe fibrosis, changes in the levels of biochemical parameters reflecting the syndrome of cytolysis, cholestasis, hepatic cell insufficiency were revealed. The progression of fibrosis after coronavirus infection is associated with a frequency of alcohol consumption more

than 1 time per week ($p=0.003$), presence of HCV B and C in patients ($p<0.05$), including in combination with FLD ($p<0.043-0.05$), DM 2 type ($p<0.05$), autoimmune hepatitis ($p=0.021$). The revealed associations of the degree of fibrosis with a number of diffuse liver diseases preceding the coronavirus infection, the style of alcohol consumption suggest the need for long-term monitoring of this category of patients for early detection of liver fibrosis progression.

Keywords: liver fibrosis, factors, convalescents, COVID-19.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (FWNR-2022-0024).

Исследования нового коронавирусного заболевания (COVID-19) часто показывают нарушение функции печени с повышением уровня трансаминаз. В некоторых случаях повышение уровня печеночных ферментов было более чем в три раза и отражало повреждение печени независимо от ранее существовавших заболеваний печени [1]. Вскрытия умерших пациентов с COVID-19 с биохимическими признаками гепатита в большинстве случаев выявили макровезикулярный стеатоз, дольковое некровоспаление и легкое портальное воспаление [2]. Возможный гепатотропизм вируса SARS-CoV-2, системная воспалительная реакция, гипоксическая ишемия – реперфузионное повреждение и прямое лекарственное воздействие являются основными причинами нарушения функции печени и ее повреждения во время заболевания COVID-19 [3; 4].

С начала пандемии COVID-19 существовали опасения, что ранее существовавшая хроническая диффузная патология печени (ДПП) может предрасполагать к неблагоприятным исходам после заражения SARS-CoV-2, особенно из-за совпадающих факторов риска тяжелой формы COVID-19 и ДПП, например, пожилого возраста, ожирения и сахарного диабета 2 типа. Кроме того, прогрессирующее заболевание печени связано с нарушением иммунной регуляции и коагулопатией, что может способствовать более тяжелому течению COVID-19 [5; 6]. Глобальное бремя ДПП огромно: циррозом печени страдают более 122 миллионов человек во всем мире, из которых 10 миллионов имеют декомпенсированное заболевание [7]. Поэтому первостепенное значение имеет понимание естественной истории COVID-19 у пациентов с ДПП различной этиологии и по всему спектру тяжести заболевания печени.

Влияние повреждения печени и основного заболевания печени на гепатотропизм SARS-CoV-2 остается неясным, и пока ни в одном исследовании специально не изучались гистологические изменения в печени, обнаруженные у пациентов с COVID-19 и ранее существовавшей ДПП. Однако ранние исследования в эпоху, предшествовавшую COVID-19, обнаружили более чем 30-кратное увеличение экспрессии ACE2 в печени пациентов с циррозом, вызванным вирусом гепатита С, по сравнению со здоровыми индивидуумами [8].

Кроме того, экспрессия мРНК ACE2 и TMPRSS2 в печени была повышена у неинфицированных пациентов с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом [9]. Аналогичным образом, модели повреждения печени у грызунов с перевязкой желчных протоков были связаны с повышенной экспрессией и активностью ACE2 в печени параллельно с маркерами гипоксии [8-10]. Повреждение печени и воспаление могут усиливать гепатотропизм SARS-CoV-2 путем модуляции экспрессии вирусных рецепторов, при этом ACE2 идентифицируется как индуцируемый интерфероном ген в респираторном эпителии человека [11; 12]. В то время как тканеспецифические факторы, контролирующие инфекцию SARS-CoV-2, изучены недостаточно, растет признание роли дополнительных вспомогательных рецепторов в проникновении вируса. Было показано, что фагоцитарный рецептор липопротеинов высокой плотности В типа 1 (SR-B1) помогает облегчить ACE2-зависимое присоединение коронавируса *in vitro* [13], что напоминает инфекцию вирусом гепатита С [14]. Кроме того, лечение, нацеленное на SR-B1, уменьшало опосредованную липопротеинами активацию инфекции SARS-CoV-2 [13]. Таким образом, развитие коронавирусной инфекции на фоне диффузной патологии печени различного генеза может привести к ее прогрессированию.

Степень фиброза печени, темпы его прогрессирования следует считать ключевой рубрикой при верификации диагноза диффузной патологии печени, поскольку она определяет прогноз заболевания [15], независимо от этиологии процесса (действие алкоголя, вирусные гепатиты, аутоиммунные, метаболические, холестатические, лекарственные заболевания печени, более редкие наследственные патологии печени) [16]. В эпоху пандемии коронавирусной инфекции триггерами развития и прогрессирования фиброза печени могут быть гипоксия, возникновение цитокинового шторма, воздействие лекарственных препаратов, а также непосредственное влияние SARS-CoV-2 на клетки гепатоцитов [1]. Углубленная протеомная оценка ткани печени пациентов с COVID-19 и сигнатуры печеночных белков указывали на повышенную регуляцию профибротических путей, нарушение регуляции окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования, а также на маркеры иммунной активации, что ассоциировано с фиброгенезом [17]. Оценка стадии фиброза печени принципиально важна для мониторинга прогрессирования хронического заболевания печени, оптимального времени начала лечения и оценки ответа на терапию [15; 16].

Цель исследования – изучить факторы, ассоциированные с фиброзом печени, в том числе с его прогрессированием, у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы исследования

Обследован 431 пациент, перенесший COVID-19 (в сроки от 2 до 14 месяцев после перенесенного заболевания), обратившийся в поликлиническое отделение НИИ ТПМ –

филиала ИЦиГ СО РАН в 2020-2021 гг. в связи с необходимостью проведения непрямо́й эластометрии печени. Диагноз COVID-19 предполагался верифицированным при наличии положительного результата лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 (с применением методов амплификации нуклеиновых кислот) или антигена SARS-CoV-2 (с применением иммунохроматографического анализа) вне зависимости от клинических проявлений [18] и/или антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19 [19]. Средний возраст обследуемых составил $52,38 \pm 13,3$ года, среди них оказалось 212 (49,2%) мужчин и 219 (50,8%) женщин.

При проведении непрямо́й эластометрии печени с помощью аппарата FibroScan® 502 (Echosens, Франция) для установления степени фиброза печени (в кПа) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4 [20] у 242 пациентов (56,1%) установлена нулевая степени фиброза (F0), у 81 больного (18,8%) – F1, в 45 случаях (10,4%) – F2, у 19 пациентов (4,4%) – F3, у 44 (10,2%) – F4. Для проведения анализа были исследованы две группы пациентов: с легким фиброзом (F0-1) – 323 человека (75%) и с выраженным фиброзом (F2-4) – 108 человек (25%). В группе пациентов с легким фиброзом мужчины составили 162 человека (50,2%), женщины 161 (49,8%), а в группе с выраженным фиброзом – 50 (46,3%) и 58 (53,7%) соответственно.

У пациентов проанализированы данные ранее проведенных обследований (в том числе биохимических с акцентом на печеночные пробы, липидный профиль), госпитализаций (в том числе в связи с коронавирусной инфекцией с данными о ее тяжести, проведенной терапии), учитывалась информация в случае верифицированного диагноза диффузной патологии печени. Проведено анкетирование пациентов по стилю потребления алкоголя (стаж, частота потребления, предпочитаемые алкогольные напитки, разовая, недельная доза в пересчете на чистый этанол).

В 59 случаях (средний возраст $55,2 \pm 10,6$ года) у пациентов ретроспективно имелась информация о ранее проведенной непрямо́й эластометрии (за 1-1,5 года до перенесенной коронавирусной инфекции) с данными по степени фиброза. При оценке по изменению степени фиброза печени в динамике эти пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – без отрицательной динамики степени фиброза после перенесенного COVID-19 (24 человека) и вторая – с отрицательной динамикой (35 человек). В данных группах отдельно проанализированы факторы, ассоциированные с прогрессией фиброза печени.

Исследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской

академии наук» (протокол № 23 от 26.05.2020 г.) Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) ($M \pm SD$). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75% процентиля (25%; 75%), достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна - Уитни, Краскела - Уоллиса). Биохимические параметры в группах пациентов с различной степенью фиброза по характеру распределения отличались, поэтому в таблицах для единообразия представления материала показаны и средние величины со стандартным отклонением ($M \pm SD$), и медиана с процентильным распределением Me (25%; 75%). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона, для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью множественного логистического регрессионного анализа, который выполнялся с соблюдением следующих условий: зависимая переменная дихотомическая: наличие/отсутствие выраженного фиброза печени; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (log odds); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал для ОШ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены клинично-инструментальные показатели, анамнестические данные у пациентов, перенесших COVID-19, с различной степенью фиброза печени. Группы пациентов, перенесших COVID-19, с начальным и выраженным фиброзом не различались по полу, в группе с выраженным фиброзом пациенты были старше ($56,31 \pm 12,1$ года против $51,06 \pm 13,4$ года, $p < 0,0001$), имели больший индекс массы тела (ИМТ) ($31,1 \pm 6,81$ кг/м² против $27,9 \pm 5,15$ кг/м² при легком фиброзе, $p < 0,0001$). Эластичность печени в группе продвинутого фиброза составила $17,48 \pm 15,34$ кПа против $4,8 \pm 2,9$ кПа при легком фиброзе ($p < 0,0001$).

Пациенты с различными степенями фиброза различались по стилю потребления алкоголя: в группе с выраженным фиброзом преобладала большая частота потребления алкогольных напитков (в 79,5% случаях от одного до нескольких раз в неделю против 5,8% в группе с легким фиброзом, $p < 0,0001$), установлены более высокие разовые ($p < 0,001$) и недельные дозы ($p < 0,0001$) потребляемого алкоголя. По тяжести перенесенной коронавирусной инфекции, проводимой антибактериальной, противовирусной терапии группы пациентов с разной степенью фиброза статистически значимо не различались между собой. Следует заметить, что в группе с выраженным фиброзом реже проводилось лечение гормональными препаратами во время заболевания COVID-19 ($p = 0,042$).

Таблица 1

Клинико-инструментальные показатели, анамнестические данные у пациентов, перенесших COVID-19, с различной степенью фиброза печени ($M \pm SD$), абсолютное число (%)

Показатели	Группа реконвалесцентов COVID-19, с легким фиброзом (F0-1), n = 323	Группа реконвалесцентов COVID-19, с выраженным фиброзом (F2-4), n = 108	P
Пол (мужчины/женщины) (%)	162 (50,2%)/161 (49,8%)	50 (46,3%)/58 (53,7%)	0,487
Возраст (лет)	51,06 ± 13,4	56,31 ± 12,1	0,0001
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,9 ± 5,15	31,1 ± 6,81	0,0001
Эластичность печени (кПа)	4,8 ± 2,9	17,48 ± 15,34	0,0001
Стаж потребления алкоголя (лет)	11,8 ± 4,7	12,8 ± 3,7	0,273
Разовая доза этанола (г)	87,7 ± 86,9	148,4 ± 101,7	0,001
Недельная доза этанола (г)	175,7 ± 322,3	577,9 ± 758,4	0,0001
Частота потребления алкоголя: - 3-5 раз в год - 1 раз в месяц - 2-3 раза в месяц - 1-2 раза в неделю - каждый день	32 (26,4%) 53 (43,8%) 29 (24,0%) 7 (5,8%) 0	0 3 (7,7%) 5 (12,8%) 26 (66,7%) 5 (12,8%)	0,0001
Тяжесть течения COVID-19: бессимптомно/ ОРВИ / пневмония	8 (2,5%) / 168 (52,2%) / 146 (45,3%)	3 (2,9%) / 53 (50,5%) / 49 (46,7%)	0,943

% поражения легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии	30,48 ± 17,2	34,04 ± 21,48	0,357
ИВЛ во время лечения COVID-19	4 (2,8%)	2 (4,4%)	0,572
Лечение антибиотиками во время течения COVID-19	161 (54%)	54 (58,1%)	0,494
Лечение гормональными препаратами во время течения COVID-19	10 (66,7%)	8 (33,3%)	0,042
Лечение противовирусными препаратами во время течения COVID-19	30 (96,8%)	28 (93,3%)	0,534

В таблице 2 представлена частота верифицированной диффузной патологии печени различного генеза в группах реконвалесцентов COVID-19 с разной степенью фиброза. У пациентов с выраженным фиброзом статистически значимо чаще диагностированы хронический вирусный гепатит С (ХВГС) ($p < 0,0001$), сочетание хронических вирусных гепатитов В и С (ХВГ (В+С)) ($p = 0,018$), сочетание хронического вирусного гепатита С с жировой болезнью печени (ХВГС+ЖБП) ($p < 0,0001$), ВИЧ-инфекция ($p = 0,014$), проявления метаболического синдрома (НАЖБП ($p = 0,011$), СД 2 типа ($p < 0,0001$), повышенный ИМТ ($p < 0,0001$)). В группе с выраженным фиброзом чаще проводилась противовирусная терапия по поводу ВГС в предшествующие годы ($p < 0,0001$). В группе пациентов с фиброзом 2-4 степени оказалось больше больных с аутоиммунным гепатитом (АИГ) ($p = 0,011$), первичным билиарным холангитом ($p < 0,001$), но меньше пациентов с синдромом Жильбера ($p = 0,034$). У 17 пациентов (15,7%) данной группы диагностирован цирроз печени, класс А и В по Чайлд-Пью.

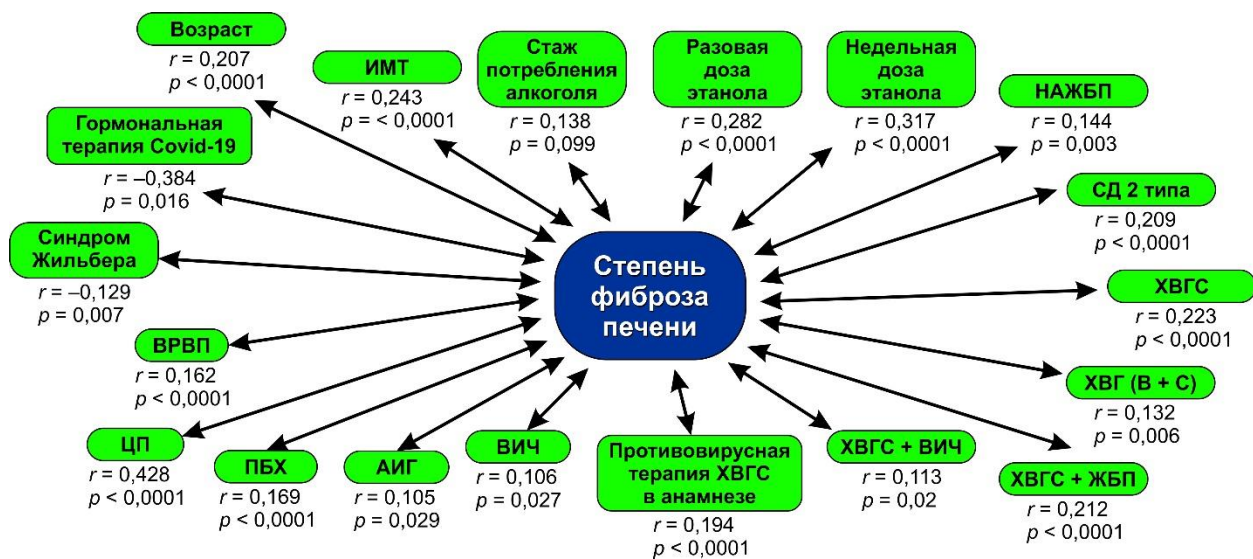
Таблица 2

Частота диффузной патологии печени разного генеза у пациентов, перенесших COVID-19, с различной степенью фиброза печени, абсолютное число (%)

Показатели	Группа реконвалесцентов COVID-19, с легким фиброзом (F0-1), n = 323	Группа реконвалесцентов COVID-19, с выраженным фиброзом (F2-4), n = 108	p
Хронический вирусный гепатит В	18 (5,6%)	8 (7,4%)	0,488
Хронический вирусный гепатит С	43 (13,3%)	32 (29,6%)	0,0001
ХВГ (В + С)	2 (0,6%)	4 (3,7%)	0,018
ХВГС + ЖБП	14 (4,4%)	18 (16,9%)	0,0001

ХВГВ + ЖБП HBV + FLD	8 (2,5%)	4 (3,8%)	0,495
Противовирусная терапия ХВГС в анамнезе	15 (4,6%)	17 (15,7%)	0,0001
НАЖБП	146 (45,2%)	64 (59,3%)	0,011
Сахарный диабет 2 типа	14 (4,3%)	19 (17,6%)	0,0001
Регулярное потребление алкоголя	121 (37,5%)	39 (36,1%)	0,801
ВИЧ	0 (0 %)	2 (1,9%)	0,014
Синдром Жильбера	13 (4%)	0 (0%)	0,034
Гемохроматоз	3 (0,9%)	1 (0,9%)	0,998
Аутоиммунный гепатит	1 (0,3%)	3 (2,8%)	0,021
Лекарственный гепатит	10 (3,1%)	5 (4,6%)	0,452
Первичный билиарный холангит	0 (0 %)	4 (3,7%)	0,001
Цирроз печени	0 (0 %)	17 (15,7%)	0,0001

Анализ корреляций степени фиброза печени с клинико-инструментальными, диагностическими показателями в общей группе реконвалесцентов COVID-19 выявил прямые статистически значимые ассоциации с возрастом пациентов ($r=0,207$, $p<0,0001$), проявлениями метаболического синдрома (повышенным индексом массы тела ($r=0,243$, $p<0,0001$), сахарным диабетом 2 типа ($r=0,209$, $p<0,0001$), неалкогольной жировой болезнью печени ($r=0,144$, $p=0,003$) (рис.). Среди показателей, отражающих стиль потребления алкоголя, установлены связи степени фиброза печени лишь с величиной разовой ($r=0,282$, $p<0,0001$) и недельной дозы потребляемого этанола ($r=0,317$, $p<0,0001$) и в виде тенденции – со стажем потребления алкогольных напитков ($r=0,138$, $p=0,099$). Следует отметить корреляции степени фиброза печени с наличием хронического вирусного гепатита С как отдельной патологии ($r=0,223$, $p<0,0001$), так и в сочетании с другими заболеваниями – ХВГ (В+С) ($r=0,132$, $p=0,006$), ХВГС+ЖБП ($r=0,212$, $p<0,0001$), ХВГС+ВИЧ ($r=0,113$, $p=0,02$), а также проведенной противовирусной терапией в анамнезе ($r=0,194$, $p<0,0001$). Среди других патологий статистически значимыми оказались ассоциации степени фиброза печени с наличием ВИЧ с проводимой противовирусной терапией ($r=0,106$, $p=0,027$), аутоиммунного гепатита ($r=0,105$, $p=0,029$), первичного билиарного холангита ($r=0,169$, $p<0,0001$). Закономерны выявленные корреляции степени фиброза печени с верифицированным циррозом печени ($r=0,428$, $p<0,0001$), варикозным расширением вен пищевода ($r=0,162$, $p<0,001$). Установлены обратные связи степени фиброза с наличием у пациентов синдрома Жильбера ($r=-0,129$, $p=0,007$), терапией гормональными средствами во время лечения COVID-19 ($r=-0,384$, $p=0,016$).



Корреляции степени фиброза печени с клинико-диагностическими показателями у реконвалесцентов COVID-19 (общая группа, n=431)

В группе с выраженным фиброзом (F2-4) выявлены ассоциации степени фиброза с полом - мужской пол прямо коррелировал со степенью фиброза ($r=0,275$, $p=0,004$). Только в группе с продвинутым фиброзом установлены связи степени фиброза со всеми показателями потребления алкоголя: регулярным потреблением алкоголя ($r=0,262$, $p=0,006$), стажем ($r=0,392$, $p=0,018$), частотой потребления ($r=0,401$, $p=0,03$), разовой ($r=0,488$, $p=0,002$), недельной дозой этанола ($r=0,555$, $p<0,0001$). Сила и высокая достоверность вышеописанных корреляций свидетельствует о высокой статистической значимости стиля потребления алкоголя для случаев с выраженным фиброзом реконвалесцентов COVID-19.

Далее мы провели бинарный логистический регрессионный анализ для ассоциации факторов риска с шансом наличия выраженного фиброза печени у реконвалесцентов COVID-19. В модель в качестве зависимой переменной включали наличие/отсутствие выраженного фиброза печени, а в качестве ковариат: возраст, пол, ИМТ, СД 2 типа, ХВГС + ЖБП, недельная доза этанола. Проведенный логистический регрессионный анализ выявил, что шанс наличия выраженного фиброза печени был прямо и независимо от других факторов ассоциирован с ИМТ, СД 2 типа, ХВГС + ЖБП, недельной дозой потребляемого алкоголя (табл. 3).

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа

Показатели	ОШ	95% доверительный интервал (ДИ)		p
		нижняя граница	верхняя граница	

Возраст, год	1,038	0,998	1,080	0,065
ИМТ, кг/м ²	1,108	1,022	1,201	0,013
Пол, жен. vs муж.	1,438	0,505	4,100	0,496
СД 2 типа, наличие vs отсутствие	9,154	1,932	43,368	0,005
ХВГС + ЖБП, наличие vs отсутствие	4,434	1,205	16,318	0,025
Недельная доза этанола, г	1,002	1,001	1,003	0,0001

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, с разными степенями фиброза проанализированы биохимические показатели (табл. 4).

Таблица 4

Биохимические показатели у реконвалесцентов COVID-19 с разной степенью фиброза печени (M ± SD), Me (25%; 75%)

Показатели	Группа реконвалесцентов COVID-19, с легким фиброзом (F0-1), n = 323	Группа реконвалесцентов COVID-19, с выраженным фиброзом (F2-4), n = 108	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,28 ± 1,4 6 [5,6; 6,65]	7,75 ± 2,7 6,7 [5,7; 9]	0,002
АЛТ, Ед/л	24,7 ± 17,7 20 [14; 29,5]	35,4 ± 14,5 30 [26; 44]	0,0009
АСТ, Ед/л	23,35 ± 13,7 20 [17; 26]	32,5 ± 7,8 28 [24; 41]	0,0001
ГГТП, Ед/л	36,11 ± 28,5 26 [20; 42]	48,1 ± 25,4 46 [39; 53]	0,01
ЩФ, Ед/л	177,2 ± 51,6 167 [143; 199,5]	204,1 ± 43,9 191 [176; 223]	0,004
Общий билирубин, мкмоль/л	12,71 ± 7,55 11,2 [8,45; 14,9]	28,7 ± 11,4 24 [21; 32]	0,00001
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,5 ± 1,3 4,1 [3,5; 4,9]	8,1 ± 1,9 7,3 [6,5; 9,1]	0,002
Общий белок, г/л	74,7 ± 8,66 74 [70; 78]	65,1 ± 4,42 64 [60; 69]	0,0005
Альбумин, г/л	43,4 ± 11,6 40,2 [39,5; 45,8]	39,2 ± 10,4 37,7 [36,1; 40,7]	0,048
Общий холестерин, мг/дл	218,0 ± 99,3 206 [178,2; 240,2]	208,6 ± 64,2 203 [164,5; 240,7]	0,560
Холестерин ЛПВП, мг/дл	53,1 ± 17 51,5 [41,1; 63,5]	41,8 ± 13,7 36,5 [32,1; 46,9]	0,0001
Триглицериды, мг/дл	140,4 ± 89,6 119,4 [82,8; 172,7]	205,3 ± 153,8 157,6 [101,7; 264,2]	0,007
Мочевая кислота, мг/дл	351,5 ± 90,4 348 [285,5; 412]	389,8 ± 94,4 374 [325; 458]	0,038

Креатинин, мкмоль/л	84,7 ± 15,9 83 [73; 94,5]	83,3 ± 14,3 81 [75; 89]	0,523
Мочевина, ммоль/л	5,54 ± 1,78 5,4 [4,35; 6,45]	5,88 ± 1,52 5,9 [4,7; 6,9]	0,199
Железо сыворотки, мкмоль/л	16,7 ± 14,9	27,5 ± 11,2	0,003

В группе с выраженным фиброзом оказались статистически значимо выше, чем у пациентов с легким фиброзом, показатели, отражающие синдром цитолиза [21]: повышение активности трансаминаз (для АЛТ $p=0,0009$; для АСТ $p<0,0001$), гипербилирубинемия с повышением преимущественно прямой фракции (для общего билирубина $p<0,00001$; для прямого билирубина $p=0,002$), повышение в сыворотке концентрации железа ($p=0,003$). У пациентов с продвинутым фиброзом печени были повышены активности ферментов, отражающих синдром холестаза [21]: щелочной фосфатазы ($p=0,004$), гамма-глутамилтранспептидазы ($p<0,01$). Синдром печеночно-клеточной недостаточности со снижением синтетической, метаболизирующей функций печени [21] (уменьшение содержания в сыворотке крови общего белка ($p=0,0005$), альбуминов ($p=0,048$), холестерина ЛПВП ($p<0,0001$)) также выявлен в группе со степенью фиброза F2-4. Проявления метаболического синдрома среди пациентов с выраженным фиброзом ассоциированы с более высокими уровнями глюкозы натощак ($p=0,002$), триглицеридов ($p=0,007$), мочевой кислоты ($p=0,038$), чем у пациентов с легким фиброзом.

Известно, что на величину эластичности печени при исследовании методом непрямой эластометрии могут повлиять повышенные активности трансаминаз, ферментов, отражающих синдром холестаза, уровня билирубина, а также повышенные уровни тяжелых металлов (железо, медь) [15]. Установлены ассоциации между значениями эластичности печени (в кПа) и активностью АЛТ ($r=0,161$, $p=0,009$), АСТ ($r=0,171$, $p=0,005$), ГГТП ($r=0,208$, $p<0,001$), ЩФ ($r=0,197$, $p<0,001$), общего билирубина ($r=0,242$, $p=0,0002$), сывороточного железа ($r=0,252$, $p<0,0001$). Таким образом, измененные печеночные пробы могли повлиять на значения эластичности печени у реконвалесцентов COVID-19.

Отдельно были проанализированы пациенты, перенесшие COVID-19, у которых ретроспективно оказались доступны данные по степени фиброза печени до заболевания коронавирусной инфекцией в течение 1-1,5 лет. У этих пациентов удалось оценить динамику развития фиброза печени на фоне COVID-19. Из 59 человек у 24 пациентов не отмечено развития отрицательной динамики по степени фиброза печени (1 группа), в 35 случаях отмечено прогрессирование фиброза (2 группа). Клинико-инструментальные показатели, анамнестические данные по реконвалесцентам COVID-19, обследованным в динамике, представлены в таблице 5. Значения эластичности печени (в кПа) были достоверно выше во

второй группе по сравнению с первой ($p=0,009$). Пациенты статистически значимо не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, тяжести перенесенной коронавирусной инфекции, проведенной антибактериальной, противовирусной, гормональной терапии, большей части показателей, отражающих стиль потребления алкоголя. Вместе с тем в группе с отрицательной динамикой по степени фиброза преобладали лица с высокой частотой потребления алкоголя (более 1 раза в неделю), составившие 62,8% против 4,1% в группе без отрицательной динамики по фиброзу печени ($p=0,003$).

Таблица 5

Клинико-инструментальные показатели у пациентов, перенесших COVID-19, обследованных в динамике ($M \pm SD$), абсолютное число (%)

Показатели	Группа реконвалесцентов COVID-19, без отрицательной динамики по степени фиброза печени, $n = 24$	Группа реконвалесцентов COVID-19, с отрицательной динамикой по степени фиброза печени, $n = 35$	p
Пол (мужчины/женщины) (%)	14 (58,3%)/10 (41,7%)	17 (48,6%)/18 (51,4%)	0,461
Возраст (лет)	$53,63 \pm 10,8$	$56,26 \pm 10,4$	0,351
Индекс массы тела ($кг/м^2$)	$27,9 \pm 4,8$	$29,6 \pm 6,4$	0,311
Эластичность печени (кПа)	$6,62 \pm 4,2$	$11,98 \pm 9,0$	0,009
Стаж потребления алкоголя (лет)	$12,9 \pm 3,6$	$12,3 \pm 5,6$	0,742
Разовая доза этанола (г)	$116,1 \pm 136,2$	$130,9 \pm 112$	0,740
Недельная доза этанола (г)	$321,5 \pm 754,3$	$494,5 \pm 776$	0,540
Частота потребления алкоголя: - 3-5 раз в год - 1 раз в месяц - 2-3 раза в месяц - 1-2 раза в неделю - каждый день	4 (16,7%) 7 (29,2%) 12 (50,0%) 1 (4,1%) 0	0 1 (2,9%) 12 (34,3%) 18 (51,4%) 4 (11,4%)	0,003
Тяжесть течения COVID-19: бессимптомно/ ОРВИ / пневмония	2 (8,3%) / 16 (66,7%) / 6 (25,0%)	2 (5,9%) / 19 (55,9%) / 13 (38,2%)	0,564
% поражения легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии	$28,0 \pm 7,5$	$32,78 \pm 21,8$	0,618
Лечение антибиотиками во время течения COVID-19	10 (45,5%)	16 (48,5%)	0,825

Лечение гормональными препаратами во время течения COVID-19	3 (25%)	6 (37,5%)	0,483
Лечение противовирусными препаратами во время течения COVID-19	7 (77,8%)	10 (90,9%)	0,413

В группе с отрицательной динамикой по степени фиброза коронавирусная инфекция статистически значимо чаще протекала на фоне хронических вирусных гепатитов – ХВГВ ($p < 0,05$), ХВГС ($p < 0,05$), их сочетания с жировой болезнью печени – ХВГВ + ЖБП ($p < 0,05$), ХВГС + ЖБП ($p = 0,043$), сахарного диабета 2 типа ($p < 0,05$), аутоиммунного гепатита ($p = 0,021$) (табл. 6).

Таблица 6

Частота диффузной патологии печени разного генеза у пациентов, перенесших COVID-19, обследованных в динамике, абсолютное число (%)

Показатели	Группа реконвалесцентов COVID-19, без отрицательной динамики по степени фиброза печени, n = 24	Группа реконвалесцентов COVID-19, с отрицательной динамикой по степени фиброза печени, n = 35	p
Хронический вирусный гепатит В	0 (0%)	5 (14,3%)	0,05
Хронический вирусный гепатит С	9 (37,5%)	16 (45,7%)	0,05
ХВГ (В + С)	0 (0%)	1 (2,9%)	0,404
ХВГС + ЖБП	2 (8,3%)	13 (37,2%)	0,043
ХВГВ + ЖБП	0 (0%)	5 (14,3%)	0,05
Противовирусная терапия ХВГС в анамнезе	7 (29,2%)	7 (20%)	0,416
НАЖБП	13 (54,2%)	18 (51,4%)	0,836
Сахарный диабет 2 типа	2 (8,3%)	7 (20,0%)	0,05
Регулярное потребление алкоголя	12 (50%)	17 (48,6%)	0,914
Синдром Жильбера	1 (4,2%)	0 (0%)	0,223
Гемохроматоз	0 (0%)	1 (2,9%)	0,404
Аутоиммунный гепатит	1 (0,3%)	3 (2,8%)	0,021
Лекарственный гепатит	0 (0%)	1 (2,9%)	0,404

Первичный билиарный холангит	0 (0%)	1 (2,9%)	0,404
Цирроз печени	2 (8,3%)	3 (8,6%)	0,974

Данные проведенных исследований доказывают, что этиология заболевания печени, предшествующего коронавирусной инфекции, может повлиять на клинический исход при COVID-19 и прогрессирование фиброза печени. По данным Williamson E.J. et al., в общей популяции пожилой возраст, ожирение и сахарный диабет 2 типа являются факторами риска заболеваемости и смертности от COVID-19 [22]; однако в этом исследовании не была верифицирована НАЖБП и не оценивалось потребление алкоголя. Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа рассматривается как независимый фактор риска развития фиброза печени [23]. В литературе существует множество несоответствий относительно влияния НАЖБП на течение COVID-19. Это может быть связано с трудностями в отделении эффекта НАЖБП от других метаболических сопутствующих заболеваний (в том числе от стеатоза, вызванного вирусом) или из-за различий в диагностических критериях. Последнее имеет особое значение в настоящее время, поскольку мировое сообщество гепатологов дискутирует о предлагаемых изменениях определения с «НАЖБП» на «жировую болезнь печени, связанную с метаболической дисфункцией (МАЖБП)» [24]. Ретроспективное исследование, включавшее 202 пациента с инфекцией SARS-CoV-2, выявило НАЖБП как фактор риска прогрессирования COVID-19, аномальных уровней печеночных ферментов, повышенной эластичности печени и более длительного времени выделения вируса [25]. Другое исследование с участием 327 пациентов показало взаимосвязь между НАЖБП и риском тяжелого течения COVID-19 у пациентов в возрасте до 60 лет [26]. Данные МРТ 287 пациентов, протестированных на SARS-CoV-2 (79 положительных, 208 отрицательных), показали, что у лиц с ожирением и сопутствующей жировой фракцией печени $\geq 10\%$ в три раза повышен риск развития симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 [27]. Однако в исследовании с включением 155 стационарных пациентов с COVID-19 наличие стеатоза (у 43%) не было независимо связано со смертностью [28]. Эти результаты были подтверждены на более крупной международной когорте из 745 пациентов с ДПП и циррозом печени из 29 стран, собранных с использованием реестров SECURE-Cirrhosis и COVID-Hep, в которых отношение шансов смерти для пациентов с НАЖБП составило 1,01 (95% ДИ 0,57–1,79) [29]. В этом же исследовании заболевание печени, связанное с алкоголем, оказалось единственной этиологией ДПП со значительным коэффициентом вероятности смерти и прогрессированием фиброза печени (1,79, 95% ДИ 1,03–3,13) [29]. Регистрационные данные для 70 пациентов с аутоиммунным гепатитом и инфекцией SARS-CoV-2 также показали

эквивалентные результаты по исходам для пациентов с ДПП другой этиологии и с контрольной группой, несмотря на использование базовой иммуносупрессии в 86% случаев [30].

Выявленные ассоциации отрицательной динамики фиброза печени и наличия хронического вирусного гепатита В, возможно, обусловлены реактивацией вируса на фоне перенесенной инфекция SARS-CoV-2, что показано в ретроспективном исследовании Liu J. et al. [31]. Хотя, по данным Chen L. et al., Rentao Yu et al., коинфекция ВГВ не повлияла на течение и прогноз COVID-19 [32; 33]. ВГВ может вызывать «иммунное истощение», при котором стимулированные Т-клетки не дают такого сильного цитокинового ответа на инфекцию SARS-COV-2, что приводит к менее тяжелому течению заболевания [34]. Следует отметить, что в большей части исследований проводился анализ состояния пациентов в период пребывания в стационаре без последующего наблюдения в постковидный период, что значимо для выявления динамики по степени фиброза печени.

В настоящем исследовании установлены статистически значимые корреляции степени фиброза печени, его отрицательной динамики с хроническим вирусным гепатитом С, а также его сочетанием с ХВГВ, НАЖБП, ВИЧ. Рядом авторов показано влияние ХВГС на течение коронавирусной инфекции. По данным Cerbu B. et al., доля тяжелых случаев COVID-19 в группе пациентов с активным ХВГС была значительно выше по сравнению с неактивным (32,2 против 7,3%, $p < 0.001$). Также было показано, что продолжительность пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии по поводу COVID-19 была статистически значимо выше у пациентов с активной инфекцией HCV [35]. Можно предположить, что вирус SARS-CoV-2 является триггером фиброгенеза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, поскольку оба вируса имеют сходные патогенетические механизмы - нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными вирусами гепатоцитами: повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия вируса [36]. Среди факторов хозяина, влияющих на исход, прогрессирование фиброза, течение ХВГС, как и при COVID-19, имеют значение возраст на момент инфицирования, злоупотребление алкоголем, коинфицирование гепатотропными вирусами, нарушения липидного обмена и др. [37; 38].

В нашей работе не отмечено различий по величине эластичности печени у пациентов с циррозом при сравнении в динамике. Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов и недостаточными сроками наблюдения. Влияние цирроза на течение COVID-19 еще до конца не известно. Выявлено, что цирроз печени связан с повышенной смертностью у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [39]. Известно, что уровень ACE2

повышается (97-кратное увеличение в паренхиме) при циррозе печени [40]. Поэтому пациенты с циррозом могут быть более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2.

Marjot T. et al. отметили утяжеление цирроза печени с нарастанием степени фиброза, класса декомпенсации по Чайлд-Пью, повышение риска смертности у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [29]. Однако, по мнению Bajaj J.S. et al., после острого инфекционного периода инфекция SARS-CoV-2 не ускоряет прогрессирование цирроза печени при наблюдении за пациентами в течение 90 дней [41]. Вместе с тем авторы не исключают, что сроки постковидного периода недостаточны для окончательных выводов. Известно, что цирроз печени связан с увеличением исходной эндотоксемии и продукции цитокинов, что может привести к усиленной воспалительной реакции, фиброгенезу в условиях инфекции SARS-CoV-2. Этот аспект может быть особенно серьезным у пациентов с заболеванием печени, вызванным алкоголем [42], что потенциально объясняет повышенную смертность в этой группе [29]. Также было показано, что состав кишечной микробиоты играет роль в регулировании степени тяжести COVID-19, возможно, посредством модуляции иммунных реакций хозяина [43]. Учитывая, что цирроз характеризуется изменениями состава и функции кишечной микробиоты наряду с повышенной проницаемостью кишечника [44], возможно, что изменения в оси «кишечник – печень» могут способствовать тяжелому течению COVID-19, наблюдаемому в этой группе пациентов. Учитывая коагулопатию, связанную как с циррозом, так и с COVID-19, сосуществование этих состояний может привести к кумулятивному риску тромботических осложнений, тканевой гипоксии, являющейся фактором прогрессирования фиброза [45].

Хотя точное влияние COVID-19 на печень остается неясным, изменения печеночных проб часто отмечаются у пациентов, перенесших COVID-19, встречаясь примерно у 15-65% лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [46-50]. Широкий диапазон этих зарегистрированных частот может быть объяснен различными определениями верхней границы нормы, разным перечнем анализируемых лабораторных показателей, географическими различиями в распространенности и нозологической форме основного диффузного заболевания печени [46]. Биохимические нарушения при COVID-19 обычно характеризуются умеренным (в 1-2 раза превышающим верхнюю границу нормы) повышением активностей сывороточных аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), о которых сообщается у 29-39% и 38-63% пациентов соответственно [46-50]. Отмечено, что гипоальбуминемия, неспецифический маркер тяжести заболевания, ассоциируется с худшими исходами COVID-19 [47], но тяжелое повреждение печени, повышение уровня билирубина в сыворотке крови и синтетическая дисфункция печени нечасты у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [48-50]. По данным Singh S. et al., изменения печеночных проб регистрируются с одинаковой

частотой, независимо от наличия ранее существовавшего заболевания печени [48]. Однако, по мнению Youssef M., Hundt M.A. et al., отклонения биохимических показателей отмечены чаще у реконвалесцентов COVID-19 с диффузной патологией печени различного генеза [49]. Многие исследователи считают, что в большинстве случаев воздействие на биохимические показатели, вероятно, является многофакторным с потенциальным вкладом иммуноопосредованной воспалительной реакции, вследствие лекарственных препаратов, повреждения печени, застойных явлений в печени и внепеченочного высвобождения трансаминаз, а также возможного прямого инфицирования гепатоцитов [49; 50]. Было высказано предположение, что прогностическая значимость повышенных уровней печеночных ферментов у реконвалесцентов COVID-19 может быть обусловлена более сильным ответом хозяина на SARS-CoV-2 и более агрессивной терапией у лиц с тяжелым диффузным заболеванием печени [47]. По данным Xiang F. et al., раннее повышение сывороточного индекса, отражающего степень фиброза – FIB-4, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, ассоциировано с неблагоприятными исходами [50].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: небольшое число пациентов, перенесших COVID-19, особенно с ретроспективными данными по степени фиброза; недостаточные сроки наблюдения в постковидном периоде для выводов по степени фиброза; необходимость подтверждения степени фиброза другими методами, в том числе сывороточными тестами. Тем не менее полученные результаты следует считать перспективными с точки зрения длительного проспективного наблюдения за этими пациентами и получения информации о динамике степени фиброза в отдаленном постковидном периоде.

Заключение

Таким образом, у реконвалесцентов COVID-19 наличие выраженного фиброза печени (F2-4) и его прогрессирование ассоциировано с высокой частотой потребления алкоголя – более 1 раза в неделю ($p=0,003$), наличием у пациентов хронических вирусных гепатитов В и С ($p<0,05$), в том числе в сочетании с жировой болезнью печени ($p<0,043-0,05$), сахарного диабета 2 типа ($p<0,05$), аутоиммунного гепатита ($p=0,021$).

Установлены корреляции выраженного фиброза у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, со стилем потребления алкоголя: стажем ($r=0,392$, $p=0,018$), частотой потребления алкоголя ($r=0,401$, $p=0,03$), разовой ($r=0,488$, $p=0,002$) и недельной дозами этанола ($r=0,555$, $p<0,0001$). В группе с F2-4 реже проводилось лечение гормональными препаратами во время заболевания коронавирусной инфекцией ($r=-0,384$, $p=0,016$).

У пациентов, перенесших COVID-19, с выраженным фиброзом выявлены изменения в уровнях биохимических показателей, отражающих синдром цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности. Выявленные ассоциации значений эластичности печени с активностью АЛТ ($r=0,161$, $p=0,009$), АСТ ($r=0,171$, $p=0,005$), ГГТП ($r=0,208$, $p<0,001$), ЩФ ($r=0,197$, $p<0,001$), общего билирубина ($r=0,242$, $p=0,0002$), железа сыворотки крови ($r=0,252$, $p<0,0001$) косвенно свидетельствуют о возможном влиянии этих факторов на степень фиброза у пациентов, перенесших COVID-19.

Список литературы

1. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 // *Liver International*. 2021. Vol. 41, Is. 1. P. 20-32. DOI: 10.1111/liv.14730.
2. Lagana S.M., Kudose S., Iuga A.C., Lee M. J., Fazlollahi L., Remotti H.E., Portillo A.D., Michele S.D., Gonzalez A. K., Saqi A., Khairallah P., Chong A. M., Park H., Uhlemann A.-C., Lefkowitz J. H., Verna E.C. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data // *Modern Pathology*. 2020. Vol. 33, Is. 11. P. 2147-2155. DOI: 10.1038/s41379-020-00649-x.
3. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y., Du C., Song Y., Wu C., Hu X., Sun Y. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020. Vol. 5, Is. 1. P. 256. DOI: 10.1038/s41392-020-00373-7.
4. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. 4th, Moon A.M., Stamataki Z., Wong V.W., Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 18, Is. 5. P. 348-364. DOI: 10.1038/s41575-021-00426-4.
5. Albillos A., Martin-Mateos R., Van der Merwe S., Wiest R., Jalan R., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2022. Vol. 19, Is. 2. P. 112-134. DOI: 10.1038/s41575-021-00520-7.
6. Tapper E.B., Robson S.C., Malik R. Coagulopathy in cirrhosis - the role of the platelet in hemostasis // *Journal of Hepatology*. 2013. Vol. 59. P. 889-890. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.040.
7. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2017 // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020. Vol. 5, Is. 3. P. 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
8. Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E., Schembri J.M., Lew R.A., Smith A.I., Shaw T., Warner F.J., Zuilli A., Burrell L.M., Angus P.W. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2 // *Gut*. 2005. Vol. 54, Is. 12. P. 1790-1796. DOI: 10.1136/gut.2004.062398.
 9. Fondevila M.F., Mercado-Gómez M., Rodríguez A., Gonzalez-Rellan M.J., Iruzubieta P., Valentí V., Escalada J., Schwaninger M., Prevot V., Dieguez C., Crespo J., Frühbeck G., Martinez-Chantar M.L., Nogueiras R. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points // *Journal of Hepatology*. 2021. Vol. 74, Is. 2. P. 469-471. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.027.
 10. Herath C.B., Warner F.J., Lubel J.S., Dean R.G., Jia Z., Lew R.A., Smith A.I., Burrell L.M., Angus P.W. Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis // *Journal of Hepatology*. 2007. Vol. 47, Is. 3. P. 387-395. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.008.
 11. Chua R.L., Lukassen S., Trump S., Hennig B.P., Wendisch D., Pott F., Debnath O., Thürmann L., Kurth F., Völker M.T., Kazmierski J., Timmermann B., Twardziok S., Schneider S., Machleidt F., Müller-Redetzky H., Maier M., Krannich A., Schmidt S., Balzer F., Liebig J., Loske J., Suttorp N., Eils J., Ishaque N., Liebert U.G., von Kalle C., Hocke A., Witzenrath M., Goffinet C., Drost C., Laudi S., Lehmann I., Conrad C., Sander L.E., Eils R. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis // *Nature Biotechnology*. 2020. Vol. 38, Is. 8. P. 970-979. DOI: 10.1038/s41587-020-0602-4.
 12. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., Cao Y., Yousif A.S., Bals J., Hauser B.M., Feldman J., Muus C., Wadsworth M.H. 2nd, Kazer S.W., Hughes T.K., Doran B., Gatter G.J., Vukovic M., Taliaferro F., Mead B.E., Guo Z., Wang J.P., Gras D., Plaisant M., Ansari M., Angelidis I., Adler H., Sucre J.M.S., Taylor C.J., Lin B., Waghray A., Mitsialis V., Dwyer D.F., Buchheit K.M., Boyce J.A., Barrett N.A., Laidlaw T.M., Carroll S.L., Colonna L., Tkachev V., Peterson C.W., Yu A., Zheng H.B., Gideon H.P., Winchell C.G., Lin P.L., Bingle C.D., Snapper S.B., Kropski J.A., Theis F.J., Schiller H.B., Zaragosi L.E., Barbry P., Leslie A., Kiem H.P., Flynn J.L., Fortune S.M., Berger B., Finberg R.W., Kean L.S., Garber M., Schmidt A.G., Lingwood D., Shalek A.K., Ordovas-Montanes J.; HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues // *Cell*. 2020. Vol. 181, Is. 5. P. 1016-1035. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.

13. Wei C., Wan L., Yan Q., Wang X., Zhang J., Yang X., Zhang Y., Fan C., Li D., Deng Y., Sun J., Gong J., Yang X., Wang Y., Wang X., Li J., Yang H., Li H., Zhang Z., Wang R., Du P., Zong Y., Yin F., Zhang W., Wang N., Peng Y., Lin H., Feng J., Qin C., Chen W., Gao Q., Zhang R., Cao Y., Zhong H. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry // *Nature Metabolism*. 2020. Vol. 2, Is. 12. P. 1391-1400. DOI: 10.1038/s42255-020-00324-0.
14. Grove J., Huby T., Stamatakis Z., Vanwolleghem T., Meuleman P., Farquhar M., Schwarz A., Moreau M., Owen J.S., Leroux-Roels G., Balfe P., McKeating J.A. Scavenger receptor BI and BII expression levels modulate hepatitis C virus infectivity // *Journal of Virology*. 2007. Vol. 81, Is. 7. P. 3162-9. DOI: 10.1128/JVI.02356-06.
15. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 168 с.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021. Т. 31, № 6. С. 56-102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
17. Nie X., Qian L., Sun R., Huang B., Dong X., Xiao Q., Zhang Q., Lu T., Yue L., Chen S., Li X., Sun Y., Li L., Xu L., Li Y., Yang M., Xue Z., Liang S., Ding X., Yuan C., Peng L., Liu W., Yi X., Lyu M., Xiao G., Xu X., Ge W., He J., Fan J., Wu J., Luo M., Chang X., Pan H., Cai X., Zhou J., Yu J., Gao H., Xie M., Wang S., Ruan G., Chen H., Su H., Mei H., Luo D., Zhao D., Xu F., Li Y., Zhu Y., Xia J., Hu Y., Guo T. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies // *Cell*. 2021. Vol. 184, Is. 3. P. 775-791. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.004.
18. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4» (утв. Министерством здравоохранения РФ 27 марта 2020 г). М., 2020. 68 с. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf (дата обращения: 10.02.2023).
19. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7» (утв. Министерством здравоохранения РФ 23 июня 2020 г). М., 2020. 166 с.
20. Sande J.A., Verjee S., Vinayak S., Amersi F., Ghesani M. Ultrasound shear wave elastography and liver fibrosis: A Prospective Multicenter Study // *World Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 9, Is. 1. P. 38-47. DOI: 10.4254/wjh.v9.i1.38.
21. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. изд. 5-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с.

22. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. 2020. Vol. 584, Is. 7821. P. 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
23. Tada T., Toyoda H., Sone Y., Yasuda S., Miyake N., Kumada T., Tanaka J. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 34, Is. 11. P. 2011-2018. DOI: 10.1111/jgh.14734.
24. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J.F., Schattenberg J.M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J.G., Grønbaek H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C.P., Bedossa P., Adams L.A., Zheng M.H., Fouad Y., Chan W.K., Mendez-Sanchez N., Ahn S.H., Castera L., Bugianesi E., Ratziu V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement // *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73, Is. 1. P. 202-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
25. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study // *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73, Is. 2. P. 451-453. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
26. Zhou Y.J., Zheng K.I., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Ma H.L., Chen Y.P., George J., Zheng M.H. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis // *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73, Is. 3. P. 719-721. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.027.
27. Roca-Fernández A., Dennis A., Nicolls R., McGonigle J., Kelly M., Banerjee R. High liver fat associates with higher risk of developing symptomatic covid-19 infection - initial UK biobank observations // *The preprint server for Health Sciences*. 2020. DOI: 10.1101/2020.06.04.20122457.
28. Lopez-Mendez I., Aquino-Matus J., Gall S.M., Prieto-Nava J.D., Juarez-Hernandez E., Uribe M., Castro-Narro G. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19) // *Annals of Hepatology*. 2021, Is. 20. P. 100271. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.09.015.
29. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A., Abd-Elsalam S., Aloman C., Armstrong M.J., Pose E., Brenner E.J., Cargill T., Catana M.A., Dhanasekaran R., Eshraghian A., García-Juárez I., Gill U.S., Jones P.D., Kennedy J., Marshall A., Matthews C., Mells G., Mercer C., Perumalswami P.V., Avitabile E., Qi X., Su F., Ufere N.N., Wong Y.J., Zheng M.H., Barnes E., Barritt A.S. 4th, Webb

- G.J. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study // *Journal of Hepatology*. 2021. Vol. 74, Is. 3. P. 567-577. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
30. Marjot T., Buescher G., Sebode M., Barnes E., Barritt A.S. 4th, Armstrong M.J., Baldelli L., Kennedy J., Mercer C., Ozga A.K., Casar C., Schramm C.; contributing Members and Collaborators of ERN RARE-LIVER/COVID-Hep/SECURE-Cirrhosis; Moon A.M., Webb G.J., Lohse A.W. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis // *Journal of Hepatology*. 2021. Vol. 74, Is. 6. P. 1335-1343. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.021.
31. Liu J., Wang T., Cai Q., Sun L., Huang D., Zhou G., He Q., Wang F.S., Liu L., Chen J. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection // *Hepatology Research*. 2020. Vol. 50, Is. 11. P. 1211-1221. DOI: 10.1111/hepr.13553.
32. Chen L., Huang S., Yang J., Cheng X., Shang Z., Lu H., Cheng J. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection // *The Journal of Viral Hepatitis*. 2020. Vol. 27, Is. 12. P. 1504-1507. DOI: 10.1111/jvh.13362.
33. Yu R., Tan S., Dan Y., Lu Y., Zhang J., Tan Z., He X., Xiang X., Zhou Y., Guo Y., Deng G., Chen Y., Tan W. Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection // *Virology Journal*. 2021. Vol. 553. P. 131-134. DOI: 10.1016/j.virol.2020.11.012.
34. Driggers K.E., Sadowski B.W., Shagla E., Kwok R.M. Care of the Hepatology Patient in the COVID-19 Era // *Current Hepatology Reports*. 2022. Vol. 21. P. 9-20. DOI: 10.1007/s11901-021-00581-x.
35. Cerbu B., Pantea S., Bratosin F. Vidican, I.; Turaiche, M., Frent S., Borsi E., Marincu I. Liver Impairment and Hematological Changes in Patients with Chronic Hepatitis C and COVID-19: A Retrospective Study after One Year of Pandemic // *Medicina*. 2021. Vol. 57, Is. 6. P. 597. DOI: 10.3390/medicina57060597.
36. Yamane D., McGivern D.R., Masaki T., Lemon S.M. Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2013. Vol. 369. P. 263-88. DOI: 10.1007/978-3-642-27340-7_11.
37. Дудина К. Р., Царук К. А., Шутько С. А., Бокова Н. О., Ющук Н. Д. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С // *Лечащий врач*. 2013. № 10. С. 50-55.
38. Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С // *Журнал инфектологии*. 2014. Т. 6, № 1. С. 67-71. DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-67-71.
39. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы поражения печени при COVID-19 // *Медицинский алфавит*. 2020. № 19. С. 39-46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.

40. Lizardo-Thiebaud M., Cervantes-Alvarez E., Limon-de la Rosa N., Tejeda-Dominguez F., Palacios-Jimenez M., Méndez-Guerrero O., Delaye-Martinez M., Rodriguez-Alvarez F., Romero-Morales B., Liu W.H., Huang C.A., Kershenovich D., Navarro-Alvarez N. Direct or collateral liver damage in SARS-CoV-2–Infected patients // *Seminars in Liver Disease*. 2020. Vol. 40, Is. 3. P. 321–330. DOI: 10.1055/s-0040-1715108.
41. Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Wong F., Biggins S.W., Kamath P.S., McGeorge S., Chew M., Pearson M., Shaw J., Kalluri A., Fagan A., Olofson A., Moini M., de la Rosa Rodriguez R., Reddy K.R. Cirrhosis Is Associated With High Mortality and Readmissions Over 90 Days Regardless of COVID-19: A Multicenter Cohort // *Liver Transplantation*. 2021. Vol. 27, Is. 9. P. 1343-1347. DOI: 10.1002/lt.25981.
42. Duddempudi A.T. Immunology in alcoholic liver disease // *Clinical Liver Disease*. 2012. Vol. 16, Is. 4. P. 687-98. DOI: 10.1016/j.cld.2012.08.003.
43. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S.S, Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // *Gut*. 2021. Vol. 70, Is. 4. P. 698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
44. Bajaj J.S. Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection // *Clinical Liver Disease (Hoboken)*. 2019. Vol. 14, Is. 3. P. 107-111. DOI: 10.1002/cld.827.
45. Boettler T., Marjot T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Jalan R., Moreau R., Cornberg M., Berg T. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic // *JHEP Reports*. 2020. Vol. 2, Is. 5. P. 100169. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100169.
46. Guan W.J., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D. S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. P. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
47. Fu Y., Zhu R., Bai T., Han P., He Q., Jing M., Xiong X., Zhao X., Quan R., Chen C., Zhang Y., Tao M., Yi J., Tian D., Yan W. Clinical Features of Patients Infected With Coronavirus Disease 2019 With Elevated Liver Biochemistries: A Multicenter, Retrospective Study // *Hepatology*. 2021. Vol. 73, Is. 4. P. 1509-1520. DOI: 10.1002/hep.31446.
48. Singh S., Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research

Network Study // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, Is. 2. P. 768-771. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.

49. Youssef M., H Hussein M., Attia A.S., M Elshazli R., Omar M., Zora G., S Farhoud A, Elnahla A., Shihabi A., Toraih E.A., S Fawzy M., Kandil E. COVID-19 and liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies // *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, Is. 10. P. 1825-1833. DOI: 10.1002/jmv.26055.

50. Xiang F., Sun J., Chen P.H., Han P., Zheng H., Cai S., Kirk G.D. Early Elevation of Fibrosis-4 Liver Fibrosis Score Is Associated With Adverse Outcomes Among Patients With Coronavirus Disease 2019 // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 73, Is. 3. P. e594-e601. DOI: 10.1093/cid/ciaa1710.