

- Behav Res Ther. 1995 Mar;33(3):335-43. doi: 10.1016/0005-7967(94)00075-u. 8
10. Lovibond, S.H. & Lovibond, P.F. (1995). Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. (2nd. Ed.) Sydney: Psychology Foundation. 9
11. McGrath-Hanna NK, Greene DM, Tavernier RJ, Bult-Ito A. Diet and mental health in the Arctic: is diet an important risk factor for mental health in circumpolar peoples?--a review. Int J Circumpolar Health. 2003 Sep;62(3):228-41. doi: 10.3402/ijch.v62i3.17560. PMID: 14594198.
12. Partonen T, Lönnqvist J. Seasonal affective disorder. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1369-74. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01015-0. PMID: 9802288.
13. Petrov A.N., BurnSilver Sh., Chapin III F. St., Fondahl G., Graybill J.K., Keil K., Nilsson A.E., Riedlperger R., Schweitzer P. Arctic Sustainability Research: Past, Present and Future" (2017). London: Routledge. 120 p.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.25

УДК 616.36-003.826:[616.98:578.834.1]

О.В. Тирикова, Д.В. Судьярова, Н.Б. Эльмуродова

ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Изучено влияние жировой болезни печени (ЖБП) на нарушения гемостаза при COVID-19. У 30% умерших от COVID-19 были выявлены нарушения гемостаза. ЖБП чаще всего встречалась (19%) у умерших от COVID-19 и имевших нарушение гемостаза, чем у умерших от COVID-19 без нарушения гемостаза (12%) $p = 0,019$. Таким образом, результаты исследования показали статистическую значимость патологии системы гемостаза в структуре смертности от COVID-19.

Ключевые слова: жировая болезнь печени (ЖБП), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), COVID-19, нарушение гемостаза, тромбоз

The effect of fatty liver disease (FLD) on hemostasis disorders in COVID-19 was studied. Hemostasis disorders were detected in 30% of COVID-19 deaths. FLD was more common (19%) in COVID-19 deaths with hemostasis disorders than in COVID-19 deaths without hemostasis disorders (12%), $p = 0.019$. Thus, the study results showed statistical significance of hemostasis pathology in the COVID-19 mortality structure.

Keywords: fatty liver disease (FLD), pulmonary embolism (PE), COVID-19, hemostasis disorder, thrombosis.

Для цитирования: Тирикова О.В., Судьярова Д.В., Эльмуродова Н.Б. Жировая болезнь печени как фактор риска нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 111-114. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.25>

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым частым заболеванием печени во всех странах, распространенность которого достигает 20-30% и продолжает увеличиваться [1]. Учитывая, что далеко не всегда возможно четкое определение этиологического фактора в развитии жирового поражения печени, а морфологически алкогольная и неалкогольная жировые болезни печени неотличимы, многие ученые используют термин «жировая болезнь печени» (ЖБП), или стеатозная болезнь печени [3].

В 2020 г. было опубликовано международное экспертое консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: мета-

болическая ассоциированная жировая болезнь печени (Metabolic (dys)function associated fatty liver disease). Предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (например, взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности [13]. Но в клинических рекомендациях 2024 г. используется понятие неалкогольная жировая болезнь печени.

Масштабы распространенности ЖБП увеличивают интерес учёных к изучению патологии, что сопровождается ежегодным увеличением числа публикаций на эту тему. Так, только на страницах электронной медицинской библиотеки PubMed за период с 2000 по 2023 г. по запросу «nonalcoholic fatty liver disease» имеется 38854 публикации, из них 4678 опубликованы в 2023 г.

Было замечено и доказано, что НАЖБП связана с более низкой продолжительностью жизни, главной при-

чиной которой является смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что вызвало интерес к данной патологии кардиологов [1, 2].

Указывается на связь между ЖБП и развитием сердечно-сосудистой патологии, и одним из наиболее важных патофизиологических звеньев является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [5]. Установлено, что частота встречаемости ЭД среди пациентов со стеатозом и стеатогепатитом достигает 77 и 82% соответственно [14].

Одним из базовых механизмов развития дисфункции эндотелия выступает изменение синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота (NO), одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы. Ведущей причиной дефицита NO считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Избыточное образование свободных радикалов, нарушающих эндотелий-зависимое расслабление сосудов и усиливающих сократительные реакции гладкой мышцы, запускается в результате активации химических реакций, в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ). В то же время образовавшиеся продукты ПОЛ: мальондиальдегид и 4-гидроксиноненал,

запускают образование коллагена, но уже в стенках сосудов [12].

В период с 2020 г. по настоящее время с появлением новой коронавирусной инфекции COVID-19, носившей характер пандемии и сопровождавшейся высокой смертностью, было отмечено, что значительная доля неблагоприятных исходов обусловлена катастрофой в системе гемостаза, в том числе тромбозами церебральных, коронарных и мезентериальных сосудов, одним из звеньев патогенеза которых является эндотелиальная дисфункция. Научные публикации по всему миру сообщают об увеличении частоты тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) среди реанимационных пациентов. В частности, было показано, что в 2020 г., во время пандемии COVID-19, частота ТЭЛА среди реанимационных пациентов составила 20,6%, что более чем в 3 раза превысило количество аналогичных случаев в 2019 г. - 6,1% [15].

Предполагаемой причиной сосудистых тромбозов у пациентов с COVID-19 является непосредственно повреждение эндотелия вирусом. Вовлечение в воспалительный процесс межклеточного вещества и последующее воздействие на субэндотелиальный матрикс, содержащий тканевый фактор (ТФ) и коллаген, вызывает активизацию каскада свертывания по внешнему пути. Воздействие ТФ и коллагена приводит к образованию тромбина и превращению фибриногена в фибрин, который вместе с агрегатами тромбоцитов образует тромбы [9].

Вышеизложенное доказывает, что механизмы геморрагических и тромботических осложнений, в т.ч. ТЭЛА, у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, недостаточно изучены и доказаны, серьезность проблемы не может быть недооценена, и исследования в этом направлении активно продолжаются.

Однако нам не удалось обнаружить информацию о том, насколько подвержены геморрагическим и тромботическим осложнениям пациенты с ЖБП и COVID-19.

Цель исследования: изучить влияние ЖБП на нарушение гемостаза при COVID-19.

Материалы и методы. С целью изучения ассоциации жировой болезни печени с нарушением гемостаза у пациентов с COVID-19 был проведен ретроспективный анализ результатов 760 аутопсий, выполненных в 2021 г. на базе ГБУЗ «Иркутское областное

бюро судебно-медицинской экспертизы». Понятие ЖБП было использовано в связи с невозможностью проведения дифференциальной диагностики НАЖБП и алкогольной болезни печени (АБП) по данным гистологии печени и недостаточности анамнестических данных.

Объектом исследования явилась медицинская документация – «Акт патологоанатомического вскрытия», на основании которого изучались причины смерти, гистологические данные поражения печени и сердечно-сосудистой системы (сосудов и состояние миокарда) у лиц, умерших от COVID-19.

Критерии включения: наличие в протоколах данных по морфологическому исследованию печени и сердечной мышцы, сосудов, положительный тест на COVID-19.

Критерии исключения: неполная информация о возрасте, причине смерти, возраст младше 17 лет.

Статистический анализ полученных данных выполняли в программе Statistica 13 for Windows. Данные в группах обрабатывались классическими для медико-биологических работ способами с применением критериев параметрической и непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, ф-критерий Фишера, χ^2). Для расчета относительного риска также строили четырехпольную таблицу сопряженности, исходя из количества исследуемых, имеющих определенные значения факторного и результативного признаков.

Рассчитывали границы доверительного интервала - 95% ДИ. Сравнивали значения относительного риска и гра-

ниц доверительного интервала с единицей.

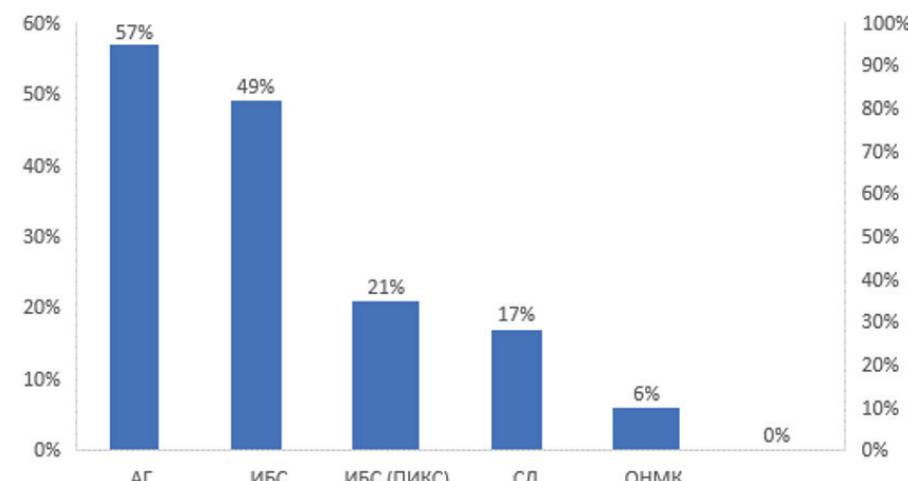
Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ 760 аутопсий пациентов с COVID-19 в 2021 г. Мужчин 370 (49%), возраст 66,0 [57,0; 74,0] лет; женщин 390 (51%), возраст 68,5 [60,0; 76,0] лет, женщины были значимо старше, чем мужчины ($p=0,015$).

ЖБП была выявлена в 106 (14%) случаях, мужчин было 59 (57%), женщин – 47 (43%). Сердечно-сосудистая патология и ЖБП были выявлены в 51 (48%) случае, из них артериальная гипертензия составила 29 (57%) случаев, ишемическая болезнь сердца – 24 (49%), постинфарктный кардиосклероз – 10 (21%), острое нарушение мозгового кровообращения – 3 случая (6%), сахарный диабет 2 типа – 7 (17%) случаев (рисунок).

Нарушение гемостаза среди всех умерших от COVID-19 было выявлено в 227 (30%) случаях, возраст 68,0 [59,0; 76,0]. У мужчин нарушение гемостаза встречалось значительно чаще, чем у женщин: в 122 и 105 случаях соответственно ($p=0,015$).

Нарушение гемостаза имели следующие проявления: мезентериальный тромбоз – 12 (2%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 28(4%); ишемический инсульт – 14 (2%); ТЭЛА – 100 (13%); ДВС-синдром – 73(10%).

Избыточная масса тела и ожирение среди всех умерших от COVID-19 ($n=760$) выявлены в 232 (31%) случаях, а среди имевших нарушение гемостаза ($n=227$) - в 65 (29%) случаях. Значимых различий по частоте выявления ожирения среди умерших от COVID-19 (в зависимости от наличия или отсут-



Коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа у пациентов с ЖБП и COVID-19

ствия геморрагических осложнений) не выявлено ($p=0,47$).

Среди умерших от COVID-19, имевших нарушение гемостаза ($n=227$), ЖБП встречалась чаще – у 42 (19%), чем среди не имевших ($n=532$) – 64 (12%). Различия статистически значимы ($p=0,019$).

Для подтверждения ассоциации жировых изменений в печени с развитием нарушений гемостаза был рассчитан относительный риск (табл. 1).

Расчеты показывают, что ЖБП ассоциируется с нарушением гемостаза при COVID-19. Риск развития нарушений гемостаза в группе пациентов с COVID-19, имеющих ЖБП, в 1,4 раза выше, чем в группе без ЖБП.

При нарушении гемостаза у лиц с ЖБП и COVID-19 ($n=106$) чаще всего встречалась ТЭЛА – в 25 (24%) случаях, что значительно чаще, чем у лиц без ЖБП – в 14% (106) ($p<0,05$) (табл. 2).

Для подтверждения ассоциации ЖБП с ТЭЛА у пациентов с COVID-19 был рассчитан относительный риск (табл. 3).

Расчеты показали, что ЖБП ассоциируется с развитием ТЭЛА при COVID-19, и наличие ЖБП у лиц с COVID-19 увеличивает риск ТЭЛА в 1,7 раза.

В настоящее время заболеваемость ЖБП носит характер пандемии и имеет высокую распространенность. Печень играет центральную роль в метаболизме и детоксикации, а также в синтезе белков, включая факторы коагуляции. Дисфункция эндотелия может влиять на кровоснабжение печени, усугубляя существующие заболевания. Известно, что при COVID-19 наблюдаются изменения функции печени, которые могут быть связаны с высокими уровнями воспалительных цитокинов, цитолитическими эффектами, а также нарушениями микроциркуляции. Это может приводить к повышению уровней трансаминаз в крови и более серьезным состояниям, таким как острое повреждение печени. Кроме того, на фоне COVID-19 у части пациентов возникают нарушения в системе гемостаза [16].

Существует множество факторов, которые могут способствовать гиперкоагуляционному состоянию у пациентов с COVID-19. Основным является дисфункция эндотелия, поскольку повреждение эндотелиальных клеток избыточно активирует тромбоциты и систему свертывания [4].

В результате нашего исследования у 30% (227) умерших от COVID-19

Таблица 1

Относительный риск развития нарушений гемостаза, ассоциированный с жировыми изменениями в печени

	Нарушение гемостаза	Нет нарушений гемостаза
ЖБП ($n=106$)	42(40%)	64(60%)
Нет ЖБП ($n=654$)	185(28%)	469(72%)
Различие статистически значимо $p<0,05$		ДИ 95%
Относительный риск (RR) \pm стандартная ошибка относительного риска (S)	1,4 \pm 0,13	1,0-1,8

Таблица 2

Ассоциация ЖБП с состояниями, сопровождающимися нарушениями гемостаза

	ЖБП ($n=106$)	Нет ЖБП ($n=654$)	p
Мезентериальный тромбоз	3(3%)	9(1%)	0,26
Тромбоз глубоких вен	4(4%)	24(4%)	0,95
Ишемический инсульт	0(0%)	14(2%)	-
ТЭЛА	25(24%)	91(14%)	0,011*
ДВС-синдром	13(12%)	60(9%)	0,32

Примечание. p – критерий Chi-Square, * – статистически значимые различия $p<0,05$.

Таблица 3

Относительный риск развития ТЭЛА, ассоциированный с жировыми изменениями в печени

	ТЭЛА, n (%)	Нет ТЭЛА, n (%)
ЖБП ($n=106$)	25 (24)	81 (76)
Нет ЖБП ($n=653$)	91 (14)	562 (86)
Различие частоты статистически значимо $p<0,05$		ДИ 95%
Относительный риск (RR) \pm стандартная ошибка относительного риска (S)	1,7 \pm 0,2	1,1-2,5

были выявлены нарушения гемостаза, которые чаще встречались у мужчин – 54% (122 случая), чем у женщин – 46% (105 случаев). Нарушение гемостаза имело следующие проявления: мезентериальный тромбоз – 12 (2%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 28(4%); ишемический инсульт – 14 (2%); ТЭЛА – 100 (13%); ДВС-синдром – 73(10%).

Преобладание данных нарушений гемостаза среди мужчин, возможно, объясняется более низким уровнем эстрогенов, которые, как известно, обладают защитным действием на эндотелий (через геномный и негеномный механизмы). Соответственно, это способствует большей восприимчивости к эндотелиальному повреждению и ак-

тивации каликреин-кининовой системы. Кроме того, активация в системе гемостаза предрасполагает более высокий уровень тестостерона [16].

Ранее была доказана связь эндотелиального повреждения с риском острых сердечно-сосудистых катастроф. Так, относительный риск смерти от ССЗ у мужчин с ЖБП в 1,4 раза выше, чем у женщин [8], что относит мужской пол к фактору риска поражения сосудов.

Нами установлено, что острые сердечно-сосудистые катастрофы, связанные с нарушением гемостаза, у умерших от COVID-19 в 1,4 раза чаще встречались среди лиц, имевших ЖБП, чем без нее: 19% (42) и 12 % (64) соответственно ($p = 0,019$). А риск развития

ТЭЛА у пациентов, имевших жировое поражение печени выше в 1,7 раза.

Опираясь на результаты нашего исследования, мы пришли к выводу, что ЖБП значительно повышает риск дисфункции в системе гемостаза и, как следствие, острых сосудистых катастроф, таких как ТЭЛА, венозный тромбоз и мезентериальный тромбоз, у пациентов с COVID-19. Это подтверждается другими исследованиями, в которых сообщается как о протромботических, так и о гипофибринолитических изменениях в системе свертывания крови у пациентов с ЖБП [16]. Исследователи указывают на повышение уровня фактора свертывания крови (VIII) и ингибитора активатора плазминогена-1, важнейшего регулятора фибринолитической системы, а также снижение уровня естественных антикоагулянтов — белков S и C. Исследования динамического анализа коагуляции, в том числе тромбоэластометрии и генерации тромбина, подтвердили теорию о протромботическом дисбалансе при ЖБП, а также наличие более гемостатически активных незрелых тромбоцитов, о чём свидетельствует повышенный средний объём тромбоцитов [6]. Данные патогенетические звенья обуславливают нарушения гемостаза у пациентов с ЖБП, а при заражении COVID-19 изменения в системе гемостаза отягощаются, что вызывает повышенный риск тромбозов и тромбоэмболий.

Также в подобного рода исследованиях были представлены результаты, когда инфицирование COVID-19 отягощает течение ЖБП, проявляющееся повышением активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ), степень выраженности которых варьирует от незначительной до умеренной. Было выявлено, что нарушения функции печени, определяемые по изменениям уровня печеночных ферментов и альбумина, определялись у 43% пациентов с ЖБП и COVID-19 [13].

Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что повреждение печени может рассматриваться как независимый прогностический фактор более высокой смертности у пациентов с COVID-19.

Выводы. У 30% умерших от COVID-19 были выявлены нарушения гемостаза. ЖБП чаще всего встречалась (19%) у умерших от COVID-19 и имевших нарушение гемостаза, чем у

умерших от COVID-19 без нарушения гемостаза (12%) ($p = 0,019$). Нарушение гемостаза чаще наблюдалось у мужчин (54%), чем у женщин (46%), ($p=0,015$). У 24% умерших от COVID-19 и имевших сопутствующее заболевание ЖБП причиной смерти выступила ТЭЛА. Риск развития нарушения гемостаза у умерших от COVID-19 и имевших ЖБП в 1,4 раза выше, чем у не имевших ЖБП, а риск развития ТЭЛА у данной группы пациентов выше в 1,7 раза.

Заключение. Жировая болезнь печени представляет собой значительный фактор риска нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19. Исследования показывают, что наличие ЖБП связано с дисрегуляцией воспалительных процессов, что может существенно увеличить вероятность тромбообразования.

У пациентов с ЖБП наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, что может приводить к активации тромбоцитов и снижению активности антикоагулянтов. Эти изменения в гемостазе могут усугубляться сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые патологии, что еще больше увеличивает риски.

Таким образом, важно проводить раннюю диагностику и регулярный мониторинг гемостаза у пациентов с ЖБП, инфицированных COVID-19, а также применять индивидуализированные подходы к лечению, чтобы минимизировать риски тромбообразования и улучшить клинические исходы. В дальнейшем необходимо продолжать исследования в этой области, что позволит более глубоко понять механизмы взаимодействия ЖБП и COVID-19 в контексте гемостаза.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016. Т. 26, №2. С. 24 – 42.
2. Ivashkin V.T., Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for Liver Research and the Russian Gastroenterological Association // Russian Journal of Gastroenterology. Hepatol. Coloproctol. 2016. Vol. 26. No. 2. P. 24 – 42.
3. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 45-53. DOI: 10.31146/1682-8658-ЭГТ-203-7-45-53
4. Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev et al. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2022;203(7): 45-53. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53
5. Тирикова О.В. Клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и её ассоциация с сердечно-сосудистой патологией: Дис. ... к.м.н. – 78 с.
6. Tirikova O.V., Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences: Clinical and morphological aspects of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular pathology. Diss. ... cand. med. sciences p.78
7. Brunt E.M. Pathology of fatty liver disease // Modern Pathology. 2007. Vol. 20. N. 40. P. 48.
8. Carme Font. Thrombosis, cancer, and COVID-19 / Norman Brito-Dellan., Nikolaos Tsoukalas // Support Care Cancer. 2022; 30(10): 8491–8500.
9. COVID-19 and its control: mechanical and clinical studies / T. Marzha, G.J. Webb, A.S. Barrett [et al.] // The State Environmental Protection Inspectorate. May 2021;18(5):348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.
10. Increased activity of blood coagulation factors VIII, IX, XI and XII in non-alcoholic fatty liver disease / A. Kotronen, L. Yutsi-Korhonen, K. Sevastyanova [et al.] // Liver, February 2011;31(2):176-83. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x.
11. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter / Stefan Kiriak, Carol Stanciu [et al.] // Gastroenterol Hepatol. 2021; 2021: 6696857.
12. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Ding YQ, He L, Zhang QL [et al.] // J Pathol. 2004;203(2):622-630.
13. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Hepatology. 2008. Vol. 49. N 4. P. 608 612. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.018.
14. Pathophysiology of COVID-19: the critical role of hemostasis / de Andrade, S.A., de Souza, D.A., Torres, A.L. [et al.] // Microbiol infects the anterior cell. 2022, June 3;12:896972. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.
15. Thrombosis in COVID-19 / Hanff TC. et al. // Am J Hematol. 2020; 95 :1578–1589.
16. Tohandas S, Vairappan B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and the gut–liver axis. J Dig Dis. 2020; 21:687–695.