

Влияние перенесенного COVID-19 на эластичность сосудов и функцию печени у пациентов с избыточной массой тела

© С.В. НЕДОГОДА¹, А.А. ЛЕДЯЕВА¹, А.С. САЛАСЮК¹, Е.В. ЧУМАЧЕК¹, В.В. ЦОМА¹, И.Н. БАРЫКИНА¹, В.О. ЛУТОВА¹, Е.А. ПОПОВА¹, Д.С. ВЛАСОВ¹, О.И. БЫЧКОВА², В.В. ЛАБАЗНИКОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²Военно-медицинская служба Управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации по Волгоградской области, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить степень изменения сосудистой стенки, сосудистого возраста и метаболических параметров у полиморбидных пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены 62 пациента с артериальной гипертензией, достигших целевых цифр уровня артериального давления (АД) на фоне двойной антигипертензивной терапии (АГТ) после перенесенного COVID-19 с тяжелым и крайне тяжелым течением, которым проводили лабораторное исследование метаболических параметров, оценку измененных показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации (ИА), центрального систолического АД (ЦСАД), суточное мониторирование уровня АД (СМАД), а также исследовали неинвазивные маркеры фиброза печени.

Результаты и Обсуждение. По данным офисных измерений уровня АД, после перенесенной коронавирусной инфекции на фоне стабильной АГТ отмечено повышение уровня систолического АД (САД) на 29,6% и диастолического АД (ДАД) на 23,6%, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 11,8% ($p < 0,05$). Данные СМАД говорят о повышении среднесуточных уровней САД, ДАД и ЧСС. На фоне перенесенной коронавирусной инфекции отмечено увеличение СПВ на 35,4% ($p < 0,05$), ИА на 24,4% ($p < 0,05$), ЦСАД на 22,1%. Ухудшились показатели углеводного и липидного обмена. Отмечено выраженное негативное влияние коронавирусной инфекции на функцию печени. Значение сосудистого возраста (по модифицированной шкале SCORE) увеличилось на 6 лет ($p < 0,05$).

Выводы. В проведенном нами исследовании обнаружено, что пациенты после перенесенного COVID-19 с тяжелым и крайне тяжелым течением имеют высокий риск развития фиброза печени, ухудшения контроля артериальной гипертензии и липидного обмена, ускорения процессов сосудистого старения.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, метаболический синдром, артериальная гипертензия, фиброз печени, эластичность сосудов, сосудистое старение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Недогода С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>

Ледяева А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4771-6025>

Саласюк А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>

Чумачек Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6740-8321>

Цома В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>

Барыкина И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

Лутова В.О. — <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>

Попова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>

Власов Д.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6321-7205>

Бычкова О.И. — <https://orcid.org/0000-0002-7075-1235>

Лабазникова В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7302-2257>

Автор, ответственный за переписку: Саласюк А.С. — e-mail: solarheart7@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Недогода С.В., Ледяева А.А., Саласюк А.С., Чумачек Е.В., Цома В.В., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А., Власов Д.С., Бычкова О.И., Лабазникова В.В. Влияние перенесенного COVID-19 на эластичность сосудов и функцию печени у пациентов с избыточной массой тела. *Профилактическая медицина*. 2023;26(2):69–78. <https://doi.org/10.17116/profmed20232602169>

The effect of COVID-19 on vascular elasticity and liver function in overweight patients

© S.V. NEDOGODA¹, A.A. LEDYAEVA¹, A.S. SALASYUK¹, E.V. CHUMACHEK¹, V.V. TSOMA¹, I.N. BARYKINA¹, V.O. LUTOVA¹, E.A. POPOVA¹, D.S. VLASOV¹, O.I. BYCHKOVA², V.V. LABAZNIKOVA¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Military Medical Service of the Office of the Federal Security Service of the Russian Federation for the Volgograd Region, Volgograd, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the changes in the vascular wall, vascular age and metabolic parameters in polymorbid COVID-19 convalescents.

Material and methods. The study included 62 patients with hypertension who reached the target blood pressure (BP) with dual antihypertensive therapy after severe and extremely severe COVID-19. The following examinations were performed: laboratory tests of metabolic parameters, assessment of changes in the vessel elasticity indices (pulse-wave velocity (PWV), augmentation index (AI), central systolic BP (cSBP), 24-hour BP monitoring, and non-invasive markers of liver fibrosis.

Results. According to office BP measurements, after the coronavirus infection, an increase in systolic BP (SBP) by 29.6% and diastolic BP (DBP) by 23.6%, as well as heart rate (HR) by 11.8% ($p < 0.05$) was reported during regular antihypertensive therapy. In addition, 24-hour BP monitoring data indicated an increase in the average daily SBP, DBP, and heart rate. After the coronavirus infection, an increase in PWV by 35.4% ($p < 0.05$), AI by 24.4% ($p < 0.05$), cSBP by 22.1% were reported. Carbohydrate and lipid metabolism parameters deteriorated. A pronounced adverse effect of coronavirus infection on liver function was observed. The vascular age (according to the modified SCORE scale) increased by 6 years ($p < 0.05$).

Conclusion. Our study showed that patients after severe and extremely severe COVID-19 have a high risk of liver fibrosis, hypertension and lipid metabolism control worsening and accelerating vascular aging.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, metabolic syndrome, hypertension, liver fibrosis, vascular elasticity, vascular aging.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nedogoda S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>

Ledyeva A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4771-6025>

Salasyuk A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>

Chumachek E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6740-8321>

Tsoma V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>

Barykina I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

Lutova V.O. — <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>

Popova E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>

Vlasov D.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6321-7205>

Bychkova O.I. — <https://orcid.org/0000-0002-7075-1235>

Labaznikova V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7302-2257>

Corresponding author: Salasyuk A.S. — e-mail: solarheart7@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Nedogoda SV, Ledyeva AA, Salasyuk AS, Chumachek EV, Tsoma VV, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA, Vlasov DS, Bychkova OI, Labaznikova VV. The effect of COVID-19 on vascular elasticity and liver function in overweight patients. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(2):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232602169>

Введение

Вопросы взаимовлияния полиморбидности и COVID-19 являются предметом активного изучения. Показано, что наличие патологии легких, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), ожирения, хронической болезни почек существенно ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 [1]. Так, ожирение связано с почти трехкратным увеличением риска тяжелой формы COVID-19 с прямой зависимостью между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и долей пациентов с тяжелым течением заболевания [2]. Результаты последних исследований также свидетельствуют о влиянии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на клиническое течение COVID-19 [3]. Показано, что ранее существовавшая НАЖБП связана с тяжелым течением заболевания и смертью от COVID-19 [3], а также повышением исходного риска заражения COVID-19 [4]. Механизм взаимодействия НАЖБП с COVID-19 реализуется несколькими путями. Во-первых, у пациентов с НАЖБП нарушена регуляция врожденного иммунитета [5], что может вызывать повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [6]. Кроме того, некоторые механизмы, связанные с НАЖБП, такие как нарушение синтеза липидов, могут усилить воспалительный иммунный ответ, который может привести к «цитокиновому шторму» при заражении SARS-CoV-2 [7]. В дополнение к этому поляризация клеток Купфера также может активизировать воспалительные процессы, что приводит к повышению вирулентности SARS-CoV-2 и, следовательно, к неконтролируемой репликации вируса и повреждению

клеток органов [5]. НАЖБП увеличивает печеночную экспрессию критических точек входа вируса. SARS-CoV-2 может проникать в клетки через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые в основном экспрессируются в холангиоцитах и гепатоцитах. У пациентов с НАЖБП наблюдается активация печеночного АПФ2; таким образом, это может повлиять на вирулентность SARS-CoV-2 и тяжесть течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП [8, 9]. В свою очередь повреждение печени, которое часто наблюдается у пациентов с тяжелым течением COVID-19, также скорее всего вызвано иммуноопосредованным системным воспалением [9]. Повреждение печени, вызванное ранее существовавшей НАЖБП и SARS-CoV-2, может иметь общий иммунологический механизм и происходить синергетически. Это может быть объяснением того, почему пациенты с НАЖБП более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2 и тяжелым последствиям COVID-19.

Долгосрочное влияние перенесенной коронавирусной инфекции на течение сопутствующей патологии и предикторы неблагоприятного прогноза у таких пациентов должны стать предметом дальнейшего изучения. Особенно актуальной представляется оценка течения коморбидной патологии после COVID-19 у пациентов с полиморбидностью.

Раннее сосудистое старение — хорошо известная концепция воздействия хронических заболеваний на сосудистую стенку и прогноз. Хорошо известно, что как низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, так и воспалительные инфекционные заболевания способны вызвать синдром раннего сосудистого старения.

Метаболические последствия COVID-19 до сих пор полностью не изучены, однако известно, что последствиями

этого заболевания являются ускорение старения сосудов и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования COSEVAST убедительно свидетельствуют о том, что жесткость артерий может быть независимым и точным маркером объективной стратификации риска острых сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 [10].

Хорошо известна также способность НАЖБП негативно влиять на сосудистую жесткость вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска [11]. Кросс-секционный анализ Фрамингемского исследования показал, что НАЖБП ассоциирована с изменением всех показателей сосудистой эластичности и способствует развитию микрососудистой дисфункции [12]. При этом при прогрессировании НАЖБП сосудистые изменения также становятся более выраженными [13].

Сочетание артериальной гипертензии (АГ), ожирения и НАЖБП широко распространено в клинической практике, вследствие чего изучение особенностей контроля заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции является крайне актуальной задачей. Наличие НАЖБП ухудшает прогноз пациентов с АГ [14]. На настоящий момент активно изучается влияние COVID-19 на развитие тяжелых заболеваний печени [5], в том числе хронических [15], цирроза печени [8], и течение заболевания у реципиентов трансплантатов [16].

Таким образом, при исследовании влияния перенесенной коронавирусной инфекции на течение коморбидной патологии следует учитывать способность вируса SARS-CoV-2 нарушать работу всех органов и систем, а изучение степени изменения сосудистой стенки у полиморбидных пациентов, перенесших COVID-19, является актуальной задачей.

Цель исследования — изучить степень изменения сосудистой стенки, сосудистого возраста и метаболических параметров у полиморбидных пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра — скорости пульсовой волны (СПВ), индекса аугментации (ИА), центрального систолического артериального давления (ЦСАД), а также маркеров фиброза печени (неинвазивных маркеров FIB-4 и APRI) у пациентов с АГ, достигших целевых цифр артериального давления (АД) на фоне двойной антигипертензивной терапии, после перенесенного COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, через 45—60 дней после выписки из стационара после перенесенного COVID-19 с тяжелым и крайне тяжелым течением, получавших ранее двойную антигипертензивную терапию и достигших целевых цифр АД, подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании, имевших данные обследований согласно протоколу исследования в течение 14—45 дней до установления диагноза COVID-19.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 мес, кардиогенный шок, клинически

значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; злоупотребление алкоголем; злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование включены 62 пациента (из них 47% мужчин, 53% женщин), медиана возраста 57 [46,75; 63,25] лет, средний индекс массы тела $29,74 \pm 4,49$ кг/м², за 14—45 сут до установления диагноза COVID-19 и через 45—60 дней после выписки из стационара проводили суточное мониторирование уровня артериального давления (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, лабораторное обследование.

СМАД проводили с помощью холтеровской системы мониторирования SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Medical, США). В дневные часы (с 7 до 23 ч) измерения производили каждые 15 минут, в ночные часы (с 23 до 7 ч) — каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения уровня АД у пациентов с избыточной массой тела. СПВ, ИА, ЦСАД в аорте определяли на приборе Sphygmocor (AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия), уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (Biometrica, США). Для расчета сосудистого возраста (СВ) применен калькулятор ADVANTAGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нем соответствует алгоритму SCORE, а расчет СС риска производится на основании шкалы ASCORE [17, 18]. Помимо этого, для всех пациентов рассчитывали COVID-AGE как добавленные годы сосудистого возраста в результате перенесенной коронавирусной инфекции [19]. Оценка COVID-AGE полезна для оценки риска пациентов, так как включает возраст пациента и наличие хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма и другие хронические легочные заболевания, диабет, хроническая почечная, печеночная, сердечная недостаточность, онкологические заболевания, включая гематологические заболевания, заболевания соединительной ткани, неврологические заболевания, артериальная гипертензия, заболевания селезенки, а также другие иммуносупрессивные заболевания [19]. В данном случае при любом хроническом заболевании наличие хронического воспаления повышает риск возникновения системной воспалительной реакции.

Неинвазивные расчетные индексы фиброза печени рассчитывали на основании биохимических параметров с использованием следующих формул: $FIB-4 = (\text{Возраст, лет} \times \text{АсАТ, Ед/мл}) / (\text{количество тромбоцитов, } 10^9/\text{л} \times \sqrt{(\text{АлАТ, Ед/мл})})$ [20, 21], $APRI = \text{АсАТ, Ед/мл} / \text{верхняя граница нормы АсАТ, Ед/мл} \times \text{количество тромбоцитов, } 10^9/\text{л} \times 100$ [22, 21]. В качестве верхней границы нормы аспаратамино-трансферазы (АсАТ) брали значение 50 Ед/мл. Пороговыми значениями наличия фибротических изменений считали значение $APRI > 1,0$ и/или $FIB-4 > 3,25$ [23].

Неинвазивные расчетные индексы фиброза печени легко воспроизводимы, выполняются в амбулаторных условиях и применимы к большинству пациентов [24]. Они имеют высокую отрицательную прогностическую ценность и подходят для исключения наличия выраженного фиброза.

В качестве маркера инсулинорезистентности рассчитывали индекс триглицериды/глюкоза (TyG) по формуле: $TyG = \text{Ln}[\text{TГ (мг/дл)} \times \text{ГПН (мг/дл)} / 2]$ [25, 26].

Триглицерид-глюкозный индекс является надежным маркером инсулинорезистентности независимо от наличия

нарушений углеводного обмена или ожирения [25]. Показано, что индекс TuG независимо связан с толщиной интимой-медиа (ТИМ) аорты и показателями артериальной жесткости [27, 28]. Доказано наличие связи индекса TuG с атеросклеротическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как СД 2-го типа [29], гипертония [30] и метаболический синдром [31].

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, США). Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро—Уилка, Колмогорова—Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона—Дарлинга. Непрерывные количественные данные выражались в виде среднего значения и его стандартного отклонения: ($M \pm SD$). При отличном от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25-й—75-й перцентили). Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). При сравнении связанных групп использовали парный t -критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона и G -критерий знаков в зависимости от характера распределения данных. По результатам показателя $p < 0,05$ различие в группе считали статистически значимым. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). При анализе взаимосвязей порядковых признаков с количественными пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмана (R).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное добровольное согласие.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В исследование включены 62 пациента через 45—60 дней после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции с тяжелым и крайне тяжелым течением, получавших ранее антигипертензивную терапию (АГТ). До COVID-19 у всех пациентов предшествующая АГТ представлена двойными комбинациями антигипертензивных препаратов; ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы получали 100% пациентов (из них 38,71% получали ингибиторы АПФ, 61,29% — блокаторы рецепторов ангиотензина II), второй компонент представлен тиазидными диуретиками (56,45%), блокаторами кальциевых каналов (24,19%) и бета-адреноблокаторами (19,35%). Длительность АГТ терапии до момента включения в исследование составляла в среднем 6 лет. Не выявлены нарушения гликемического профиля до установления диагноза новой коронавирусной инфекции. Средний стаж курения — 10 пачка/лет, курили 12,9% мужчин и 3% женщин. В нашем исследовании у 46 (74%) пациентов до развития COVID-19 диагностирован стеатоз печени, подтвержденный с помощью компьютерной томографии (КТ)

или ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости на стационарном этапе лечения COVID-19.

Все пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), получали в дополнение к стандартной схеме лечения терапию системными глюкокортикостероидами (СГКС) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе комбинированную. Структура терапии ГИБП представлена на рис. 1.

У 40,3% пациентов выявлен острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) средней степени тяжести (25 пациентов: 17 мужчин, из них 5 курильщики, 2 — экс-курильщики, 8 женщин, 1 курила, 1 — экс-курильщик), у 24,2% пациентов — ОРДС легкой степени тяжести (15 пациентов: 8 мужчин, из них 3 курильщика, 2 — экс-курильщика, 7 женщин, из них курила 1), у 8,1% пациентов — ОРДС тяжелой степени (5 пациентов: 3 мужчины, 2 женщины, не курильщики), у 27,4% — внебольничная пневмония тяжелой степени тяжести (17 пациентов: 11 мужчин, 6 женщин, не курильщики).

По данным офисных измерений уровня АД (табл. 2), после перенесенной коронавирусной инфекции на фоне стабильной АГТ отмечено повышение уровня систолического АД (САД) на 29,55%, диастолического АД (ДАД) на 23,59% и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 11,76% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением во всех случаях).

Данные СМАД говорят о повышении среднесуточных показателей САД, ДАД и ЧСС на 21,34; 17,87 и 13,87%, среднедневных показателей САД, ДАД и ЧСС на 21,14; 18,09 и 14,08%, средненочных показателей САД, ДАД и ЧСС на 24,21; 20,44 и 11,8% соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). При этом после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось статистически значимое увеличение вариабельности уровня АД во все проанализированные периоды времени, статистически значимое повышение уровня пульсового давления (ПД) (табл. 3).

В табл. 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов. На фоне перенесенной коронавирусной инфекции отмечено увеличение СПВ на 35,38% ($p < 0,05$), индекса аугментации на 24,41% ($p < 0,05$), ЦСАД на 22,11%, ЦДАД на 19,64% ЦПД на 35,56% ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями во всех случаях).

Значение СВ (по модифицированной шкале SCORE) увеличилось на 10,87% или 6 лет ($p < 0,05$). Проанализированные значения COVID-AGE отразили негативное

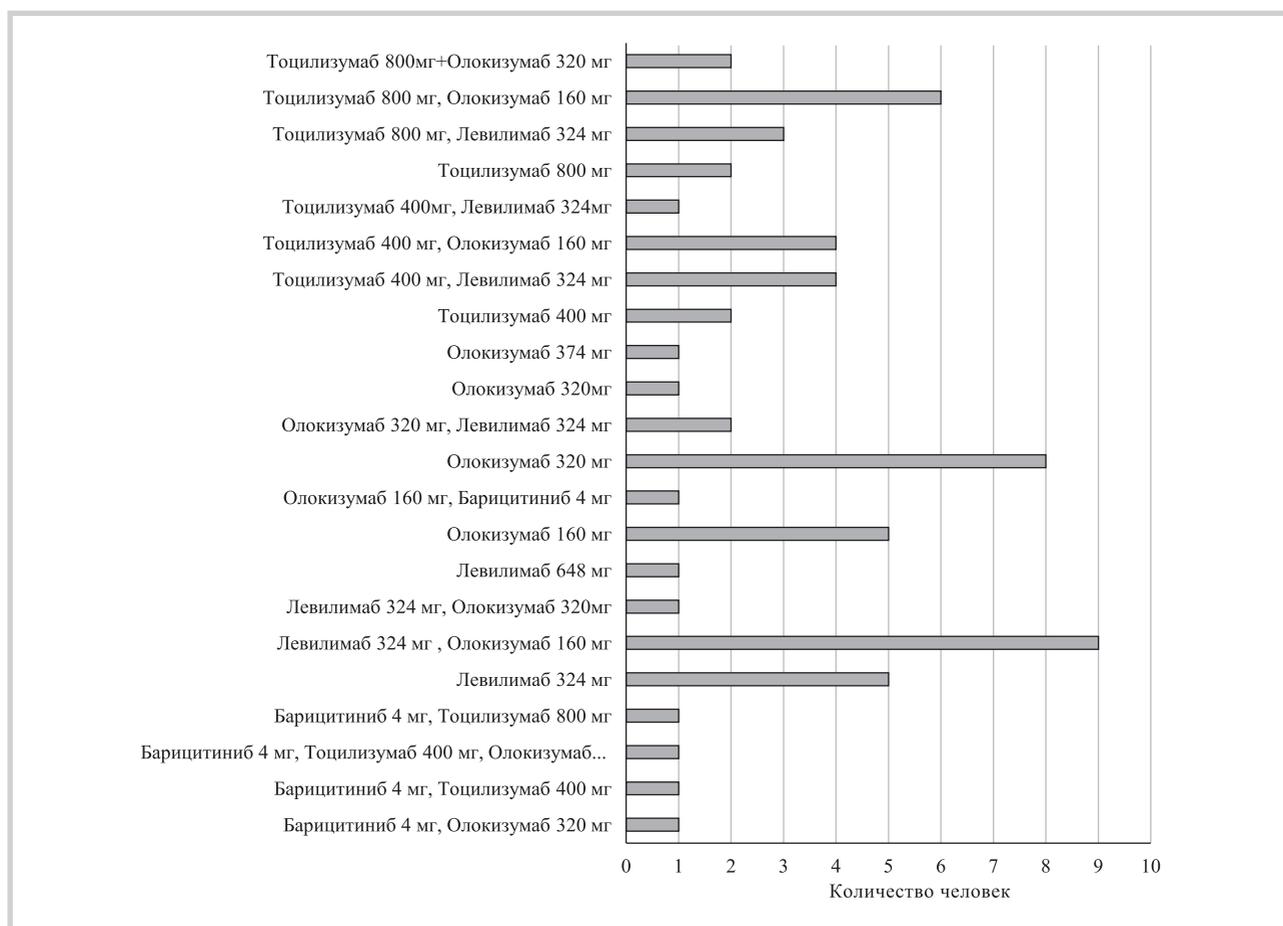
Таблица 1. Клинико-демографические показатели участников когорты исследования

Table 1. Clinical demographics of the study cohort

Показатель	Исходное значение
Возраст, лет	57 [46,75; 63,25]
ИМТ, кг/м ²	31,58±5,01
ОТ, см	104,73±11,98
Средний процент поражения легочной ткани, %	74,75±8,63
Сосудистый возраст, лет	67 [59,5; 73]
НАЖБП, %	74

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ОТ — окружность талии.

Note. BMI — body mass index; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; WC — waist circumference.



Структура терапии генно-инженерными биологическими препаратами в стационаре.
In-hospital therapy with genetically engineered biologics.

Таблица 2. Изменение гемодинамических параметров до установления диагноза и после перенесенного COVID-19
Table 2. Change of hemodynamic parameters before vs. after COVID-19

Показатель	До установления диагноза COVID-19	После COVID-19
САД, мм рт.ст.	124 [117,5; 129]	158 [148,5; 164,5]*
ДАД, мм рт.ст.	76,75±5,77	94,85±10,69*
ЧСС, в минуту	69,93±7,47	78,15±12,1*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями. ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: * — $p < 0.05$ compared to baseline values. DBP — diastolic blood pressure; SBP — systolic blood pressure; HR — heart rate.

влияние SARS-CoV-2 на состояние сосудистой стенки — медианное значение составило 65 [55; 68,5] лет, средняя разница с биологическим возрастом $5,05 \pm 6,21$ добавленных лет.

После перенесенной коронавирусной инфекции отмечено повышение уровней общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ на 23,1, 35,4 и 31,97% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями во всех случаях) без значимого влияния на уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 5). Ожидается ухудшились показатели углеводного обмена — медиана гликемии натощак увеличилась незначительно (на 3,57%), однако у 33,9% (21) пациентов выявлен «стероидный» СД, 14 пациентам потребовалась медикаментозная коррекция данного состояния. Значение ин-

декса TuG, исходно превышавшее пороговое значение, увеличилось на 16,6% ($p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями). Отмечено повышение уровня мочевой кислоты на 22,28% и креатинина на 8,45% в сочетании со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 4,92% ($p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями).

Отмечено выраженное негативное влияние коронавирусной инфекции на функцию печени — АлАТ и АсАТ в 2,4 и 3,8 раз соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями во всех случаях). Расчетные неинвазивные индексы отразили увеличение степени фиброза печени — индекс FIB-4 увеличился в 2,83 раза ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями во всех случаях), при этом его медианное значение не превышало пороговое. Однако если до COVID-19 значения FIB-4 не превышали пороговых

Таблица 3. Изменение показателей суточного мониторинга уровня артериального давления до установления диагноза и после перенесенного COVID-19

Table 3. Change in daily blood pressure monitoring results before vs. after COVID-19

Показатель	До установления диагноза COVID-19	После COVID-19
САД сутки, мм рт.ст	119,5 [116; 125,75]	145 [140; 154,5]*
ДАД сутки, мм рт.ст	75,1±5,96	88,52±9,65*
ЧСС сутки, в минуту	68,5 [63,25; 75,75]	78 [69,5; 84]*
ПД, сутки, мм рт. ст.	44,5 [38,75; 51]	58 [49,5; 65]*
Индекс времени САД сутки, %	13,69±10,14	72,07±18,15*
Индекс времени ДАД сутки, %	14,5 [6; 24,75]	60 [44; 80,5]*
Вариабельность САД, сутки, %	14 [12; 17]	17 [13; 20]*
Вариабельность ДАД, сутки, %	11[9,75;13]	11,5[10;14]
САД день, мм рт.ст.	123 [118; 128,75]	149 [142,5; 158]*
ДАД день, мм рт.ст.	77,85±6,81	91,93±10,56*
ЧСС день, в минуту	71 [66; 77,5]	81 [71,5; 87,5]*
ПД, день, мм рт.ст.	45,47±7,55	59,34±13,12*
Индекс времени САД день, %	11[2,75;17]	77[61;91]*
Индекс времени ДАД день, %	9,5 [3,75; 18]	69 [37; 91,5]*
Вариабельность САД, день, %	12 [10; 14,25]	15 [12; 19,5]*
Вариабельность ДАД, день, %	11[8;12]	10[8;12]
САД ночь, мм рт.ст.	111,93±8,69	139,03±14,87*
ДАД ночь, мм рт.ст.	66,98±6,13	80,67±10,15*
ЧСС ночь, в минуту	61,03±7,07	68,23±9,01
ПД, ночь, мм рт.ст.	45 [39; 52]	54 [47,5; 63,5]*
Индекс времени САД ночь, %	12,5 [5,75; 27,25]	64 [44; 87]*
Индекс времени ДАД ночь, %	11,74±4,07	14,02±3,3
Вариабельность САД, ночь, %	9 [7; 12]	10 [8; 12]
Вариабельность ДАД, ночь, %	9 [5,25; 13]	7 [2; 12]

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями. ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: * — $p < 0,05$ compared to baseline values. DBP — diastolic blood pressure; PP — pulse pressure; SBP — systolic blood pressure; HR — heart rate.

Таблица 4. Изменение показателей эластичности сосудистой стенки до установления диагноза и после перенесенного COVID-19

Table 4. Change in the vascular wall elasticity before vs. after COVID-19

Показатель	До установления диагноза COVID-19	После COVID-19
СПВ КФ, м/с	8,55 [7,93; 10,1]	11,5 [10,55; 12,7]*
ЦСАД, мм рт.ст.	114,4±9,76	139,69±6,16*
ЦДАД, мм рт.ст.	77,38±7,65	92,57±6,2*
цПД, мм рт.ст.	34,58±10,37	46,87±9,2*
ИА	25 [18,5; 30,75]	29 [26; 34,5]*
Значение СВ (по модифицированной шкале SCORE), лет	61 [54,5; 66]	67 [59,5; 73]*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями. СПВ — скорость пульсовой волны; ИА — индекс аугментации; СВ — сосудистый возраст; цДАД — центральное диастолическое артериальное давление; цПД — центральное пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление.

Note: * — $p < 0,05$ compared to baseline values. AI — augmentation index; VA — vascular age; cDBP — central diastolic blood pressure; cPP — central pulse pressure; cSBP — central systolic blood pressure.

ни у одного пациента, после перенесенной коронавирусной инфекции FIB-4 > 3,25 отмечен у 48,4% пациентов. Аналогичная динамика отмечалась для APRI — повышение в 6,7 раз ($p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями во всех случаях), до COVID-19 значения APRI не превышали пороговых ни у одного пациента, после перенесенной коронавирусной инфекции APRI > 1,0 отмечался у 77,42% пациентов (табл. 6).

Корреляционный анализ показал, что исходные значения FIB-4 и APRI у пациентов связаны с показателями СВ по модифицированной шкале SCORE и COVID-AGE ($r = 0,547$ и $0,617$, $p < 0,05$ соответственно), что свидетельствует о важной роли поражения печени в дальнейшем прогнозе па-

циента. Значения постковидного СВ по модифицированной шкале SCORE также коррелировали с исходным ИМТ и ОТ пациента, САД и ПД по данным СМАД, АсАТ. При этом количество «добавленных лет» согласно оценке по шкале COVID-AGE также зависели от ИТМ и ОТ, а также от среднечасовых показателей ДАД по данным СМАД ($r = 0,479$, $p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы проанализировали данные пациентов, перенесших тяжелый или крайне тяжелый COVID-19 на фоне контролируемой АГ и метаболического синдрома. Исходно все эти пациенты достигли не только

Таблица 5. Изменение биохимических показателей до установления диагноза и после перенесенного COVID-19

Table 5. Change of blood chemistry parameters before vs. after COVID-19

Показатель	До установления диагноза COVID-19	После COVID-19
ОХ, ммоль/л	4,59±1,29	5,65±1,18*
ЛПВП, ммоль/л	1,35±0,31	1,33±0,3
ЛПНП, ммоль/л	2,57±1,13	3,48±1,05*
ТГ, ммоль/л	1,22 [0,84; 1,84]	1,61 [1,21; 2,27]*
Креатинин, мкмоль/л	71 [66,75; 74]	77 [70; 96]*
СКФ, л/мин/1,73 м ²	83,12±13,17	79,03±14,46*
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6 [5,2; 5,9]	5,8 [5,5; 6,35]
TyG	7,73±0,49	9,01±0,53*
K+, ммоль/л	4,51±0,43	4,4±0,38
Мочевая кислота, мкмоль/л	304,97±64,78	372,92±87,43*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТГ — триглицериды; TyG — индекс триглицериды/глюкоза.

Note: * — $p < 0.05$ compared to baseline values. HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoprotein; TC — total cholesterol; eGFR — estimated glomerular filtration rate; TG — triglycerides; TyG — triglyceride-glucose index.

Таблица 6. Изменение показателей функции печени до установления диагноза и после перенесенного COVID-19

Table 6. Change in liver function tests before vs. after COVID-19

Показатель	До установления диагноза COVID-19	После COVID-19
АлАТ, Е/л	42 [27,6; 54]	141 [125,4; 149]*
АсАТ, Е/л	27 [20; 35,05]	130 [124; 141,1]*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	267 [229,5; 354,5]	174 [119,4; 231,5]*
FIB-4	0,82 [0,6; 1,2]	3,14 [2,49; 5,17]*
APRI	0,2 [0,14; 0,25]	1,54 [1,06; 2,16]*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; APRI — AST to Platelet Ratio Index; FIB-4 — Fibrosis-4 Index.

Note: * — $p < 0.05$ compared to baseline values. ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; APRI — AST to Platelet Ratio Index; FIB-4 — Fibrosis-4 Index.

целевых цифр АД, но и целевых цифр липидного обмена. Все пациенты в связи с COVID-19 госпитализированы в ОРИТ и получали в добавление к стандартной схеме лечения терапию СГКС и ГИБП, в том числе комбинированную, причем комбинированную терапию суммарно получили 62% пациентов, при среднем поражении легких 74,5%. В нашем исследовании у 46 (74%) пациентов до развития COVID-19 диагностирован стеатоз печени, подтвержденный с помощью компьютерной томографии или УЗИ органов брюшной полости на стационарном этапе. Во всем мире НАЖБП встречается у 24% населения [1]. У больных COVID-19 его распространенность составляет примерно 30% [2]. Относительно более высокая частота выявления объясняется включением пациентов с более тяжелой формой COVID-19, которые нуждались в госпитализации, следовательно, более высокое бремя сопутствующих заболеваний связано с метаболическим дисбалансом и, как следствие, с НАЖБП.

Есть несколько ограничений этого исследования. Во-первых, мы определили НАЖБП на основе комбинации клинических, лабораторных исследований и кода МКБ-10 в данных, основанных на страховых случаях. Наши данные включали только информацию о результатах применения методов визуализации (УЗИ, КТ). Эластография сдвиговой волны, а также инвазивные методы в нашем исследовании не применялись. Тем не менее мы определили НАЖБП с использованием 4 классификаций (FIB-4, APRI, коэффициента де Ритиса и кода МКБ-10), и каждая из них показала постоянную связь с COVID-19. Сравнительные исследования показали, что наибольшую диагностическую точность при НАЖБП

имеет формула FIB-4, что особенно важно при динамическом наблюдении [32–34]. FIB-4 и APRI считаются точными измерениями, так как они включают в себя существующее повреждение печени (о чем свидетельствует уровень трансаминаз) и повреждение синусоидов печени (которое влияет на количество тромбоцитов). Принятие данных измерений для НАЖБП снизило риск переоценки или недооценки. При такой значительной доле пациентов с ОРДС и пациентов, получивших комбинированную терапию генно-инженерными препаратами, после выписки из стационара отмечен значительный рост уровней FIB-4, а также APRI. Кроме того, следует отметить то, что статистически значимо увеличивался сосудистый возраст (на 10,87%), СПВ — на 35,4%. COVID-AGE также статистически значимо превышал паспортный возраст пациентов: 60,87 года по сравнению с 55,61 года. Это доказывает, что пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, подвержены раннему сосудистому старению и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, а тяжелые формы COVID-19 способствуют прогрессированию фиброза печени. Наши результаты согласуются с недавно опубликованными данными, в которых обнаружена связь между категориями FIB-4 и риском тяжелого течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП [35].

Все это говорит о том, что у пациентов с различными коморбидными состояниями, в особенности если в основе их лежит метаболический синдром, высока вероятность не только прогрессирования, но и дебюта поражения печени, сосудов, так как в основе этих заболеваний лежит воспалительный процесс, усилившийся или начавшийся

под воздействием COVID-19 с тяжелым течением. Кроме того, всем пациентам данной группы назначены ГИБП, и отмечен рост гиперлипидемии.

Учитывая то, что формирование атеросклеротической бляшки идет путем инфильтрации ее макрофагами, следующая за этим дисфункция эндотелия и модификация атеросклеротической бляшки, гиперпродукция широкого спектра цитокинов и хемокинов, обладающих провоспалительной активностью, увеличение в сыворотке крови концентрации иммунологических биомаркеров, в первую очередь уровней вЧСРБ и ИЛ-6, коррелируют с прогрессированием фибротического поражения печени, атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [36, 37]. Это во многом подтверждает воспалительный характер атеросклероза. Доказательства воздействия ГИБП терапии на течение гиперлипидемии в широком смысле слова отсутствовали. Синдром активизации макрофагов или «цитокиновый шторм», развивающийся на фоне тяжелого и очень тяжелого течения коронавирусной инфекции, также сопровождается, только в крайне и высокой степени, увеличением уровней СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ферритина и коррелирующих с ним лейко- и тромбопенией, а также снижением уровня клеток CD4 и CD8.

Существуют доказательства связи некоторых случаев постковидного синдрома наряду с другими патологическими процессами, с сохраняющимся синдромом гиперкоагуляции, а также с дебютом артериальной гипертензии и гиперлипидемии, обусловленным, вероятно, системной воспалительной реакцией, а также применяемыми лекарственными препаратами, предписанными протоколами для терапии «цитокинового шторма», в том числе СГКС и ГИБП [38].

В нашем исследовании выявлена четкая связь между повышенным уровнем FIB-4, отсутствием контроля уровня АД, предшествующим тяжелым течением COVID-19 и ростом СВ (по модифицированной шкале SCORE). Кроме того, следует отметить значительное снижение уровня тромбоцитов в сыворотке крови у данной когорты пациентов, которое может быть связано как с поражением печени, так и с прямым цитопеническим воздействием SARS-CoV-2 на тромбоциты. Тромбоцитопения при COVID-19 иногда рассматривается как маркер тяжести заболевания [39]. Активация свертывания крови идет в основном за счет активации плазменного звена, в то время как роль тромбоцитов вторична [40, 41]. Кроме того, при COVID-19 может развиваться тромбоцитопения средней степени (менее $150 \times 10^9/\text{л}$, но более $75 \times 10^9/\text{л}$) [42, 41]. Тромбоцитопения является одним из признаков, которые могут свидетельствовать о негативном прогнозе для пациента [43, 42].

Пациенты, отнесенные к группе риска развития фиброза, чаще нуждались в неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). В этом контексте можно предположить, что выраженный фиброз может повышать риск развития обострения воспалительной реакции, что характерно для тяжелого течения COVID-19. Прогрессирующее заболевание печени характеризуется стойкой стимуляцией иммунных клеток патоген-ассоциированными молекулярными структурами (РАМР) и молекулярными структурами, ассоциированными с повреждением (ДАМР), которые активируют иммунные клетки и усиливают продукцию цитокинов, хемокинов и факторов роста, высвобождающихся для рекрутирования и активации дополнительных воспалительных клеток, поддерживая состояние хронического слабовыраженного

системного воспаления [44, 45]. К сожалению, у нас нет информации об уровнях ИЛ-6 в этой когорте, чтобы конкретно оценить взаимодействие между ИЛ-6 и FIB-4. Однако предполагается, что воспалительная реакция усугубляется у пациентов с более высокими уровнями маркеров фиброза.

Аналогичное состояние вялотекущего воспаления зарегистрировано у пациентов с ожирением и резистентностью к инсулину [46]. Анализ показателя TyG в настоящем исследовании продемонстрировал исходно высокие показатели инсулинорезистентности у пациентов обследованной когорты при отсутствии нарушений углеводного обмена. Это обусловлено тем, что при развитии инсулинорезистентности усиление липолиза накопленных триглицеридов в жировой ткани и увеличение выработки жирных кислот в печени повышают уровень триглицеридов до увеличения уровня глюкозы в плазме, когда показатели гликемии еще остаются в нормогликемическом диапазоне [47]. Несколько метаанализов показали, что уровни глюкозы в плазме натощак в пределах нормогликемического диапазона (<100 мг/дл) связаны с риском развития ишемической болезни сердца у субъектов без СД. Повышение уровня свободных жирных кислот в плазме активирует провоспалительный ядерный фактор каппа-легкоцепочечный энхансер активированного пути В-клеток [48], что приводит к усилению печеночной экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, матриксные металлопротеиназы [49], — эти воспалительные изменения играют значительную роль в развитии атеросклероза [50].

Модификация образа жизни, медикаментозная терапия рекомендуются для первичной профилактики путем расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний с использованием систем оценки (SCORE2 и SCORE2-OP) на основе возраста, пола, артериального давления, статуса курения и уровня холестерина, не связанного с уровнем ЛПВП [51]. Можно предположить, что индекс TyG также может быть использован для дополнения информации о рассчитанном риске SCORE.

В заключение следует отметить, что наши результаты показывают, что у пациентов среднего возраста с АГ, метаболическим синдромом и тяжелым течением COVID-19 FIB-4 и APRI могут играть соответствующую прогностическую роль для выявления фиброза печени и сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, можно констатировать, что пациенты после перенесенного COVID-19 с тяжелым и крайне тяжелым течением имеют высокий риск развития фиброза печени, ухудшения контроля АГ и липидного обмена, ускорения процессов сосудистого старения.

Выводы

1. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию с тяжелым и крайне тяжелым течением, характеризуются значительным повышением сосудистого возраста, высоким риском ухудшения течения артериальной гипертензии и отсутствием достижения целевого уровня артериального давления на фоне предшествующей антигипертензивной терапии.

2. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию с тяжелым и крайне тяжелым течением, характеризуются резким увеличением параметров сосудистой жесткости.

3. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию с тяжелым и крайне тяжелым течением, имеют выражен-

ный рост фибротических изменений печени и высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени *de novo*.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Cheng L, Li W, Jia H, Ma X. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(13):12493-12503. <https://doi.org/10.18632/aging.103579>
- Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, Targher G, Byrne CD, George J, Zheng MH. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*. 2020;43(7):72-74. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>
- Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(12):2726-2729. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00631-3>
- Yoo HW, Jin HY, Yon DK, Effenberger M, Shin YH, Kim SY, Yang JM, Kim MS, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Yoo IK, Shin JI, Lee SW. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and COVID-19 Susceptibility and Outcomes: a Korean Nationwide Cohort. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36(41):291. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e291>
- Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, Baumert TF. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology*. 2021;74(2):1088-1100. <https://doi.org/10.1002/hep.31684>
- Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Zheng KI, Chen YP, Eslam M, George J, Zheng MH. Detrimental effects of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio on severity of COVID-19. *Diabetes and Metabolism*. 2020;46(6):505-507. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.06.001>
- Sohrabi Y, Reinecke H, Godfrey R. Altered Cholesterol and Lipid Synthesis Mediates Hyperinflammation in COVID-19. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2021;32(3):132-134. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.01.001>
- Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, Pericone G, Massironi S, Spinetti A, Buscarini E, Viganò M, Carriero C, Fagioli S, Aghemo A, Belli LS, Lucà M, Pedaci M, Rimondi A, Rumi MG, Invernizzi P, Bonfanti P, Lampertico P. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1063-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.001>
- Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Łoniewski I, Lara LF, Pazgan-Simon M, Stachowska E, Kaczmarczyk M, Koulaouzidis A, Marlicz W. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury-Systematic Review of the Existing Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1420. <https://doi.org/10.3390/jcm9051420>
- Kumar N, Kumar S, Kumar A, Bhushan D, Kumar A, Kumar A, Singh V, Singh PK. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021;25(10):1113-1119. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24000>
- Lee YJ, Shim JY, Moon BS, Shin YH, Jung DH, Lee JH, Lee HR. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(1):196-203. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1819-3>
- Long MT, Wang N, Larson MG, Mitchell GF, Palmisano J, Vasan RS, Hoffmann U, Speliotes EK, Vita JA, Benjamin EJ, Fox CS, Hamburg NM. Non-alcoholic fatty liver disease and vascular function: cross-sectional analysis in the Framingham heart study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(5):1284-1291. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.305200>
- Kim HL, Koo BK, Joo SK, Kim W. Association of arterial stiffness with the histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology International*. 2020;14(6):1048-1056. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10108-z>
- Li W, Liu J, Cai J, Zhang XJ, Zhang P, She ZG, Chen S, Li H. NAFLD as a continuous driver in the whole spectrum of vascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;163:118-132. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.10.007>
- Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-771.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>
- Meijnikman AS, Bruin S, Groen AK, Nieuworp M, Herrema H. Increased expression of key SARS-CoV-2 entry points in multiple tissues in individuals with NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2021;74(3):748-749. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.007>
- Nemesik J, Csepregi O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;956:475-488. https://doi.org/10.1007/5584_2016_78
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистой возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;3:2-10. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. The effect of combined antihypertensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: results of a multicentre open label study ADVANTAGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;3:2-10. (In Russ.).
- Covid-19 Medical Risk Assessment*. Accessed June, 1, 2022. <https://alama.org.uk/covid-19-medical-risk-assessment/>
- Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator*. Accessed June, 1, 2022. <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>
- Asrani SK. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in adults. *Clinics in Liver Disease*. 2017;9(5):121-124. <https://doi.org/10.1002/cld.632>
- Калькулятор APRI*. Ссылка активна на 01.06.22. *Kal'kulyator APRI*. Accessed June 01, 2022. <https://mdcalc.ru/apri/calc.php>
- Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SM, et al. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Annals of Hepatology*. 2021;20:100271. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.09.015>
- Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes*. 2020;69(12):2549-2565. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0032>
- Özbiçer S, Yüksel G, Deniz Urgun Ö. Triglyceride Glucose Index Is Independently Associated With Aorta Intima-Media Thickness In Patients Without Clinical Manifestations of Cardiovascular Disease, 18 January 2022, PREPRINT (Version 1). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1246442/v1>
- Liu XC, He GD, Lo K, Huang YQ, Feng YQ. The Triglyceride-Glucose Index, an Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;7:628109. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.628109>
- Won KB, Park GM, Lee SE, Cho JJ, Kim HC, Lee BK, Chang HJ. Relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index to arterial stiffness. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):268. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0914-2>
- Baydar O, Kilic A, Okcuoglu J, Apaydin Z, Can MM. The Triglyceride-Glucose Index, a Predictor of Insulin Resistance, Is Associated With Subclinical Atherosclerosis. *Angiology*. 2021;72(10):994-1000. <https://doi.org/10.1177/00033197211007719>

29. da Silva A, Caldas APS, Rocha D, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Primary Care Diabetes*. 2020;14(6):584-593. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.09.001>
30. Jian S, Su-Mei N, Xue C, Jie Z, Xue-Sen W. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(8):732-739. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1324477>
31. Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, et al. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eating and Weight Disorders: EWD*. 2018;23(6):877-883. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0488-z>
32. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатовская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатовская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О., Долгушина А.И. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4-52. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Rajhel'son KL, Okovityj SV, Drapkina OM, Maev IV, Martynov AI, Rojtbjerg GE, Hlynova OV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Ardatkaya MD, Bakulin IG, Bakulina NV, Bueverov AO, Vinickaya EV, Volyneec GV, Eremina EYu, Grinevich VB, Rajhel'son KL, Okovityj SV, Drapkina OM, Maev IV, Martynov AI, Rojtbjerg GE, Hlynova OV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Ardatkaya MD, Bakulin IG, Bakulina NV, Bueverov AO, Vinickaya EV, Volyneec GV, Eremina EYu, Grinevich VB, Kazulin AN, Kashkina EI, Kozlova IV, Konev YuV, Korochanskaya NV, Kravchuk YuA, Li ED, Loranskaya ID, Mahov VM, Mekhtiev SN, Novikova VP, Ostroumova OD, Pavlov ChS, Radchenko VG, Samsonov AA, Sarsenbaeva AS, Sajfutdinov RG, Seliverstov PV, Sitkin SI, Stefanjuk OV, Tarasova LV, Tkachenko EI, Uspenskij YuP, Fominyh YuA, Havkin AI, Cyganova YuV, Sharhun OO, Dolgushina AI. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
33. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
34. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, Yin X, Chen DF. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatology Research*. 2016;46(9):862-870. <https://doi.org/10.1111/hepr.12647>
35. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Zheng KI, Chen YP, Eslam M, George J, Zheng MH. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020;69(8):1545-1547. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321611>
36. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circulation Research*. 2016;118(1):145-156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
37. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
38. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2022. Ссылка активна на 01.06.22. *Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)*. Versiya 15 (22.02.2022). Ministerstvo zdorovohraneniya Rossijskoj Federacii. 2022. Accessed June 01, 2022. (In Russ.). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
39. Ан О.И., Мартыанов А.А., Степанян М.Г., Болдова А.Е., Румянцев С.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г., Свешникова А.Н. Тромбоциты при COVID-19: «случайные прохожие» или соучастники? *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(1):184-191. An OI, Martyanov AA, Stepanyan MG, Boldova AE, Rumyanec SA, Panteleev MA, Ataullahanov FI, Rumyanec AG, Sveshnikova A.N. Platelets in COVID-19: «innocent by-standers» or active participants? *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2021;20(1):184-191. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-1-184-191>
40. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060600>
41. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. <https://doi.org/10.1159/000512007>
42. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1469-1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
43. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziatas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020;95(7):834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
44. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Reports*. 2019;1(1):30-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.004>
45. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. 2014;61(6):1385-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
46. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34. <https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327>
47. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:159. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0159-y>
48. Barazzoni R, Zanetti M, Gortan Cappellari G, Semolic A, Boschelle M, Codarin E, Pirulli A, Cattin L, Guarnieri G. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor- κ B inhibitor (I κ B)-nuclear factor- κ B (NF κ B) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction. *Diabetologia*. 2012;55(3):773-782. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2396-x>
49. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;110(5):625-632. <https://doi.org/10.1172/JCI15334>
50. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1821-1830. <https://doi.org/10.1172/JCI19451>
51. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozlu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

Поступила 23.11.2022

Received 23.11.2022

Принята к печати 25.11.2022

Accepted 25.11.2022