

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Туранкова Таисия Алексеевна

**Влияние метаболически ассоциированной жировой болезни печени на
течение и исходы COVID 19-ассоциированной пневмонии**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Павлов Чавдар Савов

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.....	15
1.2 Патогенетические механизмы острого воспаления у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и COVID-19.....	19
1.3 Особенности течения COVID-19 у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.....	25
1.4 Постковидный синдром и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	30
1.5 Резюме	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Пациенты.....	34
2.2 Методы исследования.....	36
2.3 Статистический анализ.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1 Результаты первого этапа: когортное проспективное исследование	44
3.1.1 Характеристика когорты исследования и клинические параметры пациентов с COVID 19-ассоциированной пневмонией.....	44
3.1.2 Рентгенологическая оценка плотности печени и селезёнки у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и контрольной группы: количественный анализ стеатоза и его корреляция с индексом стеатоза печени	47
3.1.3 Рентгенологическая оценка объема поражения легочной ткани	50
3.1.4 Лабораторные особенности воспалительного ответа у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени при COVID 19-ассоциированной пневмонии	53
3.1.5 Влияние метаболических факторов риска на назначение биологической и антибиотикотерапии при COVID 19-ассоциированной пневмонии	56

3.1.6 Анализ предикторов летального исхода у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени при госпитализации: клинические и лабораторные показатели	58
3.1.7 Резюме	59
3.2 Результаты второго этапа: кроссекционное исследование	61
3.2.1 Антропометрические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и контрольной группы	61
3.2.2 Оценка качества жизни пациентов в постковидном периоде.....	64
3.2.3 Влияние метаболически ассоциированной жировой болезни печени на субъективные параметры памяти и их ассоциированное воздействие на повседневную функциональную активность.	67
3.2.4 Сравнительный анализ воспринимаемого стресса и самооценки работоспособности у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и контрольной группы.....	69
3.2.5 Резюме	71
3.3 Программа «Прогностическая модель течения и исходов COVID-19 пневмонии на основании диагностики стеатоза печени»	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкетирование.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Ключевые молекулярные механизмы.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Обзор литературы.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

COVID-19, несмотря на снижение глобального риска, остаётся актуальной проблемой здравоохранения: к середине 2025 года вирус SARS-CoV-2 унёс уже более 7 миллионов жизней и продолжает циркулировать в мировой популяции без предсказуемой сезонности, что требует постоянной настороженности [1].

Имеются убедительные данные о том, что тяжесть течения и исходы заболевания во многом определяются не только особенностями самого инфекционного агента, но и коморбидными состояниями [2,3]. Среди них важное место занимают заболевания печени. Достоверно доказано, что цирроз печени служит независимым предиктором неблагоприятного течения и исхода COVID-19, однако влияние других болезней печени остается менее определённым [4]. Особое внимание привлекает роль такого чрезвычайно распространённого состояния, как стеатоз печени [5–7].

Стеатоз печени, при отсутствии избыточного употребления алкоголя, в сочетании с одним из признаков нарушения регуляции метаболизма, такими как наличие сахарного диабета 2 типа (СД2), ожирения и/или избыточного веса, артериальной гипертензии считают проявлением самостоятельной нозологии: метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) [8,9]. Термин МАЗБП по мнению ведущих экспертов способствует уточнению стратификации рисков и оптимизации ведения пациентов, он пришел на замену синонимичному и по-прежнему используемому в РФ термину «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) [10,11].

По данным наиболее репрезентативного метаанализа, глобальная распространённость МАЗБП оценивается в 30,2% и имеет тенденцию к нарастанию [12]. Достоверных данных об актуальной распространённости МАЗБП среди населения РФ пока не опубликовано [13].

Общепризнано, что МАЖБП является заболеванием с высоким провоспалительным потенциалом. Данные, полученные в результате исследований, выполненных во время пандемии COVID-19, демонстрируют увеличение риска тяжелого течения и более высокую смертность COVID-19 у пациентов с МАЖБП, чем в среднем в популяции. При этом пациенты с МАЖБП при прочих равных условиях имеют, как правило, более выраженное повышение уровней воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок (СРБ), ферритин и интерлейкин-6 (ИЛ-6), что позволяет рассматривать её как значимый независимый фактор риска неблагоприятных исходов [14]. Кроме того, хорошо известно, что COVID-19 ухудшает качество жизни реконвалесцентов. Данные долгосрочных наблюдений за ними показали, что перенесенный COVID-19 достоверно снижает последующую работоспособность реконвалесцентов [15–17], что существенно увеличивает масштаб негативных социально-экономических эффектов, вызываемых COVID-19 [18].

Отсутствие специальных рекомендаций по прогнозу и лечению пациентов с COVID 19-ассоциированной пневмонией (COVID-АП) и МАЖБП обусловлено в первую очередь неразработанностью методов диагностики МАЖБП в условиях оказания urgentной помощи пациентам со среднетяжелой и тяжелой COVID-АП. В этой связи следует отметить, что компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, входящая в стандарт обследования госпитализированных пациентов, предоставляет уникальную возможность для весьма точного выявления стеатоза печени без удлинения времени диагностики и увеличения затрат на неё.

Таким образом, актуальность темы диссертации, с одной стороны, обусловлена необходимостью оценить распространенность и изучить влияние МАЖБП и компонентов метаболического синдрома на исходы и длительное течение COVID-АП, а с другой, потребностью в разработке специализированных подходов к диагностике и ведению данной категории пациентов с использованием методов, доступных в повседневной клинической практике.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное число публикаций, связь МАЖБП и особенностей течения COVID-АП остаётся дискуссионной. При анализе результатов необходимо учитывать разнородность диагностических подходов, включая применение различных критериев (МАЖБП/НАЖБП) и методов верификации стеатоза (КТ, ультразвуковое исследование (УЗИ), лабораторные индексы). Такая гетерогенность диагностических критериев значительно затрудняет интерпретацию данных.

В целом получены данные о повышении риска тяжёлого течения COVID-19 при МАЖБП ($p < 0,00001$). В метаанализе 28 исследований (42254 пациента, 2008 летальных исходов) смертность составила 10,52% при НАЖБП против 3,41% без неё, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,07$) [19]. С другой стороны в исследовании с применением менделевской рандомизации и полногеномного анализа с учётом 20 основных конфаундеров ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 определялась наличием ожирения самого по себе и не было выявлено причинно-следственной связи с НАЖБП [20].

В российской популяции остаются неизученными вопросы изолированного влияния стеатоза печени, отдельных метаболических факторов риска и клинико-инструментальных показателей на особенности течения и исходы COVID-АП у пациентов с МАЖБП, а также долгосрочные последствия инфекции, включая когнитивные нарушения и качество жизни. Изучение и уточнение перечисленных проблем может способствовать улучшению прогнозирования течения и исходов COVID-АП, влиять на организацию лечения пациентов как в стационаре, так и на амбулаторном этапе с целью снижения смертности, инвалидизации и улучшения качества жизни пациентов с МАЖБП.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оценить влияние стеатоза печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на течение и исходы среднетяжелой и тяжелой COVID 19-ассоциированной пневмонии и качество жизни реконвалесцентов в отдаленные сроки наблюдения.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность МАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID 19-ассоциированной пневмонией с использованием данных компьютерной томографии;
2. Оценить диагностическую чувствительность, специфичность и возможность практического использования индекса Индекса стеатоза печени - HSI (Hepatic Steatosis Index,) в острый период среднетяжелой и тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии по сравнению с КТ;
3. Выявить клиничко-лабораторные особенности у пациентов с МАЖБП и COVID 19-ассоциированной пневмонией;
4. Охарактеризовать особенности результатов инструментального обследования пациентов с МАЖБП и COVID 19-ассоциированной пневмонией;
5. Выявить независимые прогностические факторы тяжелого течения COVID 19-ассоциированной пневмонии у пациентов с МАЖБП;
6. Оценить влияние МАЖБП на потребность в назначении биологической и антибактериальной терапии пациентам с COVID-ассоциированной пневмонией;
7. Изучить влияние МАЖБП на качество жизни у реконвалесцентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую COVID 19-ассоциированную пневмонию в течение 2,5 лет наблюдения;
8. Изучить влияние МАЖБП на потребность в последующей госпитализации, работоспособность, нарушения внимания и памяти, уровень стресса у реконвалесцентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую COVID 19-ассоциированную пневмонию в течение 2,5 лет наблюдения.

Научная новизна

Впервые на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования, выполненного на когортной выборке отечественных госпитализированных пациентов со средней и тяжелой COVID-АП, определена распространенность МАЖБП и установлено ее влияние на течение, исходы и отдаленные последствия COVID-АП.

Научно обоснована важность измерения плотности печени по данным КТ одновременно с оценкой объема поражения легких пациентам с COVID-АП для стратификации рисков и определения стратегии ведения пациентов.

Выявлено снижение диагностической ценности индекса HSI (Hepatic Steatosis Index, Индекс стеатоза печени) в острый период COVID-АП по сравнению с КТ.

Научно доказано, что наличие МАЖБП способствует большему объему поражения легочной ткани, а также выраженному системному воспалительному ответу, оцененному по уровню повышения СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), ИЛ-6, ферритина и Д-димера). При этом выявлена статистически значимая прямая корреляция между степенью стеатоза печени и уровнем ИЛ-6, рентгенологической стадией легочного поражения и риском летального исхода, что расширяет понимание патогенеза взаимного влияния метаболического воспаления и COVID-19. Полученные данные подтверждают необходимость персонализации подхода к лечению пациентов с COVID-АП среднетяжелого и тяжелого течения на основании обнаружения стеатоза печени для своевременного определения потребности в назначении биологической терапии у пациентов с МАЖБП.

Впервые продемонстрировано статистически значимое снижение качества жизни, когнитивных функций (внимание и память), уровня переносимой стрессовой нагрузки и работоспособности в отдалённом постковидном периоде у пациентов с МАЖБП по сравнению с пациентами без стеатоза печени, что обосновывает необходимость долгосрочного мониторинга с учётом риска

прогрессирования метаболических нарушений, нейрокогнитивных и психоэмоциональных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выполненное исследование раскрывает патогенетические механизмы формирования более тяжелого течения COVID-АП у пациентов с МАЖБП. Полученные результаты со статистической достоверностью показывают влияние МАЖБП на объем поражения лёгких, выраженность системного воспалительного ответа (СРБ, ИЛ-6, ферритин, Д-димер), исходы и отдаленные последствия у пациентов COVID-АП. Эти данные дополняют существующие концепции о роли метаболических нарушений в развитии неблагоприятного течения острых вирусных инфекций и подтверждают патогенетическую значимость жировой дистрофии печени в формировании более тяжелых клинических фенотипов COVID-19.

Практическая значимость настоящей работы заключается в обосновании целесообразности включения оценки плотности печени по данным КТ в протокол диагностического обследования пациентов с COVID-АП, что позволяет получить клинически значимый объективный маркер для стратификации риска пациентов. Важно подчеркнуть, что предложенный метод не требует проведения дополнительных диагностических манипуляций и может быть реализован путём рутинного анализа уже имеющихся компьютерно-томографических изображений без увеличения временных и материальных затрат.

Показано, что наличие МАЖБП у пациентов с COVID-АП должно учитываться при персонализации терапии: приоритетное наблюдение, своевременное назначение биологических препаратов и более тщательный контроль отдаленных последствий: качества жизни, когнитивных и психоэмоциональных нарушений.

Предложен метод прогнозирования исходов COVID-АП у пациентов с МАЖБП с учетом тяжести пневмонии и выраженности стеатоза, определяемым по данным компьютерной томографии, оформлен патент.

Методология и методы исследования

Было проведено проспективное когортное исследование, состоящее из двух этапов. В ходе первого этапа последовательно включено 100 пациентов, с подтвержденным диагнозом COVID-АП, госпитализированных в одно из инфекционных отделений Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского Университета (Москва) в период с ноября 2021 г. по январь 2022 г [21]. После подписания информированного добровольного согласия у пациентов собирались данные анамнеза, проводилась антропометрия, фиксировались клиничко-лабораторные и инструментальные показатели. Диагноз МАЖБП устанавливался на основании подтвержденного КТ стеатоза печени и наличия одного и/или более факторов кардиометаболического риска [22,23]. На втором этапе, спустя более чем 2,5 года после выписки из стационара, среди включенных на первом этапе пациентов проведено телефонное анкетирование для сравнительной оценки потребности в последующей госпитализации, работоспособности, нарушения внимания и памяти, уровня стресса и качества жизни (Приложение А) [24]. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS, версия 22.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ международной и российской научной литературы для научного обоснования темы, разработан дизайн исследования, проведен основной объем исследования и анализ полученных данных. Автором лично сформулированы основные положения диссертации, составляющие её новизну и практическую значимость. Вклад автора является

определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки и клинической реализации задач до статистической обработки полученных данных, их анализа, формулировки выводов, публикации результатов в научных изданиях и в виде докладов, а также внедрении полученных результатов в клиническую практику.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость МАЖБП среди госпитализированных пациентов с COVID-АП составила 25,25%.

2. Оценка степени стеатоза печени по данным КТ в комплексном обследовании больных с COVID-АП превосходит диагностическое значение стандартно используемого индекса стеатоза печени (HIS) (чувствительность - 84,0%, специфичность — 45,9%) и служит важным этапом в стратификации риска и прогноза у пациентов с МАЖБП.

3. У пациентов с МАЖБП по сравнению с пациентами контрольной группы наблюдался более выраженный системный воспалительный ответ, включая значимое повышение уровня ИЛ-6 ($p<0,001$), СРБ ($p=0,011$), АЛТ ($p=0,003$), АСТ ($p<0,001$), ферритина ($p<0,001$) и Д-димера ($p=0,027$).

4. Пациенты с МАЖБП имеют более тяжёлое течение COVID-АП, что проявлялось большим объемом поражения лёгких по данным КТ ($p=0,01$) и более высокой частотой летальных исходов по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$).

5. У пациентов с МАЖБП установлена связь между увеличением потребности назначения биологической терапии и наличием стеатоза печени, независимо от других метаболических факторов риска (ОШ: 10,2; $p=0,001$), необходимость же в назначении антибиотикотерапии в большей степени была сопряжена с наличием сахарного диабета 2 типа (ОШ: 3,1; $p=0,01$).

6. Стеатоз печени ($p=0,002$) и повышение уровней АСТ ($p<0,001$), ИЛ-6 ($p<0,001$), ферритина ($p=0,008$) и Д-димера ($p<0,001$) являются независимыми

прогностическими факторами тяжелого течения COVID-АП у пациентов с МАЖБП.

7. Среди реконвалесцентов, перенесших COVID-АП, через 2,5 года наблюдения у пациентов с МАЖБП чаще отмечали снижение качества жизни ($p=0,001$), проявляющееся затруднениями в повседневной деятельности ($p<0,001$), увеличением тревожности и частоты депрессии ($p=0,031$), а также снижением удовлетворённости состоянием здоровья ($p=0,014$).

8. Среди реконвалесцентов, перенесших COVID-АП, через 2,5 года наблюдения у пациентов с МАЖБП чаще наблюдались выраженные когнитивные нарушения ($p=0,036$), снижение работоспособности ($p<0,001$) и повышение уровня стресса ($p=0,004$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание настоящей диссертационной работы соответствует Паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, пунктам направлений исследований 1, 4, 5, 6, 7, 11: пункт 1 «Эпидемиология заболеваний пищеварительной системы»; пункт 4 «Состояние органов пищеварения при других заболеваниях»; пункт 5 «Состояние других систем при заболеваниях органов пищеварения»; пункт 6 «Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения»; пункт 7 «Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения»; пункт 11 «Заболевания печени и билиарной системы».

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности данного исследования обусловлена репрезентативной когортой пациентов, отобранной с использованием критериев включения и исключения в основную и контрольные группы исследования, современными методами исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам; осуществлением анализа данных при помощи

статистических методов обработки с использованием программного обеспечения SPSS, версия 22. Основные научные положения и выводы, изложенные в диссертационном исследовании, опираются на фактические данные, представленные в соответствующих таблицах и иллюстрациях.

Основные положения работы доложены и обсуждены на международной конференции European Association for the Study of the Liver (EASL) Steatotic Liver Disease (SLD) Summit, 23-25 января 2025 г., Эшторил (Estoril), Португалия, VII Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Белые ночи гастроэнтерологии» (Диплом II степени), 9-10 июня 2025 г., Санкт-Петербург; 30м Юбилейном гастроэнтерологическом конгрессе, 29 сентября – 01 октября 2024 г., Москва; Международной научно-практической конференции «Национальный конгресс специалистов внутренней медицины», 03 – 04 октября 2024 г., Алма-Ата, Казахстан; II международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка», 10 - 12 октября 2024 г. Москва; IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья», 20 мая 2025 г., Москва; VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья», 18 мая 2022 г., Москва.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (30.01.2026, протокол №5/2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящей научно-исследовательской работы внедрены в клиническую практику отделения гастрогепатопанкреатоэнтерологии № 57 ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Результаты настоящего исследования интегрированы в образовательную деятельность кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и включены в программы лекционных курсов, семинарских и практических занятий по повышению квалификации гастроэнтерологов и терапевтов, а также в учебные планы для ординаторов и аспирантов.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Иллюстрирована 7 рисунками и 15 таблицами. Список литературы содержит 176 источник, в том числе 15 русскоязычных и 161 зарубежный.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МАЗБП в последние годы становится предметом всевозрастающего научного и клинического интереса [25]. Это заболевание выявляется примерно у трети мировой популяции, а стеатогепатит, прогрессирующая форма, связанный с нарушением обмена веществ, встречается примерно у 5% населения в целом. Несмотря на региональные различия в распространённости, число случаев МАЗБП продолжает ежегодно расти на всех континентах [26,27], что в целом соответствует масштабу пандемии избыточного веса и ожирения. Это обусловлено более частым развитием метаболического синдрома (СД2, инсулинорезистентность, дислипидемия и т.п.) на фоне все более часто встречающегося избыточного по калорийности питания с увеличением в его структуре доли насыщенных жиров и фруктозы у генетически предрасположенных лиц. [28,29] (Приложение Б).



Рисунок 1 – Оптимизированные диагностические критерии метаболически ассоциированной жировой болезни печени [23]

Диагностика МАЗБП, в отличие от НАЖБП, основывается не только на обнаружении стеатоза печени, подтверждённого с помощью визуализационных методов, лабораторных биомаркеров или гистологического исследования, но и на

наличии одного или более признаков метаболической дисфункции [30] (Рисунок 1). Такой подход обеспечивает более раннее выявление лиц с риском прогрессирования заболевания, унифицирует диагностические критерии и способствует оптимизации стратификации риска и ведения пациентов., подтверждая роль метаболических нарушений как ведущего патогенетического звена. В дальнейшем в тексте используется термин МАЖБП, отражающий современное представление о диагностике и лечении метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

МАЖБП, являясь приобретенным хроническим заболеванием, при котором более чем в 5% гепатоцитов регистрируется отложение липидов (непосредственно стеатоз) в отсутствии других причин, включает в себя спектр патологических изменений паренхимы печени от простого стеатоза и стеатогепатита до цирроза печени [31]. Простой стеатоз - это самая ранняя стадия МАЖБП, которая может прогрессировать до фиброза из-за усиления воспалительной инфильтрации, что в конечном итоге приводит к необратимому циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Стеатогепатит, связанный (ассоциированный) с метаболической дисфункцией (МАСГ), заменил термин неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), чтобы обозначить подгруппу пациентов с лобулярным воспалением и повреждениями гепатоцитов. Таким образом, у пациентов МАЖБП могут отмечаться вариативные патологические фенотипы (состояния) с различным прогнозом [32,33].

Достижения в области секвенирования генома позволили определить связь между конкретными генетическими вариациями и развитием стеатоза. К наиболее известным вариантам относятся: однонуклеотидный полиморфизм rs738409 C>G, кодирующий вариант I148M пататин-подобного домена фосфолипазы 3 (PNPLA3), являющийся причиной большей части генетической предрасположенности к МАЖБП; вариант rs58542926 C>T, кодирующий вариант E167K 2 члена 6 суперсемейства трансмембранных белков (TM6SF2), способствующий накоплению жира в печени во внутриклеточных липидных каплях за счёт снижения секреции липидов; вариант с заменой основания rs1260326, кодирующего P446L

гена регулятора глюкокиназы (GCKR); гены 17 бета гидроксистероиддегидрогеназы 13 (HSD17B13), кодирующие фермент, локализующийся в липидных каплях гепатоцитов, отвечающий за прямую модуляцию воспаления и фиброгенеза; вариант rs4841132 регуляторной субъединицы 3В протеинфосфатазы 1 (PPP1R3B), защищающий от накопления жира в печени путем модулирования синтеза липидов [34].

Общим фактором патофизиологии МАЖБП и других метаболических заболеваний является наличие системного хронического воспаления [35]. Тогда как нормальная воспалительная реакция характеризуется временным усилением воспалительной активности, которое происходит при наличии угрозы и прекращается, как только угроза минует, наличие определённых социальных, психологических, экологических и биологических факторов связано с блокированием разрешения острого воспаления и, в свою очередь, с поддержанием состояния вялотекущего неинфекционного системного хронического воспаления. Оно характеризуется активацией иммунных компонентов, часто отличающихся от тех, которые задействованы во время острой иммунной реакции [36,37]. Таким образом воспаление печени в том числе вызвано иммунной системой, а из-за окислительного стресса стеатоз может прогрессировать до фиброза печени. При повреждении гепатоцитов активированные клетки Купфера ускоряют секрецию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, α -ФНО и ИЛ-1 β , которые усугубляют повреждение гепатоцитов и гибель клеток, в основном посредством апоптоза. Липиды печени также вызывают воспаление посредством активации α -ФНО и ИЛ-6. Нарушение иммунного гомеостаза, вызванное различными заболеваниями печени, в том числе стеатозом, влияет как на врождённый, так и на адаптивный иммунитет [38,39].

Наличие системного воспаления у пациентов с МАЖБП, диагностированное с помощью индекса системного иммуновоспаления (SII), отражает общий воспалительный фон при МАЖБП [40]. Среди пациентов с МАЖБП было показано, что более высокий уровень SII связан с низкой выживаемостью, подтверждая, что хроническое низкоуровневое воспаление не просто

сопутствующее явление, а важный фактор неблагоприятного прогноза у таких пациентов [41].

В то же время была выявлена связь между наличием стеатоза/МАЗБП и инфекционными заболеваниями. Показано, что взаимное влияние стеатоза и вирусных заболеваний усугубляет оба состояния, что связано не только с прогрессированием заболевания печени, но и с более тяжёлыми последствиями инфекций и худшей реакцией на противовирусное лечение [42].

Более того, сообщалось, что МАЗБП была связана с более тяжёлым течением внебольничной пневмонии и других инфекций [43–46]; приводила к повышению частоты тяжелых инфекций [47]; ассоциировалась с более высоким показателем смертности в стационаре от всех причин у пациентов с сепсисом [48]; обуславливала более высокую вероятность развития септического шока и мультиорганной недостаточности; была связана с повышением риска смерти от инфекционных заболеваний [49].

Таким образом, стеатоз связан с хроническим вялотекущим воспалением и нарушением иммунных реакций, что может влиять на восприимчивость к инфекциям и их исход. Для успешного разрешения воспаления и инфекции необходима сбалансированная провоспалительная и противовоспалительная реакция печени. При МАЗБП она может быть нарушена из-за ухудшения микроциркуляции в синусоидах, нарушений врождённого иммунитета и дисфункции нейтрофилов на фоне резистентности к инсулину, избыточного бактериального роста в тонком кишечнике и повышенной проницаемости кишечника [50–52].

Понимание механизмов развития и прогрессирования МАЗБП невозможно без комплексного анализа взаимодействия метаболических и иммунных факторов. Современные исследования показывают, что хроническое системное воспаление и иммунная дисрегуляция не только лежат в основе патогенеза МАЗБП, но также определяют особенности ответа организма на инфекционные воздействия, включая SARS-CoV-2. Именно эти механизмы обуславливают как выраженность поражения печени, так и тяжесть течения COVID-АП у пациентов с метаболическими

заболеваниями. В связи с этим рассмотрение патогенетических аспектов воспалительного ответа у данной группы пациентов является необходимым этапом для более глубокого понимания формирующихся клинических фенотипов и разработки персонализированных стратегий диагностики и терапии при сочетании МАЖБП и COVID-АП.

1.2 Патогенетические механизмы острого воспаления у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и COVID-19

Заражение вирусом SARS-CoV-2 в первую очередь определяется взаимодействием его шиповидного белка с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) и дальнейшей потребностью в трансмембранной серинпротеазе 2 (TMPRSS2) для инициации слияния и заражения клеток [53]. После этого иммунный ответ организма оказывает ключевое влияние на течение болезни. Иммунодефицитные состояния могут способствовать более агрессивному течению с переходом в тяжёлую форму COVID-19, характеризующуюся неконтролируемым иммунным ответом, приводящим к так называемому «цитокиновому шторму» и коагулопатии, вызванной комплементом [54,55]. Гепатоциты, которые также экспрессируют значительное количество ACE2 и TMPRSS2, восприимчивы к заражению SARS-CoV-2. При этом исследование Marcos Fondevila и соавторов показало, что у пациентов с ожирением и НАЖБП наблюдается заметно более высокая экспрессия этих генов [56]. Также отмечена взаимосвязь между МАСГ и повышенной экспрессией ACE2 в эндотелиальных клетках синусоидальных капилляров печени и гепатоцитах, что коррелирует с жировой инфильтрацией печени, воспалением, повышенной иммунной реактивностью и фиброгенезом. В свою очередь, повышенная экспрессия ACE2 в ответ на метаболический стресс, вызванный увеличением липидной нагрузки, повышает восприимчивость к SARS-CoV-2 [57].

Важно помнить, что здоровье печени имеет решающее значение для эффективного иммунного ответа. Печень постоянно подвергается воздействию

чужеродных антигенов, попадающих в кровотоки из кишечника, поддерживает баланс между активацией иммунных клеток для обнаружения и выведения патогенов и толерантностью к непатогенным антигенам, является основным источником белков для врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Одним из базовых элементов врожденного иммунитета являются физические барьеры. Имеются данные, что повышенный риск, наблюдаемый у пациентов с МАЖБП, обусловлен в том числе проникновением вируса SARS-CoV-2 через кишечник, поскольку ACE2 также активно экспрессируется в проксимальных и дистальных энтероцитах [58]. Это усугубляет существующее состояние повышенной проницаемости кишечника у пациентов с метаболическими нарушениями и воспаление слизистой оболочки, усиливая передачу патоген-ассоциированных молекулярных паттернов в печень и влияя на системный иммунный ответ, а также приводит к изменениям микробиома кишечника, что предрасполагает пациентов к вторичным бактериальным инфекциям [59–61].

Хорошо изученный класс поверхностных или внутриклеточных рецепторов распознавания патогенов (ППР, Pattern Recognition Receptors (PRR)), таких как семейство толл-подобных рецепторов (TLR), активно экспрессируются во многих клетках печени при метаболическом стрессе (клетки Купфера, звездчатые клетки печени, клетки билиарного эпителия и эндотелиальные клетки синусоидальных капилляров) [62]. TLR-семейство состоит примерно из 13 рецепторов распознавания образов, которые являются наиболее важными факторами врожденного иммунного ответа, участвующими в защите организма от чужеродных патогенов. Врожденный адаптивный иммунный ответ, индуцируемый различными цитокинами, следует за взаимодействием TLR с каждым конкретным лигандом. Многочисленные исследования заболеваний печени и TLR выявили различные возможные механизмы, связанные с патофизиологическими изменениями, вызванными иммунными реакциями. Сигнал TLR также запускает воспалительные процессы в жировой ткани и печени, активируя факторы транскрипции, такие как NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор «каппа-би»), IRF (interferon regulatory factors, факторы,

регулирующие интерферон) и воспалительные цитокины. Ряд представителей семейства TLR (TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 и TLR9) взаимосвязаны с патогенезом и прогрессированием жировой болезни печени. TLR7 — это обычно идентифицируемый рецептор, реагирующий на вирусы, бактерии и другие агонисты. Наличие TLR7 или его агонистов предотвращало развитие экспериментального неалкогольного стеатогепатита [63]. Предполагается, что хроническая стимуляция TLR7 внутренними субстратами при МАЖБП может привести к снижению чувствительности TLR7 и замедлению иммунного ответа у таких пациентов при вирусной инфекции, но при восстановлении чувствительности, это вызывает чрезмерную реакцию TLR7 [64]. TLR4 связывается с белком фактора миелоидной дифференцировки 2 (MD-2), обеспечивая чувствительность к липополисахаридам (ЛПС), повышение которых тесно ассоциировано с МАЖБП. Кроме того, путь TLR4-ЛПС также участвует в прогрессировании МАСГ в гепатоцеллюлярную карциному [29]. Обнаружено, что экспрессия TLR4 и нижестоящих сигнальных молекул значительно повышена при инфицировании SARS-CoV-2. Возможно возникновение петли положительной обратной связи через активацию TLR4, которая поддерживает воспаление у пациентов с COVID-19 [65]. В то же время исследования показали, что геном SARS-CoV-2 содержит несколько одноцепочечных последовательностей РНК, которые, вероятно, распознаются TLR7 и 8 [66], а сама передача сигналов TLR может быть нарушена при тяжёлой форме COVID-19.

Вместе с тем, у пациентов с МАЖБП может наблюдаться хроническая стимуляция TLR7/8 и TLR4 в альвеолярных макрофагах, что делает их более уязвимыми к тяжелому течению COVID-19 [67].

Еще один предполагаемый механизм - активация инфламмасом, многобелковых олигомерных комплексов, которые могут формироваться посредством NOD-подобных рецепторов (NLR). Так белок 3, содержащий NOD LRR (leucine-rich repeat protein) и пириновый домены (NLRP3), представляет собой внутриклеточный белковый комплекс, который играет ключевую роль во врождённой иммунной системе, запуская несколько воспалительных процессов.

Было продемонстрировано, что активация инфламмосомы NLRP3 повышает пироптоз гепатоцитов, усиливая воспаление и фиброз в моделях МАЖБП [68]. SARS-CoV-2 также способен активировать инфламмосому NRPL3, было показано, что степень и продолжительность активации NRPL3 играют важную роль в клиническом исходе у пациентов с COVID-19 в период госпитализации [69].

Сигналы воспаления активируют различные клеточные рецепторы печени, включая катепсины, которые могут принимать два фенотипа: провоспалительный M1 и иммунорегуляторный M2. Липополисахариды и бактериальные продукты активируют клетки Купфера через TLR, вызывая фенотип M1 с продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-12), хемокинов (CC chemokine ligand 2 (CCL2), CCL5) и молекулярных паттернов повреждения (damage-associated molecular patterns, DAMPs), что приводит к воспалению и повреждению гепатоцитов [62]. Высокожировая диета способствует развитию фенотипа M1 и усилению воспаления, тогда как активация PPAR- γ (Рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) способствует переключению на фенотип M2, что замедляет прогрессирование МАЖБП [70]. Изменения в антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки (ДК), играют сложную роль в развитии МАСГ: подтип сДК2 положительно связан с тяжестью заболевания, тогда как сДК1 и плазмоцитойдные ДК обратно коррелируют с уровнем МАСГ и глюкозы [71].

Натуральные киллеры (НК) и НК-Т-клетки (НКТ) демонстрируют противоречивую функцию: НКТ I типа активируется липидами и усиливает воспаление, в то время как НКТ II типа защищает печень от повреждений [72]. Пластичность фенотипов врождённых иммунных клеток подчёркивает сложность иммунного ответа при МАЖБП.

При заражении SARS-CoV-2 врождённый иммунитет играет ключевую роль, иногда усугубляя течение заболевания. Воспаление лёгких при COVID-19 связано с активацией макрофагов, которые продуцируют провоспалительные цитокины (IL-6, IL-7, TNF), хемокины (CCL2, CCL3, CXCL10) и растворимую форму α -цепи рецептора IL-2 [73]. У пациентов с COVID-19 часто наблюдается

гепатоцеллюлярное повреждение, а печёночные макрофаги склонны к провоспалительному фенотипу M1, что способствует тяжёлому течению COVID-19 при МАЖБП [74]. Также повышены уровни моноцитов и нейтрофилов, а у тяжёлых больных — хемокинов CCL2 и CCL7, привлекающих моноциты. Увеличение моноцитов CD14+CD16+, продуцирующих IL-6, создаёт чрезмерное воспаление, опасное для пациента [73,75]. Следовательно, при МАЖБП происходит активация и поляризация врождённых иммунных клеток печени в провоспалительном направлении, что усиливает системное воспаление и способствует тяжёлому течению COVID-19.

В то же время активность сигнальных путей NF-κB (nuclear factor kappa B) и JNK (c-Jun N-terminal kinase) в печени при МАЖБП играет ключевую роль в усилении воспаления и повышении уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-α, что напрямую влияет на тяжесть течения COVID-19. Как отмечалось ранее, при МАЖБП эти пути активируются через распознавание паттернов повреждения (DAMPs) и липополисахаридов с помощью Toll-подобных рецепторов на клетках печени, включая клетки Купфера, что приводит к транскрипции генов IL-1β, IL-6, TNF-α и других [76,77]. Повышенная продукция этих цитокинов способствует хроническому воспалению, повреждению гепатоцитов и развитию фиброза, а также связана с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями [78]. В контексте COVID-19 высокий уровень IL-6 и TNF-α ассоциируется с тяжёлым течением заболевания, повреждением лёгких и полиорганной недостаточностью [79]. IL-6 является ключевым маркером цитокинового шторма и используется для прогноза тяжести COVID-19, а TNF-α усиливает воспалительный ответ, способствуя развитию осложнений [80]. В ситуации, когда SARS-CoV-2 стимулирует иммунные клетки, включая Т-клетки и моноциты, к высвобождению этих цитокинов, усиливая воспалительный каскад и повреждение тканей, у пациентов с МАЖБП с исходно повышенным уровнем IL-6 и TNF-α риск чрезмерного воспаления и тяжёлого течения COVID-19 значительно возрастает.

Не менее важную роль в патогенезе МАЖБП играют адаптивные иммунные реакции, взаимодействуя с врождённым иммунитетом и способствуя развитию хронического воспаления. Накопление липидов в гепатоцитах и образование окисленных эпитопов (oxidation-specific epitopes, OSE), таких как аддукты малонового диальдегида и окисленного кардиолипина, запускают как гуморальные, так и клеточные адаптивные иммунные ответы [81]. Эти антигенные структуры формируют иммунные комплексы и стимулируют выработку антител immunoglobulin (Ig) G, что подтверждается повышенными титрами IgG к OSE у пациентов с МАЖБП и коррелирует с риском прогрессирования фиброза и цирроза печени [82]. В то же время наблюдается снижение защитных IgM-антител к некоторым эпитопам, что может указывать на потерю иммунного контроля и развитие аутоиммунных реакций [83].

Клеточные адаптивные реакции характеризуются значительной инфильтрацией В- и Т-лимфоцитов в печень при МАЖБП и МАСГ, с преобладанием Th1-поляризации и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ (IFN- γ) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [71,82,84]. Нарушения иммунного гомеостаза в кишечнике и миграция активированных CD4+ Т-клеток из брыжеечных лимфатических узлов в печень дополнительно усугубляют воспалительный процесс [85,86]. При COVID-19 тяжёлое течение заболевания сопровождается выраженной лимфопенией, снижением количества и функциональной активности CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также нарушением В-клеточного ответа, включая увеличение плазмобластов и снижение памяти В-клеток [87,88]. У пациентов с МАЖБП базальное истощение адаптивного иммунитета и преобладание Th1-ответа могут ухудшать иммунный ответ на SARS-CoV-2, способствуя развитию цитокинового шторма и тяжёлым осложнениям [89]. Исследования показывают, что неспособность эффективно переключиться с врождённого на адаптивный иммунный ответ является ключевым фактором риска тяжёлого COVID-19 у пациентов с метаболическим синдромом [67]. Адаптивный иммунитет при МАЖБП играет двойную роль: с одной стороны, он способствует развитию хронического воспаления и прогрессированию

повреждения печени через гуморальные и клеточные механизмы, с другой — его дисфункция и истощение ухудшают противовирусный ответ при SARS-CoV-2, повышая риск тяжёлого течения COVID-19.

Таким образом, сочетание дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунитета и метаболизма как в печени, так и во всем организме при МАЖБП может объяснять ее потенциальное влияние на развитие тяжёлой формы COVID-19. В то же время важно не забывать и про наблюдаемое при COVID-19 многофакторное повреждение печени, связанное с гипоксическим повреждением у пациентов с тяжёлой пневмонией, интенсивным цитокиновым штормом при тяжёлой инфекции, а также с препаратами, используемыми в качестве терапевтических средств.

1.3 Особенности течения COVID-19 у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

В апреле 2020 года было опубликовано одно из первых исследований, описывающий течение COVID-19 у 202 пациентов с НАЖБП (Китай), диагностированной по индексу стеатоза печени (HSI) > 36 баллов и/или по результатам УЗИ брюшной полости. Логистический регрессионный анализ 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. Авторы указывали, что пациенты с НАЖБП имели более высокий риск прогрессирования заболевания ($p < 0,0001$), более высокую вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки ($p < 0,0001$) и более длительное время выведения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без НАЖБП [90].

В это же время в своем исследовании (Китай) на примере 327 пациентов продемонстрировали синергический эффект МАЖБП при тяжёлом течении COVID-19 у пациентов в возрасте до 60 лет: более чем в 2 раза чаще наблюдалась

тяжёлая форма COVID-19 у пациентов с МАЖБП по сравнению с пациентами без него. МАЖБП диагностировали на основании сочетания жировой дистрофии печени, подтвержденной с помощью КТ, и факторов метаболического риска [9,91]. Связь между наличием МАЖБП и тяжестью COVID-19 наблюдалась у молодых пациентов (до 60 лет) ($p=0,001$), но не у пожилых ($p=0,66$); эта связь оставалась значимой после поправки на возраст, пол, курение, избыточный вес, диабет и гипертонию (скорректированное ОШ (сОШ): 2,67; 95% ДИ: 1,13–6,34; $p=0,03$) [92].

Китайские исследователи также предположили, что пациенты с МАЖБП с повышенными показателями фиброза печени (низкий FIB-4 (≤ 1.3), средний FIB-4 (1.3–2.67), высокий FIB-4 (>2.67)) подвержены более высокому риску тяжелого заболевания, вызванного COVID-19. По их данным тяжесть заболевания COVID-19 была связана со средним (ОШ: 4,32; 95% ДИ: 1,94–9,59) или высоким (ОШ: 5,73; 95%ДИ: 1,84–17,9) результатом FIB-4, эта взаимосвязь оставалась значимой после учета пола, ожирения и диабета [93].

В исследовании по типу «случай-контроль» (Китай) была изучена связь МАЖБП, диагностированной по данным КТ, с тяжестью течения COVID-19 у пациентов без диабета.

Наличие МАЖБП было связано с четырёхкратным повышением риска тяжёлого течения COVID-19 (сОШ: 4,22; 95% ДИ: 1,45–12,22) [94].

Изучение взаимосвязи между COVID-19 и МАЖБП, диагностированной по данным КТ, на 71 пациенте (Израиль) показало, что тяжелая форма COVID-19 чаще встречалась в группе МАЖБП (36.3% против 10.2%). После корректировки на возраст, курение, ИМТ и компоненты метаболического синдрома логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что МАЖБП ($p=0,001$), ожирение ($p<0,001$) и метаболический синдром ($p=0,001$) были связаны с тяжелой формой COVID-19 [95].

В исследование (США), изучающее влияние хронических заболеваний печени (ХЗП) на исходы лечения госпитализированных пациентов с COVID-19, было включено 363 пациента (19% имели ХЗП, в том числе 15,2% - НАЖБП). НАЖБП определялся наличием диффузного стеатоза печени при любых

предыдущих визуализирующих исследованиях или гистологическом исследовании печени при отсутствии вторичных причин накопления жира в печени. ХЗП и НАЖБП независимо ассоциировались с госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОШ: 1,77; 95% ДИ: 1,03–3,04) и искусственной вентиляцией легких (ОШ: 2,08; 95% ДИ: 1,20–3,60). При многофакторном анализе с учётом возраста, пола, ИМТ, гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, гиперлипидемии и лёгочных заболеваний ХЗП, вызванное НАЖБП, по-прежнему было значительно связано с госпитализацией в отделение интенсивной терапии (сОШ: 2,30; 95% ДИ: 1,27–4,17; $p=0,03$) и с необходимостью искусственной вентиляции лёгких (сОШ: 2,15; 95% ДИ: 1,18–3,91; $p=0,02$). При этом, ни НАЖБП, ни ХЗП без НАЖБП не были предикторами смерти [96].

Суммарный мета-анализ этих исследований подтвердил, что НАЖБП является предиктором тяжелой формы COVID-19, эта ассоциация сохраняется даже после поправки на наличие ожирения (ОШ: 2,358; 95% ДИ: 1,902–2,923; $p<0,001$) [97].

Для изучения связи предшествующего заболевания печени с неблагоприятным исходом у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в международном мультицентровом исследовании APCOLIS (страны Азии) было включено 228 пациентов: 185 с ХЗП без цирроза (из них 61% с МАЖБП) и 43 с циррозом печени (из них 32,5% МАЖБП). Наличие МАЖБП не ассоциировалось с острым повреждением печени ($p=0,03$). У пациентов с циррозом печени, страдающих ожирением, чаще наблюдалось острое повреждение печени, чем у пациентов с нормальным весом (ОШ: 8,9; 95% ДИ: 1,9–38,8; $p=0,02$) [98].

Китайскими учеными было обнаружено, что у пациентов с COVID-19 и ХЗП был более высокий уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ферритин, что приводило к значительно более высокому риску прогрессирования заболевания [99]. При описании клинических особенностей пациентов с COVID-19 (Китай) НАЖБП диагностировали по HSI у 86 (30,7%) из 280 пациентов с COVID-19. НАЖБП (ОШ: 2,96; 95% ДИ: 1,53–5,73; $p=0,001$) была независимым фактором риска повышения уровня АЛТ (40,7% против 10,8%; $p<0,001$) и уровня АСТ (65,1%

против 38,7%; $p < 0,01$) при поступлении и во время госпитализации. Таким образом, у пациентов с НАЖБП при заражении COVID-19 чаще развивалось повреждение печени. На фоне схожих схем лечения противовирусными препаратами и глюкокортикостероидами осложнения и клинические исходы были сопоставимы у пациентов с COVID-19 с НАЖБП и без неё [100].

Был оценен риск госпитализации (США) из-за COVID-19 у людей с НАЖБП или НАСГ на основе ретроспективного анализа данных электронных медицинских карт 6700 взрослых пациентов с положительным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Наличие НАЖБП или НАСГ (373 (5,5%)) в анамнезе было связано с повышением шансов госпитализации по поводу COVID-19 (ОШ: 2,04; ДИ: 1,55–2,96; $p < 0,01$), и каждый дополнительный год наличия НАЖБП или НАСГ был связан со значительным повышением риска госпитализации по поводу COVID-19 (ОШ: 1,86; ДИ: 1,43–2,42; $p < 0,01$). НАЖБП/НАСГ повышал риск госпитализации у мужчин и женщин, а также во всех расовых/этнических подгруппах [101].

При изучении взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома и риском заражения COVID-19 выявлено, что совокупная заболеваемость COVID-19 была выше, если метаболический синдром был основным диагнозом (ОШ: 7,00; ДИ: 6,11–8,01). НАСГ, при наличии, был самым высоким фактором риска среди всех факторов, связанных с COVID-19 (ОШ: 14,10; ДИ: 11,63–17,10). Скорректированные шансы (сОШ) на наличие COVID-19 были выше у пациентов, если они страдали гипертонией (сОШ: 2,53; ДИ: 2,40–2,68), ожирением (сОШ: 2,20; ДИ: 2,10–2,32), диабетом (сОШ: 1,41; ДИ: 1,33–1,48), гиперлипидемией (сОШ: 1,70; ДИ: 1,56–1,74) или у них был диагностирован НАСГ (сОШ: 4,93; ДИ: 4,06–6,00) [102].

В рамках одноцентрового когортного исследования (США) у 342 госпитализированных пациентов с COVID-19 изучалось влияние стеатоза печени, определяемого либо по визуальным признакам стеатоза более чем за 30 дней до постановки диагноза COVID-19, либо по индексу HSI > 36 у азиатов и > 39 у неазиатов, на тяжесть течения (смерть, необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), интубация, потребность в вазопрессорах, потребность

в диализе). Стеатоз, определенный по визуальным признакам, был связан с повышенным риском интубации (сОШ: 2,75; ДИ: 1,21–6,25; $p=0,02$), потребности в вазопрессорах (сОШ: 1,22; ДИ: 1,04–1,43; $p=0,02$) и вероятностью повышения уровня АЛТ более чем в 5 раз (сОШ: 7,09; ДИ: 1,73–28,95; $p=0,01$). Не было выявлено различий в зависимости от статуса стеатоза печени в отношении госпитализации в отделение интенсивной терапии, смерти, желтухи, потребности в диализе [103].

Возможная связь между внутрибольничной смертностью и воспалительной реакцией у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19, была изучена в исследовании в когорте из 193 пациентов с НАЖБП, подтвержденной по данным КТ. При поступлении в больницу в группе с НАЖБП уровень С-реактивного белка был значительно выше (107 против 91,2 мг/л, $p=0,005$) по сравнению с группой без НАЖБП. Среди пациентов с НАЖБП мужской пол ($p=0,01$), уровень ферритина ($p=0,003$) и ранний отказ от искусственной вентиляции легких ($p=0,047$) были связаны с внутрибольничной смертностью, в то время как наличие FIB-4 со средним/высоким риском или цирроза печени — нет. Таким образом, смертность была связана в первую очередь с выраженной воспалительной реакцией в группе пациентов с НАЖБП [104].

Также ретроспективный анализ результатов 760 аутопсий (ЖБП - 106 (14%) случаев) продемонстрировал ассоциацию жировой болезни печени с нарушением гемостаза у пациентов с COVID-19 ($p=0,019$) [105]. В то же время в исследовании Jiuling Li и соавторов с помощью двухвыборочного анализа методом менделевской рандомизации на основе полногеномного метаанализа трёх независимых полногеномных ассоциативных исследований (3711 случаев НАЖБП и 426252 контрольных случая) для выявления однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с НАЖБП и изучением влияния 20 основных сопутствующих факторов не было подтверждено, что НАЖБП является фактором риска тяжёлого течения COVID-19. При этом, однофакторный анализ данных продемонстрировал значительную связь между НАЖБП и тяжёлой формой COVID-19 (ОШ: 3,06; $p=$

1,07¹⁰⁻⁶). Однако эта связь исчезла после корректировки на демографические и сопутствующие заболевания (ОШ: 1,57; p=0,09) [20].

Анализ результатов поиска в базе данных pubmed по ключевым словам (((NAFLD) OR (MAFLD)) OR (MASLD)) AND (COVID*19), позволивший выявить более 320 статей, среди них около 50 оригинальных исследований (Приложение В), показал, что результаты наблюдений значительно различались в зависимости от метода диагностики стеатоза печени и критериев постановки диагноза МАЖБП/НАЖБП.

Таким образом, хотя метаанализы подтверждают роль МАЖБП как независимого предиктора тяжёлого COVID-19, данные о прямой причинно-следственной связи между МАЖБП и тяжестью COVID-19 остаются противоречивыми, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований и учёта этого фактора при ведении пациентов с коронавирусной инфекцией.

1.4 Постковидный синдром и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

По данным Всемирной Организации Здравоохранения примерно у 10%-20% людей, выздоровевших после первоначально перенесенной болезни COVID-19, отмечаются различные среднесрочные и долгосрочные последствия. Состояние, проявляющееся совокупностью таких долгосрочных симптомов как утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, снижение способности человека вести нормальную повседневную деятельность, диагностируемое медицинским работником не ранее чем через 3 месяца после перенесенного COVID-19, принято называть постковидным синдромом или «длительным COVID». Наблюдаемые симптомы должны сохраняться в течение как минимум 2 месяцев, они могут развиваться после выздоровления, исчезать или рецидивировать с течением времени [106].

Помимо депрессии и тревожности симптомы, наблюдаемые у пациентов с «длительным COVID», могут напоминать синдром хронической усталости,

который включает в себя сильную изнуряющую усталость, боль, нейрокогнитивные нарушения, проблемы со сном, симптомы, указывающие на вегетативную дисфункцию. Среди наиболее часто наблюдаемых когнитивных нарушений отмечают проблемы с концентрацией внимания, дефицит кратковременной памяти, общую потерю памяти, специфическое снижение внимания, языковых и практических способностей, кодирования и беглости речи, нарушение исполнительных функций и психомоторной координации [107]. Многочисленные исследования также подчеркивают снижение работоспособности и переносимости физических нагрузок, которые являются значимыми факторами, влияющими на долгосрочную выживаемость [108,109]. По имеющимся данным нейрокогнитивные проявления сохраняются значительно дольше, чем респираторные и желудочно-кишечные, в том числе и изменения в микробиоте кишечника [110].

В условиях роста МАЖБП [111] важно помнить, что такие пациенты подвержены более высокому риску тяжёлого течения COVID-19, что связано с метаболическими нарушениями и фиброзом печени, усугубляющими системное воспаление и дисрегуляцию иммунной системы при инфекции SARS-CoV-2 [112]. Исследования показывают высокую частоту МАЖБП среди пациентов с постковидным синдромом, что указывает на возможное существование специфического фенотипа, связанного с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками [113]. Поскольку воспаление является ключевым компонентом перехода в МАСГ, открытым остается вопрос, могут ли потенциальные хронические последствия COVID-АП повысить предрасположенность к его развитию.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что хроническое системное воспаление, характерное для МАЖБП, и тяжёлый иммуновоспалительный ответ при COVID-19 способны оказывать деструктивное влияние не только на печёночную паренхиму и лёгочную ткань, но и на центральную нервную систему. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и TNF- α , приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, способствует

нейровоспалению и формированию когнитивной дисфункции. Дополнительно метаболическая дестабилизация при МАЖБП, гипоксия вследствие более тяжёлого поражения лёгких, а также усугубление инсулинорезистентности создают условия для вторичного повреждения нейронов, что может объяснять более высокую распространённость нейрокогнитивных расстройств в постковидном периоде у этой когорты пациентов [114].

Отмечалось, что у пациентов с МАЖБП, перенесших COVID-19, часто сохранялись симптомы усталости, нарушений сна и сниженной физической активности, что значительно ухудшало их качество жизни [115]. В то же время длительные психоэмоциональные расстройства, включающие тревогу, депрессию и посттравматический стресс, распространены среди пациентов с постковидным синдромом, часто выявляются при МАЖБП [116]. При этом наличие тревожности или депрессии может влиять на мотивацию и приверженность лечению при хронических заболеваниях. Чрезмерное потребление пищи в таких ситуациях может быть способом справиться со стрессом или источником положительных эмоций [117–119]. Было показано, что снижение физической активности во время и после COVID-19 ассоциировалось с усугублением степени жирового гепатоза у пациентов с МАЖБП [120].

Таким образом, с одной стороны, постковидный синдром, сопровождающийся нарушениями психического здоровья и снижением физической активности, может способствовать усугублению метаболических нарушений, а с другой, МАЖБП может усугублять риск развития, тяжесть и длительность симптомов постковидного синдрома, оказывая значительное влияние на качество жизни, работоспособность, когнитивные функции и психоэмоциональное состояние. Комплексный подход к лечению пациентов с МАЖБП после COVID-19 должен включать не только коррекцию метаболических нарушений, но и поддержку когнитивного и психологического здоровья.

1.5 Резюме

Проведенный анализ литературы продемонстрировал наличие взаимосвязи между метаболическими заболеваниями и тяжестью COVID-19. МАЖБП, являясь хроническим воспалительным заболеванием печени, сопровождается системной метаболической дисфункцией и иммунной дисрегуляцией, что может способствовать более тяжёлому течению COVID-АП и ухудшать прогноз пациентов.

Несмотря на значительный интерес к влиянию метаболических факторов на COVID-19, данные о непосредственной роли МАЖБП в развитие и исходы COVID-АП остаются ограниченными и противоречивыми. В частности, отсутствует комплексная оценка клинико-лабораторных и инструментальных характеристик данной группы пациентов в российской популяции. Кроме того, недостаточно изучена связь между стеатозом печени, маркерами воспалительного ответа и потребностью в назначении биологической и антибактериальной терапии, что играет важную роль для оптимизации лечебных стратегий. Особое значение представляет оценка качества жизни и отдалённых исходов у пациентов с МАЖБП, перенёвших COVID-АП. Известно, что постковидный синдром сопровождается снижением работоспособности, когнитивными нарушениями и повышенным уровнем стресса, однако влияние МАЖБП на эти параметры требует дополнительного изучения. Сравнительный анализ данных аспектов может позволить выявить специфические особенности восстановления и долгосрочного прогноза у пациентов с МАЖБП.

Таким образом, проведение данного исследования, направленного на сравнительную оценку влияния МАЖБП на течение, исходы и отдаленные последствия COVID-АП, является необходимым для расширения знаний о патогенетических механизмах, улучшения диагностики и лечения, а также для разработки персонализированных подходов к ведению коморбидных пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Пациенты

После получения одобрения Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета от 18.04.21 № 04-21 на первом этапе проведено когортное проспективное исследование с последовательным включением методом сплошной выборки 100 пациентов, независимо от пола в возрасте старше 18 лет. Все пациенты имели лабораторно подтвержденный диагноз коронавирусной инфекции согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (сovid-19)» от 26.10.2020 г. [121] и поступили для лечения COVID 19-ассоциированной пневмонии в одно из инфекционных отделений Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского Университета в период с ноября 2021 года по январь 2022 года [21].

В качестве критериев подтвержденного случая инфицирования вирусом принимались: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений; положительный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19. К критериям включения также относились отрицательные результаты лабораторной диагностики вирусных гепатитов и ВИЧ инфекции.

У пациентов, подписавших информированное добровольное согласие, осуществляли сбор анамнеза, в том числе для исключения вероятных причин развития вторичного стеатоза печени и избыточного потребления алкоголя (более 30 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин) [22]. Для исключения алкогольной болезни печени пациенты заполняли также опросник AUDIT [122], включающий три блока вопросов для оценки риска вредного воздействия алкоголя в зависимости от количества выпитого, выявления

симптомов зависимости и потери контроля над потреблением, оценивают социальные и психологические последствия злоупотребления (Таблица 1).

Таблица 1 – Интерпретация результатов прохождения теста для оценки потребления алкоголя AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test)

Интерпретация результатов	женщины	мужчины
относительно низкий риск возникновения проблем, связанных с употреблением алкоголя	0-4	0-8
опасное употребление алкоголя	5-9	9-13
пагубное употребление алкоголя	10	14-16
риск возможной алкогольной зависимости	Более 11	Более 17

Диагноз МАЖБП был установлен на основании выявления стеатоза печени по данным КТ в сочетании с одним или более из факторов кардиометаболического риска (Рисунок 1). У всех пациентов оценивалось наличие следующих факторов: ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ (европеиды), или окружность талии для мужчин $> 94 \text{ см}$, для женщин $> 80 \text{ см}$; глюкоза натощак $> 5,6 \text{ ммоль/л}$, или постпрандиальная глюкоза $> 7,8 \text{ ммоль/л}$, или HbA1c $> 5,7\%$, или сахарный диабет 2-го типа, или лечение сахарного диабета 2-го типа; артериальное давление $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ или гипотензивное лекарственное лечение; триглицериды в плазме $\geq 1,70 \text{ ммоль/л}$ или липидоснижающее лечение; холестерин ЛПВП в плазме $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ (муж.) и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ (жен.) или липидоснижающее лечение.

Всем пациентам при госпитализации назначалась стандартная терапия глюкокортикостероидами и профилактическая антикоагулянтная терапия в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования Временными методическими рекомендациями. Биологическая терапия (ингибиторы интерлейкина 6) применялась при наличии выраженного гипервоспаления, подтвержденного лабораторными показателями и прогрессирующей дыхательной

недостаточности, несмотря на стандартное лечение. Антибактериальная терапия назначалась согласно клиническим проявлениям и результатам бактериологического исследования или при подозрении на бактериальную суперинфекцию [121].

На втором этапе, в ходе поперечного исследования, одобренного решением Локального этического комитета Сеченовского Университета от 19.09.2024 №23-24, среди включенных ранее участников проведено телефонное анкетирование интервьюером, ослепленным к результатам первого этапа.

2.2 Методы исследования

В ходе объективного обследования проводилось измерение роста в см, массы тела в кг, окружности талии в см, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Наличие ожирения определялось как ИМТ более 30 кг/м². Центральный (абдоминальный) тип ожирения диагностировался при значениях окружности талии, превышающих 80 см у женщин и 94 см (≤ 90 см для азиатов) у мужчин.

На основании данных КТ применялось несколько подходов для определения степени стеатоза печени (значимый стеатоз более 30%): плотность печени менее 40 единиц Хаусфильда (HU); ослабление плотности печени по крайней мере на 10 HU меньше, чем у селезенки (КТп-с); отношение ослабления плотности печени к плотности селезенки менее 0,9 (КТп/с) [123]. Снимки получены на мультиспиральном компьютерном томографе Canon Aquilion Prime SP (TSX-303B). Был применен стандартный протокол с использованием следующих параметров: скорость сканирования 100 мм/с, воспроизводимость $\pm 0,25$ мм, 80 рядное сканирование с толщиной среза 0,5 мм; время вращения 0,5-0,75 секунды, пиковое напряжение 120 кВп, ток в трубке 150-250 мАс [23].

Изучение интересующих областей площадью до 1,5 см (ROI) на компьютерных томограммах проводилось вручную врачом-рентгенологом, ослепленным к результатам как физикального, так и лабораторного обследования. ROI в печени и селезенке для измерения ослабления сигнала были расположены

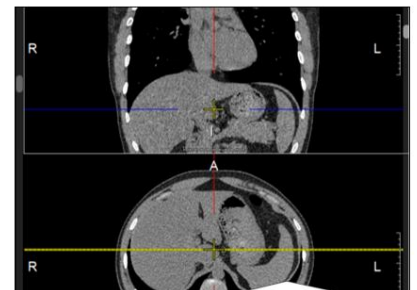
таким образом, чтобы исключить макроскопические сосуды печени, желчные протоки и любые очаговые поражения печени, и находились на расстоянии не менее 5-10 мм от периферии печени. Размещение всех ROI осуществлялось в разных местах правой доли печени между сегментами печени V, VI, VII и VIII, определяемых в соответствии с Couinaud classification (классификационной системой Куино) [124]. Путем нахождения среднего между максимальным и минимальным полученным значением в единицах Хаунсфилда (HU) измеряли ослабление функции печени. Значение плотности селезенки оценивалось посредством изучения одного значения ROI в HU (Рисунок 2) [23].



А. Мужчина, 25 лет, КТ_п 34 HU, КТ_с 44 HU



В. Женщина, 56 лет, КТ_п 29 HU, КТ_с 45 HU



С. Обзорный снимок. Область печени практически полностью попадает в срез при проведении КТ органов грудной клетки

Примечание: Желтый круг показывает расположение областей интереса (ROI). КТ_п - плотность печени в единицах Хаусфильда (HU). КТ_с – плотность селезенки

Рисунок 2 – Оценка плотности печени и селезёнки у пациентов по данным аксиальной компьютерной томографии без контрастирования

Индекс стеатоза печени (HSI) рассчитывался в качестве клинического показателя для прогнозирования стеатоза печени по формуле $HSI = 8 \times (\text{АЛТ}/\text{АСТ отношение}) + \text{ИМТ} (+2 \text{ при СД2; } 2+ \text{ для женщин})$. Исключение стеатоза происходит при значениях $HSI < 30,0$ с чувствительностью 93,1% , его выявление со специфичностью 92,4% при $HSI > 36,0$ [125].

Процент поражения легочной ткани оценивался на основании КТ органов грудной клетки, степень поражения легких классифицировалась по объему патологически измененной ткани с целью стандартизации оценки тяжести заболевания и прогнозирования исходов. Для количественной оценки повреждения

легочной паренхимы использовалась градация по ступеням. 1 стадия (КТ1): поражение 0–25% легочной ткани, характеризующееся ограниченными зонами затемнения, чаще всего в виде участков консолидации и "матового стекла", что соответствует легкой степени выраженности воспалительного процесса. 2 стадия (КТ2): поражение 26–50% легочной паренхимы, отражающее умеренный объем вовлеченной ткани и более выраженные изменения с возможным вовлечением нескольких долей. 3 стадия (КТ3): поражение 51–75%, что свидетельствует о тяжелом поражении легких с распространенным воспалением и выраженным нарушением вентиляционной функции. 4 стадия (КТ4): поражение 76–100%, характеризующееся практически тотальным вовлечением легких, что соответствует критической стадии пневмонии.

Всем пациентам выполнялся забор венозной крови с целью определения прогностически значимых лабораторных маркеров. Проводился общий (клинический) анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также лейкоцитарной формулы. В рамках биохимического анализа оценивались уровни АЛТ и АСТ. Также определялись концентрации СРБ, фибриногена и ИЛ-6. Для исследования системы коагуляции проводился анализ коагулограммы, включающий измерение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса и уровня Д-димера.

Для оценки влияния МАЖБП на потребность в назначении биологической и антибактериальной терапии был выполнен сравнительный анализ частоты применения данных видов терапии. Дополнительно проводился анализ влияния компонентов метаболического синдрома на необходимость проведения специфической терапии с учетом возможных сопутствующих факторов (ковариат).

Тяжесть течения COVID-АП оценивалась по следующим параметрам: стадия поражения по данным КТ при госпитализации, выраженность прогрессирования поражения на последующих КТ-исследованиях, уровень С-реактивного белка, фибриногена и интерлейкина-6 и необходимость в назначении биологической терапии.

Распространённость МАЖБП рассчитывалась как доля пациентов с установленным диагнозом среди общего числа госпитализированных с COVID-АП в исследуемой когорте.

Длительность госпитализации в днях рассчитывалась как продолжительность пребывания пациентов в стационаре: времени от даты госпитализации до даты выписки или смерти.

Для сбора данных в ходе второго этапа использовался структурированный телефонный опрос, основанный на специально разработанной анкете, включающей вопросы демографического, клинического и психосоциального характера. Перед началом опроса интервьюер получал информированное согласие респондентов на участие в исследовании и последующую обработку персональных данных. Для этого задавался обязательный вопрос с возможностью выбора варианта «Согласен(на)» или «Не согласен(на)». Лишь при получении положительного ответа опрос продолжался (Приложение А).

Анкета состояла из следующих разделов:

1. Социально-демографические данные:

- возраст (полных лет) с числовым ответом;
- пол (мужской/женский);
- вес (в килограммах) и рост (в сантиметрах) для оценки ИМТ.

2. Клинические сведения:

- наличие гипертонической болезни и постоянное применение антигипертензивной терапии;
- временные рамки возникновения необходимости в лекарственной терапии артериальной гипертензии (до или после перенесённой COVID-пневмонии);
- наличие сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе, а также временные рамки начала соответствующего лечения или диетотерапии относительно перенесённой пневмонии;
- частота госпитализаций по любым причинам за время после выписки из стационара по поводу вирусной пневмонии.

3. Оценка качества жизни с помощью EQ-5D-5L. EQ-5D:

- описательная система состояний здоровья EQ-5D-5L включает 5 доменов («5D»): (1) мобильность; (2) самообслуживание; (3) обычная деятельность; (4) боль/дискомфорт и (5) тревога/депрессия. Они оцениваются по вербальной 5-балльной шкале, позволяющей выделить пять уровней (5L) тяжести: уровень 1 — проблем нет; уровень 2 — незначительные проблемы; уровень 3 — проблемы средней тяжести; уровень 4 — серьёзные проблемы; уровень 5 — экстремальные проблемы по каждому параметру с присвоением однозначного числа для каждого параметра [126].
- респонденты выбирали наиболее подходящий ответ по пяти доменам. Дополнительно осуществлялась самооценка текущего состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале от 0 (наихудшее состояние) до 100 (наилучшее).

4. Шкала нарушений памяти (Memory Complaint Scale, MCS) включала вопросы о наличии и частоте проблем с памятью, их влиянии на повседневную деятельность, сравнительной оценке памяти относительно сверстников, а также самооценке с использованием десятибалльной шкалы [127].

5. Шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale, PSS-4) оценивала частоту ощущения уверенности в своих силах и чувства перегруженности в течение последнего месяца, с вариантами ответа от «никогда» до «очень часто» [128].

6. Оценка работоспособности (WHOQOL F12.1–F12.4) изучала удовлетворённость собственной способностью работать и её субъективный уровень на протяжении последних двух недель с пятибалльной шкалой вариантов ответа [129].

В процессе предварительной проверки анкетных методик на шкалах воспринимаемого стресса (PSS-4) и субъективной оценки работоспособности (раздел WHOQOL F12.1–F12.4) исследователь столкнулся с негативной реакцией респондентов на повторяющиеся или близкие по смыслу вопросы. Такая реакция могла обусловить снижение качества получаемых данных из-за фрустрации или усталости участников, что негативно влияет на достоверность результатов. В связи с этим было принято решение ограничить анализ выбранными пунктами,

обеспечивающими максимальную информативность и минимальную дубликацию содержимого, что позволило повысить адаптивность опроса и улучшить качество собираемой информации без потери ключевых показателей. Такой подход соответствует рекомендациям по использованию сокращённых версий шкал в условиях ограниченного времени тестирования и способствует снижению когнитивной нагрузки на участников, сохраняя при этом валидность и надёжность исследуемых параметров [130].

Опрос проводился в стандартизированной форме с применением электронных форм для автоматизации ввода данных и минимизации ошибок. В случае затруднений у респондентов интервьюер предоставлял необходимые пояснения, обеспечивая полноту и достоверность ответов.

2.3 Статистический анализ

Для выбора статистического критерия оценки количественных переменных предварительно проводилось сравнение их распределения с нормальным (отдельно для каждой из групп) с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

При нормальном распределении для оценки статистической значимости различий применялся критерий Стьюдента. Если распределение параметра хотя бы в одной из групп статистически значимо отличалось от нормального, выбирался критерий Манна-Уитни.

Значения нормально распределённых переменных представлено как средняя (M) \pm стандартное отклонение (SD). При несоответствии распределения переменной нормальному значению переменных представлялось как медиана (Me) и 25 и 75 квартили. Для оценки статистической значимости различий значений количественных переменных использовался критерий-хи или точный критерий Фишера (в том случае если, более чем в 25% ячеек ожидаемые значения были меньше 5).

Для оценки связи между плотностью печени и HSI использовались регрессионный анализ с построением уравнения линейной регрессии и коэффициент корреляции Спирмена ρ .

Для изучения количественной зависимости между зависимой переменной и набором независимых факторов применялся множественный линейный регрессионный анализ. Оценка параметров модели выполнялась с использованием метода наименьших квадратов, что позволило определить величину и направление влияния каждого предиктора на результат. Статистическая значимость модели проверялась с помощью анализа дисперсии (ANOVA), а значимость отдельных коэффициентов — при помощи t-теста. Для оценки качества подгонки модели использовались коэффициенты детерминации R^2 и скорректированный R^2 . При построении модели проверялись предпосылки линейности, нормальности распределения остатков и равенства дисперсий (гомоскедастичности). Выбор предикторов осуществлялся методом принудительного включения для комплексного анализа изучаемых факторов. Коэффициент B (нестандартизованный коэффициент) отражал среднее изменение зависимой переменной при увеличении независимой переменной на одну единицу, при условии фиксированных значений остальных факторов. Знак коэффициента указывал направление связи: положительный — прямая зависимость, отрицательный — обратная. Статистика F использовалась для оценки общей значимости модели, представляя собой отношение средней квадратичной ошибки регрессии к средней квадратичной ошибке остатка.

Критерий Мантела-Хензеля был использован для оценки связи между двумя категориальными переменными при одновременном контроле влияния третьей категориальной переменной.

Для оценки влияния клинических факторов на вероятность летального исхода проведён бинарный логистический регрессионный анализ. Оценка параметров модели осуществлялась методом максимального правдоподобия. Значимость факторов оценивалась с использованием статистики Вальда (Wald), а

качество модели — посредством теста отношения правдоподобия и коэффициента детерминации по Коксу и Снеллу.

За уровень значимости было принято $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS, версия 22.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты первого этапа: когортное проспективное исследование

3.1.1 Характеристика когорты исследования и клинические параметры пациентов с COVID 19-ассоциированной пневмонией

На первом этапе обследовано 100 пациентов, подписавших форму информированного согласия. Из исследования в связи с злоупотреблением алкоголем был исключен один пациент, на основании результатов анкетирования по AUDIT набравший 17 баллов. С использованием данных осмотра, анамнеза и результатов измерения по КТ плотности печени и селезенки участники были разделены на 2 группы: 25 пациентов с МАЖБП и 74 пациента контрольной группы.

Среди пациентов с МАЖБП медиана продолжительности госпитализации составила 15,00 дней [12,00; 20,50], тогда как в контрольной группе — 13,00 дней [11,00; 17,00], $p=0,076$.

Возраст участников в группе МАЖБП составил $56,84 \pm 14,93$ года, в группе контроля — $57,00 \pm 16,19$ года, различия не были значимыми ($p=0,965$). По половому составу в группе МАЖБП женщин было 44% (95% ДИ: 24,40–65,07%), мужчин — 56% (95% ДИ: 34,93–75,60%), в группе контроля — соответственно 37,84% (95% ДИ: 26,81–49,87%) и 62,16% (95% ДИ: 50,13–73,19%) ($p=0,586$). Сумма баллов анкеты AUDIT также не продемонстрировала статистически значимых различий ($1,44 \pm 2,00$ против $1,19 \pm 1,53$, $p=0,792$). В то же время вес ($92,84 \pm 16,66$ кг против $79,23 \pm 14,43$ кг, $p < 0,001$), ИМТ ($32,35 \pm 5,05$ кг/м² против $27,87 \pm 5,27$ кг/м², $p < 0,001$) и окружность талии ($102,84 \pm 11,79$ см против $91,05 \pm 11,95$ см, $p < 0,001$) у участников основной группы были существенно выше, чем в группе контроля. Рост существенно не отличался ($169,36 \pm 8,50$ см и $168,96 \pm 9,14$ см, $p=0,848$).

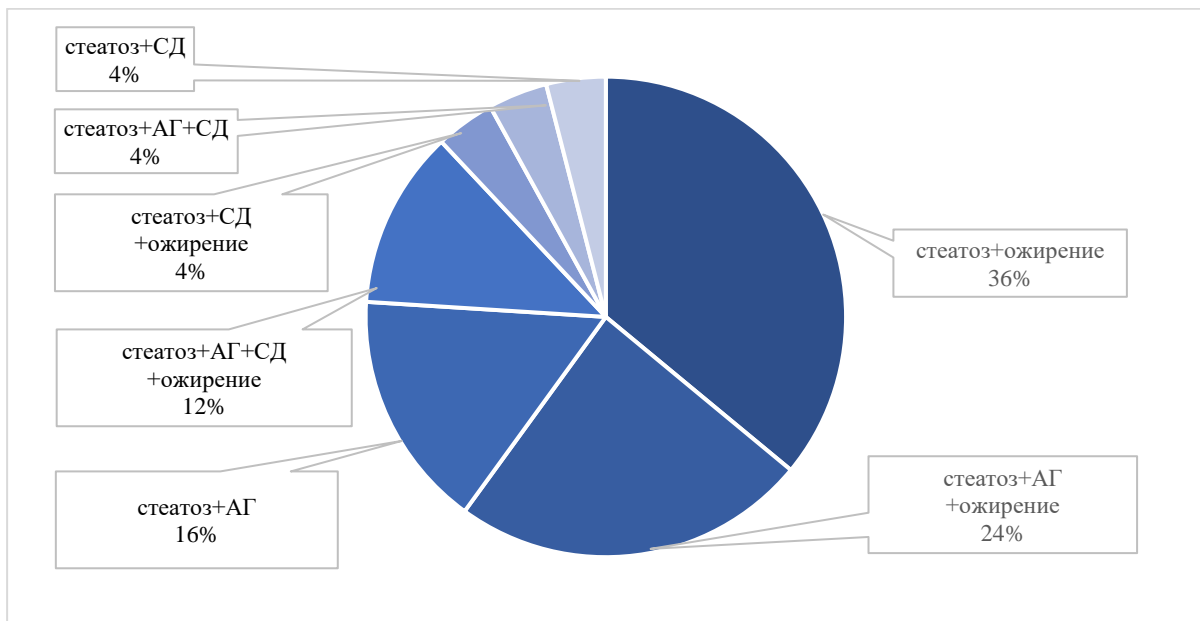
Частота артериальной гипертензии не отличалась статистически значимо между группами (56% и 48,65%, $p=0,525$). Однако ожирение встречалось значительно чаще в основной группе (68%, 95% ДИ: 46,50–85,05%) по сравнению с контролем (95% ДИ: 29,73%, 19,66–41,48%) при $p=0,001$. Частота сахарного диабета 2 типа была выше в группе МАЖБП (24% против 8,11%), при этом показатель носил тенденцию к статистической значимости ($p=0,069$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Основные характеристики сравниваемых групп

Базовые характеристики	Группа МАЖБП (n=25)		Группа контроля (n=74)		P value
	M	SD	M	SD	
Возраст, г.	56,84	14,93	57,00	16,19	0,965
AUDIT	1,44	2,00	1,19	1,53	0,792
Вес, кг	92,84	16,66	79,23	14,43	<0,001
Рост, см	169,36	8,50	168,96	9,14	0,848
ИМТ, кг/м ²	32,35	5,05	27,87	5,27	<0,001
Окружность талии, см	102,84	11,79	91,05	11,95	<0,001
	Частота	95% ДИ	Частота	95% ДИ	
Женщины	11 (44%)	24,40 - 65,07	28 (37,84%)	26,81 - 49,87	0,586
Мужчины	14 (56%)	34,93 - 75,60	46 (62,16%)	50,13 - 73,19	
Артериальная гипертензия	14 (56%)	34,93 - 75,60	36 (48,65%)	36,85 - 60,56	0,525
Ожирение	17 (68%)	46,50 - 85,05	22 (29,73%)	19,66 - 41,48	0,001
СД2 типа	6 (24%)	9,36 - 45,13	6 (8,11%)	3,03 - 16,82	0,069

Рисунок 3 отражает спектр метаболических коморбидных состояний у пациентов с МАЖБП. Наиболее распространенной комбинацией коморбидности в исследуемой группе оказались стеатоз печени в сочетании с ожирением (36%), а также стеатоз, ожирение и артериальная гипертензия (24%). Комбинация стеатоза, артериальной гипертензии и ожирения наблюдалась у 16% пациентов, а стеатоза с одновременным наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и ожирения — у 12%.

Менее распространены были сочетания стеатоза с сахарным диабетом 2 типа, стеатоза с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также стеатоза с сахарным диабетом и ожирением — по 4% для каждой комбинации. Ни один из пациентов в группе МАЖБП не получал липидснижающее лечение, в группе контроля - пятеро.



Примечание: АГ – синдром артериальной гипертензии. СД – Сахарный диабет 2 типа

Рисунок 3 – Частота различных фенотипов метаболической коморбидности среди пациентов с МАЖБП (n=25)

Можно сделать вывод о том, что группа пациентов с МАЖБП характеризовались существенно более выраженными нарушениями антропометрических показателей, а также значительно большей распространённостью ожирения и мультикомпонентными метаболическими нарушениями по сравнению с контрольной группой, несмотря на сопоставимые демографические параметры. Полученные данные подчеркивают важность метаболических нарушений у пациентов с МАЖБП и их потенциальную роль в определении риска сопутствующих заболеваний.

3.1.2 Рентгенологическая оценка плотности печени и селезёнки у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и контрольной группы: количественный анализ стеатоза и его корреляция с индексом стеатоза печени

В Таблице 3 представлены результаты изучения плотности печени и селезенки по данным КТ. У пациентов с МАЖБП подтверждается наличие значимого стеатоза печени (>30%) по всем трём КТ-критериям. Средняя плотность печени в группе МАЖБП составила $31,68 \pm 10,67$ HU, что значительно ниже порогового значения 40 HU и существенно отличается от показателя контрольной группы ($54,44 \pm 5,95$ HU, $p < 0,001$). Плотность селезёнки была сопоставима между группами ($47,98 \pm 3,87$ HU против $47,18 \pm 2,72$ HU, $p = 0,344$). Среднее ослабление плотности печени по сравнению с селезёнкой в группе МАЖБП составило $16,30 \pm 10,38$ HU, превышая порог в 10 HU, тогда как в контрольной группе этот показатель был отрицательным ($-7,26 \pm 6,10$ HU, $p < 0,001$). Аналогично отношение плотности печени к плотности селезёнки в группе МАЖБП имело среднее значение $0,66 \pm 0,22$, что значительно ниже критерия 0,9, в отличие от контрольной группы, где среднее значение составляло $1,2 \pm 0,13$ ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей компьютерной томографии печени и селезёнки у пациентов с МАЖБП и контрольной группы

Показатель по данным компьютерной томографии	Группа	N	M	SD	Min.	Max.	Процентили			P value
							25%	50%	75%	
Плотность печени, Минимальная (HU)	МАЖБП	25	29,85	12,4	0,4	62,5	22,4	27,9	38,4	<0,001
	Контроль	74	52,2	6,1	41,0	66,0	47,4	52,3	56,7	
Плотность печени, Максимальная (HU)	МАЖБП	25	34,8	11,9	2,9	64,8	27,0	36,5	42,8	<0,001
	Контроль	74	56,6	6,1	45,0	68,5	52,2	56,9	60,8	
Плотность печени, Средняя (HU)	МАЖБП	25	31,7	10,7	1,7	47,4	24,4	31,7	40,9	<0,001
	Контроль	74	54,4	6,0	43,0	67,0	49,9	54,4	59,1	
Плотность_селезенки	МАЖБП	25	48,0	3,9	39,5	54,8	45,1	48,9	50,8	0,344
	Контроль	74	47,2	2,7	41,8	55,0	45,2	47,2	49,0	

Продолжение таблицы 3

Отношение ослабления плотности печени относительно селезенки	МАЗБП	25	0,66	0,2	0,0	0,9	0,5	0,8	0,8	<0,001
	Контроль	74	1,2	0,1	0,9	1,6	1,1	1,2	1,2	
Ослабление плотности печени относительно селезенки	МАЗБП	25	16,3	10,4	3,7	43,9	7,1	11,8	24,3	<0,001
	Контроль	74	-7,3	6,1	-24,1	3,6	-11,6	-7,5	-3,2	

На Рисунке 4 наглядно продемонстрированы значимые различия в значениях минимальной, максимальной и средней плотности печени (в единицах Хаунсфилда, HU) по данным компьютерной томографии у пациентов с МАЗБП и контрольной группой.

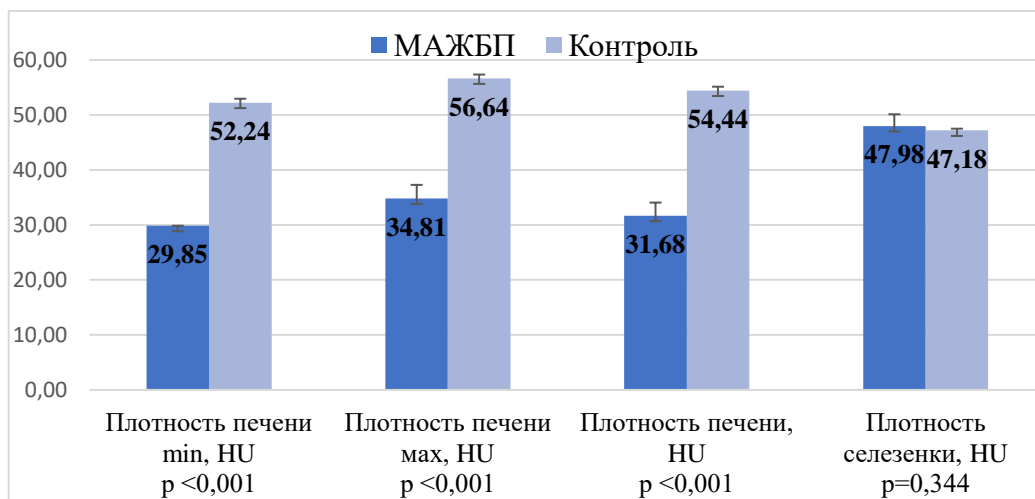


Рисунок 4 – Сравнительный анализ плотности печени и селезёнки по данным КТ у пациентов с МАЗБП и группы контроля

Таким образом, у пациентов с МАЗБП по результатам КТ выявлен выраженный стеатоз печени, что подтверждено сразу несколькими валидированными критериями: сниженной плотностью печени, превышающей порог разницей в плотности между печенью и селезёнкой, а также уменьшением их отношения. Различия с контрольной группой статистически значимы, что объективно указывает на наличие тяжелой жировой инфильтрации печени при МАЗБП.

Распределение индекса HSI в группе пациентов со стеатозом печени согласно критерию Колмогорова–Смирнова соответствовало нормальному распределению ($p=0,20$), в то время как в контрольной группе наблюдалось статистически значимое отклонение от нормальности ($p=0,011$). В связи с этим для сравнения медианных значений между группами был использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между медианами оказались статистически значимыми и составили 40,97 (межквартильный интервал 36,91–45,16) в группе стеатоза и 36,62 (13,92–41,22) в контрольной группе ($p=0,016$). Корреляционный анализ показателя HSI выявил статистически значимую отрицательную связь средней силы с плотностью печени (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=-0,34$; $p=0,001$). Кроме того, была обнаружена статистически значимая слабая отрицательная корреляция HSI с КТ-критериями КТп/с и КТп-с ($\rho=-0,281$, $p=0,005$ и $\rho=-0,288$, $p=0,004$ соответственно) (Рисунок 5).

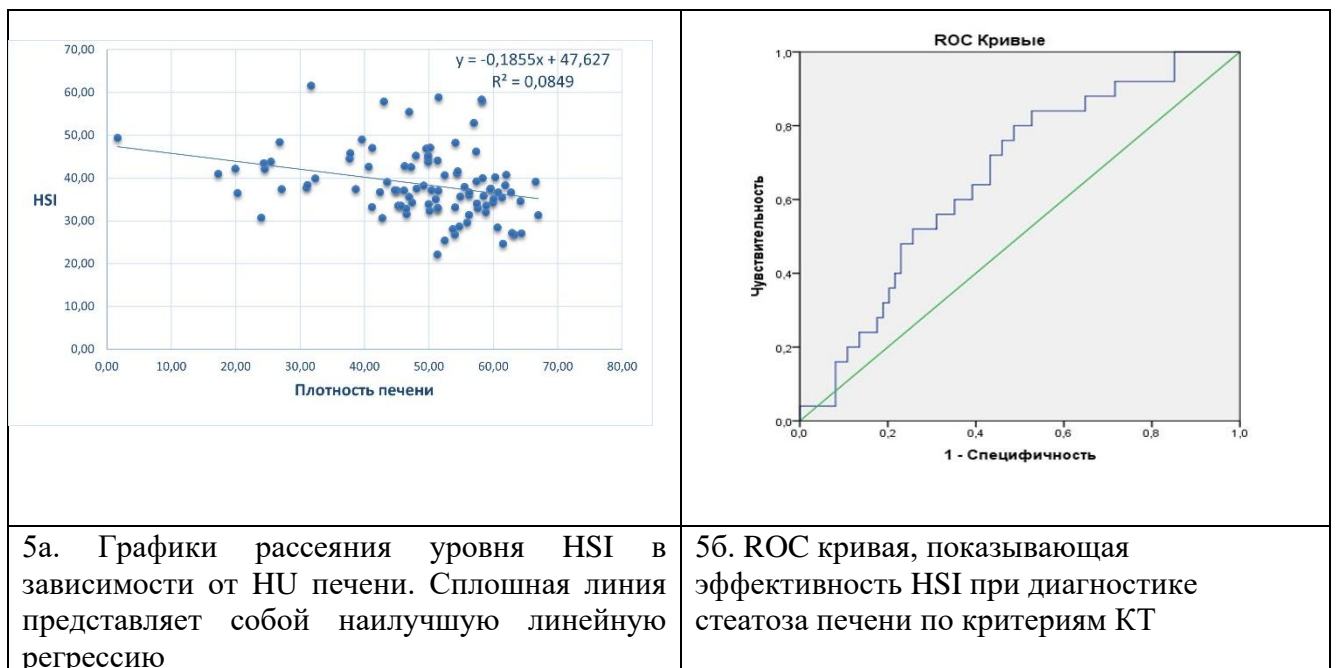


Рисунок 5 – Диагностическая эффективность HSI при стеатозе печени у пациентов МАЖБП по сравнению с плотностью печени по данным КТ

Регрессионный анализ, проведённый для изучения взаимосвязи между плотностью печени и HSI с построением модели линейной регрессии, продемонстрировал статистически значимую обратную зависимость (коэффициент регрессии $-0,1855$; $p=0,003$). Вместе с тем точность аппроксимации оказалась

низкой (коэффициент детерминации $R^2=0,0849$), что свидетельствует о том, что лишь около 8,5% вариабельности HSI объясняется изменениями плотности печени в данной выборке.

Анализ ROC-кривой показал, что площадь под кривой (AUC) HSI для диагностики стеатоза печени составила 0,662 (95% ДИ: 0,546–0,778; $p=0,016$). При установленном пороговом значении HSI 35,9 чувствительность метода достигала 84,0%, а специфичность — 45,9%. При пороговом значении 30,1 для исключения стеатоза чувствительность составляла 100,0%, тогда как специфичность снижалась до 14,9% (Рисунок 5).

Таким образом, во время активного течения COVID-АП индекс HSI характеризуется сниженной точностью и информативностью по сравнению с компьютерной томографией, ограничивая возможности его использования в качестве самостоятельного диагностического инструмента для выявления стеатоза печени у данной категории пациентов.

3.1.3 Рентгенологическая оценка объема поражения легочной ткани

В Таблице 4 представлены сравнительные характеристики стадий поражения легких, выявленных с помощью КТ, на различных этапах госпитализации у пациентов с МАЖБП и в контрольной группе. При поступлении в группе МАЖБП доля пациентов с минимальными изменениями (КТ1) составила 28,00% (95% ДИ: 12,07–49,39%), что ниже, чем в контрольной группе — 56,76% (95% ДИ: 44,72–68,23%). Стадия КТ2, отражающая умеренное поражение легких, встречалась у пациентов с МАЖБП чаще (56,00%; 95% ДИ: 34,93–75,60%), чем в контроле (32,43%; 95% ДИ: 22,00–44,32%). Доля пациентов со стадией КТ3 составляла 16,00% (МАЖБП) и 10,81% (контроль). При ухудшении состояния в группе МАЖБП отмечено увеличение доли выраженного поражения легких: стадия КТ3 наблюдалась у 31,58% (95% ДИ: 12,58–56,55%), а стадия КТ4 — у 21,05% (95% ДИ: 6,05–45,57%), что существенно превышало показатели контрольной группы (13,33% и 2,22% соответственно). Удельный вес легких форм поражения (КТ1) был

ниже у пациентов с МАЖБП (21,05%) по сравнению с контролем (31,11%). К моменту выписки у больных с МАЖБП доля пациентов с регрессом поражения до стадии КТ1 составила 47,62% (95% ДИ: 25,71–70,22%), тогда как в контрольной группе этот показатель был выше — 61,43% (95% ДИ: 49,03–72,83%). Выраженное поражение легких (КТ 3) к выписке сохранялось у 14,29% пациентов с МАЖБП и у 5,71% в контрольной группе.

Таблица 4 – Распределение стадий поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов с МАЖБП и контрольной группы при поступлении, ухудшении состояния и на момент выписки

	Группа МАЖБП (n=25)			Группа контроля (n=74)			
Стадия КТ при поступлении	Частота (n=25)	Процент	95% ДИ	Частота (n=74)	Процент	95% ДИ	P value
1	7	28,00	12,07 - 49,39	42	56,76	44,72 - 68,23	0,041
2	14	56,00	34,93 - 75,60	24	32,43	22,00 - 44,32	
3	4	16,00	4,54 - 36,08	8	10,81	4,78 - 20,20	
Стадия КТ при ухудшении	Частота (n=19)	Процент	95% ДИ	Частота (n=45)	Процент	95% ДИ	P value
1	4	21,05	6,05 - 45,57	14	31,11	18,17 - 46,65	0,01
2	5	26,32	9,15 - 51,20	24	53,33	37,87 - 68,34	
3	6	31,58	12,58 - 56,55	6	13,33	5,05 - 26,79	
4	4	21,05	6,05 - 45,57	1	2,22	0,06 - 11,77	
Стадия КТ на момент выписки	Частота (n=21)	Процент	95% ДИ	Частота (n=74)	Процент	95% ДИ	P value
1	10	47,62	25,71 - 70,22	43	61,43	49,03 - 72,83	0,11
2	8	38,10	18,11 - 61,56	23	32,86	22,09 - 45,12	
3	3	14,29	3,05 - 36,34	4	5,71	1,58 - 13,99	

Частота ухудшения состояния, оценённая по данным компьютерной томографии, была сопоставима в обеих группах — 19 человек (76%) в группе МАЖБП против 45 человек (60,8%) в контрольной группе (p=0,16).

Однако степень тяжести ухудшения, выраженная в процентах поражения легочной ткани, была значительно выше у пациентов с МАЖБП (p=0,01).

При поступлении пациентов в группе МАЖБП средний процент поражения левого легкого составлял 33,12%, что было достоверно выше, чем в контрольной

группе — 24,00%, $p=0,025$. Аналогичные показатели для правого легкого при поступлении не продемонстрировали статистически значимой разницы между группами (МАЗБП — 31,48% против контроля — 24,84%; $p=0,096$).

Во время ухудшения клинического состояния у больных с МАЗБП отмечался значительный рост процента поражения легких и в левом, и в правом легких: левое легкое поражалось в среднем на 50,05%, правое — на 48,53%, что значительно превышало показатели контрольной группы — 34,05% ($p=0,005$) и 35,41% ($p=0,022$) соответственно.

По данным КТ на момент выписки также сохранялась статистически значимая разница в степени повреждения легких между группами. В группе МАЗБП поражение левого легкого составило в среднем 34,84%, тогда как в контрольной группе — 23,15%, $p=0,006$. Похожая тенденция наблюдалась для правого легкого — 33,60% против 23,59% в контрольной группе ($p=0,022$). (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ процента поражения правого и левого легкого по данным компьютерной томографии у пациентов с МАЗБП и контрольной группы на различных этапах госпитализации

	Группа	N	M	SD	Min.	Max.	Процентили			P value
							25%	50%	75%	
Процент поражения в левом легком при поступлении	МАЗБП	25	33,12	15,22	5	60	24	33	48,5	0,025
	Контроль	74	24,00	17,97	0	75	9,5	20	35	
Процент поражения в правом легком при поступлении	МАЗБП	25	31,48	13,85	5	55	24	33	39	0,096
	Контроль	74	24,84	18,00	0	75	10	24	35	
Процент поражения в правом легком при ухудшении	МАЗБП	19	48,53	21,62	13	85	28	48	65	0,022
	Контроль	44	35,41	19,87	0	90	21,25	35	50	
Процент поражения в левом легком при ухудшении	МАЗБП	19	50,05	21,73	13	85	38	48	65	0,005
	Контроль	44	34,05	19,30	0	90	20	31,5	50	
Процент поражения в правом легком на момент выписки	МАЗБП	25	33,60	23,14	0	88	15	25	50	0,022
	Контроль	74	23,59	16,74	0	68	10	25	33,5	

Продолжение Таблицы 5

Процент поражения в левом легком на момент выписки	МАЖБП	25	34,84	22,65	0	85	17,5	30	50	0,006
	Контроль	74	23,15	16,08	0	68	10	21,5	33,5	

У пациентов с МАЖБП отмечалось более тяжелое поражение легких по данным КТ на всех этапах госпитализации. При ухудшении состояния у больных с МАЖБП наблюдалось значительное увеличение доли выраженного поражения легких (КТЗ–4) и более высокий средний процент поражения как левого, так и правого легкого. К выписке, несмотря на регресс изменений, у пациентов с МАЖБП сохранялась большая степень повреждения легочной ткани, чем у лиц без МАЖБП. Таким образом, наличие МАЖБП ассоциируется с более выраженным и персистирующим поражением легких при COVID-19.

3.1.4 Лабораторные особенности воспалительного ответа у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени при COVID 19-ассоциированной пневмонии

На этапе госпитализации у пациентов с МАЖБП отмечалось статистически значимо повышенное значение СРБ — медиана 57,30 мг/л (36,8–87,8) по сравнению с контрольной группой — медиана 28,00 мг/л (8,3–67,6), $p=0,011$. Аналогично, уровни ферментов печени — АСТ и АЛТ — были достоверно выше в группе МАЖБП (АСТ: 46,60 ЕД/л [36,2–52,7] против 29,60 ЕД/л [23,6–39,4], $p<0,001$; АЛТ: 39,20 ЕД/л [27,6–52,4] против 25,45 ЕД/л [17,0–37,5], $p=0,003$). Различия по количеству лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, АЧТВ и протромбинового индекса не достигали статистической значимости.

В период ухудшения состояния клинические показатели в обеих группах выравнивались: различия по СРБ, АСТ, АЛТ, гемограмме и параметрам коагуляции не были статистически значимыми (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ лабораторных параметров у пациентов с МАЖБП и контрольной группы при госпитализации и ухудшении состояния

	Группа МАЖБП (n=25)			Группа контроля (n=74)			P value
	N	M или Me	SD/ 25 и 75 квартиль	N	M или Me	SD/ 25 и 75 квартиль	
Госпитализация							
СРБ, мг/л	25	57,30	36,8-87,8	74	28,00	8,3-67,6	0,011
АСТ, ЕД/л	25	46,60	36,2-52,7	74	29,60	23,6-39,4	<0,001
АЛТ, ЕД/л	25	39,20	27,6-52,4	74	25,45	17,0-37,5	0,003
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	25	4,90	4,3-7,2	74	5,10	4,2-7,4	0,843
Эритроциты, 10 ¹² /л	25	4,58	0,66	74	4,57	0,43	0,927
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	25	158,68	78,99	74	177,05	73,88	0,293
АЧТВ, секунды	25	34,68	4,98	74	35,58	6,81	0,545
Протромбиновый индекс,%	25	73,40	19,91	74	79,62	17,40	0,140
Ухудшение							
СРБ, мг/л	13	70,56	45,90	34	53,85	59,48	0,367
АСТ, ЕД/л	11	40,45	18,23	17	36,65	38,92	0,766
АЛТ, ЕД/л	11	44,49	36,91	17	49,85	61,71	0,798
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11	6,88	2,94	18	7,78	3,39	0,473
Эритроциты, 10 ¹² /л	11	4,60	0,52	18	4,45	0,36	0,346
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	11	194,09	93,73	18	229,61	85,80	0,305
АЧТВ, секунды	10	29,58	4,40	16	33,64	5,35	0,056
Протромбиновый индекс,%	9	93,67	22,87	16	90,44	20,57	0,721

Изучение важных прогностических маркеров показало, что уровень ИЛ-6 в группе МАЖБП был значительно выше — 318,0 пг/мл (214,9–414,3), чем в группе контроля — 21,1 пг/мл (3,1–13,2), $p < 0,001$. Концентрация ферритина в группе МАЖБП также значительно превышала показатели контроля: 635,2 нг/мл (434,0–747,5) против 338,5 нг/мл (126,3–583,5) у контрольной группы ($p < 0,001$). Уровни Д-димера в группе МАЖБП (2,4 мг/л) были также статистически значимо выше, чем в контроле (0,9 мг/л), $p = 0,027$ (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ уровней прогностических маркетов у пациентов с МАЖБП и контрольной группы

	Группа	N	M	SD	Min.	Max.	Процентили			P value
							25%	50%	75%	
Интерлейкин 6	МАЖБП	25	318,0	132,0	112,3	568,1	214,9	310,1	414,3	<0,001
	Контроль	74	21,1	45,6	1,2	222,6	3,1	7,1	13,2	
Ферритин	МАЖБП	25	635,2	305,9	125,0	1360,0	434,0	578,0	747,5	<0,001
	Контроль	74	338,5	254,1	43,0	1262,0	126,3	278,5	583,5	
Д-димер	МАЖБП	19	2,4	4,1	0,2	19,1	0,4	0,9	1,9	0,027
	Контроль	44	0,9	1,0	0,1	5,1	0,4	0,5	0,9	

Проведённый множественный линейный регрессионный анализ продемонстрировал высокую объяснительную способность модели, обуславливающей 80,6% вариабельности уровня интерлейкина-6 ($R^2=0,806$; скорректированный $R^2=0,784$; $F(10,88)=36,616$; $p<0,001$). Значимое положительное влияние на уровень ИЛ-6 оказали наличие стеатоза ($B=253,976$, $p<0,001$), гипертоническая болезнь ($B=44,904$, $p=0,011$), уровни ферритина ($B=0,087$, $p=0,003$) и Д-димера ($B=10,925$, $p=0,003$). Возраст ассоциировался с уменьшением концентрации ИЛ-6 ($B=-1,886$, $p=0,001$). Другие переменные (пол, сахарный диабет, ожирение, ИМТ и показатели КТ) статистически значимого влияния не проявили ($p>0,05$).

Для уровня ферритина множественный линейный регрессионный анализ выявил статистически значимое влияние уровня ИЛ-6 ($B=1,130$; $p=0,003$), возраста ($B=5,020$; $p=0,017$), пола ($B=-107,441$; $p=0,050$) и показателя КТ при поступлении ($B=87,213$; $p=0,036$). Тогда как на уровень Д-димера по результатам множественного линейного регрессионного анализа значимо влияли степень поражения легких по КТ при поступлении ($B=1,142$; $p<0,001$), возраст ($B=0,043$; $p=0,009$) и уровень ИЛ-6 ($B=0,009$; $p=0,003$).

Исходя из полученных данных, у пациентов с МАЖБП при поступлении отмечался значимо более высокий уровень системного воспаления и печёночных трансаминаз по сравнению с контрольной группой, что отражает большую выраженность воспалительных изменений с вовлечением печени.

Наличие МАЖБП ассоциировалось с более тяжелым лабораторным фенотипом при COVID-19, включающим выраженный цитокиновый (ИЛ-6) и острофазовый (С-реактивный белок, ферритин) ответы, а также активацию коагуляции (Д-димер), что свидетельствует об увеличенном риске развития цитокинового шторма и неблагоприятных клинических исходов у данной категории пациентов.

3.1.5 Влияние метаболических факторов риска на назначение биологической и антибиотикотерапии при COVID 19-ассоциированной пневмонии

Пациентам из группы МАЖБП значительно чаще назначалась биологическая терапия — в 88,0% случаев (95% ДИ: 68,78–97,45%) по сравнению с 39,19% (95% ДИ: 28,04–51,23%) в контрольной группе ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении антибиотикотерапии: 68,0% пациентов с МАЖБП (95% ДИ: 46,50–85,05%) против 40,54% (95% ДИ: 29,27–52,59%) в контрольной группе ($p = 0,017$).

Компоненты метаболического синдрома были проанализированы в качестве независимых факторов риска. Не было выявлено связи с сахарным диабетом 2 типа ($p = 0,61$) и артериальной гипертензией ($p = 0,76$). Установлена значимая ассоциация между необходимостью назначения биологической терапии и стеатозом печени (ОШ: 11,4; 95% ДИ: 3,1–41,5; $p < 0,001$), а также ожирением (ОШ: 2,3; 95% ДИ: 1,02–5,4; $p = 0,04$). Для устранения потенциального взаимного влияния ожирения и печеночного стеатоза был применён тест Мантеля–Ханзеля. Скорректированное отношение шансов для стеатоза составило 10,2 (95% ДИ: 2,6–38,8; $p = 0,001$), в то время как для ожирения — 1,39 (95% ДИ: 0,54–3,5; $p = 0,49$).

Необходимость в назначении антибактериальной терапии ассоциировалась со стеатозом (ОШ: 3,1; 95% ДИ: 1,2–8,1; $p = 0,01$) и СД2 (ОШ: 6,8; 95% ДИ: 1,4–32,7; $p = 0,008$). Для исключения возможного вмешивающегося эффекта СД2 также использовался тест Мантеля–Ханзеля.

Скорректированное ОШ для стеатоза составило 2,614 (95% ДИ: 0,972–7,034; $p=0,057$). Связь с ожирением ($p=0,65$) и артериальной гипертензией ($p=0,77$) не была выявлена (Таблица 8).

Таблица 8 – Влияние МАЖБП на частоту и риск назначения биологической и антибиотикотерапии у пациентов с COVID-АП

Терапия	Группа МАЖБП (n=25)			Группа Контроля (n=74)			Общее ОШ	Скорректированное ОШ
	Частота	%	95% ДИ	Частота	%	95% ДИ		
АТ	17	68	46,50 – 85,05	30	40,54	29,27 – 52,59	3,1; 95% ДИ (1,2 – 8,1), $p=0,01$	2,6; 95% ДИ (0,97 – 7,03), $p=0,057$
БТ	22	88	68,78 – 97,45	29	39,19	28,04 – 51,23	11,4; 95% ДИ (3,1 – 41,5), $p<0,001$	10,2; 95% ДИ (2,6 – 38,8), $p=0,001$

Установлено, что стеатоз печени, независимо от наличия других метаболических факторов риска, существенно увеличивает вероятность назначения биологической терапии, что находит отражение в более тяжёлом течение и усиленном иммунновоспалительном ответе у этой категории пациентов. Механизм такого влияния объясняется тем, что жировая инфильтрация печени приводит к хронической активации врождённого и адаптивного иммунитета, повышая продукцию провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-6), что, в условиях COVID-19, способствует формированию тяжёлого системного воспаления и повышает риск развития «цитокинового шторма». В ходе исследования именно уровень интерлейкина-6, наряду с наличием стеатоза и гипертонической болезни, был независимым предиктором выраженности воспалительной реакции. Компонент ожирения по результатам многофакторного анализа влияния не оказал, что подчёркивает ключевую роль самого стеатоза как триггера иммунной дисрегуляции у пациентов с метаболической дисфункцией.

Для назначения антибиотикотерапии определяющее значение имел сопутствующий сахарный диабет 2 типа: у пациентов с СД2 вероятность необходимости в антибактериальной терапии возрастала, что связано с иммунными нарушениями, характерными для диабета, в том числе снижением эффективности фагоцитоза и увеличением риска вторичной бактериальной инфекции. Таким образом, необходимость применения той или иной интенсивной терапии у пациентов с МАЖБП и COVID-АП определяется не только наличием метаболической коморбидности как таковой, но и её структурой: стеатоз печени повышает потребность в биологических препаратах, тогда как диабет — в антибактериальных средствах.

Выявление стеатоза печени и сахарного диабета 2 типа у пациентов с COVID-АП и МАЖБП позволяет заранее идентифицировать лиц, которые входят в группу повышенного риска и могут нуждаться в более интенсивном и раннем проведении патогенетической и антибактериальной терапии. Такой подход способствует персонализации тактики лечения и профилактики осложнений, обеспечивая своевременное применение необходимых вмешательств и, как следствие, повышая вероятность благоприятного клинического исхода у данной категории пациентов.

3.1.6 Анализ предикторов летального исхода у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени при госпитализации: клинические и лабораторные показатели

Уровень смертности был выше в группе МАЖБП и составил 12% (3 пациента) по сравнению с 0% в контрольной группе, что было статистически значимо ($p=0,02$). Проведен логистический регрессионный анализ с целью оценки влияния компонентов МАЖБП (стеатоза, гипертонической болезни, сахарного диабета, ожирения) и ряда клинических показателей на вероятность летального исхода. Модель показала статистическую значимость в целом ($\chi^2=26,887$, степень свободы=16, $p=0,043$), что свидетельствует о валидности выбранных предикторов для прогнозирования исхода. Значение коэффициента детерминации по Коксу и

Снеллу составило 0,238, что соответствует объяснению порядка 24% дисперсии зависимой переменной. Среди изучаемых факторов статистически значимыми предикторами летального исхода выявлены: наличие стеатоза (Wald=9,157, $p=0,002$), а также биохимические маркёры воспаления и клеточного повреждения — уровень АСТ (Wald=23,841, $p<0,001$), ИЛ-6 (Wald=24,005, $p<0,001$), ферритина (Wald=6,994, $p=0,008$) и Д-димера (Wald=23,633, $p<0,001$). Гипертоническая болезнь продемонстрировала тенденцию к статистической значимости (Wald=3,032, $p=0,082$). Остальные параметры, включая пол, возраст, сахарный диабет, ожирение, ИМТ и интенсивность воспалительного процесса, не оказали достоверного влияния ($p>0,1$). Эти данные подтверждают важную роль стеатоза и воспалительно-повреждающих факторов в патогенезе и прогнозе заболевания.

3.1.7 Резюме

Пациенты с МАЖБП характеризовались значительно более высоким весом, ИМТ и окружностью талии, а также значительно повышенной распространённостью ожирения по сравнению с контролем ($p<0,001$). Частота сахарного диабета 2 типа в данной группе была выше (24% против 8,1%), что свидетельствует о тенденции к большему метаболическому риску ($p=0,069$). Мультифакторный профиль метаболических нарушений у пациентов с МАЖБП характеризовался преобладанием сочетаний стеатоза печени, ожирения и артериальной гипертензии, что подчеркивает необходимость комплексной оценки формирования метаболического риска у данной категории.

Рентгенологические данные компьютерной томографии подтвердили выраженный стеатоз печени у пациентов с МАЖБП: средние показатели плотности печени существенно уступали пороговому значению 40 HU и отличались от контрольных значений ($p<0,001$). Применение дополнительных критериев, таких как отношение плотности печени к плотности селезёнки и разница этих показателей, выявило статистически значимые отличия, указывающие на тяжёлую жировую инфильтрацию печени в исследуемой группе. Показатель HSI

продемонстрировал отрицательную корреляцию с показателями плотности печени, однако имел ограниченную диагностическую точность по сравнению с КТ, что ограничивает его самостоятельное применение для выявления стеатоза при COVID-АП.

Клинические данные продемонстрировали, что степень поражения лёгочной ткани, выявленная по данным КТ, была значительно более выраженной у пациентов с МАЖБП на всех этапах госпитализации и сохранялась на момент выписки ($p < 0,05$). Лабораторные показатели подтверждали наличие выраженного системного воспаления и повреждения печени у больных с МАЖБП: на этапе госпитализации отмечались значительно повышенные уровни С-реактивного белка, трансаминаз (АСТ и АЛТ) и ключевых провоспалительных маркеров – интерлейкина-6, ферритина и Д-димера. Эти данные свидетельствуют о более тяжёлом воспалительном процессе и вовлечении печени в патогенез заболевания у пациентов с МАЖБП.

Анализ показал, что пациентам с МАЖБП значительно чаще назначалась биологическая терапия (88%) и антибиотикотерапия (68%) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Многофакторный анализ выявил стеатоз печени как независимый фактор риска назначения биологических препаратов (сОШ: 10,2; $p = 0,001$), в то время как необходимость антибиотикотерапии ассоциировалась с сахарным диабетом 2 типа. Уровень смертности в группе МАЖБП составил 12%, что значительно превышало показатель контрольной группы (0%, $p = 0,02$).

Прогностический анализ с использованием логистической регрессии выявил стеатоз печени, а также лабораторные маркеры воспаления и клеточного повреждения – уровни АСТ, интерлейкина-6, ферритина и Д-димера – в качестве значимых предикторов летального исхода у пациентов с МАЖБП.

Гипертоническая болезнь продемонстрировала тенденцию к статистической значимости, тогда как остальные факторы, включая пол, возраст, сахарный диабет, ожирение и ИМТ, статистически значимого влияния не оказали.

Таким образом, полученные данные подчёркивают клиническую значимость МАЖБП как фактора риска тяжёлого течения COVID-АП, сопровождающегося

более выраженным поражением лёгких, усиленным системным воспалением и повышенной потребностью в интенсивной терапии. Результаты исследования указывают на необходимость интегрированного подхода к диагностике и лечению пациентов с МАЖБП, предусматривающего комплексную оценку метаболического статуса, состояния печени и тяжести воспалительного процесса для оптимизации клинических исходов.

3.2 Результаты второго этапа: кроссекционное исследование

3.2.1 Антропометрические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и контрольной группы

К моменту проведения телефонного опроса в ноябре 2024 года количество умерших в группе МАЖБП составило 3 человека ($n=22$), а в контрольной группе ($n=74$) также зарегистрировано 3 случая смерти (ОШ: 3,737; 95% ДИ: 0,697–20,02; $p=0,262$). Из дальнейшего анализа были исключены пациенты, с которыми не удалось установить контакт или которые отказались от участия в исследовании. В итоговую выборку для анализа включено 17 пациентов из группы МАЖБП и 54 участника контрольной группы (Рисунок 6).

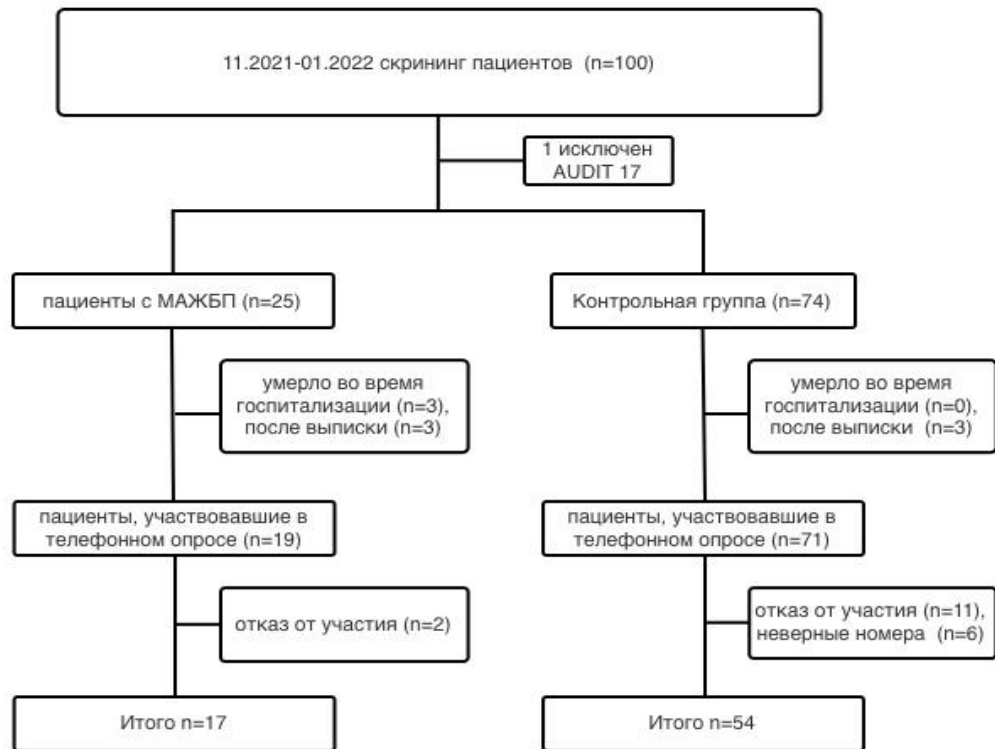


Рисунок 6 – Схема включения пациентов в кроссекционное исследование

В Таблице 9 представлены сравнительные данные по антропометрическим характеристикам пациентов. Средний возраст не различался между группами: в группе МАЖБП — $56,88 \pm 14,71$ года, в контрольной группе — $57,24 \pm 15,90$ года ($p=0,935$), группы были сопоставимы по полу ($p=0,586$). Масса тела как на исходном этапе, так и на момент опроса, была статистически значимо выше у пациентов с МАЖБП ($95,35 \pm 18,08$ кг и $96,82 \pm 17,56$ кг соответственно) по сравнению с контрольной группой ($80,09 \pm 15,41$ кг и $81,35 \pm 15,26$ кг, $p=0,001$). Средний рост в обеих группах был сопоставим: $170,65 \pm 9,80$ см у пациентов с МАЖБП против $169,35 \pm 8,92$ см в контрольной группе, различия статистически не значимы ($p=0,612$). ИМТ у пациентов с МАЖБП также был достоверно выше как на исходном этапе ($32,73 \pm 5,36$ кг/м² против $28,07 \pm 5,72$ кг/м², $p=0,004$), так и на момент опроса ($33,26 \pm 5,35$ кг/м² против $28,48 \pm 5,57$ кг/м², $p=0,003$).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика антропометрических параметров пациентов с МАЖБП и контрольной группы

	Группа МАЖБП		Группа Контроля		P-value
	Me	SD	Me	SD	
Возраст, годы	56,88	14,71	57,24	15,90	0,935
Вес, кг, исходный	95,35	18,08	80,09	15,41	0,001
Вес, кг, на момент опроса	96,82	17,56	81,35	15,26	0,001
Рост, см	170,65	9,80	169,35	8,92	0,612
ИМТ, кг/м ² , исходный	32,73	5,36	28,07	5,72	0,004
ИМТ, кг/м ² , на момент опроса	33,26	5,35	28,48	5,57	0,003

В ходе проведённого опроса не выявлено статистически значимых различий в частоте синдрома артериальной гипертензии между группой пациентов с МАЖБП и контрольной группой: 58,8% и 48,1% соответственно (ОШ: 1,58; 95% ДИ: 0,51 – 4,63; $p=0,443$). Кроме того, тенденции к более частому назначению медикаментозной терапии по поводу гипертонической болезни в группе МАЖБП по сравнению с контролем не имела статистической значимости: 30,0% против 7,7%, $p=0,195$.

В группе пациентов с МАЖБП значительно чаще выявлялись нарушения углеводного обмена: сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 17,6% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе — у 35,3%, и только у 47,1% не было выявлено нарушений. В контрольной группе показатели составили соответственно 13,0%, 1,9% и 85,2%. Статистический анализ ($\chi^2=17,339$; $p<0,001$) выявил достоверную ассоциацию между наличием МАЖБП и более высокой частотой нарушений углеводного обмена.

Потребность в сахароснижающей терапии и/или диете у пациентов с МАЖБП чаще возникала после перенесённой пневмонии (77,8%), тогда как у пациентов в контрольной группе — преимущественно до неё (87,5%). Статистический анализ ($\chi^2=7,244$, $p=0,007$; критерий Фишера $p=0,015$) показал достоверную ассоциацию.

У лиц с МАЖБП риск впервые столкнуться с необходимостью сахароснижающего лечения после пневмонии был значительно выше (ОШ: 6,22; 95% ДИ: 0,96–40,22).

В группе МАЖБП за время после выписки из стационара по поводу лечения вирусной пневмонии потребность в госпитализации возникала у 41,2% (1–3 раза) пациентов, для 58,8% госпитализация не требовалась; случаев частых госпитализаций (>3 раз) не отмечено. В контрольной группе госпитализации 1–3 раза потребовали 20,4% пациентов, более 3 раз — 1,9%, а у 77,8% госпитализаций не было. Статистически значимых различий между группами по частоте госпитализаций не выявлено (ОШ: 2,44; 95% ДИ: 0,77 – 7,81; $\chi^2=3,157$; $p=0,206$).

3.2.2 Оценка качества жизни пациентов в постковидном периоде

Показатели качества жизни (EQ-5D-5L) по всем пяти доменам — (1) подвижность, (2) уход за собой, (3) повседневная активность, (4) боль/дискомфорт и (5) тревога/депрессия — в группе МАЖБП в среднем были выше, чем у участников контрольной группы, $7,65 \pm 1,46$ против $6,67 \pm 1,76$, $p = 0,001$ (Рисунок 7).

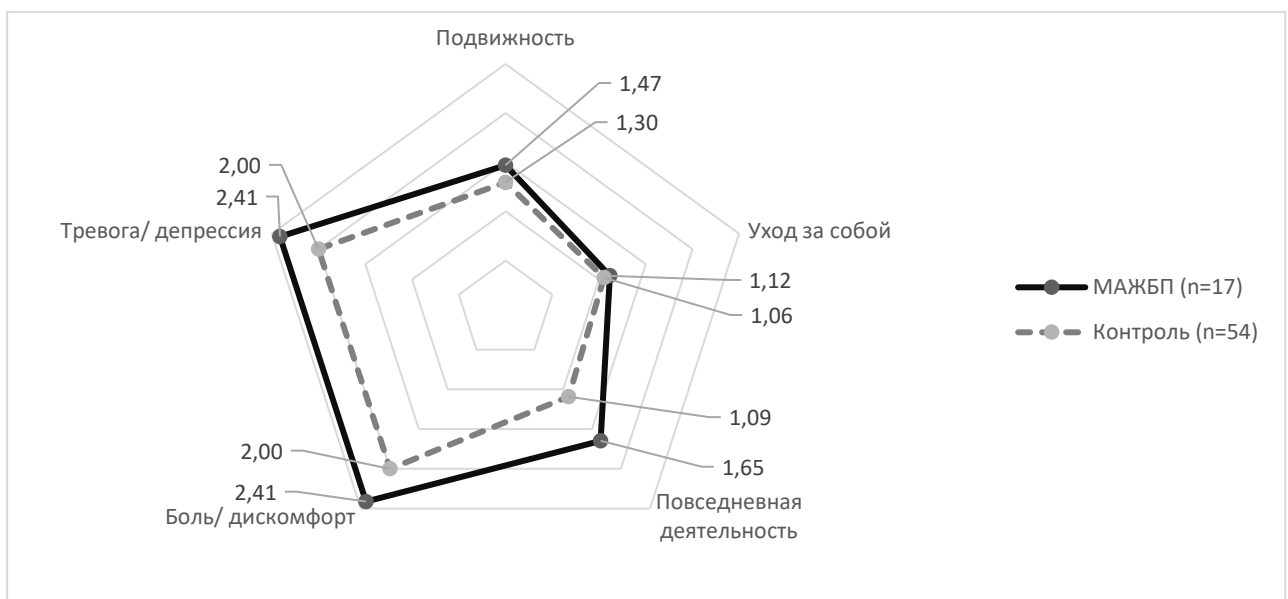


Рисунок 7 — Сравнительная оценка качества жизни на основании анкеты EQ-5D-5L в баллах

Доля пациентов, испытывающих трудности с подвижностью, была выше в группе МАЖБП (47,1%) по сравнению с контролем (29,6%), однако это различие не достигло статистической значимости (ОШ: 2,11; 95% ДИ: 0,691–6,452; $p=0,185$). Схожая тенденция наблюдалась в отношении самоухода (11,8% против 5,6%; ОШ: 2,27; 95% ДИ: 0,346–14,848; $p=0,587$), различия также статистически не значимы.

У пациентов с МАЖБП достоверно чаще отмечались трудности в повседневной активности — 64,7% по сравнению с 9,3% в контрольной группе (ОШ: 17,97; 95% ДИ: 4,634–69,656; $p<0,001$), что свидетельствует о значительном неблагоприятном влиянии данного состояния на способность выполнять бытовые и профессиональные задачи.

Выраженная или умеренная боль либо дискомфорт чаще встречались в группе МАЖБП (70,6% против 46,3%), хотя различия по сильной боли были незначимыми (ОШ: 2,59; 95% ДИ: 0,80–8,34; $p=0,105$).

Пациенты с МАЖБП реже сообщали о крайне сильной тревоге/депрессии (0% против 9,3% в контроле; ОШ: 3,49; 95% ДИ: 1,08–11,32; $p=0,031$). Вместе с тем у них существенно чаще наблюдалась умеренно выраженная тревога и депрессия (70,6% против 31,5%), в то время как отсутствие психоэмоциональных жалоб было отмечено значительно реже (29,4% против 59,3%) (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка качества жизни EQ-5D-5 L

Оценка качества жизни		Группа МАЖБП (n=17)	Группа Контроля (n=54)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Подвижность	некоторые трудности	47,1% (8)	52,9% (9)	2,11;	0,185
	не испытываю трудностей	29,6% (16)	70,4% (38)	0,691 – 6,452	
Уход за собой	некоторые трудности	11,8% (2)	5,6% (3)	2,267;	0,587
	не испытываю трудностей	88,2% (15)	94,4% (61)	0,346 – 14,848	
Повседневная деятельность	некоторые трудности	64,7% (11)	35,3% (6)	17,967;	<0,001
	не испытываю трудностей	9,3% (5)	90,7% (49)	4,634 – 69,656	
Боль/ дискомфорт	крайне сильная	0% (0)	1,9% (1)	2,585; 0,80 – 8,343	0,105

Продолжение Таблицы 10

	умеренная	70,6% (12)	46,3% (25)		
	не испытываю	29,4% (5)	51,9% (28)		
Тревога/ депрессия	крайне сильная	0% (0)	9,3% (5)	3,491; 1,077 – 11,32	0,031
	умеренная	70,6% (12)	31,5% (17)		
	не испытываю	29,4% (5)	59,3% (32)		

Дополнительно была проведена самооценка текущего состояния здоровья с использованием визуальной аналоговой шкалы от 0 (наихудшее состояние) до 100 (наилучшее состояние). При сравнении групп выявлены статистически значимые различия: медианное значение в группе пациентов с МАЖБП составило 70,00 [65,00–80,00], тогда как в контрольной группе — 80,00 [70,00–90,00] ($p=0,014$), что свидетельствует о более низкой субъективной оценке здоровья у пациентов с МАЖБП на момент проведения опроса.

Эти данные позволяют сделать вывод о том, что пациенты с МАЖБП после перенесённой COVID 19-ассоциированной пневмонии демонстрируют статистически значимо более низкую субъективную оценку текущего состояния здоровья по сравнению с лицами контрольной группы. Наряду с этим у данной когорты отмечаются более выраженные ограничения в повседневной деятельности, более высокая частота умеренной боли/дискомфорта, а также преобладание тревожно-депрессивной симптоматики. Совокупность объективных и субъективных показателей свидетельствует о значимом снижении качества жизни у пациентов с МАЖБП в постковидном периоде. Эти результаты подчёркивают необходимость комплексного подхода к медицинской, психологической и реабилитационной поддержке данной категории пациентов для улучшения долгосрочных исходов и восстановления после перенесённой коронавирусной инфекции.

3.2.3 Влияние метаболически ассоциированной жировой болезни печени на субъективные параметры памяти и их ассоциированное воздействие на повседневную функциональную активность

В рамках исследования была проведена оценка субъективных жалоб на память с использованием шкалы Memory Complaint Scale. Выявлены значимые различия между группой пациентов с МАЖБП и контрольной группой. Так, 70,6% пациентов с МАЖБП сообщали о наличии проблем с памятью (забывчивость, трудности с запоминанием) по сравнению с 37,0% в контрольной группе, хотя это различие достигло лишь уровня тенденции к статистической значимости ($p=0,052$). Значимые статистические различия были обнаружены в частоте возникновения проблем с памятью ($p=0,036$): в группе МАЖБП 35,3% пациентов часто испытывали такие проблемы, тогда как в контрольной группе этот показатель составил всего 13,0%. Несмотря на это, проблемы с памятью лишь незначительно влияли на повседневную деятельность обеих групп, статистически значимых различий по этому параметру не выявлено ($p=0,206$).

При оценке собственной памяти по сравнению с другими людьми того же возраста, пациенты с МАЖБП чаще сообщали о более низкой самооценке памяти ($p=0,047$): 23,5% отметили, что их память "намного хуже", и 41,2% - "несколько хуже", в то время как в контрольной группе преобладала оценка "так же" (66,7%). Наиболее выраженные различия отмечены в изменении памяти после перенесенного заболевания ($p=0,002$): 58,8% пациентов с МАЖБП указали на "значительное" ухудшение памяти, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 16,7%. Кроме того, пациенты с МАЖБП достоверно чаще ($p=0,013$) сообщали о проблемах с запоминанием только что прочитанного или услышанного: 23,5% часто сталкивались с такой проблемой, в отличие от 3,7% в контрольной группе (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительный анализ субъективных когнитивных жалоб у пациентов с МАЖБП и контрольной группы по шкале Memory Complaint Scale

Memory Complaint Scale		Группа МАЖБП (n=17)	Группа Контроля (n=54)	p-value
У Вас есть какие-либо проблемы с памятью (забывчивость, проблемы с запоминанием)?	Да	70,6% (12)	37,0% (20)	0,052
	Затрудняюсь ответить	11,8% (2)	22,2% (12)	
	Нет	17,6% (3)	40,7% (22)	
Как часто это случается?	Иногда	41,2% (7)	31,5% (17)	0,036
	Редко	23,5% (4)	55,6% (30)	
	Часто	35,3% (6)	13,0% (7)	
Эта проблема затрудняет (ухудшает) Вашу повседневную деятельность?	Иногда	58,8% (10)	35,2% (19)	0,206
	Нет	35,3% (6)	39,3% (32)	
	Часто	5,9% (1)	5,6% (3)	
Как Вы оцениваете Вашу память по сравнению с памятью других людей Вашего возраста?	Лучше	5,9% (1)	3,7% (2)	0,047
	Намного хуже	23,5% (4)	7,4% (4)	
	Несколько хуже	41,2% (7)	22,2% (12)	
	Так же	29,4% (5)	66,7% (36)	
Как Вы считаете, изменилась ли ваша память после перенесенного заболевания?	Значительно	58,8% (10)	16,7% (9)	0,002
	Немного	29,4% (9)	38,9% (21)	
	Нет	11,8% (2)	44,4% (24)	
Вы забываете то, что только что прочитали или услышали (например, в разговоре)?	Иногда	41,2% (7)	29,6% (16)	0,013
	Редко/ никогда	35,3% (6)	66,7% (36)	
	Часто	23,5% (4)	3,7% (2)	

Таким образом, пациенты с МАЖБП демонстрируют более выраженные и частые субъективные жалобы на память, особенно в аспекте изменения когнитивных функций после перенесенного заболевания, что требует дальнейшего изучения и потенциальной коррекции.

3.2.4 Сравнительный анализ воспринимаемого стресса и самооценки работоспособности у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и контрольной группы

Таблица 12 отражает сравнительный анализ показателей воспринимаемого стресса (шкала PSS-4) и субъективной оценки работоспособности (раздел WHOQOL F12.1–F12.4) у пациентов с МАЖБП и участников контрольной группы.

В группе МАЖБП значимо чаще регистрировалась низкая уверенность в собственных способностях справляться с личными проблемами: 70,6% пациентов отмечали, что испытывали это состояние «иногда» за последний месяц, тогда как в контрольной группе данный показатель составлял 22,2% ($p=0,004$). Частота ощущения нарастания трудностей, с которыми пациент испытывает сложности в преодолении, была выше у пациентов с МАЖБП (52,9% «иногда») по сравнению с группой контроля (29,6%), хотя различия не достигали статистической значимости ($p=0,068$).

При оценке удовлетворённости собственной работоспособностью пациенты с МАЖБП демонстрировали значительно более низкие показатели: 23,5% были «в основном неудовлетворены» и 41,2% занимали позицию «ни да, ни нет», тогда как в контрольной группе 68,5% выражали «в основном удовлетворение» этим аспектом ($p<0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась при самооценке способности работать: в группе МАЖБП 35,3% оценили её как «в основном высокую», но при этом 17,6% — как «в основном низкую», в то время как в контрольной группе доля «в основном низких» оценок была существенно ниже — 3,7% ($p=0,102$).

Таким образом, пациенты с МАЖБП характеризуются повышенным уровнем воспринимаемого стресса и сниженной субъективной работоспособностью по сравнению с лицами контрольной группы, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к психологической поддержке и реабилитации данной категории больных.

Таблица 12 – Оценка воспринимаемого стресса и работоспособности у пациентов с МАЖБП и контрольной группы

Шкала воспринимаемого стресса (PSS - 4)						
	Как часто за последний месяц вы чувствовали себя уверенным в своих способностях справиться с личными проблемами?					P-value
	Иногда	Никогда	Очень часто	Редко	Часто	
Группа МАЖБП (n=17)	70,6% (12)	0% (0)	11,8% (2)	0,0% (0)	17,6% (3)	0,004
Группа Контроля (n=54)	22,2% (12)	3,7% (2)	9,3% (5)	3,7% (2)	61,1% (33)	
	Как часто за последний месяц вы чувствовали, что трудностей накапливается так много, что справиться с ними вы не можете?					P-value
	Иногда	Никогда	Очень часто	Редко	Часто	
Группа МАЖБП (n=17)	52,9% (9)	5,9% (1)	0% (0)	23,5% (4)	17,6% (3)	0,068
Группа Контроля (n=54)	29,6% (16)	11,1% (6)	0% (0)	53,7% (29)	5,6% (3)	
Оценка работоспособности (F12.1- F12.4 WHOQOL: Measuring Quality of Life)						
	Насколько Вы удовлетворены своей способностью работать?					P-value
	В основном неудовлетворен	В основном удовлетворен	Вполне удовлетворен	Ни да, ни нет	Очень неудовлетворен	
Группа МАЖБП (n=17)	23,5% (4)	17,6% (3)	17,6% (3)	41,2% (7)	0% (0)	<0,001
Группа Контроля (n=54)	1,9% (1)	68,5% (37)	16,7% (9)	11,1% (6)	1,9% (1)	
	Как Вы оцените свою способность работать?					P-value
	Очень низкая	В основном высокая	В основном низкая	Очень высокая	Средняя	
Группа МАЖБП (n=17)	0% (0)	35,3% (6)	17,6% (3)	0% (0)	47,1% (8)	0,102
Группа Контроля (n=54)	0% (0)	53,7% (29)	3,7% (2)	7,4% (4)	35,2% (19)	

3.2.5 Резюме

Результаты показали значимые различия между группами, свидетельствующие о более тяжёлом клиническом и функциональном состоянии больных с МАЖБП в постковидном периоде.

Пациенты с МАЖБП характеризовались статистически достоверно большей массой тела и ИМТ при сопоставимом возрасте и половом составе. Выявлена высокая частота метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе, что указывает на усиление метаболического риска у данной категории. Значимо чаще отмечалась потребность в инициировании сахароснижающей терапии и соблюдении диеты после перенесённого COVID-19, в отличие от контрольной группы, где лечение преимущественно назначалось до заболевания.

Оценка качества жизни по шкале EQ-5D-5L выявила у больных с МАЖБП достоверное снижение повседневной активности, повышение выраженности боли и дискомфорта, а также увеличение проявлений умеренной тревоги и депрессии. Субъективная оценка текущего состояния здоровья была значительно хуже по сравнению с контрольной группой.

Субъективные когнитивные жалобы у пациентов с МАЖБП характеризовались более выраженными нарушениями памяти и ухудшением когнитивных функций после COVID-19, что выражалось в частых проблемах с запоминанием недавно полученной информации.

По шкале воспринимаемого стресса (PSS-4) у данной группы зафиксированы снижение уверенности в способности справляться с личными проблемами и тенденция к ощущению нарастания трудностей, хотя последнее различие статистической значимости не достигло. Субъективная самооценка работоспособности у пациентов с МАЖБП была статистически значимо ниже, отражая ухудшение психофизиологического состояния.

Полученные данные подчеркивают роль МАЖБП как фактора риска ухудшения здоровья, ослабления когнитивных функций, повышенного стресса и

снижения качества жизни у пациентов в постковидный период. Эти результаты свидетельствуют о необходимости проведения комплексных диагностических и реабилитационных программ для пациентов с МАЖБП с целью оптимизации клинических исходов и повышения общего уровня благополучия.

3.3 Программа «Прогностическая модель течения и исходов COVID-19 пневмонии на основании диагностики стеатоза печени»

Программа «Прогностическая модель течения и исходов COVID-19 пневмонии на основании диагностики стеатоза печени» предназначена для использования в клинических и исследовательских целях [131]. Она реализована в формате программного обеспечения для ЭВМ и реализует:

- ввод и обработку клинических, лабораторных и радиологических данных, включая бинарный признак стеатоза печени;
- построение логистической регрессионной модели на основе комплексного набора предикторов;
- автоматизированный расчёт оценок риска тяжёлого течения COVID-АП и неблагоприятных исходов;
- визуализацию результатов, включая ROC-анализ и классификационные показатели.

Модель задаётся уравнением логистической регрессии вида:

$$\log(1-pp)=\beta_0+\beta_1\cdot\text{Steatosis}+\beta_2\cdot\text{CT_stage}+\beta_3\cdot\text{CRP}+\beta_4\cdot\text{Fibrinogen}+\beta_5\cdot\text{IL-6}+\beta_6\cdot\text{Age}+\sum_{i=7}^n \beta_i\cdot X_i$$

где:

- p — вероятность развития тяжёлого течения или неблагоприятного исхода COVID-АП;
- β_0 — свободный член модели;
- β_1, \dots, β_n — коэффициенты влияния признаков;
- "Steatosis" — бинарный индикатор наличия стеатоза печени (1 — присутствует, 0 — отсутствует);

- "CT_stage" — стадия поражения легких по данным компьютерной томографии;
- "CRP", "Fibrinogen", "IL-6" — уровни С-реактивного белка, фибриногена и интерлейкина-6 соответственно;
- "Age" — возраст пациента;
- X_i — дополнительные клинические и лабораторные параметры (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь).

Модель была протестирована на базе данных, включающих 99 пациентов с COVID-АП. Для проверки прогностической способности применён метод бинарной логистической регрессии с принудительным введением всех предикторов.

Основные этапы тестирования:

- кодирование зависимой переменной (тяжёлое течение — 1, лёгкое течение — 0);
- ввод независимых переменных: стеатоз печени, маркеры воспаления и коагуляции, клинические характеристики;
- оценка статистической значимости коэффициентов (Wald-тест), качества модели (хи-квадрат по Лейкли) и способности модели классифицировать исходы (таблица классификации);
- проверка подгонки модели с помощью критерия Хосмера-Лемешова;
- анализ показателей объяснённой дисперсии через коэффициенты детерминации Кокса и Снелла.

Логистическая регрессия показала статистически значимую модель ($\chi^2(11)=136,02$; $p<0,001$), способную объяснять до 74,7% дисперсии признака тяжёлого течения COVID-19 ($R^2_{\text{Кокса и Снелла}}=0,747$). Критерий Хосмера-Лемешова не выявил значимых отклонений между предсказанными и фактическими исходами ($p=1,000$), что подтверждает адекватность подгонки.

Таблица классификации продемонстрировала 100% правильную классификацию случаев тяжёлого и нетяжёлого течения при пороге 0,5, свидетельствуя о высокой чувствительности и специфичности модели.

Анализ коэффициентов выявил, что стеатоз печени является одним из сильнейших независимых предикторов тяжёлого течения COVID-19 с экспонентой

коэффициента ("Exp"(β)) порядка $6,94 \times 10^{134}$, что указывает на значительное увеличение риска при наличии данного признака. Кроме того, статистически значимыми факторами оказались уровни Д-димера, интерлейкина-6, ферритина, С-реактивного белка, а также клинические показатели.

Таким образом, представленная модель демонстрирует высокую прогностическую ценность и может быть рекомендована к применению для стратификации риска и оптимизации лечебных вмешательств у пациентов с COVID-АП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование подтверждает, что МАЖБП существенно влияет на течение и исходы COVID-АП. Пациенты с МАЖБП характеризуются более выраженными метаболическими нарушениями, включая повышенный ИМТ, ожирение и высокий уровень сопутствующего СД2. Клинические данные демонстрируют у пациентов с МАЖБП более значительное поражение паренхимы легких и усиленный системный воспалительный ответ с вовлечением печени, более высокую частоту назначения биологической и антибиотикотерапии, а также увеличенный уровень смертности по сравнению с контрольной группой. Прогностический анализ выявил стеатоз печени и ключевые маркёры воспаления (аспартатаминотрансферазу, интерлейкин-6, ферритин, Д-димер) в качестве значимых независимых факторов риска неблагоприятного исхода.

Исследование определяет значимость своевременной оценки степени стеатоза одновременно с исследованием легких при проведении КТ органов грудной клетки всем пациентам с подозрением на COVID-АП.

Данные исследования также демонстрируют значительное снижение качества жизни у пациентов с МАЖБП в отдаленном периоде, сопровождающееся выраженными когнитивными нарушениями, включая частые субъективные жалобы на ухудшение памяти. Кроме того, у данной категории больных выявлен повышенный уровень воспринимаемого стресса и сниженная самооценка работоспособности, что указывает на необходимость комплексного психоэмоционального и реабилитационного сопровождения для улучшения общего состояния и функционального восстановления.

Таким образом, МАЖБП следует рассматривать как важный фактор риска тяжёлого течения COVID-АП, требующий комплексного подхода к диагностике, терапии и дальнейшему наблюдению.

Интеграция оценки метаболического статуса, состояния печени, степени воспаления, а также качества жизни и психоэмоционального состояния позволит оптимизировать лечебные стратегии и улучшить клинические исходы у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Полученный показатель распространённости МАЖБП среди пациентов с COVID-АП свидетельствует о ее важной роли в качестве частого коморбидного состояния, способного влиять течение заболевания и указывает на необходимость включения систематического скрининга стеатоза печени в стандартные протоколы обследования этих пациентов для своевременного выявления групп риска.

2. Полученные клиничко-лабораторные данные свидетельствуют о более выраженном системном воспалительном ответе и подтверждают роль стеатоза печени в качестве маркера и модулятора гипервоспалительного ответа при COVID-АП, потенцирующего летальный исход и способствующего утяжелению течения COVID-АП.

3. Пациенты со стеатозом печени предрасположены к более распространенному по объему поражению легочной ткани по сравнению с пациентами без стеатоза, что подкрепляет данные о МАЖБП как независимом факторе утяжеления течения и риска летального исхода при COVID-АП.

4. Выявленная независимая ассоциация между наличием стеатоза печени и повышением потребности в биологической терапии свидетельствует о закономерном влиянии метаболической дисфункции печени на интенсификацию противовоспалительного ответа. При этом характер ассоциации между назначением антибактериальной терапии и наличием СД2 указывает на то, что инсулинорезистентность и метаболический дисбаланс выступают ключевыми факторами вторичных бактериальных суперинфекций.

5. КТ-оценка стеатоза печени в сочетании с комплексным мониторингом маркеров воспаления и гиперкоагуляции является важным этапом в стратификации риска и прогноза у пациентов с МАЖБП при COVID-АП.

6. Выявленное снижение качества жизни через 2,5 года наблюдения среди реконвалесцентов COVID-АП с преобладанием нарушений повседневной активности, тревоги и депрессии у пациентов с МАЖБП может отражать долгосрочные последствия, усугубляемые хроническим воспалением печени.

7. Значительная распространенность выраженных когнитивных дисфункций, включая снижение работоспособности, нарушения памяти и повышение психологического стресса, зарегистрированная через 2,5 года наблюдения в когорте реконвалесцентов COVID-АП у пациентов с МАЖБП, может свидетельствовать о комплексном нейротоксическом влиянии синергетического взаимодействия хронического системного печеночного воспаления и повреждения ЦНС, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с МАЖБП, госпитализированные с COVID-АП, должны рассматриваться как группа высокого риска тяжёлого течения и неблагоприятных исходов.

2. Рекомендуется проведение комплексной оценки метаболического статуса, включая антропометрию, показатели углеводного обмена, артериального давления и инструментальную верификацию стеатоза печени с использованием компьютерной томографии для своевременного выявления недиагностированных пациентов с МАЖБП.

3. При проведении КТ органов грудной клетки для оценки объема поражения легких у пациентов с COVID-АП рекомендуется одновременно осуществлять количественную оценку стеатоза печени. Результаты измерения степени жировой инфильтрации печени следует обязательно включать в протокол описания КТ. Использование только индекса HSI в острой фазе COVID-АП недостаточно информативно для стратификации риска и прогнозирования исходов.

4. Ведение пациентов с МАЖБП и COVID-АП должно основываться на принципах персонализированной терапии с учётом высокой вероятности выраженного системного иммуновоспалительного ответа и повышения риска развития цитокинового шторма. Рекомендуется приоритетное наблюдение за пациентами МАЖБП, заблаговременное лабораторное мониторирование уровней маркеров воспаления (ИЛ-6, С-реактивного белка, ферритина, Д-димера), а при наличии признаков гипервоспаления — более раннее назначение биологических препаратов.

5. Для своевременного выявления и преодоления инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с МАЖБП и сопутствующим СД2 показано проведение мониторинга на предмет бактериальной суперинфекции.

6. В отдалённом постковидном периоде всем пациентам с МАЖБП рекомендуется целенаправленный контроль качества жизни, когнитивных функций, психоэмоционального состояния и работоспособности. Необходимо

включать оценку этих параметров в стандартные маршруты диспансерного наблюдения и при необходимости направлять к специалистам по реабилитации и психотерапии.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Оптимизированные диагностические критерии метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Рисунок 2 – Оценка плотности печени и селезёнки у пациентов по данным аксиальной компьютерной томографии без контрастирования

Рисунок 3 – Частота различных фенотипов метаболической коморбидности среди пациентов с МАЖБП (n=25)

Рисунок 4 – Сравнительный анализ плотности печени и селезёнки по данным КТ у пациентов с МАЖБП и группы контроля

Рисунок 5 – Диагностическая эффективность HSI при стеатозе печени у пациентов МАЖБП по сравнению с плотностью печени по данным КТ

Рисунок 6 – Схема включения пациентов в кроссекционное исследование

Рисунок 7 — Сравнительная оценка качества жизни на основании анкеты EQ-5D-5L в баллах

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ДИ — доверительный интервал

ЖБП — жировая болезнь печени

ИМТ — индекс массы тела

КТ — компьютерная томография

КТп/с — отношение плотности печени к плотности селезёнки по данным КТ

КТп-с — разница плотности печени и селезёнки по данным КТ

МАЗБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени

МАСГ — метаболически ассоциированный стеатогепатит

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ОШ — отношение шансов

сОШ — скорректированное отношение шансов

СД2 — сахарный диабет 2 типа

СРБ — С-реактивный белок

ХЗП — хроническое заболевание печени

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЭВМ — электронная вычислительная машина

Английские сокращения (с переводом)

ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензин-превращающий фермент 2

ALT (alanine aminotransferase) — аланинаминотрансфераза

ANOVA (analysis of variance) — дисперсионный анализ

AST (aspartate aminotransferase) — аспаратаминотрансфераза

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) — тест для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя

BMI (body mass index) — индекс массы тела

- CD36 (cluster of differentiation 36) — кластер дифференциации 36
- CCL (CC-chemokine ligand) — хемокин лиганда семейства CC
- COVID-19 (coronavirus disease 2019) — коронавирусная болезнь 2019 года
- CRP (C-reactive protein) — С-реактивный белок
- CT (computed tomography) — компьютерная томография
- CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) — хемокин лиганда 10 семейства CXC
- DAMPs (damage-associated molecular patterns) — молекулярные паттерны повреждения
- DNA (deoxyribonucleic acid) — дезоксирибонуклеиновая кислота
- EQ-5D-5L (EuroQol 5 Dimensions 5 Levels) — пятидоменная шкала качества жизни
- FIB-4 (Fibrosis-4 score) — индекс фиброза 4
- GSKR (glucokinase regulator) — регулятор глюкокиназы
- HbA1c (glycated hemoglobin) — гликированный гемоглобин
- HSD17B13 (hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13) — 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа 13
- HSI (hepatic steatosis index) — индекс стеатоза печени
- HRQoL (health-related quality of life) — качество жизни, связанное со здоровьем
- HU (Hounsfield unit) — единица Хаунсфилда
- IFN- γ (interferon gamma) — интерферон гамма
- Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин
- IL (interleukin) — интерлейкин
- IRF (interferon regulatory factor) — фактор, регулирующий интерфероновый ответ
- JNK (c-Jun N-terminal kinase) — киназа N-концевого домена c-Jun
- MCS (Memory Complaint Scale) — шкала субъективных жалоб на память
- MD-2 (myeloid differentiation factor-2) — фактор миелоидной дифференцировки 2
- NASH (nonalcoholic steatohepatitis) — неалкогольный стеатогепатит
- NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) — ядерный фактор «каппа-би», усиливающий транскрипцию
- NK (natural killer) — натуральный киллер (клетка)
- NKT (natural killer T-cell) — NK-T-клетка

NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) — отношение нейтрофилов к лимфоцитам

NLRP3 (NOD-, LRR- and Pyrin domain-containing protein 3) — белок с NOD-, LRR- и пириновыми доменами

OSE (oxidation-specific epitopes) — окисленные специфические эпитопы

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) — ингибитор активатора плазминогена-1

PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) — соотношение тромбоцитов к лимфоцитам

PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3) — пататин-подобная фосфолипаза 3

PPP1R3B (protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B) — регуляторная субъединица протеинфосфатазы 1, 3B

PRR (pattern recognition receptor) — рецептор распознавания паттернов

PSS-4 (Perceived Stress Scale-4) — шкала воспринимаемого стресса

ROI (region of interest) — область интереса

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SII (systemic immune-inflammation index) — индекс системного иммуновоспаления

SIRI (systemic inflammatory response index) — индекс системной воспалительной реакции

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) — программный пакет статистического анализа

TLR (Toll-like receptor) — Toll-подобный рецептор

TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) — белок семейства трансмембранных белков 6

TNF- α (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли-альфа

WHOQOL (World Health Organization Quality of Life) — опросник качества жизни ВОЗ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 cases. WHO COVID-19 dashboard [Электронный ресурс] // – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (дата обращения: 23.04.2025).
2. Cardiovascular disease and covid-19: A systematic review / В.А. Krishna, М. Metaxaki, N. Sithole [et al.] // *IJC Heart & Vasculature*. – 2024. – Vol. 54. – P. 101482.
3. The association between excess weight and COVID-19 outcomes: An umbrella review / J. Matu, A. Griffiths, O. M. Shannon [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2024. – Vol. 25. – №. 10. – P. e13803.
4. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on coronavirus disease 2019: A systematic review / A. Moeed, M. O. Larik, M. A. A. Fahim [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol. 16. – №. 8. – P. 1185.
5. Comprehensive study of the interplay between immunological and metabolic factors in hepatic steatosis / A. Banerjee, D. Das, S. Mukherjee, B. K. Maji [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2024. – Vol. 133. – P. 112091.
6. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease / T. McLaughlin, S.E. Ackerman, L. Shen [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2017. – Vol. 127. – №. 1. – P. 5-13.
7. Liu, R. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond / R. Liu, B. S. Nikolajczyk // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1587.
8. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации / К. Л. Райхельсон, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2024. – Т. 34. – №. 2. – С. 35-44.
9. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease / M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – №. 7. – P. 1999-2014. e1.
10. Metabolic dysfunction: the silenced connection with fatty liver disease / M. M. Ramírez-Mejía, X. Qi, L. Abenavoli [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2023. – Vol. 28. – №. 6. – P. 101138.

11. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / Mary. E. Rinella, J. V. Lazarus, V. Ratziu [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 78. – №. 6. – P. 1966-1986.
12. Global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: an updated review meta-analysis comprising a population of 78 million from 38 countries / E. Amini-Salehi, N. Letafatkar, N. Norouzi [et al.] // *Archives of medical research*. – 2024. – Vol. 55. – №. 6. – P. 103043.
13. 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.
14. Mantovani, A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis / A. Mantovani, G. Beatrice, A. Dalbeni // *Liver international*. – 2020. – Vol. 40. – №. 6. – P. 1316-1320.
15. Impact of COVID-19 critical illness on functional status, fatigue symptoms, and health-related quality of life one-year after hospital discharge: a systematic review and meta-analysis / A. F. Gesser, M. L. Campos, R. S. Artismo [et al.] // *Disability and Rehabilitation*. – 2024. – Vol. 46. – №. 18. – P. 4086-4097.
16. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93. – №. 2. – P. 1013-1022.
17. Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: a multicenter follow-up study / G. Qu, Q. Zhen, W. Wang [et al.] // *Journal of clinical nursing*. – 2021. – Vol. 30. – №. 11-12. – P. 1742-1750.
18. Socio-economic impacts and challenges of the coronavirus pandemic (COVID-19): an updated review / O. Delardas, K. S. Kechagias, P. N. Pontikos [et al.] // *Sustainability*. – 2022. – Vol. 14. – №. 15. – P. 9699.
19. Association of non-alcoholic fatty liver and metabolic-associated fatty liver with COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis / G. S. K. Jagirdhar, R. K. Qasba, H. Pattnaik [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29. – №. 21. – P. 3362.

20. 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. – Vol. 20. – №. 7. – P. 1553-1560. e78.
21. The effect of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on the disease progression in patients with COVID-19 associated pneumonia. / T. Turankova, Ph. Roshchin, D. Baimukhambetova [et al.] // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2025. – Vol. 10. – P. 64. - doi: 10.21037 / tgh-25-24
22. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, М. В. Маевская [и др.] // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2025. Т. 35, № 1. С. 94–152.
23. Внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики стеатоза печени у пациентов с вирусной пневмонией / Т. А. Туранкова, А. Ю. Бражников, Н. Г. Мороз [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2025. — Т. 97. — № 8. — С. 704-710.
24. Влияние МАЖБП на качество жизни и нейропсихологический статус у пациентов в постковидном периоде: кросс-секционный анализ / Т. А. Туранкова, Е. А. Вердиян, М. В. Новикова [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2025. — Т. 27. — № 12. — С. 725–731.
25. Current status and future trends of the global burden of MASLD / L. Miao, G. Targher, C. D. Byrne [et al.] // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2024. – Vol. 35. – №. 8. – P. 697-707.
26. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis / M. H. Le, Y. H. Yeo, X. Li [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 20. – №. 12. – P. 2809-2817. e28.

27. 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. – Vol. 77. – №. 4. – P. 1335-1347.
28. Ko, E. Risk factors in nonalcoholic fatty liver disease / E. Ko, E. L. Yoon, D. W. Jun // *Clinical and molecular hepatology*. – 2022. – Vol. 29. – №. Suppl. – P. S79.
29. Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease: molecular mechanisms, clinical implications, and emerging therapeutic strategies / J. E. Mejía-Guzmán, R. A. Belmont-Hernández, N. C. Chávez-Tapia [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2025. – Vol. 26. – №. 7. – P. 2959.
30. Transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP) for diagnosis of moderate or severe steatosis in people with suspected non-alcoholic fatty liver disease. / T. Turankova, K. S. Gurusamy, C.S. Pavlov [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. – № 7. – P. CD013670.
31. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease / M. E. Rinella, B. A. Neuschwander-Tetri, M. S. Siddiqui [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77. – №. 5. – P. 1797-1835.
32. Павлов, Ч. С. Применение липосомальных технологий в доставке силибина в печень у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Ч.С. Павлов, Т. А. Туранкова, Д. Л. Варганова // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2023. – №. 1. – С. 50-62.
33. Возможности комбинированной терапии хронических заболеваний печени — результаты многоцентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ». / Ч. С. Павлов, Т.А. Туранкова, Д. А. Теплюк [и др.] // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2025 — Т. 14 — № 3 — С. 56–68.
34. Trépo, E. Update on NAFLD genetics: from new variants to the clinic / E. Trépo, L. Valenti // *Journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 72. – №. 6. – P. 1196-1209.
35. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span / D. Furman, J. Campisi, E. Verdin [et al.] // *Nature medicine*. – 2019. – Vol. 25. – №. 12. – P. 1822-1832.

36. Fullerton, J. N. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier / J. N. Fullerton, D. W. Gilroy // *Nature reviews Drug discovery*. – 2016. – Vol. 15. – №. 8. – P. 551-567.
37. Straub, R. H. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs / R. H. Straub, C. Schradin // *Evolution, medicine, and public health*. – 2016. – Vol. 2016. – №. 1. – P. 37-51.
38. Chronic inflammation—A link between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dysfunctional adipose tissue / M. Petrescu, S. I. Vlaicu, L. Ciumărnean [et al.] // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58. – №. 5. – P. 641.
39. Sutti, S. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD / S. Sutti, E. Albano // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 17. – №. 2. – P. 81-92.
40. Association between systemic inflammation markers and cardiovascular mortality in adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease / Z. Zhang, W. Zhang, Z. Liu [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2025. – Vol. 35. – №. 5. – P. 103781.
41. The systemic immune-inflammation index was non-linear associated with all-cause mortality in individuals with nonalcoholic fatty liver disease / E. Zhao, Y. Cheng, C. Yu, H. Li [et al.] // *Annals of medicine*. – 2023. – Vol. 55. – №. 1. – P. 2197652.
42. The global prevalence and impact of steatotic liver disease and viral infections: A systematic review and meta-analysis / J. Li, J. Zhou, P. Li [et al.] // *Hepatology communications*. – 2025. – Vol. 9. – №. 5. – P. e0689.
43. The impact of nonalcoholic fatty liver disease on severe community-acquired pneumonia outcomes / B. Gjurašin, M. Jeličić, M. Kutleša [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 13. – №. 1. – P. 36.
44. Nonalcoholic fatty liver disease—a novel risk factor for recurrent *Clostridioides difficile* infection / L. Šamadan, M. Jeličić, A. Vince, [et al.] // *Antibiotics*. – 2021. – Vol. 10. – №. 7. – P. 780.

45. Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia / W. B. Nseir, J. M. Mograbi, A. E. Amara [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 112. – №. 2. – P. 95-99.
46. Targher, G. Risk of Serious Bacterial and Non-Bacterial Infections in People With MASLD / G. Targher, H. Tilg, L. Valenti // *Liver International*. – 2025. – Vol. 45. – №. 4. – P. e70059.
47. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Increases the Risk of Severe Infection: A Population-Based Cohort Study / M. Zhao, X. Han, H. Fan [et al.] // *Liver International*. – 2025. – Vol. 45. – №. 4. – P. e16136.
48. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on sepsis inpatient outcomes: A nationwide sample analysis (2000–2019) / X. Lyu, B. Liu, Y. Li [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – №. 19. – P. 5737.
49. Distinct cause of death profiles of hospitalized non-alcoholic fatty liver disease: a 10 years' cross-sectional multicenter study in China / Y. Lin, X. Gong, X. Li [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – P. 584396.
50. Schäffler, A. Innate immunity and adipose tissue biology / A. Schäffler, J. Schölmerich // *Trends in immunology*. – 2010. – Vol. 31. – №. 6. – P. 228-235.
51. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease / L. Miele, V. Valenza, G. La Torre [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – №. 6. – P. 1877-1887.
52. Kupffer cell and interleukin-12-dependent loss of natural killer T cells in hepatosteatosis / M. Kremer, E. Thomas, R. J. Milton [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – №. 1. – P. 130-141.
53. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *cell*. – 2020. – Vol. 181. – №. 2. – P. 271-280. e8.
54. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *Journal of infection*. – 2020. – Vol. 80. – №. 6. – P. 607-613.

55. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 / L. Perico, A. Benigni, F. Casiraghi [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17. – №. 1. – P. 46-64.
56. Fondevila, M. F. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points / M. F. Fondevila, M. Mercado-Gómez // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 74. – №. 2. – P. 469-471.
57. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is upregulated by fatty acids in human MASH / L. Cano, L. Desquilles, G. Ghukasyan [et al.] // *JHEP Reports*. – 2024. – Vol. 6. – №. 1. – P. 100936.
58. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus / W. Liang, Z. Feng, S. Rao [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – №. 6. – P. 1141-1143.
59. Moenkemueller, K. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel / K. Moenkemueller, L. Fry, S. Rickes // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2020. – Vol. 112. – №. 5. – P. 383-388.
60. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization / T. Zuo, F. Zhang, G. C. Y. Lui [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159. – №. 3. – P. 944-955. e8.
61. Assante, G. Is the increased risk for MAFLD patients to develop severe COVID-19 linked to perturbation of the gut-liver axis? / G. Assante, R. Williams, N. A. Youngson // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 74. – №. 2. – P. 487.
62. Innate immunity and inflammation in NAFLD / NASH / M. Arrese, D. Cabrera, A. M. Kalergis, A. E. Feldstein // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – Vol. 61. – №. 5. – P. 1294-1303.
63. Toll-like receptor 7 affects the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / S. Kim, S. Park, B. Kim, J. Kwon // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – №. 1. – P. 27849.
64. Englmeier, L. A theory on SARS-COV-2 susceptibility: reduced TLR7-activity as a mechanistic link between men, obese and elderly / L. Englmeier // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. – 2020. – Vol. 34. – №. 3. – P. 1125-1129.

65. COVID-19 patients upregulate toll-like receptor 4-mediated inflammatory signaling that mimics bacterial sepsis / K. M. Sohn, S. G. Lee, H. J. Kim [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2020. – Vol. 35. – №. 38.
66. Moreno-Eutimio, M. A. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7 / 8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes / M. A. Moreno-Eutimio, C. Lopez-Macias, R. Pastelin-Palacios // *Microbes and infection*. – 2020. – Vol. 22. – №. 4-5. – P. 226-229.
67. Innate and adaptive immunity alterations in metabolic associated fatty liver disease and its implication in COVID-19 severity / P. Lamadrid, M. Alonso-Peña, D. San Segundo [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 651728.
68. Role of NLRP3 Inflammasome in the Progression of NAFLD to NASH / X. Wan, C. Xu, C. Yu, Y. Li // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 2016. – №. 1. – P. 6489012.
69. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC / K. L. Siu, K. S. Yuen, C. Castaño-Rodríguez [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2019. – Vol. 33. – №. 8. – P. 8865.
70. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1 / M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease / W. Luo, Q. Xu, Q. Wang, H. Wu // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 44612.
71. Transcriptional network analysis implicates altered hepatic immune function in NASH development and resolution / J. T. Haas, L. Vonghia, D. A. Mogilenko [et al.] // *Nature metabolism*. – 2019. – Vol. 1. – №. 6. – P. 604-614.
72. Kumar, V. NKT-cell subsets: promoters and protectors in inflammatory liver disease / V. Kumar // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 59. – №. 3. – P. 618-620.
73. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J. C. Martin // *Nature reviews immunology*. – 2020. – Vol. 20. – №. 6. – P. 355-362.

74. Lefere, S. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism / S. Lefere, F. Tacke // *JHEP reports*. – 2019. – Vol. 1. – №. 1. – P. 30-43.
75. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients / Z. Zhou, L. Ren, L. Zhang [et al.] // *Cell host & microbe*. – 2020. – Vol. 27. – №. 6. – P. 883-890. e2.
76. Non-alcoholic steatohepatitis-induced fibrosis: Toll-like receptors, reactive oxygen species and Jun N-terminal kinase / D. A. Brenner, E. Seki, K. Taura [et al.] // *Hepatology Research*. – 2011. – Vol. 41. – №. 7. – P. 683-686.
77. Czaja, M. J. JNK regulation of hepatic manifestations of the metabolic syndrome / M. J. Czaja // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 21. – №. 12. – P. 707-713.
78. Gehrke, N. Metabolic inflammation—a role for hepatic inflammatory pathways as drivers of comorbidities in nonalcoholic fatty liver disease? / N. Gehrke, J. M. Schattenberg // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – №. 7. – P. 1929-1947. e6.
79. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far / D. Ragab, H. Salah Eldin, M. Taeimah, R. Khattab // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 551898.
80. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes / C. C. Price, F. L. Altice, Y. Shyr [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158. – №. 4. – P. 1397-1408.
81. Papac-Milicevic, N. Malondialdehyde epitopes as targets of immunity and the implications for atherosclerosis / N. Papac-Milicevic, C. J. L. Busch, C. J. Binder // *Advances in immunology*. – 2016. – Vol. 131. – P. 1-59.
82. B2-Lymphocyte responses to oxidative stress-derived antigens contribute to the evolution of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S. Bruzzi, S. Sutti, G. Giudici [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 124. – P. 249-259.
83. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network / R. Vuppalanchi, R. J. Gould, L. A. Wilson [et al.] // *Hepatology international*. – 2012. – Vol. 6. – №. 1. – P. 379-385.

84. The role of innate cells is coupled to a Th1-polarized immune response in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / N. E. Ferreyra Solari, M. E. Inzaugarat, P. Baz [et al.] // *Journal of clinical immunology*. – 2012. – Vol. 32. – №. 3. – P. 611-621.
85. Gut-derived lymphocyte recruitment to liver and induce liver injury in non-alcoholic fatty liver disease mouse model / Y. Hu, H. Zhang, J. Li [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 31. – №. 3. – P. 676-684.
86. Mesenteric lymph node CD4+ T lymphocytes migrate to liver and contribute to non-alcoholic fatty liver disease / L. Su, Z. Wu, Y. Chi [et al.] // *Cellular Immunology*. – 2019. – Vol. 337. – P. 33-41.
87. Virus-host interactome and proteomic survey reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis / J. Li, M. Guo, X. Tian [et al.] // *Med*. – 2021. – Vol. 2. – №. 1. – P. 99-112. e7.
88. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 / A. J. Wilk, A. Rustagi, N. Q. Zhao [et al.] // *Nature medicine*. – 2020. – Vol. 26. – №. 7. – P. 1070-1076.
89. Detrimental effects of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio on severity of COVID-19 / G. Targher, A. Mantovani, C. D. Byrne [et al.] // *Diabetes & metabolism*. – 2020. – Vol. 46. – №. 6. – P. 505.
90. 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. – Vol. 73. – №. 2. – P. 451.
91. 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. – Vol. 73. – №. 1. – P. 202-209.
92. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis / Y. J. Zhou, K. I. Zheng, X. B. Wang [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 73. – №. 3. – P. 719-721.
93. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores / G. Targher, A. Mantovani, C. D. Byrne [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – №. 8. – P. 1545-1547.

94. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients / F. Gao, K. I. Zheng, X. B. Wang [et al.] // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2021. – Vol. 36. – №. 1. – P. 204-207.
95. 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. – Vol. 33. – №. 12. – P. 1578-1581.
96. 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. – Vol. 40. – №. 10. – P. 2515-2521.
97. NAFLD and COVID-19: a pooled analysis / S. Sachdeva, H. Khandait, J. Kopel [et al.] // SN comprehensive clinical medicine. – 2020. – Vol. 2. – №. 12. – P. 2726-2729.
98. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study) / S. K. Sarin, A. Choudhury, G. K. Lau [et al.] // Hepatology international. – 2020. – Vol. 14. – №. 5. – P. 690-700.
99. Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases / D. Ji, D. Zhang, T. Yang [et al.] // Hepatology international. – 2020. – Vol. 14. – №. 5. – P. 701-710.
100. Clinical features of patients with COVID-19 with nonalcoholic fatty liver disease / R. Huang, L. Zhu, J. Wang [et al.] // Hepatology communications. – 2020. – Vol. 4. – №. 12. – P. 1758-1768.
101. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for Covid-19 / C. T. Bramante, C. J. Tignanelli, N. Dutta [et al.] // MedRxiv. – 2020.
102. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study / S. Ghoneim, M. U. Butt, O. Hamid, A. Shah // Metabolism open. – 2020. – Vol. 8. – P. 100057.
103. Hepatic steatosis is associated with increased disease severity and liver injury in coronavirus disease-19 / V. L. Chen, F. Hawa, J. A. Berinstein, C. A. Reddy // Digestive diseases and sciences. – 2021. – Vol. 66. – №. 9. – P. 3192-3198.

104. In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19 / R. Forlano, B. H. Mullish, S. K. Mukherjee [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – №. 10. – P. e0240400.
105. Тирикова, О. В. Жировая болезнь печени как фактор риска нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19 / О. В. Тирикова, Д. В. Судьярова, Н. Б. Эльмуродова // Якутский Медицинский Журнал. – 2025. – Т. 89 – № 1. – С. 111–114.
106. Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (дата обращения: 14.02.2025).
107. Zawilska, J. B. Psychiatric and neurological complications of long COVID / J. B. Zawilska, K. Kuczyńska // Journal of Psychiatric Research. – 2022. – Vol. 156. – P. 349-360.
108. Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life / S. Beyer, S. Haufe, M. Dirks [et al.] // Plos one. – 2023. – Vol. 18. – №. 10. – P. e0292928.
109. Impact of Long COVID on productivity and informal caregiving / J. Kwon, R. Milne, C. Rayner [et al.] // The European Journal of Health Economics. – 2024. – Vol. 25. – №. 7. – P. 1095-1115.
110. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel, E. J. Topol // Nature Reviews Microbiology. – 2023. – Vol. 21. – №. 3. – P. 133-146.
111. Younossi, Z. M. Epidemiology of NAFLD–focus on diabetes / Z. M. Younossi, L. Henry // Diabetes research and clinical practice. – 2024. – Vol. 210. – P. 111648.
112. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge / I. Papagiouvanni, S. C. Kotoulas, A. Pataka [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 29. – №. 2. – P. 257.
113. Metabolic-associated fatty liver disease is highly prevalent in the postacute COVID syndrome / J. Milic, S. Barbieri, L. Gozzi [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – US : Oxford University Press, 2022. – Vol. 9. – №. 3. – P. ofac003.

114. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression / N. M. L. e Silva, F. G. Q. Barros-Aragão, F. G. De Felice, S. T. Ferreira // *Neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 209. – P. 109023.
115. A network analysis of the long-term quality of life and mental distress of COVID-19 survivors 1 year after hospital discharge / P. Peng, Y. Wang, Z. Li [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1223429.
116. Non-alcoholic fatty liver disease and coexisting depression, anxiety and / or stress in adults: a systematic review and meta-analysis / S. Shea, C. Lionis, C. Kite [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1357664.
117. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity-a systematic review / E. J. Leehr, K. Krohmer, K. Schag [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 49. – P. 125-134.
118. Anxiety and depression in metabolic-associated steatotic liver disease: relation with socio-demographic features and liver disease severity / L. Brodosi, M. Stecchi, A. Musio [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2024. – Vol. 61. – №. 8. – P. 1041-1051.
119. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis / J. S. Gonzalez, M. Peyrot, L. A. McCarl [et al.] // *Diabetes care*. – 2008. – Vol. 31. – №. 12. – P. 2398-2403.
120. Changes in physical activity and its impact on MAFLD during the COVID-19 pandemic / M. J. J. García-Carvajal, A. D. Cano-Contreras, M. R. Francisco [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2022. – Vol. 27. – P. 100834.
121. Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9» (утв. 26 октября 2020 г.) / ГАРАНТ [Электронный ресурс]. - URL: <https://base.garant.ru/74810808/> (дата обращения: 25.04.2025).
122. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II / J. B. Saunders, O. G. Aasland, T. F. Babor [et al.] // *Addiction*. – 1993. – Vol. 88. – №. 6. – P. 791-804.

123. Lawrence, D. A. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing / D. A. Lawrence, I. B. Oliva, G. M. Israel // *American Journal of Roentgenology*. – 2012. – Vol. 199. – №. 1. – P. 44-47.
124. DiStefano, J. K. NAFLD in normal weight individuals / J. K. DiStefano, G. S. Gerhard // *Diabetology & metabolic syndrome*. – 2022. – Vol. 14. – №. 1. – P. 45.
125. Automatic segmentation methods for liver and hepatic vessels from CT and MRI volumes, applied to the Couinaud scheme / M. A. Lebre, A. Vacavant, M. Grand-Brochier [et al.] // *Computers in biology and medicine*. – 2019. – Vol. 110. – P. 42-51.
126. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L) / M. Herdman, C. Gudex, A. Lloyd [et al.] // *Quality of life research*. – 2011. – Vol. 20. – №. 10. – P. 1727-1736.
127. Vale, F. A. C. Memory complaint scale (MCS): Proposed tool for active systematic search / F. A. C. Vale, A. P. Balieiro-Jr, J. H. Silva-Filho // *Dementia & neuropsychologia*. – 2012. – Vol. 6. – №. 4. – P. 212-218.
128. New, normative, English-sample data for the short form perceived stress scale (PSS-4) / S. L. Warttig, M. J. Forshaw, J. South, A. K. White // *Journal of health psychology*. – 2013. – Vol. 18. – №. 12. – P. 1617-1628.
129. WHOQOL-BREF. The World Health Organization [Электронный ресурс]. - URL: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100> (дата обращения: 08.09.2024).
130. Золотарева, А. А. Психометрические свойства русскоязычной версии Шкалы воспринимаемого стресса (версии PSS-4, 10, 14) / А. А. Золотарева // *Клиническая и специальная психология*. – 2023. – Т. 12. – №. 1. – С. 18-42.
131. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024683636 Российская Федерация. Программа «Прогностическая модель течения и исходов COVID-19 пневмонии на основании диагностики стеатоза печени» : № 2024682388 : заявл.27.09.2024: опубл. 14.10.2024 / Т. А. Туранкова, А. Ю. Бражников, Ч. С. Павлов. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 10.

132. CD36 promotes de novo lipogenesis in hepatocytes through INSIG2-dependent SREBP1 processing / H. Zeng, H. Qin, M. Liao [et al.] // *Molecular metabolism*. – 2022. – Vol. 57. – P. 101428.
133. HBx induced upregulation of FATP2 promotes the development of hepatic lipid accumulation / Y. Lu, X. Yang, Q. Kuang [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2023. – Vol. 430. – №. 1. – P. 113721.
134. Deficiency of SREBP1c modulates autophagy mediated lipid droplet catabolism during oleic acid induced steatosis / E. Sozen, T. Demirel-Yalciner, D. Sari [et al.] // *Metabolism Open*. – 2021. – Vol. 12. – P. 100138.
135. Glycogen synthase kinase 3 activity enhances liver inflammation in MASH / M. Khoury, Q. Guo, K. Furuta [et al.] // *JHEP Reports*. – 2024. – Vol. 6. – №. 6. – P. 101073.
136. Loss of PPAR α function promotes epigenetic dysregulation of lipid homeostasis driving ferroptosis and pyroptosis lipotoxicity in metabolic dysfunction associated Steatotic liver disease (MASLD) / C. Theys, T. Vanderhaeghen, E. Van Dijck [et al.] // *Frontiers in molecular medicine*. – 2024. – Vol. 3. – P. 1283170.
137. USP29 alleviates the progression of MASLD by stabilizing ACSL5 through K48 deubiquitination / S. Hu, Z. Wang, K. Zhu [et al.] // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2024. – Vol. 31. – №. 1. – P. 147.
138. A classical herbal formula alleviates high-fat diet induced nonalcoholic steatohepatitis (NASH) via targeting mitophagy to rehabilitate dysfunctional mitochondria, validated by UPLC-HRMS identification combined with in vivo experiment / M. Chen, F. Huang, B. Chen [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 168. – P. 115831.
139. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis / Y. Yu, Y. Liu, W. An [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 129. – №. 2. – P. 546-555.
140. Ghrelin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by chronic low-grade inflammation via blockade of Kupffer cell M1 polarization / Y. Yin, Q. Wang, M. Qi [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2021. – Vol. 236. – №. 7. – P. 5121-5133.

141. CX3CL1 / CX3CR1 interaction protects against lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by regulating macrophage migration and M1 / M2 status / Y. Ni, F. Zhuge, L. Ni [et al.] // *Metabolism*. – 2022. – Vol. 136. – P. 155272.
142. Hepatic NLRP3-derived Hsp70 binding to TLR4 mediates MASLD to MASH Progression upon inhibition of PP2A by harmful algal bloom toxin microcystin, a second Hit / S. Roy, P. Saha, D. Bose [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – №. 22. – P. 16354.
143. SIRT1 regulates hepatic vldlr levels / M. Peyman, A. Babin-Ebell, R. Rodríguez-Rodríguez [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. – 2024. – Vol. 22. – №. 1. – P. 297.
144. Adipokines regulate the development and progression of MASLD through organellar oxidative stress / K. Zhao, H. Zhang, W. Ding [et al.] // *Hepatology Communications*. – 2026. – Vol. 10. – №. 2. – P. e0639.
145. Leptin is key to peroxynitrite-mediated oxidative stress and Kupffer cell activation in experimental non-alcoholic steatohepatitis / S. Chatterjee, D. Ganini, E. J. Tokar [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – №. 4. – P. 778-784.
146. Retinol-binding protein 4 induces hepatic mitochondrial dysfunction and promotes hepatic steatosis / Y. Liu, D. Mu, H. Chen [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101. – №. 11. – P. 4338-4348.
147. Suppression of STK39 weakens the MASLD / MASH process by protecting the intestinal barrier / Q. Xu, F. Liu, Z. Wu [et al.] // *BioScience Trends*. – 2024. – Vol. 18. – №. 3. – P. 289-302.
148. MiR-33 deletion in hepatocytes attenuates MASLD-MASH-HCC progression / P. Fernández-Tussy, M. P. Cardelo, H. Zhang [et al.] // *JCI insight*. – 2024. – Vol. 9. – №. 19. – P. e168476.
149. Mitochondrial GpC and CpG DNA hypermethylation cause metabolic stress-induced mitophagy and cholestophagy / C. Theys, J. Ibrahim, L. Mateiu [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – №. 22. – P. 16412.

150. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19) / I. Lopez-Mendez, J. Aquino-Matus, S. M. B. Gall [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2021. – Vol. 20. – P. 100271.
151. Obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease are proinflammatory hypercoagulable states associated with severe disease and thrombosis in Covid-19 / D. Ji, M. Zhang, E. Qin [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 115. – P. 154437.
152. NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression—The debate continues / K. Mushtaq, M. U. Khan, F. Iqbal [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 74. – №. 2. – P. 482.
153. Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19 / A. Campos-Murguía, B. Román-Calleja, I. V. Toledo-Coronado [et al.] // *Dig Liver Dis*. – 2021.– Vol. 53 – № 5. – P. 525–533.
154. The effect of hepatic steatosis on COVID-19 severity: Chest computed tomography findings / S. Parlak, E. Çıvgın, M. S. Beşler, A. E. Kayıpmaz // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27. – №. 2. – P. 105-110.
155. Impact of fibrosis-4 index prior to COVID-19 on outcomes in patients at risk of non-alcoholic fatty liver disease / M. A. Elfeki, J. Robles, Z. Akhtar [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2022. – Vol. 67. – №. 7. – P. 3333-3339.
156. Risk of severe illness of COVID-19 patients with NAFLD and increased NAFLD fibrosis scores / R. Yao, L. Zhu, J. Wang [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2021. – Vol. 35. – №. 8. – P. e23880.
157. Morbidity and Severity in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in South Korea: A Nationwide Cohort Study / H. W. Yoo, J. Shin, D. K. Yon 3, S. W. Lee [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2022. – Vol. 20 – № 5. – P. e1217–e1218.
158. 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.] // *Journal of Korean medical science*. – 2021. – Vol. 36. – №. 41. – P. e291.

159. Independent predictors of mortality among patients with NAFLD hospitalized with COVID-19 infection / Z. M. Younossi, M. Stepanova, B. Lam [et al.] // *Hepatology communications*. – 2022. – Vol. 6. – №. 11. – P. 3062-3072.
160. Association between non-alcoholic fatty liver disease with the susceptibility and outcome of COVID-19: a retrospective study / G. Wang, S. Wu, C. Wu [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 25. – №. 24. – P. 11212-11220.
161. NAFLD determined by Dallas Steatosis Index is associated with poor outcomes in COVID-19 pneumonia: a cohort study / P. Moctezuma-Velazquez, G. Miranda-Zazueta, E. Ortiz-Brizuela [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 17. – №. 5. – P. 1355-1362.
162. Dallas steatosis index identifies patients with nonalcoholic fatty liver diseases / S. McHenry, Y. Park, J. D. Browning [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18. – №. 9. – P. 2073-2080. e7.
163. Association of nonalcoholic fatty liver disease with COVID-19 severity and pulmonary thrombosis: CovidFAT, a prospective, observational cohort study / N. Vrsaljko, L. Samadan, K. Viskovic [et al.] // *Open forum infectious diseases*. – US : Oxford University Press, 2022. – Vol. 9. – №. 4. – P. ofac073.
164. Association between the fatty liver index and the risk of severe complications in COVID-19 patients: A nationwide retrospective cohort study / Y. Chang, J. Jeon, T. J. Song, J. Kim [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22. – №. 1. – P. 384.
165. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study / E. M. Koehler, J. N. L. Schouten, B. E. Hansen [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 11. – №. 9. – P. 1201-1204.
166. Interaction of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the death and intubation of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 / M. U. Vázquez-Medina, E. Cerda-Reyes, A. Galeana-Pavón [et al.] // *Hepatol Commun*. – 2022. – Vol. 6 – №. 8. – P. 2000–2010.

167. A simpler diagnostic formula for screening nonalcoholic fatty liver disease / G. Feng, N. A. He, Y. F. Zhou [et al.] // *Clinical biochemistry*. – 2019. – Vol. 64. – P. 18-23.
168. Is fatty liver associated with increased mortality and morbidity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia? / K. Madan, R. Rastogi, R. Bhargava [et al.] // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2022. – Vol. 12. – №. 5. – P. 1320-1327.
169. Distinct cytokine profiles in severe COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease / N. Papic, L. Samadan, N. Vrsaljko [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12. – №. 6. – P. 795.
170. Effect of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on COVID-19: A single-center study of 3983 patients with review of literature / P. Nath, R. Kumar, B. Mallick [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – №. 7.
171. Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) and COVID-19 Infection: An Independent Predictor of Poor Disease Outcome? / V. Milivojević, J. Bogdanović, I. Babić [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59. – №. 8. – P. 1438.
172. NAFLD and NASH are obesity-independent risk factors in COVID-19: Matched real-world results from the large PINC AI™ Healthcare Database / J. F. Brozat, F. Ntanios, D. Malhotra [et al.] // *Liver International*. – 2024. – Vol. 44. – №. 3. – P. 715-722.
173. Impact of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on COVID-19 hospitalizations: A propensity-matched analysis of the United States / A. Sohail, H. Ali, P. Patel [et al.] // *World journal of virology*. – 2024. – Vol. 13. – №. 1. – P. 91149.
174. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции / А. А. Карасева, Н. Е. Евдокимова, А. Д. Худякова [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2021. – Т. 41. – №. 6. – С. 68-75.
175. Клинические и лабораторные предикторы тяжести течения COVID-19 инфекции у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / С.А. Алиева, И.Г. Никитин, И.В. Васильева [и др.] // *Наука и здравоохранение*. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 104-112.

176. Тагаева, Х. Д. Связь Неалкогольной Жировой Болезни Печени С Тяжелой Степенью Covid-19 / Х. Д. Тагаева, М. М. Абдурахманов, З. М. Абдурахманов // Журнал Теоретической И Клинической Медицины. – 2023. – № 3. – С. 157–161.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкетирование

Таблица А.1 - Анкета для оценки отдаленных последствий перенесенной COVID 19-ассоциированной пневмонии

Подтвердите, пожалуйста, согласие на участие в опросе и последующую на обработку полученных данных	Согласен(а)/ Не согласен(на)
Сколько Вам сейчас полных лет?	*числовой ответ
Пол	Мужской/ Женский
Укажите, пожалуйста, Ваш вес в кг	*числовой ответ
Укажите, пожалуйста, Ваш рост в см	*числовой ответ
Есть ли у вас гипертоническая болезнь (повышение артериального давления), принимаете ли Вы постоянно препараты?	Да/ Нет
Потребность в приеме препаратов для снижения давления возникла до или после перенесенной COVID-АП?	До/ После
Есть ли у Вас Сахарный диабет 2 типа/ нарушение толерантности к глюкозе?	СД2/ Нарушение толерантности к глюкозе/ Нет
Если Вы принимаете препараты и/или придерживаетесь диеты для снижения сахара, то такая необходимость возникла до или после перенесенной пневмонии?	До/ После
После выписки из стационара по поводу вирусной пневмонии, за прошедшие 3 года, требовалась ли Вам госпитализация по любому поводу?	Не требовалась/ Госпитализация потребовалась 1-3 раза/ Госпитализация потребовалась более 3 раз
Оценка качества жизни EQ-5D-5 L	Пожалуйста, выберете один, наиболее подходящий, вариант
ПОДВИЖНОСТЬ	Я не испытываю трудностей при ходьбе Я испытываю некоторые трудности при ходьбе Я прикован (-а) к постели

Продолжение Таблицы А.1

УХОД ЗА СОБОЙ	Я не испытываю трудностей при уходе за собой Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться
ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)	Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью
БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ	Я не испытываю боли или дискомфорта Я испытываю умеренную боль или дискомфорт Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт
ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ	Я не испытываю тревоги или депрессии Я испытываю умеренную тревогу или депрессию Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию
Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. · 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить. 0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.	*числовой ответ
Шкала нарушения внимания и памяти MEMORY COMPLAINT SCALE (MCS)	
У вас есть какие-либо проблемы с памятью (забывчивость, проблемы с запоминанием)?	Нет/ Затрудняюсь ответить/ Да
Как часто это случается?	Редко/ Иногда/ Часто
Эта проблема затрудняет (ухудшает) Вашу повседневную деятельность?	Нет/ Иногда/ Часто

Продолжение Таблицы А.1

Как Вы оцениваете Вашу память по сравнению с памятью других людей Вашего возраста?	Так же/ Несколько хуже/ Намного хуже/ Лучше
Как Вы считаете, изменилась ли Ваша память после перенесенного заболевания?	Нет/ Немного/Значительно
Вы забываете то, что только что прочитали или услышали (например, в разговоре)?	Редко или никогда/ Иногда/ Часто
Оцените свою память по шкале от 1 до 10, где 1 наихудшая и 10 наилучшая	*числовой ответ
Шкала воспринимаемого стресса (PSS - 4)	
Как часто за последний месяц Вы чувствовали себя уверенным в своих способностях справиться с личными проблемами?	Никогда/ Редко/ Иногда/ Часто/ Очень часто
Как часто за последний месяц Вы чувствовали, что трудностей накапливается так много, что справиться с ними вы не можете?	Никогда/ Редко/ Иногда/ Часто/ Очень часто
Оценка работоспособности (F12.1- F12.4 WHOQOL: Measuring Quality of Life)	Следующие ниже вопросы относятся к той РАБОТЕ, которую Вы выполняете. Слово "работа" здесь означает любую важную деятельность, которой Вы занимаетесь, иначе говоря, Ваше основное занятие. Таким образом, "работа" здесь означает ту деятельность, которая, по Вашим ощущениям, отнимает большую часть Вашего времени и энергии. Вопросы относятся к последним двум неделям.
Насколько Вы удовлетворены своей способностью работать?	Очень неудовлетворен/ В основном неудовлетворен/ Ни да, ни нет/ В основном удовлетворен/ Вполне удовлетворен
Как Вы оцените свою способность работать?	Очень низкая/ В основном низкая/ Средняя/ В основном высокая/ Очень высокая

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Ключевые молекулярные механизмы

Таблица Б.1 - Ключевые молекулярные механизмы, способствующие прогрессированию МАЖБП

Молекулярный механизм и его роль в прогрессировании МАЖБП	Ключевые процессы
Нарушение липидного обмена является основным фактором стеатоза печени, инициирует накопление липидов, приводящее к метаболической перегрузке	<p>Повышенное поглощение жирных кислот:</p> <p>трансмембранный гликопротеин - кластер дифференциации (CD36) способствует накоплению триглицеридов, активируя белок 1, связывающий стерольный регуляторный элемент (SREBP1), посредством взаимодействия с инсулин-индуцируемым геном 2 (INSIG2) [132];</p> <p>транспортный белок жирных кислот 2 (FATP2), стимулируемый инсулином, преобразует жирные кислоты в ацил-КоА, который впоследствии используется для синтеза триглицеридов [133].</p> <p>Усиленный липогенез de novo:</p> <p>фактор транскрипции SREBP1 контролирует экспрессию генов, связанных с синтезом липидов, включая синтазу жирных кислот (FAS), стеароил-КоА-десатуразу-1 (SCD-1) и ацетил-КоА-карбоксилазу (ACC1);</p> <p>активация инсулином и глюкозой SREBP1 значительно увеличивает количество и размер липидных капель в гепатоцитах [134].</p>
Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия усиливают липогенез и снижают окисление липидов, способствуя развитию стеатоза и метаболического стресса	<p>Снижение фосфорилирования протеинкиназы В (Protein kinase B, PKB), замедляет ингибирование гликогенсинтазной киназы 3 бета (GSK-3β), снижая синтез гликогена и чувствительность к инсулину, способствуя повышению уровня глюкозы в крови и усугубляя липотоксичность [135].</p> <p>Нарушение синтеза гликогена.</p>

Продолжение Таблицы Б.1

<p>Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс вызывают непосредственное повреждение гепатоцитов, апоптоз и фиброгенез</p>	<p>Нарушение β-окисления: рецептор альфа-активатор пролиферации пероксисом (PPARα), ядерный фактор транскрипции, активирует гены, участвующие в окислении липидов в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматическом ретикулуме, и оказывает значительное противовоспалительное действие, косвенно подавляя ядерный фактор каппа В (NF-κB) [136];</p> <p>способствует активации и последующему окислению длинноцепочечных жирных кислот белок Long-Chain Acyl-CoA Synthetase Family Member 5 (ACSL5), регулируемый убиквитин-специфической протеазой 29 (USP29), снижение ее уровня, наблюдается в гепатоцитах, подвергшихся воздействию диеты с высоким содержанием жиров [137];</p> <p>снижается выработка АТФ.</p> <p>Повышение уровня активных форм кислорода.</p> <p>Дефекты митофагии: для 19-килодальтон-взаимодействующий белок 3 (BNIP3) и p62, регулирующих митофагию, снижена экспрессия в гепатоцитах при МАЖБП, что приводит к накоплению дефектных митохондрий и усилению клеточного апоптоза [138].</p>
<p>Хроническое воспаление при метаболической дисфункции приводит к фиброзу печени, усугубляет повреждение гепатоцитов</p>	<p>Активация клеток Купфера поддерживает воспаление, опосредованно через митохондриальную ДНК, высвобождаемую из повреждённых гепатоцитов, которая задействует сигнальные пути Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) и стимулятора генов интерферона (STING) [139].</p> <p>Высвобождение цитокинов: повышенный уровень цитокинов, таких как TNF-α, вызывает активацию NF-κB, а IL-6 запускает сигнальные пути, усиливая транскрипцию генов, поддерживающих воспаление и метаболическую дисфункцию [140];</p> <p>накопление липидов в печени тесно связано с воспалением, при этом хемокин C-X3-C Motif Ligand 1 (CX3CL1) и его рецептор C-X3-C Motif Receptor 1 (CX3CR1) играют ключевую роль в миграции и поляризации макрофагов CX3CL1) [141].</p>

Продолжение Таблицы Б.1

	Активация инфламмасом NLRP3 усиливает воспалительный каскад через взаимодействие с белком теплового шока 70 (Hsp70) и активацию пути NF-κB, поддерживая провоспалительный каскад [142].
Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) усиливает накопление липидов и воспалительные процессы	Повышение экспрессии рецепторов липопротеинов очень низкой плотности при помощи механизма, опосредованного фактором активации транскрипции 4 (ATF4) способствует усиленному поглощению и накоплению липидов в гепатоцитах. Снижение экспрессии SIRT1, защитного регулятора, на фоне высокого потребления фруктозы, приводит к недостаточному подавлению передачи сигналов NF-κB, тем самым усиливая воспаление [143].
Нарушение регуляции адипокинов создаёт в печени провоспалительную, профибротическую микросреду	Снижение адипонектина на фоне дисрегуляции фактора роста фибробластов 21 (FGF21), препятствует предотвращению чрезмерного поглощения жирных кислот и подавлению провоспалительных цитокинов, тормозит окисление жирных кислот, снижает чувствительность к инсулину [144]. Повышение лептина способствует окислительному стрессу в печени и активации клеток Купфера в условиях метаболической дисфункции, усиливая воспаление и фиброз [145]. Адипокин - ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), способствует стеатозу печени за счет увеличения высвобождения провоспалительных цитокинов, липогенеза de novo и дисфункции окисления липидов в митохондриях [146].
Дисбиоз кишечной микробиоты вызывает воспаление печени через систему «кишечник — печень»	Повышение проницаемости кишечника и дисбаланс между типами бактерий, включая Verrucomicrobiae, Bacteroidetes, Proteobacteria и Cyanobacteria, способствует повышению уровня липополисахаридов и провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6, активирующих важнейшие сигнальные пути, включая TLR4/NF-κB и AMPK, тем самым способствуя стеатозу и воспалению печени [147]

Продолжение Таблицы Б.1

Генетические факторы влияют на обмен липидов, воспаление и риск развития фиброза	PNPLA3 I148M, TM6SF2, MBOAT7
Эпигенетические модификации определяют тяжесть заболевания посредством регуляции липидного обмена, воспаления и фиброза	Повышение уровня микроРНК (miR-33), встроенной в ген SREBP2, как в печени, так и в сыворотке крови, тесно связано с нарушением функции митохондрий, расстройством липидного обмена и усилением фиброгенеза [148]. Гиперметилирование в области НАДН-дегидрогеназы 6 (ND6) митохондриальной ДНК усугубляет митохондриальную дисфункцию за счет нарушения структуры митохондриальных крист, базальной гиперактивности митохондриального дыхания, что в совокупности способствует накоплению липидов[149].

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Обзор литературы

Таблица В.1 - Особенности течения COVID-19 у пациентов с МАЖБП

№	Автор, Страна	Дизайн исследования и количество участников	Критерии установления диагноза стеатоза печени/ НАЖБП/МАЖБП	Результат
1	Ivan Lopez-Mendez et al, 2021 [150] Мексика	Ретроспективный анализ среди 155 госпитализированных пациентов с COVID-19, из них 42,6% имели стеатоз печени	Наличие стеатоза определяли по индексу стеатоза печени (HSI) более 36, фиброз печени оценивали по трем различным прогностическим показателям: APRI (>1), NAFLD Fibrosis Score (>0,675), FIB-4 (>3.25)	Распространённость стеатоза по шкале HSI >36 составила 42,6% (n=66) и не была связана с клиническими исходами, распространённость прогрессирующего фиброза печени - 44,5% (n=69), он был связан с риском госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ: 1,74; 95% ДИ: 1,74–2,68; p=0,023) и смертностью (ОШ: 6,45; 95% ДИ: 2,01–20,83; p=0,002)
2	Dong Ji et al, 2020 [151] Китай	Ретроспективный анализ когорты пациентов с COVID-19, осложнившегося тромбозом глубоких вен: с НАЖБП (n = 75) и без НАЖБП (n = 125)	НАЖБП была диагностирована как HSI>36 баллов по результатам обследований пациентов до и в течение 12 месяцев после постановки диагноза COVID-19 и/или по результатам УЗИ брюшной полости	Средний при поступлении и пиковый уровни D-димера были достоверно выше у пациентов с НАЖБП, инфицированных COVID-19, по сравнению с пациентами без НАЖБП (p=0,003)

Продолжение Таблицы В.1

3	Kamran Mushtaq et al, 2021 [152] Катар	Ретроспективный анализ 589 госпитализированных пациентов с подтверждённым симптоматически COVID-19, из них 320 с НАЖБП	НАЖБП диагностирована на основании HSI>36. Для расчёта индекса HSI использовались самые низкие значения АСТ и АЛТ за последний год до постановки диагноза COVID-19	НАЖБП являлась независимым фактором риска развития лёгкого или умеренного повреждения печени, однако не была предиктором смертности, тяжести заболевания или маркеров прогрессирования заболевания
4	Alejandro Campos-Murguía et al, 2021 [153] Мексика	Ретроспективное когортное исследование 432 госпитализированных пациентов с COVID-19, 40,6% имели стеатоз печени	Для оценки степени жировой инфильтрации печени по данным КТ использовалось соотношение печень/селезенка (L/S ratio) <0,70; для фиброза - NAFLD Fibrosis Score (>0,675), APRI >1.	Фиброз, но не стеатоз, был значительно связан с 28-дневной смертностью (p=0,036), более высокими показателями тяжести заболевания, более высоким уровнем маркеров воспаления, необходимостью искусственной вентиляции лёгких, частотой острого повреждения почек
5	Selçuk Parlak et al, 2021 [154] Турция	Ретроспективное когортное исследование 343 госпитализированных пациентов с COVID-19, из них 55 (16%) с НАЖБП	Жировая дистрофия печени считалась подтвержденной, если ослабление сигнала от печени по данным КТ было как минимум на 10 единиц HU меньше, чем от селезенки, или если ослабление сигнала от печени было меньше 40 единиц HU.	Стеатоз печени (ОШ: 3,935; 95% ДИ: 1,77-8,70; p=0,001) и возраст (ОШ: 1,090; 95% ДИ: 1,06–1,12; p <0,001) были независимыми ранними предикторами прогрессирования COVID-19. Стеатоз печени (ОШ: 4,522; 95% ДИ: 1,44–14,17 p=0,010) был независимым фактором риска смертности

Продолжение Таблицы В.1

6	Mohamed A Elfeki et al, 2021 [155] США	Ретроспективное когортное исследование 343 пациентов с как минимум двумя факторами риска метаболического синдрома, у которых был диагностирован COVID-19	Риск НАЖБП определяли как наличие ≥ 2 факторов риска метаболического синдрома при отсутствии значительного употребления алкоголя, данные по АСТ, АЛТ, тромбоцитам, ЛПВП и триглицеридам собраны как минимум за 2 недели и максимум за 3 года до постановки диагноза COVID-19; расчет FIB-4, пороговые значения были $< 1,30$, $1,30-2,67$ и $> 2,67$ для низкого, среднего и высокого риска фиброза соответственно	У пациентов с риском развития НАЖБП повышение исходного уровня FIB-4 до заражения COVID-19 было связано с повышенным риском госпитализации и внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами с низким уровнем FIB-4
7	Renling Yao et al, 2021 [156] Китай	Ретроспективное когортное исследование 342 госпитализированных пациентов с COVID-19, из них 86 с НАЖБП	НАЖБП был диагностирован на основании HSI >36 , для оценки тяжести фиброза печени использовали NFS (не менее -1,5 были определены как прогрессирование фиброза)	Сопутствующий диабет (ОШ: 8,264; 95% ДИ: 1,202–56,830; $p=0,032$) и прогрессирующий фиброз печени (ОШ: 11,057; 95% ДИ: 1,19–102,44; $p=0,034$) были независимыми факторами риска тяжёлого течения болезни у пациентов с COVID-19 и НАЖБП
8	Haе Won Yoo, et al, 2021 [157,158] Южная Корея	Общенациональное когортное исследование 74244 пациентов в возрасте от 20 лет, прошедших	Предсуществующая НАЖБП определялась, если пациенты соответствовали 1 из следующих критериев: (1) HSI ≥ 36 ; (2) индекс жировой болезни печени (FLI)	НАЖБП была связана с более высоким риском заражения SARS-CoV-2 и более тяжелым течением COVID-19 (сОШ: 1,12; 95% ДИ: 1,03–1,22). У пациентов с уже

Продолжение Таблицы В.1

		тестирование на SARS-CoV-2. HSI ≥ 36 у 26,041 (35.1%), FLI ≥ 60 у 9,945 (26.9%), НАЖБП, основанная на жалобах у 8,927 (12.0%)	≥ 60 ; или (3) определение на основе жалоб, указанное в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (K75.8 и K76.0), с как минимум 1 жалобой в течение периода наблюдения	имеющимся НАЖБП выше вероятность положительного теста на SARS-CoV-2 и тяжёлого течения COVID-19 (сОШ: 1,70; 95% ДИ: 1,33–2,15); эта связь была более очевидной у пациентов с НАЖБП с прогрессирующим фиброзом
9	Zobair M Younossi et al, 2021 [159] США	Ретроспективное исследование 4835 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, из них 553 с НАЖБП	НАЖБП определялась как наличие жировой ткани в печени, выявленное с помощью визуализирующих методов исследования брюшной полости (МРТ, КТ, УЗИ)	Общий уровень смертности среди пациентов с НАЖБП, инфицированных COVID-19, составил 10,8%, у 3,9% отмечено острое повреждение печени. Независимыми предикторами смертности были более высокие показатели FIB-4 и мультиморбидности, морбидное ожирение, пожилой возраст и гипоксемия при госпитализации
10	Guyi Wang et al, 2021 [160] Китай	Ретроспективное когортное исследование 218 пациентов с COVID-19, 39,4% с НАЖБП	Жировая дистрофия печени была диагностирована при ультразвуковом исследовании брюшной полости	Не было выявлено существенных различий в тяжести заболевания, смертности, времени выделения вируса и продолжительности пребывания в больнице между пациентами с НАЖБП и без нее. У пациентов с НАЖБП с нормальным ИМТ чаще случались тяжелые осложнения

Продолжение Таблицы В.1

11	Paulina Moctezuma-Velázquez, et al, 2022 [161] Мексика	Ретроспективное когортное исследование среди 470 госпитализированных пациентов с COVID-АП, 359 из них с НАЖБП	Далласский индекс стеатоза - DSI (данные МРТ) [162]	При однофакторном анализе НАЖБП была связана со смертностью ($p = 0.03$), госпитализацией в ОИТ и внутривенным введением препаратов. Стеатоз печени по данным КТ и диагнозу МАЖБП не был связан ни с одним из этих исходов
12	Nina Vrsaljko et al, 2022 [163] Хорватия	Проспективное обсервационное исследование 216 госпитализированных с тяжёлой формой COVID-19, из них 120 (55,5%) с НАЖБП	Наличие жировой дистрофии печени по данным УЗИ и/или наличие разницы в ослаблении сигнала по данным КТ	У пациентов с НАЖБП были значительно повышены уровни маркеров воспаления, включая СРБ ($p=0,034$), прокальцитонин ($p=0,004$) и интерлейкин-6 ($p<0.0001$), отмечалась более значительная тяжесть заболевания и потребность в кислородной поддержке ($p=0,029$), большая продолжительность госпитализации ($p=0,002$), частота развития тромбоэмболии легочной артерии ($p=0,012$).
13	Yoonkyung Chang et al, 2022 [164] Южная Корея	Ретроспективный анализ 3122 пациента с диагностированным COVID-19	Индекс жировой ткани печени (FLI) [165], разделение по FLI на T1: $0 < 9,14$, T2: $9,14 - 26,23$ и T3: $> 26,23$	ТЗ по шкале FLI был значительно связан с искусственной вентиляцией лёгких (сОШ: 2,38; 95% ДИ: 1,06–5,35; $p=0,035$) и госпитализацией в ОИТ (сОШ: 1,92; 95% ДИ: 1,06–3,50; $p = 0,032$)

Продолжение Таблицы В.1

14	Martín Uriel Vázquez-Medina et al, 2022 [166] Мексика	Ретроспективное когортное исследование 359 пациентов с диагностированным COVID-19, из них 220 (61,21%) с МАЖБП.	Стеатоз печени выявлен с помощью регрессионной модели: $113,163 + 0,252 \times \text{АЛТ} + 6,316 \times \text{ИМТ}$ [167]. Пороговое значение - 277,67 ($p < 0,01$). Фиброз оценивался с помощью индекса FIB-4. Пациенты со стеатозом печени, но не соответствующие критериям для диагностики МАЖБП, были включены в группу с НАЖБП	В группе с МАЖБП уровень смертности был статистически значимо выше ($p=0,02$), но не в группе пациентов с НАЖБП, по сравнению с контрольной группой. Уровень интубации был выше в группе пациентов с НАЖБП и МАЖБП по сравнению с контрольной группой. Наличие фиброза печени повышало риск смертности и интубации пациентов в обеих группах
15	Kaushal Madan et al, 2022 [168] Индия	Ретроспективное обсервационное исследование "случай-контроль" 446 пациентов, госпитализированных с COVID-19, жировая дистрофия печени у 289 (64,79%)	Жировая дистрофия печени определялась как индекс затухания сигнала в печени ≤ 5 по данным КТ	У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, наличие жировой дистрофии печени, тяжёлой жировой дистрофии печени или жировой дистрофии печени с высоким уровнем FIB-4 не было связано ни со смертностью, ни с другими неблагоприятными исходами
16	Neven Papic et al, 2022 [169] Хорватия	Проспективное наблюдательное исследование 94 пациентов с тяжёлой формой COVID-19, из них 51 с НАЖБП.	Стеатоз печени определялся по данным УЗИ	Уровни IL-6 ($p < 0,001$), IL-8 и IL-10 ($p=0,012$) были значительно выше, а уровень IFN- γ ($p=0,014$) ниже у пациентов с НАЖБП. У пациентов с НАЖБП, у которых заболевание перешло в критическую стадию,

Продолжение Таблицы В.1

				наблюдалась более высокая концентрация IL-6, -8, -10 и IFN- β (p < 0,05)
17	Preetam Nath et al, 2022 [170] Индия	Проспективное обсервационное исследование 3983 пациентов госпитализированных с COVID-19, из них 814 (20,4%) с НАЖБП	Выявление стеатоза печени по данным КТ	У пациентов с НАЖБП уровень АСТ, АЛТ и ГГТ в сыворотке крови был значительно выше, однако ни один из этих показателей не был связан с повышением смертности или увеличением продолжительности пребывания в стационаре
18	Vladimir Milivojević et al, 2023 [171] Сербия	Ретроспективное обсервационное исследование 130 пациентов с положительным результатом теста на COVID-19, из них 42% (n=55) с МАЖБП	Стеатоз печени был выявлен с помощью методов визуализации (ультразвуковое исследование брюшной полости) и биомаркеров крови (индекс жировой болезни печени, FLI)	Группа МАЖБП имела более высокие уровни воспалительных маркеров по сравнению с контрольной (СРБ: p<0,001, IL-6: p<0,05; ферритин: p<0,05). Наличие МАЖБП было связано с более длительной госпитализацией пациентов (p<0,01) и повышенной потребностью в ИВЛ (p=0,024). Многофакторный регрессионный анализ показал, что ИМТ (p=0,045), IL-6 (p=0,03) и МАЖБП (p<0,05) являются значимыми независимыми факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19

Продолжение Таблицы В.1

19	Jonathan F Brozat et al, 2024 [172] США	Ретроспективный анализ базы данных 513623 пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19), из них 14667 пациентов с НАЖБП/НАСГ	Наличие установленного диагноза НАЖБП/НАСГ в анамнезе	У пациентов с COVID-19 и НАЖБП/НАСГ был значительно выше риск необходимости ИВЛ (ОШ: 1,073; 95% ДИ: 1,01–1,14), более длительные сроки пребывания в стационаре и в ОИТ
20	Abdullah Sohail et al., 2024 [173] США	Ретроспективный анализ по типу случай-контроль Национальной базы данных 2210 случаев первичной госпитализации с COVID-19 на основе основного диагноза МАЖБП и 2210 случаев без МАЖБП	Диагностированная ранее МАЖБП	Более тяжелая форма COVID-19 с большим количеством госпитализаций в ОИТ (p=0,007), потребностью в ИВЛ (p=0,03) и развитием септического шока (p<0,001) наблюдалась у пациентов с МАЖБП. Однако не было выявлено различий в смертности (p=0,49), длительности пребывания в стационаре (p=0,25) и расходах на госпитализацию (p=0,15) между группами с МАЖБП и без МАЖБП.
21	А.А. Карасева и соавторы, 2021[174] Россия	Одномоментное исследование 215 человек, не менее двух месяцев назад перенесших COVID-19, из них 139 (по HSI)/62 (по УЗИ) с НАЖБП	При HSI>36 диагностировали НАЖБП	Отмечалось достоверное преобладание пациентов с НАЖБП по индексу HSI в группе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (p=0,045)

Продолжение Таблицы В.1

22	С.А. Алиева и соавторы, 2024 [175] Россия	Исследование по типу случай-контроль, с анализом 185 историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары г. Москвы в период с июня по август 2021 года, из них 88 с НАЖБП	Диагноз НАЖБП установлен по данным анамнеза	У пациентов с НАЖБП на фоне статистически значимого превышения показателей синдромов цитолиза ($p=0,002$) и воспаления ($p=0,001$) отмечалась корреляция с потребностью в ИВЛ ($p=0,003$)
23	Тагаева Х.Д. и соавторы, 2023[176] Узбекистан	Ретроспективное исследование случай-контроль 105 пациентов, госпитализированных с COVID-19, из них 55 (52,4%) с НАЖБП	31 пациент - диагностика стеатоза на основании данных КТ в сочетании с критериями МАЖБП 24 пациента – диагноз НАЖБП анамнестически	У пациентов с НАЖБП/МАЖБП отмечалось более тяжелое течение пневмонии (ОШ: 4,13; $p=0,002$), более высокие концентрации СРБ ($p=0,002$) и уровни цитолиза ($p=0,001$).