УДК 616.36+578.834.1+616-07 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.674*

Діденко В.І., Меланіч С.Л., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П., Бочаров Г.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Нові підходи до діагностики та ведення хворих на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

For citation: Gastroenterologìa. 2025;59(2):106-113. doi: 10.22141/2308-2097.59.2.2025.674

Резюме. ***Актуальність.*** *Згубна взаємодія складних запальних шляхів, які хронічно присутні при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки (МАСХП), може різко посилюватися в умовах COVID-19, сприяючи розвитку фіброзу печінки. На сьогодні немає єдиної точки зору щодо застосування замість біопсії печінки сироваткових показників як критеріїв прогнозування несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.* ***Мета:*** *оптимізація діагностики та ведення пацієнтів з МАСХП та імунною відповіддю до SARS-CoV-2 на підставі визначення предикторів несприятливого перебігу.* ***Матеріали та методи.*** *Під спостереженням перебували 105 пацієнтів з МАСХП, які мали підвищений рівень антитіл класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, більше 40 BAU/мл відносно контрольного значення, що дало змогу дійти висновку про імунну відповідь у цих хворих. Оцінку жорсткості паренхіми печінки проводили методом зсувнохвильової еластографії (SWE) з використанням УЗ-сканера експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія). Усім хворим у сироватці крові визначали показники імунологічного профілю, функціонального стану печінки та протромботичного середовища. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.* ***Результати.*** *За результатами SWE у 49 (46,7 %) пацієнтів фіброз печінки був відсутній, у 40 (38,1 %) хворих діагностовано легкий фіброз (5,79–7,5 кПа) з середнім показником (6,08 ± 0,13) кПа, у 16 (15,2 %) — помірний фіброз (7,5–10,0 кПа) з середнім значенням (7,65 ± 0,38) кПа. У хворих з несприятливим перебігом МАСХП рівень АСТ становив (50,1 ± 14,9) Од/л і був у 2 рази вищим, ніж у контрольній групі — (23,4 ± 10,3) Од/л ($p < 0,001$) та у хворих без фіброзу печінки — (27,0 ± 9,1) Од/л ($p < 0,001$). На 11 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою та групою пацієнтів без фіброзу печінки збільшувалося значення MPV при розвитку несприятливого перебігу МАСХП у пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2. Аналогічні зміни визначені і при оцінці рівня абсолютної кількості CD16+, а саме у хворих з несприятливим перебігом МАСХП цей показник становив (0,42 ± 0,15) × 10^9 кл/л, що на 45 % вище, ніж в контрольній групі — (0,29 ± 0,21) × 10^9 кл/л ($p < 0,001$) та на 40 % більше, ніж у групі пацієнтів без фіброзу печінки — (0,30 ± 0,09) × 10^9 кл/л ($p < 0,001$). У хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 були виявлені найбільш показові кореляції показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE зі значенням абсолютної кількості CD16+ ($r = 0,568$; $p < 0,0001$), рівнем АСТ ($r = 0,503$; $p = 0,0001$), середнім об'ємом тромбоцитів ($r = 0,513$; $p = 0,0001$). За результатами логістичного регресійного аналізу були визначені порогові значення предикторів розвитку несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2: абсолютна кількість CD16+ понад 0,35 (чутливість — 82,1 %, специфічність — 92,9 %), рівень АСТ більший за 49 Од/л (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %) та MPV понад 8,5 фемтолітра (чутливість — 89,3 %, специфічність — 67,9 %).* ***Висновки.*** *Тактика ведення хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 має включати оцінку ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП, що дозволить вчасно застосовувати профілактично-лікувальні заходи для запобігання розвитку вираженого фіброзу печінки та покращення якості життя пацієнтів.*

Ключові слова: *метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; імунна відповідь до SARS-CoV-2; несприятливий перебіг; предиктори*

© 2025. 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, провідний науковий співробітник, відділ захворювань печінки та підшлункової залози, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380 (67) 560-12-28
For correspondence: Volodymyr Didenko, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Deputy Director for Science, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380 (67) 560-12-28
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Із грудня 2019 р. всесвітнього поширення набула нова інфекційна патологія — коронавірусна хвороба, що була спричинена коронавірусом-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) і призвела до значної всесвітньої кризи системи охорони здоров'я [1]. Хоча SARS-CoV-2 вражає переважно респіраторну систему, але є докази впливу інфекції і на інші органи, зокрема відомі прямі вірусні цитотоксичні ефекти, системне запалення, гіпоксія, коагулопатія та лікарське ушкодження печінки [2].

Серед усіх хронічних дифузних захворювань печінки перше місце посідає метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), яку діагностують у майже половини дорослого населення, з них 25–30 % мають небезпеку прогресування до тяжкої форми — неалкогольного стеатогепатиту [3, 4].

Згубна взаємодія складних запальних шляхів, які хронічно присутні при МАСХП, може різко посилюватися в умовах COVID-19, сприяючи розвитку несприятливого перебігу з появою фіброзу печінки [5, 6].

Біопсія печінки є еталонним стандартом для оцінки некрозапалення та фіброзу [4]. Однак біопсії як інвазивній процедурі притаманні обмеження, а необхідність повторного застосування призвела до розробки малоінвазивних та неінвазивних тестів як альтернативи біопсії печінки.

Серед малоінвазивних методик визначення фіброзу при МАСХП на сьогодні використовуються клініко-біохімічні шкали та індекси [7–9]:

— APRI — індекс співвідношення АСТ і тромбоцитів, що вважається позитивним предиктором поширеного фіброзу у пацієнтів з МАСХП [10]. Проте деякі автори заперечують його широке використання, зокрема через його низьку точність у визначенні стадії фіброзу [11];

— FIB-4 (індекс фіброзу-4) був підтверджений для оцінки та виявлення фіброзу печінки на основі віку, рівня АЛТ, АСТ та кількості тромбоцитів [11]. Проте деякі дослідники стверджують, що включення віку може призвести до помилково гіршого показника у літньої популяції і таким чином збільшити частоту хибнопозитивних результатів [12];

— індекс Forns базується на кількості тромбоцитів, рівні холестерину, рівні γ-глутамілтрансферази (ГГТП) та віку. Важливість цього індексу залежить від рівня ГГТП, який був пов'язаний з резистентністю до інсуліну і холестерину, що негативно корелює зі стадією фіброзу печінки, таким чином допомагаючи в діагностиці неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [13];

— BFSS — маркер, заснований на віці, рівні альбуміну, АСТ і глюкози. Визначальними є: гомеостатична метаболічна оцінка, яка позитивно корелює з вищою стадією фіброзу печінки та жорсткістю; рівень інсуліну; кількість тромбоцитів; стать [14];

— тест на фіброз печінки, заснований на рівнях гіалуронової кислоти, пептиду проколагену III типу та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 [15];

— FibroMeter визначається на основі таких маркерів, як вік, рівень АЛТ, рівень АСТ, маса тіла, рівень феритину, рівень глюкози та кількість тромбоцитів [16];

— FibroTest, що включає 5 аналізів (альфа-2-макроглобулін, апо-1-ліпопротеїн, білірубін, гаптоглобін, ГГТП), має більш високу точність у розрізненні тяжких стадій фіброзу та виявленні цирозу, ніж стадій від низької до проміжної [17];

— FibroMax — це BFSS, який об'єднує 13 показників (альфа-2-макроглобулін, апо-1-ліпопротеїн, білірубін, гаптоглобін, ГГТП, АЛТ, АСТ, холестерин, тригліцериди, вага, глюкоза, зріст, стать) в один алгоритм. Серед компонентів ActiTest (6 аналізів) показав значну точність у діагностиці НАСГ та диференціації. Однак обидва тести — FibroTest та FibroMax — дають помилкові результати при різних запаленнях, тому що гаптоглобін та апо-1-ліпопротеїн — це гострофазні білки [18];

— індекс CA отримав свою назву завдяки двом параметрам — колагену IV типу 7S і АСТ. Зокрема, колаген IV типу 7S є непрямим маркером фіброгенезу, а АСТ підтверджує його роль у дисфункції печінки [19]. На жаль, індекс CA був підтверджений лише для японської популяції [20].

Транзієнтна еластографія (ТЕ, Fibroscan®) є найбільш вивченою сонографічною технікою квантифікації стеатозу та фіброзу печінки [21]. Метод характеризується високою діагностичною точністю у виявленні стеатозу порівняно з магнітно-резонансною спектроскопією, а також фіброзу печінки порівняно з морфологічним дослідженням у дітей. Проте різні дослідження констатують, що часті невдачі застосування ТЕ відбуваються через збільшення індексу маси тіла (ІМТ > 30 кг/м^2). Це заважає передачі ударних імпульсів та належному відстеженню ультразвуку, що призводить до неточних оцінок жорсткості печінки. Друга проблема полягає в наявності двох датчиків (M- і XL-датчиків), причому останній краще підходить для використання у пацієнтів із надмірною вагою. Основним обмежувальним фактором для датчика XL є те, що відстань від шкіри до печінки перевищує 3,4 см, тому пацієнти з екстремальним ожирінням (ІМТ понад 40 кг/м^2) перебувають у невигідному становищі. Ще одна проблема полягає в тому, що виражений фіброз (10–14 кПа) є найважливішим прогностичним фактором для результатів патології печінки та смертності у пацієнтів з МАСХП.

Зсувнохвильова еластографія (SWE) разом із ТЕ є різновидом динамічної еластографії, своєрідної дистанційної інструментальної пальпації, що дозволяє відображати біомеханічні властивості тканини, пов'язані з пружним опором деформації, ґрунтується на вимірюванні швидкості зсувних хвиль, що генеруються внаслідок взаємодії акустичної хвилі ультразвукового променя з перешкодами, розміщеними уздовж його шляху, й поширюються в напрямку, перпендикулярному вектору поляризації [22]. Наявність позитивної кореляції між швидкістю поширення зсувної хвилі та жорсткістю тканини-мішені демонструє здатність цього показника відображати еластичність печінкової тканини прямо пропорційно. Суттєвими перевагами SWE порівняно з ТЕ є збільшення зони інтересу шляхом детекції зсувних хвиль у численних латеральних напрямках, реконструкція 2D-зображення в режимі ко-

льорової мапи, можливість вибору оптимальної позиції та кількості вимірювань, тому цей метод вважається більш чутливим у кількісній оцінці жорстко-еластичних властивостей тканини печінки. Нездатність дітей затримувати подих не впливає на діагностичну точність SWE, дослідження може бути проведено навіть через вузькі міжкостальні проміжки в широкому віковому діапазоні. Крім того, інноваційні УЗ-асоційовані методи за останні 10 років зазвичай імплементуються в сучасні ультразвукові системи експертного класу, що створює можливість одночасного мультипараметричного дослідження печінки в кількох режимах і проведення кількісної оцінки стеатозу та фіброзу печінки. Існує обмежена кількість досліджень, що оцінюють ефективність 2D-SWE, і, на жаль, результатів недостатньо для надання рекомендацій. Однак Zayadeen et al. у 2022 році дійшли висновку, що еластографія зсувної хвилі може бути використана для оцінки фіброзу печінки незалежно від причини [23].

Проведений аналіз застосування сироваткових та інструментальних методів верифікації фіброзу печінки у хворих на МАСХП засвідчив, що немає єдиної точки зору щодо ефективності їх застосування замість біопсії печінки та як критеріїв прогнозування несприятливого перебігу захворювання.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та ведення пацієнтів з МАСХП та імунною відповіддю до SARS-CoV-2 на підставі визначення предикторів несприятливого перебігу.

Матеріал та методи

Під спостереженням перебувало 105 пацієнтів: 68 (64,8 %) чоловіків та 37 (35,2 %) жінок з МАСХП у віці від 20 до 63 років (середній показник (43,7 ± 1,6) року). Діагноз МАСХП верифікували на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. Усі хворі мали підвищений рівень антитіл класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, а саме підвищення їх рівня більше 40 BAU/мл відносно контрольного значення, що дозволило дійти висновку про імунну відповідь у цих хворих. Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини. Дослідження схвалено комітетом з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Оцінку жорсткості паренхіми печінки проводили методом зсувнохвильової еластографії з використанням УЗ-сканера експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія) у режимі реального часу датчиком конвексного формату на частотах 2–5 МГц на глибині 10–50 мм від капсули. Визначали медіану трьох успішних вимірювань. Розраховували показник інтерквартильного розмаху (IQR), що характеризував однорідність отриманих даних і був інтервалом із центром у точці медіани, в який вкладалися результати 50 % вимірювань (від 25 до 75 % квартильного значення). При цьому однорідним результат вимірювання вважався в тому разі, якщо співвідношення IQR/медіана становило менше 30 %. Визначалась стадія фіброзу печінки за E.M. Brunt.

Усім хворим у сироватці крові визначали показники імунологічного профілю за допомогою лімфоцитотоксичного тесту з використанням моноклональних антитіл, протромботичні показники за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора, функціональний стан печінки за допомогою біохімічного аналізатора методом ультрафіолетової кінетики, рекомендованим Міжнародною федерацією клінічної хімії. До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10. Кількісні дані представлені у вигляді M ± SD, де M — середнє значення, SD — стандартне відхилення. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Визначення діагностичних критеріїв оцінки несприятливого перебігу проводили за допомогою логістичного регресійного аналізу. Якість предикторів оцінювали за значеннями площі під ROC-кривою (AUC) і рівнем статистичної значущості (p). Також розраховували порогове значення, чутливість і специфічність діагностичного критерію.

Результати

За результатами SWE, у 56 (53,3 %) хворих жорсткість паренхіми печінки перевищувала 5,73 кПа, становлячи в середньому (6,46 ± 0,55) кПа (рис. 1). Отримані дані вказували на наявність у цих пацієнтів фіброзу печінки, а саме у 40 (38,1 %) хворих діагностовано легкий фіброз (5,79–7,5 кПа) з середнім показником (6,08 ± 0,13) кПа, у 16 (15,2 %) — помірний фіброз (7,5–10,0 кПа) з середнім значенням (7,65 ± 0,38) кПа.

У 49 (46,7 %) хворих фіброз печінки був відсутній за показниками SWE, а середнє значення жорсткості паренхіми печінки становило (4,93 ± 0,74) кПа і було в 1,3 раза ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою хворих з фіброзом (рис. 2).

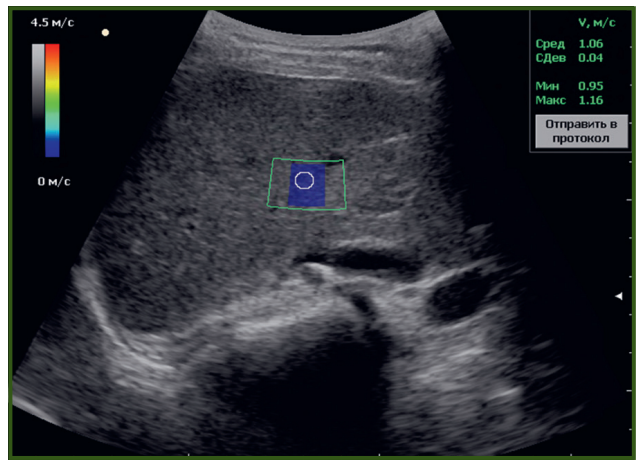

Рисунок 1 — Еластограма печінки хворого на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

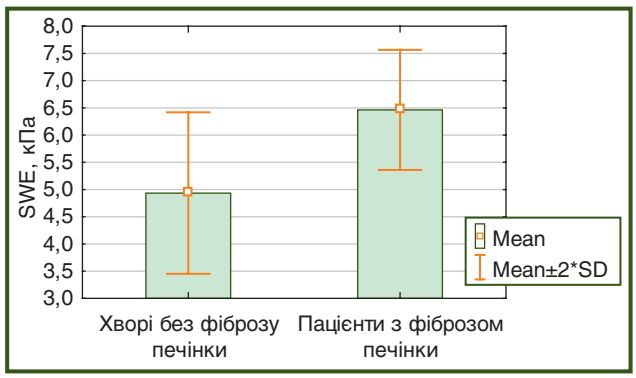

Рисунок 2 — Жорсткість паренхіми печінки за даними SWE у хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

У результаті кореляційного аналізу були визначені взаємозв'язки показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE зі значенням абсолютної кількості натуральних кілерів — CD16+ ($r = 0,568$; $p < 0,0001$), рівнем АСТ ($r = 0,503$; $p = 0,0001$) та середнім об'ємом тромбоцитів — MPV ($r = 0,513$; $p = 0,0001$), що подані на рис. 3.

У хворих з несприятливим перебігом МАСХП рівень АСТ був у 2 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$) та у хворих без фіброзу печінки ($p < 0,001$). На 11 % ($p < 0,001$) та 45 % ($p < 0,001$) збільшувалися значення MPV та абсолютної кількості CD16+ при розвитку несприятливого перебігу МАСХП у пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 (табл. 1).

На наступному етапі за допомогою логістичного регресійного аналізу у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 проведено визначення діагностичних маркерів несприятливого перебігу МАСХП.

За результатами ROC-аналізу абсолютна кількість CD16+ понад 0,35 (чутливість — 82,1 %, специфічність — 92,9 %), рівень АСТ більший за 49 Од/л (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %) та MPV, значення якого перевищує 8,5 фемтолітра (чутливість — 89,3 %, специфічність — 67,9 %), вказують на ризик несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 (рис. 4).

Значення абсолютної кількості CD16+, рівня АСТ та MPV показали високу площу під ROC-кривими: 0,945 ($p < 0,001$), 0,900 ($p < 0,001$) та 0,814 ($p < 0,001$) відповідно, що дозволяє використовувати їх для оцінки ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Обговорення

МАСХП, яка донедавна мала назву неалкогольної жирової хвороби печінки, є найпоширенішою патологією хронічного ушкодження печінки у світі, що характеризується накопиченням жиру печінки та вражає до 30 % населення. Поширеність коливається від 13,5 % в Африці до 31,8 % на Близькому Сході, що узгоджується з відмінностями в генетичній схильності, споживанні калорій, фізичній активності, розподілі жиру в організмі та соціально-економічним статусом [3]. На жаль, захворюваність та поширеність МАСХП в Україні вивчені недостатньо. Від 12 до 14 % людей з МАСХП

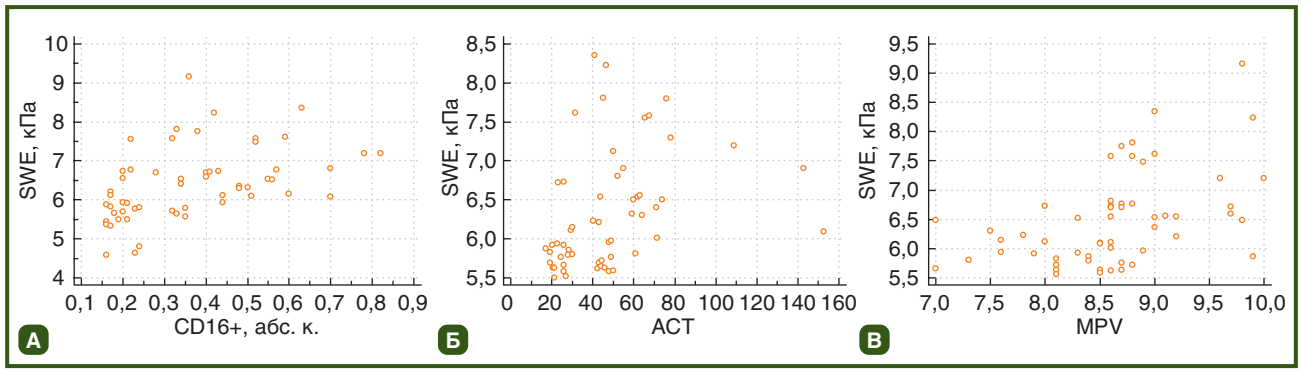

Рисунок 3 — Діаграми розсіювання показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE та значенням абсолютної кількості CD16+ (А), рівнем АСТ (Б) та MPV (В) у хворих з МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Таблиця 1 — Характеристика лабораторних показників у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 з урахуванням перебігу МАСХП

Показник	Контрольна група (n = 15)	Хворі без фіброзу печінки (n = 49)	Хворі з несприятливим перебігом МАСХП (n = 56)
АСТ, од/л	23,4 ± 10,3	27,0 ± 9,1	50,1 ± 14,9*, #
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фемтолітри	8,2 ± 0,5	8,3 ± 0,4	9,1 ± 0,6*, #
Абсолютна кількість Т-кілерів (CD16+), × 10^9 кл/л	0,29 ± 0,21	0,30 ± 0,09	0,42 ± 0,15*, #

Примітки: * — $p < 0,001$ — статистична значущість різниці показників хворих порівняно з групою контролю; # — $p < 0,001$ — статистично значуща різниця показників хворих без фіброзу печінки та пацієнтів з несприятливим перебігом МАСХП.

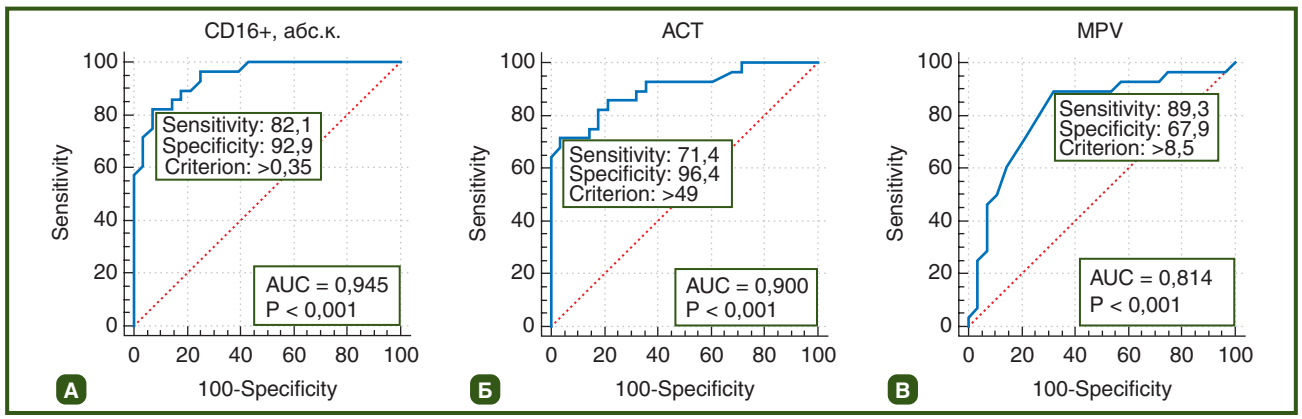

Рисунок 4 — ROC-криві абсолютної кількості CD16+ (А), рівня АСТ (Б) та MPV (В) для оцінки діагностичної моделі щодо прогнозування несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

мають більш агресивну форму, відому як НАСГ, що може розвинутися до прогресуючого фіброзу печінки, цирозу або раку печінки. Ризик НАСГ у 2–3 рази вищий у людей з ожирінням та/або цукровим діабетом 2 типу [3]. Середня швидкість прогресування фіброзу від неалкогольного стеатогепатиту до цирозу печінки дорівнює 0,09 одиниці на рік [24]. На сьогодні актуальним залишається питання про те, як вірус SARS-CoV-2 спричиняє або ускладнює пошкодження печінки під час перебігу захворювання [25].

Розвиток фіброзу печінки вважається основним маркером прогресування МАСХП [26]. Тому важливим завданням для практикуючого лікаря-гастроентеролога є вибір малоінвазивного або неінвазивного методу оцінки структурних змін печінки та прогнозування несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Отримані в нашій роботі кореляції показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE та значенням абсолютної кількості CD16+, рівнем АСТ та середнім об'ємом тромбоцитів вказують на широкий спектр потенційних патомеханізмів МАСХП та COVID-19, включаючи пряму цитотоксичність від активної вірусної реплікації SARS-CoV-2 у печінці, імуноопосередковані пошкодження печінки через тяжку запальну реакцію/синдром системної запальної реакції, метаболічні порушення та судинні зміни внаслідок коагулопатії, ендотеліту.

Дослідження S. Alahyari et al. (2022) показало, що СД16+ (FcγRIII), який має дві ізоформи, відіграє важливу роль у прогнозі наслідків COVID-19 [27]. FcγRIIIA (CD16A) є FcγR-асоційованим трансмембранним рецептором, який експресується природними лімфоцитами-кілерами (NK-клітинами), NKT-клітинами та моноцитами. FcγRIIIB (CD16B) є GPI-закріпленим рецептором без внутрішньоцитоплазматичного домену. FcγRIIIB експресується лише в поліморфноядерних нейтрофілах людини. Різноманітність цитокінів, включаючи інтерферон γ, вивільняється, коли FcγRIII активується комплексом «антиген — антитіло», який передає сигнал іншим імунним клітинам. Секреція цитотоксичних медіаторів, таких як перфорин і гранзим, викликає апоптоз клітини-мішені. Цей процес відомий як антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність (ADCC). Незважаючи на поетапне генерування специфічних антитіл проти вірусу у пацієнтів з COVID-19, ці антитіла мають два недоліки: 1) вони мають низьку спорідненість з рецепторами Fc і не можуть належним чином активувати механізм ADCC; 2) вони активують каскад комплементу, що призводить до інвазії лейкоцитів і запалення та пошкодження тканин. У нашому дослідженні показано, що збільшення вмісту CD16+ є одним з предикторів прогресування МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

АСТ та АЛТ часто використовуються як маркери гепатоцелюлярного ураження [28]. При ураженні печінки, коли клітини пошкоджені або клітинні мембрани стають негерметичними, ці ферменти вивільняються в кровообіг. АСТ експресується в цитозолі та мітохондріях гепатоцитів, цитозолі еритроцитів і м'язів, тому він не є специфічним для ураження печінки, але асоціюється з прогресуючим фіброзом. Пошкодження печінки при COVID-19 зазвичай є цитолітичним, але нещодавнє індійське дослідження підкреслило, що АСТ і лужна фосфатаза є кращими показниками пошкодження печінки, спричиненого COVID-19 [29]. За результатами проведеного нами ROC-аналізу, рівень АСТ більший за 49 Од/л вказує на ризик несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %).

MPV є непрямим маркером активності тромбоцитів та потенційним показником протромботичного середовища [30]. Патофізіологічний механізм цього критерію поки не з'ясований, але, ймовірно, заснований на запальному процесі, що лежить в основі НАЖХП, який посилює різні медіатори запалення, як-от IL-1, IL-6 та TNF-α. Ці прозапальні цитокіни змінюють розмір тромбоцитів. З'ясовано, що пацієнти з МАСХП мають більш високі рівні протромботичних факторів, які корелюють з тяжкістю перебігу захворювання [31]. У нашому дослідженні встановлено, що MPV, значення якого перевищує 8,5 фемтолітра, можна використовувати як діагностичний маркер для оцінки прогресування МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Формування групи ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП у пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 за допомогою визначених діагностичних критеріїв дозволяє персоніфікувати профілактично-лікувальну тактику ведення даної категорії хворих, що включає корекцію ваги (дієтотерапія, фізична активність, препарати семаглутиду (найкращі докази) або ліраглутиду, баріатрична хірургія) та медикаментозну корекцію, а саме:

— корекцію порушень імунітету та підвищення активності NK-клітин (CD16) за допомогою біологічно активних продуктів (інозитол гексафосфат — вітамін B_8, гриби Maitake та Shiitake), моноклональних антитіл;

— гепатотропну терапію з метою зниження запальної реакції в печінці та стримання фіброгенезу ресметиром;

— корекцію порушень гемостазу (антикоагулянтна та антиагрегантна терапія, препарати поліненасичених жирних кислот омега-3);

— корекцію інсулінорезистентності та діабету (піоглітазон, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (семаглутид, ліраглутид));

— корекцію синдрому надмірного бактеріального росту (кишкові антисептики, пробіотики та пребіотики);

— корекцію дисліпідемії (рослинна клітковина, ентеросорбенти, статини);

— корекцію іншої супутньої патології.

Висновки

1. У хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 виявляються найбільш показові кореляції показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE зі значенням абсолютної кількості CD16+ ($r = 0,568$; $p < 0,0001$), рівнем АСТ ($r = 0,503$; $p = 0,0001$), середнім об'ємом тромбоцитів ($r = 0,513$; $p = 0,0001$), що ідентифікує ці показники як предиктори несприятливого перебігу захворювання.

2. За результатами логістичного регресійного аналізу були визначені порогові значення предикторів розвитку несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2: абсолютна кількість CD16+ понад 0,35 (чутливість — 82,1 %, специфічність — 92,9 %), рівень АСТ більший за 49 Од/л (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %) та MPV понад 8,5 фемтолітра (чутливість — 89,3 %, специфічність — 67,9 %), що дозволяє окреслити групу ризику несприятливого перебігу.

3. Тактика ведення хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 має включати оцінку ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП та формування групи ризику, що дозволить вчасно застосувати профілактично-лікувальні заходи для запобігання розвитку вираженого фіброзу печінки та поліпшення якості життя пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0121U111551). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження, редагування статті; Діденко В.І. — дизайн дослідження, написання статті; Меланіч С.Л. — відбір хворих, обґрунтування профілактично-лікувальних заходів; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних показників; Татарчук О.М. — аналіз імунологічних даних; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу; Бочаров Г.І. — аналіз даних зсувнохвильової еластографії.

References

1. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int J Infect Dis. 2020 May;94:119-124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.

2. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver Int. 2021 Jan;41(1):20-32. doi: 10.1111/liv.14730.

3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.

4. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022 May;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

5. Nowroozi A, Momtazmanesh S, Rezaei N. COVID-19 and MAFLD/NAFLD: An updated review. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 24;10:1126491. doi: 10.3389/fmed.2023.1126491.

6. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4th, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 May;18(5):348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.

7. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2023 Oct;165(4):1080-1088. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.013.

8. Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, et al. Biochemical assessment of metabolic associated fatty liver disease. Adv Lab Med. 2021 Mar 15;2(2):199-219. doi: 10.1515/almed-2021-0009.

9. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;33(1):270-276. doi: 10.1111/jgh.13814.

10. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.

11. Huang C, Seah JJ, Tan CK, et al. Modified AST to platelet ratio

index improves APRI and better predicts advanced fibrosis and liver cirrhosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Jul;45(4):101528. doi: 10.1016/j.clinre.2020.08.006.

12. Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. Liver Int. 2021 Feb;41(2):261-270. doi: 10.1111/liv.14669.

13. Schmitz SM, Kroh A, Ulmer TF, et al. Evaluation of NAFLD and fibrosis in obese patients - a comparison of histological and clinical scoring systems. BMC Gastroenterol. 2020 Aug 5;20(1):254. doi: 10.1186/s12876-020-01400-1.

14. Ballestri S, Mantovani A, Baldelli E, et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. Diagnostics (Basel). 2021 Jan 9;11(1):98. doi: 10.3390/diagnostics11010098.

15. Kupčová V, Fedelešová M, Bulas J, Kozmonová P, Turecký L. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. Int J Environ Res Public Health. 2019 Sep 24;16(19):3570. doi: 10.3390/ijerph16193570.

16. Rosato V, Masarone M, Aglitti A, Persico M. The diagnostic conundrum in non-alcoholic fatty liver disease. Explor Med. 2020;1:259-286. doi: 10.37349/emed.2020.00018.

17. Vali Y, Lee J, Boursier J, et al.; On Behalf Of The Litmus Systematic Review Team. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 May 29;10(11):2415. doi: 10.3390/jcm10112415.

18. Lardi LL, Lul RM, Port GZ, et al. Fibromax and inflamatory markers cannot replace liver biopsy in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. Minerva Gastroenterol (Torino). 2022 Mar;68(1):85-90. doi: 10.23736/S2724-5985.20.02746-4.

19. Drescher HK, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). Cells. 2019 Aug 7;8(8):845. doi: 10.3390/cells8080845.

20. Okanoue T, Ebise H, Kai T, et al. A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. J Gastroenterol. 2018 Jan;53(1):129-139. doi: 10.1007/s00535-017-1355-9.

21. Cao YT, Xiang LL, Qi F, Zhang YJ, Chen Y, Zhou XQ. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022 Jul 10;51:101547. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101547.

22. Jiang M, Zhang X, Wu X, et al. The diagnostic value of novel ultrasound attenuation analysis in detecting liver steatosis identified by the controlled attenuation parameter: a diagnostic accuracy study. Ann Transl Med. 2023 Jan 31;11(2):38. doi: 10.21037/atm-22-5821.

23. Zayadeen AR, Hijazeen S, Smadi M, et al. Comparing shear wave elastography with liver biopsy in the assessment of liver fibrosis at King Hussein Medical Center. Egyptian Liver Journal. 2022;12:24. doi: 10.1186/s43066-022-00186-z.

24. Nogami A, Yoneda M, Iwaki M, et al. Diagnostic comparison of vibration-controlled transient elastography and MRI techniques in overweight and obese patients with NAFLD. Sci Rep. 2022 Dec 19;12(1):21925. doi: 10.1038/s41598-022-25843-6.

25. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis. 2020 May 15;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080.

26. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875.

27. Alahyari S, Rajaeinejad M, Jalaeikhoo H, et al. Immunological evaluation of patients with 2019 novel coronavirus pneumonia: CD4+ and CD16+ cells may predict severity and prognosis. PLoS One. 2022 Aug 5;17(8):e0268712. doi: 10.1371/journal.pone.0268712.

28. Younossi Z, Stepanova M, Sanyal AJ, et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: Adverse outcomes without treatment options. J Hepatol. 2018 Dec;69(6):1365-1370. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.013.

29. Guarino M, Cossiga V, Cutolo FM, Attanasio MR, Lieto R, Morisco F. COVID-19 and Fatty Liver Disorders. J Clin Med. 2023 Jun 27;12(13):4316. doi: 10.3390/jcm12134316.

30. Michalak A, Cichoż-Lach H, Guz M, Kozicka J, Cybulski M, Jeleniewicz W. Plateletcrit and Mean Platelet Volume in the Evaluation of Alcoholic Liver Cirrhosis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. Biomed Res Int. 2021 Feb 15;2021:8867985. doi: 10.1155/2021/8867985.

31. Li L, Yu J, Zhou Z. Association between platelet indices and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2024 May;116(5):264-273. doi: 10.17235/reed.2022.9142/2022.

Отримано/Received 05.04.2025
Рецензовано/Revised 16.04.2025
Прийнято до друку/Accepted 25.04.2025

Information about authors

Volodymyr Didenko, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Deputy Director for Science, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380 (67) 560-12-28; https://orcid.org/0000-0001-8953-396X

Svitlana Melanich, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: svmelanich@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3756-8882

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; https://orcid.org/0000-0002-5878-179X

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientifical-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

Hennadii Bocharov, Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: genadoctor.gastro@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6989-7181

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 is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" within the framework of the research and development 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. Yu.M. Stepanov — concept of research, editing the article; V.I. Didenko — design of research, writing the article; S.L. Melanich — patient selection, rationale of preventive and therapeutic measures; I.A. Klenina — biochemical analysis; O.M. Tatarchuk — immunological data analysis; O.P. Petishko — statistical processing of material; H.I. Bocharov — shear wave elastography data analysis.

V.I. Didenko, S.L. Melanich, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, H.I. Bocharov
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

New approaches to diagnosis and management of patients with metabolic-associated steatotic liver disease with immune response to SARS-CoV-2

Abstract. ***Background.*** The detrimental interaction of complex inflammatory pathways, which are chronically present in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD), can be dramatically exacerbated in the setting of COVID-19, contributing to the development of liver fibrosis. To date, there is no consensus on the use of serum parameters instead of liver biopsy as criteria for predicting the unfavorable course of MASLD in patients with an immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The purpose of the study was to optimize the diagnosis and management of patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2 by identifying predictors of adverse outcome. ***Materials and methods.*** The study included 105 patients with MASLD who had an elevated level of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 of more than 40 BAU/ml compared to the control value, which allowed us to conclude that these patients had an immune response. The stiffness of the liver parenchyma was assessed by shear wave elastography (SWE) using an expert-class ultrasound scanner Soneus P7 (Ultrasign, Ukraine, Switzerland). All patients' serum parameters of immunological profile, liver function, and prothrombotic environment were determined. The results were statistically analyzed using the Statistica 10 software package. ***Results.*** According to the results of SWE, 49 (46.7 %) patients had no liver fibrosis, 40 (38.1 %) were diagnosed with mild fibrosis (5.79–7.5 kPa) with an average value of (6.08 ± 0.13) kPa, and 16 (15.2 %) had moderate fibrosis (7.5–10.0 kPa) with an average value of (7.65 ± 0.38) kPa. In patients with unfavorable course of MASLD, the level of aspartate aminotransferase was (50.1 ± 14.9) U/L and was 2 times higher than in the control group — (23.4 ± 10.3) U/L ($p < 0.001$) and in patients without liver fibrosis — (27.0 ± 9.1) U/L ($p < 0.001$). In the development of unfavorable course of MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2, the mean platelet volume increased by 11 % ($p < 0.001$) compared to the controls and group without liver fibrosis. Similar changes were found when assessing the absolute number of CD16+, namely, in patients with unfavorable course of MASLD, this indicator was $(0.42 \pm 0.15) \cdot 10^9$ c/L, which is 45 % higher than in the control group — $(0.29 \pm 0.21) \cdot 10^9$ c/L ($p < 0.001$) and 40 % higher than in patients without liver fibrosis — $(0.30 \pm 0.09) \cdot 10^9$ c/L ($p < 0.001$). In patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2, the most significant correlations of liver parenchymal stiffness (based on SWE data) were observed with the absolute number of CD16+ cells ($r = 0.568$; $p < 0.0001$), aspartate aminotransferase levels ($r = 0.503$; $p = 0.0001$), and mean platelet volume ($r = 0.513$; $p = 0.0001$). According to the results of logistic regression analysis, the threshold values of predictors for adverse course of MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2 were determined: absolute number of CD16+ more than 0.35 (sensitivity 82.1 %, specificity 92.9 %), aspartate aminotransferase level above 49 U/L (sensitivity 71.4 %, specificity 96.4 %) and MPV more than 8.5 fL (sensitivity 89.3 %, specificity 67.9 %). ***Conclusions.*** The management of patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2 should include an assessment of the risk of adverse course of MASLD, which will allow for timely application of preventive and therapeutic measures to prevent the development of severe liver fibrosis and improve the quality of life of patients.

Keywords: metabolic-associated steatotic liver disease; immune response to SARS-CoV-2; unfavorable course; predictors