Оригінальні дослідження
Original Researches

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

Патологія печінки і жовчовивідної системи / Pathology of Liver and Biliary Excretion System

УДК 616.36-003.826+578.834.1+616-071+616.151.5 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.555*

Діденко В.І., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Рубан К.А., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Клінічні прояви і показники системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

For citation: Gastroenterologìa. 2023;57(3):159-165. doi: 10.22141/2308-2097.57.3.2023.555

Резюме. ***Актуальність.*** *Часто неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) супроводжується такими коморбідними станами, як ожиріння, діабет 2 типу і серцево-судинні захворювання, що є факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Тяжка її форма характеризується респіраторною недостатністю і гіперзапаленням з ризиком подальшої мультиорганної недостатності й порушеннями в системі гемостазу.* ***Мета:*** *визначення клінічних проявів та особливостей гемостазу при неалкогольній жировій хворобі печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.* ***Матеріали та методи.*** *Під спостереженням перебували 37 хворих на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. І групу становили 19 пацієнтів, які не хворіли на COVID-19. До ІІ групи увійшли 18 пацієнтів, які хворіли на COVID-19, що підтверджено тестом полімеразної ланцюгової реакції. Хворі І і ІІ груп були вакциновані від коронавірусу. Усім хворим проводили оцінку клінічної симптоматики, стану гемостазу в судинно-тромбоцитарній ланці, стану коагуляції, вмісту фібриногену й інгібітору активатора плазміногену 1 (PAI-1).* ***Результати.*** *У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 больовий синдром відзначено в 70,3 % випадків: хворі І групи частіше скаржилися на біль у правому (68,4 %) і лівому (52,6 %) підребер'ях, ІІ групи — біль в епігастрії (66,7 %). Серед проявів диспептичного синдрому, який спостерігався у 28 (75,7 %) пацієнтів, у І групі перше місце посіли скарги на здуття живота (31,6 %) і бурчання в животі (21,1 %), у ІІ групі — здуття живота (50,0 %) і гіркоту в роті (27,8 %). Супутня патологія серцево-судинної системи встановлена в 32,4 % випадків. Синтетична функція печінки щодо факторів коагуляції була майже збережена, але спостерігалося вірогідне підвищення вмісту ІІ фактора згортання в пацієнтів І групи ($p < 0,05$). Встановлено кореляційні зв'язки рівня PAI-1 із вмістом протромбіну ($r = 0,365$; $p = 0,024$) і значенням тромбоцитарного числа ($r = 0,368$; $p = 0,023$).* ***Висновки.*** *У пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при НАЖХП відзначені особливості клінічної картини, зокрема, хворі, які не хворіли на COVID-19, у 1,5 раза частіше скаржилися на біль в правому підребер'ї та у 2 рази частіше відзначали бурчання в животі, і в системі гемостазу виявлено тенденцію до підвищення кількості тромбоцитів порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Тоді як в групі хворих, які хворіли на COVID-19, за частотою спостереження переважали здуття живота (в 1,6 раза) і гіркота в роті (у 2 рази), і в системі гемостазу відмічено зниження кількості тромбоцитів порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). У пацієнтів обох груп відзначено підвищення середнього об'єму тромбоцитів на 10 % ($p > 0,05$). Вірогідне підвищення на 20 % ($p < 0,05$) вмісту ІІ фактора згортання і на 12 % — рівня PAI-1 спостерігалося в пацієнтів І групи. Встановлені кореляційні зв'язки PAI-1 з показниками тромбоцитарної ланки вказують на його участь у функціонуванні системи гомеостазу.*

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки; SARS-CoV-2; тромбоцитарна ланка системи гемостазу; ІІ фактор згортання; інгібітор активатора плазміногену 1*

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Діденко Володимир Ізотович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, лікар вищої категорії, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380(50)3200825, +380(67)5601228
For correspondence: V.I. Didenko, MD, PhD, Senior Researcher, Doctor of Higher Category, Deputy Director for Research, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380(50)3200825, +380(67)5601228
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Хронічні хвороби печінки посідають десяте місце серед глобальних чинників смерті. Часто патологія печінки супроводжується такими коморбідними станами, як ожиріння, діабет 2 типу і серцево-судинні захворювання [1, 2]. В еру SARS-CoV-2 всі вони є факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Тяжка форма характеризується респіраторною недостатністю і гіперзапаленням з ризиком подальшої мультиорганної недостатності.

Патогенез COVID-19 обумовлений здатністю вірусного спайк-протеїну зв'язуватися з ангіотензин-конвертуючим ензимом 2 (ACE-2), який виконує численні функції у здоровому організмі. Гепатотропізм вірусу обумовлений експресією цього ензиму у вигляді рецептора на біліарному епітелії. І хоча холангіоцити (в дослідженнях *in vitro*) мають високу чутливість до SARS-CoV-2, патерн ураження печінки більш цитолітичний, ніж холестатичний. Одним з можливих пояснень цього є той факт, що інфікування холангіоцитів не призводить до їх безпосередньої загибелі, але сприяє інфекції гепатоцитів, ураження ж жовчних шляхів відбувається більш уповільнено, і холангіоцити більше слугують резервуаром вірусу без розвитку клітинної смерті [3]. Доведено, що в разі наявності хронічної патології печінки на поверхні гепатоцитів збільшується експресія рецепторів ACE-2, що сприяє проникненню вірусу саме в ці клітини печінки. Так, збільшення ACE-2 вже показано у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) і цироз печінки, асоційований з вірусом В [4].

Зазвичай зв'язок між SARS-CoV-2 і патологією печінки розглядається з кількох сторін, а саме як проблеми, що виникли на фоні вірусної інфекції з раніше здоровою печінкою, і як погіршення стану у хворих на фоні раніше існуючої патології печінки [5, 6]. У першому випадку розглядається пряма цитопатична дія вірусу на гепатоцити, вплив системної запальної реакції та препаратів, що використовуються при тяжкому перебігу хвороби. У другому випадку проблемна печінка зазвичай розглядається як фактор ризику більш тяжкого перебігу інфекції. Це є підґрунтям наполегливої рекомендації щодо вакцинації проти SARS-CoV-2 пацієнтів із хронічною патологією печінки і вираженим фіброзом.

Майже завжди пацієнти із НАЖХП мають або ожиріння, або надлишкову масу тіла. Численними дослідженнями доведено, що їхні метаболічні органи — біла жирова тканина, скелетні м'язи, печінка й підшлункова залоза — інфільтровані макрофагами, дендритними клітинами і Т-лімфоцитами, що призводить до підвищення експресії рецепторів до прозапальних цитокінів. На відміну від таких у людей з нормальною масою тіла активність цих рецепторів не пригнічується протизапальними цитокінами, результатом чого є стан постійного слабовираженого запалення — так зване метазапалення [7]. Крім того, прозапальні цитокіни TNFα, IL-6 і IL-1β, блокуючи сигнали інсуліну, посилюють вже існуючу інсулінорезистентність (ІР).

Наявність коагулопатії, як частини синдрому системної запальної відповіді, є загальною ознакою тяжкого перебігу COVID-19. Приблизно 20–50 % госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 мають гематологічні зміни в коагуляційних тестах (підвищений D-димер, подовжений протромбіновий час, тромбоцитопенія і/або низький рівень фібриногену). Цей стан характеризується більше тромботичними, ніж геморагічними подіями, пов'язаними з коагулопатією [8]. Печінка синтезує більшість факторів згортання, тому порушення її синтетичної функції викликає дисбаланс прокоагулянтних і антикоагулянтних механізмів, і переважання будь-якого з них може призвести до тривалої кровотечі або тромботичних подій. Відомо, що при НАЖХП гемостаз змінюється в бік гіперкоагуляції, що сприяє високій частоті тромбозів у пацієнтів із COVID-19 [9]. До цього причетні стан хронічного запалення, ІР і дисбаланс цитокінів [10].

Патогенез НАЖХП включає численні молекулярні шляхи, деякі з них все ще залишаються суперечливими. Білком, який останнім часом привертає все більше уваги щодо патофізіології НАЖХП, є інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1), що впливає на паракринні й ендокринні ефекти, а також збільшення рівня лептину, зменшення вивільнення адипонектину [11] і надмірну активацію транскрипційних факторів AP-1 і NF-κB [12]. Численні дослідження повідомляють про підвищення рівня PAI-1 при метаболічному синдромі, цукровому діабеті, ІР, серцево-судинній патології, ожирінні й запаленні. З цих станів цукровий діабет 2 типу, схоже, має найтісніший зв'язок з НАЖХП [13]. Перспективним є вивчення рівня PAI-1 як важливого елементу фібринолітичної системи, який діє як антифібринолітик у нормальному процесі коагуляції, однією з його функцій є пригнічення активатора плазміногену, а також вплив на зв'язок між клітинами й позаклітинним матриксом. Дослідження на тваринах показали, що цілеспрямоване інгібування PAI-1 запобігає стеатозу печінки в щурів. У роботі авторів було доведено, що фібринолітичні показники мають сильніший зв'язок із проявами НАЖХП, ніж метаболічні показники, а також необхідно надавати більшого значення змінам рівня загального інгібітору PAI-1, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої та низької щільності, співвідношенню АЛТ/АСТ під час проведення аналізів крові для оцінки перебігу НАЖХП [13].

Метою дослідження було визначення клінічних проявів та особливостей гемостазу при НАЖХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 37 хворих на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених були 31 (83,8 %) чоловік і 6 (16,2 %) жінок, медіана віку яких становила 43 (36; 54) роки. І групу становили 19 пацієнтів, які не хворіли на COVID-19. До ІІ групи увійшли 18 пацієнтів, які хворіли на COVID-19, що підтверджено тестом полімеразної ланцюгової реакції. Хворі І і ІІ груп були вакциновані згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 09.12.2020 № 1236 і Наказом МОЗ України від 24.12.2020 № 3018. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Оцінювались антропометричні показники, клінічні дані, дані анамнезу і фізикального обстеження. Наявність ожиріння або надмірної маси тіла оцінювалась за

Таблиця 1 — Тривалість НАЖХП в обстежених хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Показник	I група (n = 19)	II група (n = 18)
Тривалість (роки), Me (Q1; Q3)	5 (3; 10)	5,5 (2,5; 10)
До року, n (%)	4 (21,1)	5 (27,8)
1–5 років, n (%)	12 (63,2)	11 (61,1)
5–10 років, n (%)	3 (15,7)	2 (11,1)

індексом маси тіла (ІМТ): 18–24,9 кг/м^2 — нормальна маса тіла, 25–29,9 кг/м^2 — надлишкова, понад 30 кг/м^2 — ожиріння.

Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проведені за письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» і Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО).

Оцінку стану гемостазу в судинно-тромбоцитарній ланці проводили за кількістю тромбоцитів і середнім їх об'ємом (MPV), які визначалися на автоматичному гематологічному аналізаторі Micro-CC 20 plus (США). Стан коагуляції оцінювали за показниками протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і фібриногену, використовуючи набори реагентів Diagon (Угорщина). ПТІ — розрахункова величина — відношення протромбінового часу (ПТЧ) нормальної плазми до ПТЧ досліджуваної плазми, виражене у відсотках. ПТЧ визначали з використанням тромбопластин-кальцієвої суміші. МНВ — відношення ПТЧ пацієнта до ПТЧ нормальної плазми, зведене у ступінь міжнародного індексу чутливості реагенту, вказаного виробником. Уміст фібриногену досліджували оптичним методом за Клаусом [14]. Для кількісного визначення дефіциту II фактора згортання в крові пацієнтів використовували набір Diagon (Угорщина). Вимірювання кількості окремих коагуляційних факторів проводили за допомогою одноетапного методу. Розведення досліджуваної плазми змішували з фактор-дефіцитною плазмою та визначали час згортання суміші. Виправлений час згортання плазми пацієнта порівнювався з виправленим довідковим матеріалом, що дозволяв визначити відсоток активності факторів плазми пацієнта. Рівень PAI-1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів фірми Picokine MyBioSource, Inc. (США) за допомогою ІФА-аналізатора.

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows 6.0 і Excel 2013. Для адекватного вибору статистичного критерію виконували перевірку первинного матеріалу на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Кількісні дані подані в роботі у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного інтервалу (Q1; Q3). Порівняння кількісних даних двох незалежних вибірок проводили за допомогою непараметричного тесту Манна — Уїтні. Для перевірки незалежності якісних змінних використовували непараметричний метод, що базується на розподілі різниці відносних частот χ^2 з поправкою Єтса. Відмінності вважали вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Результати досліджень

У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 медіана ІМТ становила 30,4 (28,2; 35,6) кг/м^2 за рахунок того, що в 16 (43,2 %) хворих відзначена надлишкова вага й у 20 (54,1 %) пацієнтів спостерігали ожиріння різного ступеня. Тривалість НАЖХП становила від 6 місяців до 15 років, медіана в I групі становила 5 (3; 10) років, у II групі — 5,5 (2,5; 10) року (табл. 1).

Больовий синдром відзначали 26 (70,3 %) обстежених пацієнтів. Причому хворі I групи в 1,5 раза частіше скаржилися на біль у правому підребер'ї і майже у 2 рази — на біль у лівому підребер'ї. Водночас у хворих II групи провідним за локалізацією був біль в епігастрії, який відзначили 66,7 % обстежених цієї групи (рис. 1).

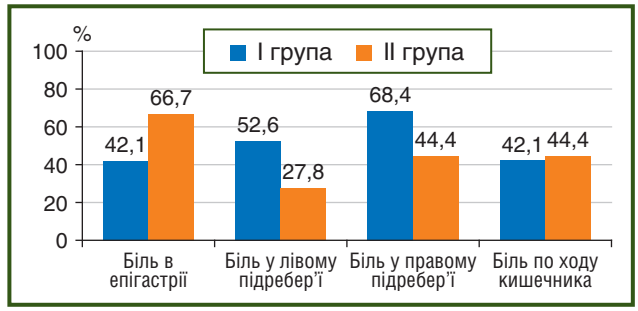

Рисунок 1 — Локалізація больового синдрому у хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

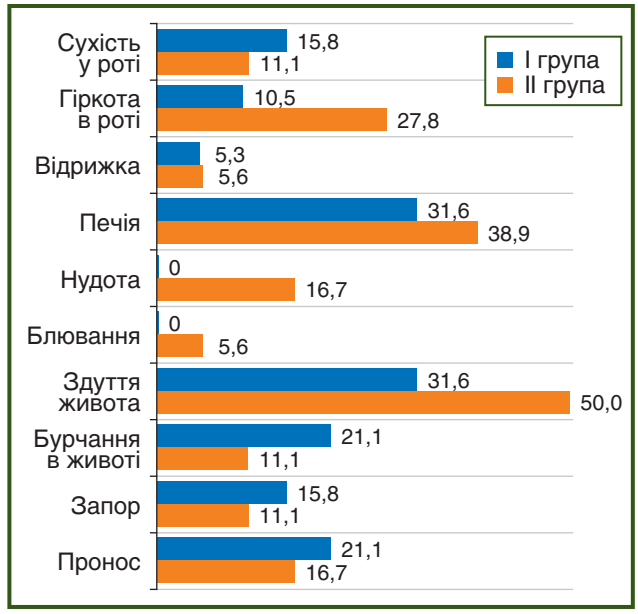

Рисунок 2 — Характеристика диспептичного синдрому в обстежених хворих, %

Серед проявів диспептичного синдрому, який спостерігався у 28 (75,7 %) пацієнтів як у I, так і в II групі, перше місце посіли скарги на здуття живота і печію (рис. 2).

За частотою поєднаної гастроентерологічної патології переважали хронічний безкам'яний холецистит (63,2 і 66,7 % пацієнтів I і II групи відповідно) і хронічний панкреатит, який відзначили трохи більше ніж половина хворих обох груп. Патологія верхнього відділу травного каналу загалом спостерігалась у 73,0 % обстежених. 2 пацієнти зі стеатозом підшлункової залози мали ожиріння третього ступеня.

Супутня патологія серцево-судинної системи була представлена гіпертонічною хворобою в 6 хворих кожної групи (31,6 і 33,3 % пацієнтів I і II групи відповідно) та ішемічною хворобою серця в одного хворого I групи (5,3 %). Серед патології обміну на цукровий діабет 2 типу хворіли 2 пацієнти I групи — 10,5 %, один пацієнт II групи — 5,6 %; по одному випадку подагри та сечокам'яної хвороби спостерігалось лише у хворих I групи. Спадковість за метаболічними хворобами була обтяжена в 11 з 37 пацієнтів (29,7 %).

При фізикальному огляді найчастіше — у кожного другого пацієнта (52,5 %) — відзначалась болючість при пальпації епігастрію та в правому підребер'ї. У лівому підребер'ї болючість відмічали 17 (42,5 %), по кишечнику — 5 (12,5 %) хворих. При цьому у хворих II групи в 2,5 раза частіше спостерігалась болючість при пальпації в епігастрії — 83,3 % проти 31,6 % у перший групі ($\chi^2 = 10,1$; $p < 0,002$).

Показники первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу за вмістом тромбоцитів і їх середнім об'ємом мали невірогідну тенденцію: до підвищення кількості тромбоцитів у хворих I групи і, навпаки, до зниження їх кількості в пацієнтів II групи; тенденцію до підвищення MPV у пацієнтів обох груп (рис. 3).

Показники коагуляційного гемостазу в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 подано в табл. 2.

Синтетична функція печінки щодо факторів коагуляції була в межах фізіологічної норми, але відбувалося підвищення II фактора згортання (протромбін) у хворих I групи порівняно як із групою контролю, так і з II групою (рис. 4). Рівень фактора згортання II у сироватці крові хворих I групи був вірогідно вищим від показника контрольної групи ($p = 0,011$) і становив 90,4 (84,0; 100,2) %. Міжгрупове порівняння показало, що підвищення концентрації цього фактора вірогідно ($p = 0,041$) перевищувало його рівень у II групі (рис. 4).

Рівень PAI-1 у сироватці крові хворих I групи був вірогідно вищим від норми ($p = 0,004$) і становив 4238 (3986; 5336) пг/мл (рис. 5). У цих хворих підвищення концентрації PAI-1 вірогідно ($p = 0,041$) перевищувало його рівень у II групі.

Обговорення

Пацієнти із жировою хворобою печінки більш схильні до ураження коронавірусом. Так, A.S. Meijnikman зі співавт. провели обстеження 56 хворих з когорти пацієнтів після баріатричної хірургії. За їх даними, хворі на гістологічно доведену жирову дистрофію печінки демонстрували більшу експресію рецепторів до вірусу як у гепатоцитах, так і в жировій тканині порівняно з пацієнтами без жи-

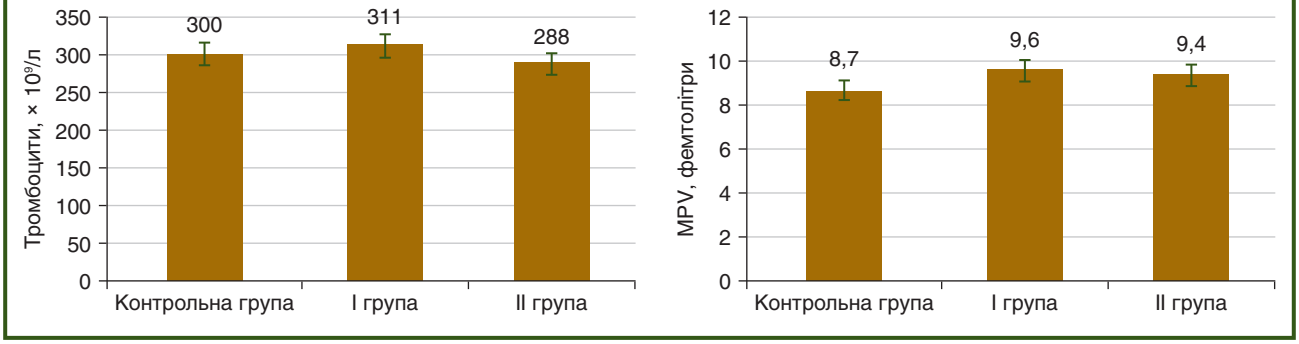

Рисунок 3 — Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Таблиця 2 — Показники коагуляційного гемостазу в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)

Показник	Контрольна група (n = 10)	I група (n = 19)	II група (n = 18)
ПЧ, с	13,8 (13,0; 14,7)	14,0 (13,0; 14,4)	13,9 (13,4; 14,3)
ПІ, %	92,8 (86,8; 98,1)	92,3 (88,6; 98,1)	92,2 (90,5; 98,1)
МНВ	1,10 (1,03; 1,19)	1,1 (1,02; 1,15)	1,1 (1,05; 1,13)
АЧТЧ, с	30,8 (29,1; 32,3)	29,8 (28,1; 33,2)	29,2 (27,2; 32,4)
ТЧ, с	19,4 (18,8; 20,0)	18,5 (17,5; 24,5)	17,2 (18,0; 18,7)*
Фібриноген, г/л	3,1 (2,9; 3,3)	3,2 (2,6; 3,9)	2,8 (2,5; 3,3)

Примітка. * — P < 0,05 — вірогідність змін показників хворих порівняно з контрольною групою.

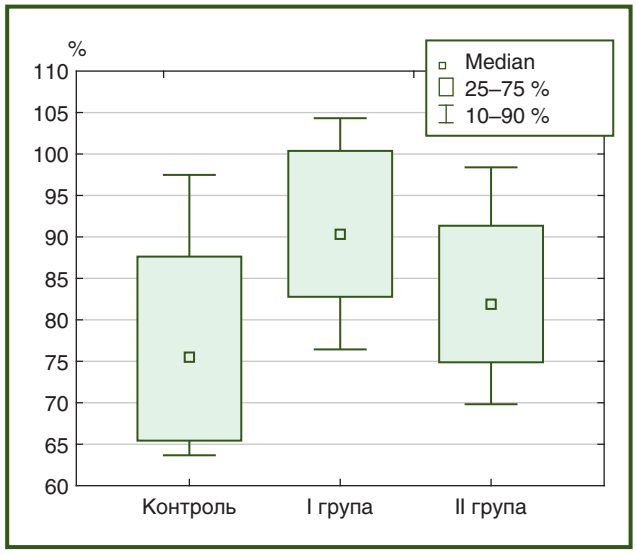

Рисунок 4 — Рівень II фактора згортання в пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

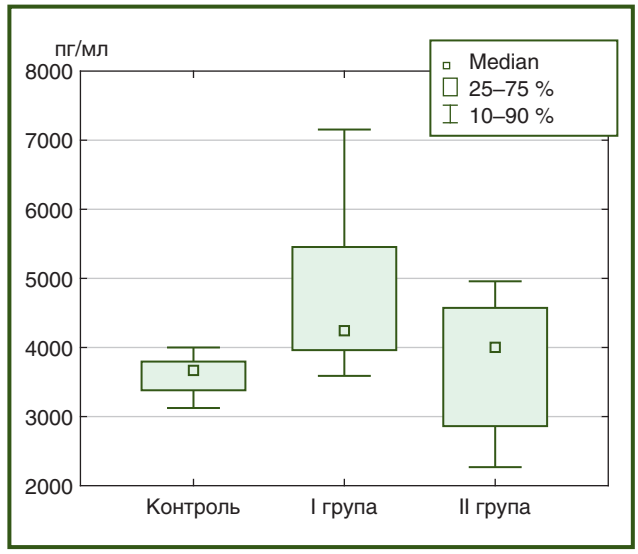

Рисунок 5 — Рівень PAI-1 у пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

рової хвороби [6]. Аналогічні результати отримали Sarah McCarron зі співавт., які аналізували органоїди печінки в пацієнтів зі стеатогепатитом [15]. Декілька досліджень вивчали вплив НАЖХП на прогноз COVID-19. Targher зі співавт. продемонстрували, що проміжні або високі показники FIB-4 корелюють з більшою тяжкістю COVID-19 (OR 5,73; 95% ДІ 1,84–17,9) [16]. Але дані щодо зв'язку між жировою хворобою печінки і ризиком тяжкого COVID-19 залишаються досить суперечливими. Так, деякі дослідження показують, що наявність НАЖХП пов'язана з вищим ризиком прогресування до тяжкої форми і більшим часом виділення вірусу порівняно з даними щодо перебігу хвороби в пацієнтів без НАЖХП [17]. З іншого боку, Jiuling Li зі співавт. стверджують, що НАЖХП не є фактором ризику тяжкого COVID-19, а більш каузативну роль у хворих з метаболічною печінкою відіграє наявність ожиріння [18].

Фібринолітична система бере участь у багатьох фізіологічних функціях, серед яких важливі компоненти можуть взаємодіяти один з одним або синергетично, або антагоністично в патогенезі багатьох захворювань. Крім того, не останню роль відіграє підвищення фактора фон Віллебранда в плазмі, посилена активація тромбоцитів і підвищення рівня циркулюючого PAI-1 [13, 19].

Під час інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів з НАЖХП спостерігається збільшення вмісту IL-6, IL-8, TNF-α, завдяки чому існує імовірність активації каскаду коагуляції. Так, у більшості пацієнтів з поширеним тромбозом виявляється стеатоз печінки різного ступеня [20]. Поряд зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів і збільшенням агрегаційної здатності тромбоцитів у пацієнтів із метаболічним синдромом, як і у хворих з тяжким перебігом COVID-19, спостерігається посилена коагуляційна відповідь через надмірну експресію II, VII, VIII, IX, XI і XII факторів згортання. При поєднанні цих двох станів імовірність фатальних ускладнень (інсульту або тромбоемболії легеневої артерії) збільшується [21].

Синтетична функція печінки щодо факторів коагуляції була майже збережена, але спостерігалося вірогідне підвищення вмісту II фактора згортання в пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Результати нашої роботи показали, що в пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 не встановлено вірогідних змін у первинній (тромбоцитарній) ланці системи гемостазу, проте виявлено тенденцію до підвищення тромбоцитів і збільшення їх загального об'єму в крові.

Перспективним напрямком є подальше вивчення системи гемостазу в пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 на етапах прогресування НАЖХП.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 відзначені особливості клінічної картини, зокрема, пацієнти, які не хворіли на COVID-19, у 1,5 раза частіше скаржилися на біль у правому підребер'ї і у 2 рази частіше відзначали бурчання в животі, тоді як у пацієнтів, які хворіли на COVID-19, за частотою спостереження переважали здуття живота (в 1,6 раза) і гіркота в роті (у 2 рази).

2. У системі гемостазу у хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 порівняно з контрольною групою виявлено тенденцію до підвищення кількості тромбоцитів у групі пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, і зниження їх рівня в групі хворих, які хворіли на COVID-19 ($p > 0,05$). У пацієнтів обох груп відзначено підвищення середнього об'єму тромбоцитів на 10 % ($p > 0,05$). Вірогідне підвищення на 20 % ($p < 0,05$) вмісту II фактора згортання і на 12 % — рівня PAI-1 спостерігалось у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 та обгрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0121U111551). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. *Діденко В.І.* — дизайн дослідження; *Ягмур В.Б.* — аналіз клінічних проявів; *Кленіна І.А.* — аналіз коагуляційних показників, оформлення статті; *Татарчук О.М.* — аналіз даних імуноферментного дослідження, оформлення статті; *Рубан К.А.* — проведення гематологічного дослідження; *Петішко О.П.* — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

References

1. Didenko VI, Gajdar JuA, Klenina IA, et al. The rigidity of the rat liver parenchyma in the modeling and correction of alimentary genesis steatosis. Problemi ekologïï ta medicini. 2019;23(5-6):36-41. doi:10.31718/mep.2019.23.5-6.06. (in Ukrainian).

2. Metody vyznachennja glikoprotei'niv ta i'h komponentiv z diagnostychnoju metoju u zmishanij slyni u ditej z gastroduodenal'noi' patologijeju: metodychni rekomendacii' [Methods of determination of glycoproteins and their components for diagnostic purposes in mixed saliva in children with gastroduodenal pathology: methodological recommendations]. Kyiv; 2015. 19 p. (in Ukrainian).

3. Stepanov YuM, Didenko VI, Dynnik OB, et al. Association of morphological changes in the liver parenchyma and its rigidity under the conditions of the experimental modeling of alcoholic and toxic hepatitis. Journal of the NAMSU. 2017;23(3-4):196-204. (in Ukrainian).

4. Berdiaki A, Neagu M, Giatagana EM, et al. Glycosaminoglycans: Carriers and Targets for Tailored Anti-Cancer Therapy. Biomolecules. 2021 Mar 8;11(3):395. doi:10.3390/biom11030395.

5. Bertola A. Rodent models of fatty liver diseases. Liver research. 2018;2(1):3-13. doi:10.1016/j.livres.2018.03.001.

6. Chang H, Meng HY, Liu SM, et al. Identification of key metabolic changes during liver fibrosis progression in rats using a urine and serum metabolomics approach. Sci Rep. 2017;7:11433. doi:10.1038/s41598-017-11759-z.

7. Di Miceli M, Gronier B. Pharmacology, Systematic Review and Recent Clinical Trials of Metadoxine. Rev Recent Clin Trials. 2018;13(2):114-125. doi:10.2174/1574887113666180227100217.

8. Gabr SA, Alghadir AH, Sherif YE, Ghfar AA. Hydroxyproline as a Biomarker in Liver Disease. In: Preedy V, editor. Biomarkers in Liver Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Dordrecht: Springer; 2017. 471-491 pp. doi:10.1007/978-94-007-7742-2_26-1.

9. Ghadie NM, St-Pierre JP, Labrosse MR. The Contribution of Glycosaminoglycans/Proteoglycans to Aortic Mechanics in Health and Disease: A Critical Review. IEEE Trans Biomed Eng. 2021 Dec;68(12):3491-3500. doi:10.1109/TBME.2021.3074053.

10. Ghosh Dastidar S, Warner JB, Warner DR, McClain CJ, Kirpich IA. Rodent Models of Alcoholic Liver Disease: Role of Binge Ethanol Administration. Biomolecules. 2018 Jan 13;8(1):3. doi:10.3390/biom8010003.

11. Habash NW, Sehrawat TS, Shah VH, Cao S. Epigenetics of alcohol-related liver diseases. JHEP Rep. 2022 Mar 10;4(5):100466. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100466.

12. Han K, Zhang Y, Yang Z. Cilostazol protects rats against alcohol-induced hepatic fibrosis via suppression of TGF-üÌ/CTGF activation and the cAMP/Epac1 pathway. Exp Ther Med. 2019 Mar;17(3):2381-2388. doi:10.3892/etm.2019.7207.

13. Hofman K, Hall B, Cleaver H, Marshall S. High-throughput quantification of hydroxyproline for determination of collagen. Anal Biochem. 2011 Oct 15;417(2):289-291. doi:10.1016/j.ab.2011.06.019.

14. Kim J, Seki E. Hyaluronan in liver fibrosis: basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets. Hepatol Commun. 2023 Mar 17;7(4):e0083. doi:10.1097/HC9.0000000000000083.

15. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019 Jun 2;20(11):2712. doi:10.3390/ijms20112712.

16. Lamas-Paz A, Hao F, Nelson LJ, et al. Alcoholic liver disease: Utility of animal models. World J Gastroenterol. 2018 Dec 7;24(45):5063-5075. doi:10.3748/wjg.v24.i45.5063.

17. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. Int J Mol Sci. 2021 May 13;22(10):5170. doi:10.3390/ijms22105170.

18. Lyu H, Tang H, Liang Y, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Fibrosis in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2022 Mar 18;13:841314. doi:10.3389/fimmu.2022.841314.

19. Pál D, Tóth G, Sugár S, et al. Compositional Analysis of Glycosaminoglycans in Different Lung Cancer Types-A Pilot Study. Int J Mol Sci. 2023 Apr 11;24(8):7050. doi:10.3390/ijms24087050.

20. Sehrawat TS, Liu M, Shah VH. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):494-506. doi:10.1016/S2468-1253(19)30326-7.

21. Shouman MM, Abdelsalam RM, Tawfick MM, Kenawy SA, El-Naa MM. Antisense Tissue Factor Oligodeoxynucleotides Protected Diethyl Nitrosamine/Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis Through Toll Like Receptor4-Tissue Factor-Protease Activated Receptor1 Pathway. Front Pharmacol. 2021 May 11;12:676608. doi:10.3389/fphar.2021.676608.

22. Thomes PG, Rasineni K, Saraswathi V, et al. Natural Recovery by the Liver and Other Organs after Chronic Alcohol Use. Alcohol Res. 2021 Apr 8;41(1):05. doi:10.35946/arcr.v41.1.05.

23. Wang Q, Chi L. The Alterations and Roles of Glycosaminoglycans in Human Diseases. Polymers (Basel). 2022 Nov 18;14(22):5014. doi:10.3390/polym14225014.

24. Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammatory Liver Injury in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2022 Jan 11;23(2):774. doi:10.3390/ijms23020774.

25. Yu J, He JQ, Chen DY, et al. Dynamic changes of key metabolites during liver fibrosis in rats. World J Gastroenterol. 2019 Feb 28;25(8):941-954. doi:10.3748/wjg.v25.i8.941.

Отримано/Received 02.08.2023
Рецензовано/Revised 14.08.2023
Прийнято до друку/Accepted 23.08.2023

Information about authors

V.I. Didenko, MD, PhD, Senior Researcher, Doctor of Higher Category, Deputy Director for Research, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380(50)3200825, +380(67)5601228; https://orcid.org/0000-0001-8953-396X

Victoria Yagmur, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Liver and Pancreas, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1738-4624

Inna Klenina, PhD, Senior Research Fellow, Heads of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5878-179X

Oksana Tatarchuk, PhD, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380(50)9363342; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

Katerina Ruban, Biologist at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: 1004243j5@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1305-9936

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of scientifical, organizational, methodological work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with an immune response to SARS-CoV-2 and to substantiate new approaches to diagnostic and therapeutic tactics" (state registration number 0121U111551). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. *Didenko V.I.* — research design; *Yagmur V.B.* — analysis of clinical manifestations; *Klenina I.A.* — analysis of coagulation parameters, design of the article; *Tatarchuk O.M.* — analysis of enzyme immunoassay data, design of the article; *Ruban K.A.* — carrying out a hematological study; *Petishko O.P.* — statistical processing of the material, editing of the article.

V.I. Didenko, V.B. Yagmur, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, K.A. Ruban, O.P. Petishko
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Clinical manifestations and indicators of the hemostasis system in patients with nonalcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2

Abstract. ***Background.*** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is often accompanied by comorbid conditions such as obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases, which are risk factors for severe coronavirus disease (COVID-19). The latter is characterized by respiratory failure and hyperinflammation with the risk of further multiorgan failure, and disorders in the hemostasis system. Purpose: to determine the clinical manifestations and features of hemostasis in NAFLD in patients with an immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). ***Materials and methods.*** Thirty-seven patients with NAFLD were under observation, and immunoglobulins G to SARS-CoV-2 were detected in them. Group I consisted of 19 patients who did not suffer from COVID-19. Group II included 18 patients with COVID-19 confirmed by a polymerase chain reaction. Patients of groups I and II were vaccinated against coronavirus. Clinical symptoms, the state of hemostasis in the vascular-platelet link, the state of coagulation, the content of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were assessed in all patients. ***Results.*** Patients with NAFLD and an immune response to SARS-CoV-2 reported a pain syndrome in 70.3 % of cases: group I more often complained of pain in the right (68.4 %) and left (52.6 %) hypochondria, group II — of epigastric pain (66.7 %). Among manifestations of dyspeptic syndrome observed in 28 (75.7 %) patients, in group I complaints of abdominal distension (31.6 %) and stomach rumble (21.1 %) prevailed, in group II — of abdominal distension (50.0 %) and bitter taste in mouth (27.8 %). Concomitant cardiovascular pathology was detected in 32.4 % of cases. The synthetic function of the liver in terms of coagulation factors was almost preserved, but a probable increase in the content of coagulation factor II was observed in patients of group I ($p < 0.05$). PAI-1 level correlated with prothrombin content ($r = 0.365$; $p = 0.024$) and platelet count ($r = 0.368$; $p = 0.023$). ***Conclusions.*** Patients with an immune response to SARS-CoV-2 in NAFLD had the peculiarities of the clinical picture. In particular, those who did not suffer from COVID-19 complained of pain in the right hypochondrium 1.5 times more often and noted stomach rumble 2 times more often; also, in the hemostasis system, a tendency to increase the number of platelets was revealed compared to the controls ($p > 0.05$). Meanwhile, among patients with COVID-19, abdominal bloating (by 1.6 times) and bitter taste in mouth (by 2 times) prevailed, and in the hemostasis system, a decrease in the number of platelets was noted compared to the controls ($p > 0.05$). Patients of both groups had an increase in the average number of platelets by 10 % ($p > 0.05$). A significant increase by 20 % ($p < 0.05$) was noted in the content of coagulation factor II and by 12 % in the level of PAI-1 in group I. Correlations of PAI-1 with indicators of the platelet link indicate its participation in the functioning of the homeostasis system.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; SARS-CoV-2; platelet link of the hemostasis system; coagulation factor II; plasminogen activator inhibitor-1