

ԼՅԱՐԴԻ ՈՉ ԱԼԿՈՅՈՒԼԱՅԻՆ ՃԱՐԴԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅՈՒՆԸ COVID-19 ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Մինասյան Ա.Մ.¹, Միմոնյան Ա.Ռ.¹, Ղապինյան Ի.Ա.²

¹ ԵՊԲՀ, Ներքին հիվանդությունների (պոլիմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա) ամբիոն

² ԵՊԲՀ, Ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկային ամբիոն

Ստացված է՝ 12.10.2021, գրախոսված է՝ 25.10.2021, ընդունված է՝ 27.10.2021

Բանալի բառեր՝ COVID-19, NAFLD, մետաբոլիկ համախտանիշ, ճարպային լյարդ, տրանսամինազներ:

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությունը (ԼՈԱԾՀ, NAFLD-Nonalcoholic fatty liver disease) լյարդի ախտահարումների ամենատարածված պատճառն է ամբողջ աշխարհում, հատկապես՝ լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների բարձր մակարդակի դեպքում: Դիմողների մեծամասնությունը անախտանիշ է կամ նշում է ոչ սպեցիֆիկ ախտանիշներ, ինչպիսիք են հոգևածությունը, ցավը աջ ենթակողի շրջանում: Բնորոշ ֆիզիկալ հետազոտության տվյալներ չկան, բայց ճարպակալումը և հեպատոմեգալիան հաճախ են դիտվում: Հետևաբար ԼՈԱԾՀ-ի ախտորոշումը դրվում է պատահականորեն ուլտրաձայնային հետազոտության ժամանակ՝ պայմանավորված հիվանդի այլ ախտանիշով կամ վիճակով [25]:

Վերջին տվյալների համաձայն՝ ԱՄՆ-ում մեծահասակների 68%-ի դեպքում արձանագրվել է ճարպակալում կամ քաշի ավելացում, որը վկայում է 75-100 մլն ԱՄՆ բնակչության շրջանում ԼՈԱԾՀ-ի հավանական առկայությունը: Ուսումնասիրություններում մեծամասամբ ԼՈԱԾՀ-ի տարածվածությունը գնահատվում է 25-45%, որը շատանում է ճարպակալմանը և շաքարային դիաբետիսն զուգահեռ [8, 25, 42]:

ԼՈԱԾՀ-ն առաջին անգամ նկարագրվել է 1980 թվականին և բաժանվում է 2 հյուսվածաբանական տեսակների՝ 1. ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդ, որը ներառում է լյարդի իզոլացված ստեատոզով և աննշան ոչ սպեցիֆիկ բորբոքումով ստեատոզով հիվանդներ, 2. ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ, որը տարբերվում է առաջինից լրացուցիչ հեպատոցելյուլյար վնասման առկայությամբ՝ ֆիբրոզով կամ առանց ֆիբրոզի [21, 23]: Ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտը (ՈԱՍՀ,

NASH-Nonalcoholic steatohepatitis) ԼՈԱԾՀ-ի հարաճող տարբերակն է [21, 31, 39]:

Լյարդի ֆիբրոզի առկայությունը ելքի կարևոր չափանիշ է, որը գնահատվում է METAVIR սանդղակով ֆիբրոզի բացակայությունից (0 փուլ) մինչև ցիռոզ (4-րդ փուլ): Հիվանդներից շատերի դեպքում ֆիբրոզի հարաճումը պայմանավորված է անամնեզում ՈԱՍՀ-ի առկայությամբ, իսկ ցիռոզի բուժվելու հավանականությունը մոտավորապես 20% է: Ի տարբերություն նախորդի՝ ԼՈԱԾՀ-ն, ըստ ցիռոզի հարաճման գնահատման ռիսկի, 4%-ից պակաս դեպքերում ունի շատ ավելի բարորակ ընթացք [26, 31, 39]: Այսպիսով, ԼՈԱԾՀ-ով հիվանդների շրջանում ՈԱՍՀ-ի հարաճումը ցիռոզի առավել հավանական է, քան միայն լյարդային ստեատոզով հիվանդների դեպքում [26]:

Մի շարք մասնագետներ նշում են ալանինամինոտրանսֆերազայի (ԱԼԱՏ) կայուն բարձր մակարդակի զուգորդումը ՈԱՍՀ-ի հարաճման մեծ ռիսկի հետ, սակայն հիվանդության հարաճող ընթացքով հիվանդների դեպքում հաճախ լինում է լյարդի ֆերմենտների նորմալ մակարդակ, որը դժվարացնում է ռիսկային հիվանդների տարբերակումը [1, 27]: ԱԼԱՏ-ի բարձրացած մակարդակի զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը ՈԱՍՀ-ի դեպքում համապատասխանաբար 45% և 85% են: ՈԱՍՀ-ն մտնում է թերի ախտորոշված՝ մասամբ հաշվի առնելով նրա կախվածությունը ԱԼԱՏ-ի, ԱՍԱՏ-ի (ասպարտատամինոտրանսֆերազա) բարձրացած մակարդակից, որը համապատասխան կլինիկական վիճակներում ունի չափավոր սպեցիֆիկություն, սակայն նրանց զգայունությունը հնարավորություն չի տալիս որոշելու կամ տարբերակելու այն հիվանդներին, որոնց դեպքում առկա է ՈԱՍՀ [28, 32]:

Մետաբոլիկ համախտանիշով (ՄՀ) հիվանդները, որոնց դեպքում առկա են հեպատիկ ստեատոզի ուլտրաձայնային չափանիշներ (անկախ ԱԼԱՏ-ԱՍԱՏ-ի բարձր ցուցանիշներ) ՈԱՍՀ-ի ռիսկի խմբում են [8]: ՈԱՍՀ-ն համալիր հիվանդություն է և բնորոշվում է բազմաթիվ մեխանիզմներով՝ մետաբոլիկ, գենետիկ, շրջակա միջավայրի և աղիքային միկրոֆլորայի

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**

Ա.Մ. Մինասյան
ԵՊԲՀ, Ներքին հիվանդությունների (պոլիմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա) ամբիոն
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոորդինի 2
Էլ. փոստ՝ armine_minasyan@yahoo.com
Հեռ.՝ (+374) 93 86 45 19

գործոններով [38]:

Մետաբոլիկ համախտանիշի դրսևորումների առկայությունը, ինչպիսիք են կենտրոնական ճարպակալումը, զարկերակային հիպերտենզիան (23), դիսլիպիդեմիան, շաքարային դիաբետի 2-րդ տեսակը (ՇԴ տեսակ 2) զուգորդվում են ՈԱՍՅ-ի և նրա հարաճման մեծ ռիսկի հետ [25]: Հիմնվելով NCEP (National Centers For Environmental Prediction) էքսպերտների հետազոտությունների արդյունքների վրա՝ մետաբոլիկ համախտանիշի ախտորոշման և բուժման համար կիրառվում են հետևյալ չափանիշները (պետք է առկա լինի 3 և ավելի ախտանիշ) [29]՝

- ◆ գոտկատեղի շրջագծը 102 սմ-ից ավել տղամարդկանց և 88-ից ավել կանանց դեպքում,
- ◆ տրիգլիցերիդների 150 մգ-ից ավել մակարդակ,
- ◆ ԲԽՆԴ-ի (բարձր խտության լիպոպրոտեիններ) 40 մգ/դլ-ից ցածր մակարդակ կանանց և 50 մգ/դլ-ից ցածր տղամարդկանց դեպքում,
- ◆ ՉՃ (զարկերակային ճնշում) բարձրացում՝ 130 մմ ս.ս.-ից բարձր սիստոլիկ և 85 մմ ս.ս.-ից բարձր դիաստոլիկ:

Քաղցած ժամանակ արյան գլյուկոզի 110 մգ/դլ-ից ավել մակարդակը [29] դիաբետի և սիրտ-անոթային ռիսկի այլ գործոնների զարգացման տեսակետից լավագույն ճարպի քանակի ախտորոշումը կանխորոշիչ է [3, 9]: Ուլտրաձայնային հետազոտությունը մատչելի ախտորոշիչ մեթոդ է, որն ունի 93% զգայունություն, երբ ստեստոզը 33%-ից ավելի է, սակայն զգայունությունը քիչ է, երբ ստեստոզը 30%-ից պակաս է [11, 36]: Ուլտրաձայնային նոր մեթոդները հնարավորություն են տալիս ավելի հստակ որոշելու ճարպի քանակը և հաղթահարում են այդ սահմանափակումը [22]: Ուլտրաձայնային հետազոտությամբ ախտորոշվում է ճարպային հեպատոզին բնորոշ նշանների առկայությունը, ինչպիսիք են բարձրացած էխոգենությունը և անոթային նկարի աղքատացումը պերիֆերիայում, որոնք կարող են դիտվել նաև ֆիբրոզի դեպքում, հետևաբար անհրաժեշտ է ներկայացնել ֆիբրոզը և նույնիսկ վաղ ցիռոզը՝ ի լրումն ստեստոզի:

Համակարգչային շերտագրությամբ էականորեն չի մեծացնում տեսանելիության զգայունությունը, եթե ստեստոզը քիչ արտահայտված է և ունի թերություններ, ինչպիսիք են դժվարամատչելիությունը և ճառագայթման ազդեցությունը: Մազնիսառեզոնանսային հետազոտությամբ՝ ներառյալ մազնիսառեզոնանսային սպեկտրոսկոպիան, հնարավոր է հայտնաբերել 5,56%-ից ավելի լյարդային ճարպ (շեմ) մինչև մոտավորապես 100% ճշգրտությամբ [33]: Երկուսն էլ սահմանափակ են կիրառվում՝ թանկարժեք լինելու պատճառով, իսկ ՄՌ

սպեկտրոսկոպիան՝ լիմիտացված հասանելիություն, քանի որ հիմնականում կատարվում է ակադեմիական բժշկական կենտրոններում: Ճառագայթային հետազոտությամբ հնարավոր չէ տարբերակել ՈԱՍՅ-ն իզոլացված հեպատիկ ստեստոզից: Սակայն նորագույն MRI (Magnetic Resonance Imaging) սարքերով սպազայում այդ տարբերակումը հնարավոր է [4]:

FLI-ին (Fatty Liver Index) որոշելը կանխորոշիչ գնահատման հնարավորություն ունի, և հաշվարկվում է հասանելի ցուցանիշներով՝ մարմնի զանգվածի ինդեքսով (ՄՉԻ), որովայնի շրջագծով, տրիգլիցերիդների մակարդակով և ԳԳՏ-ով (գամմա-գլյուտամիլտրանսֆերազ) [25]: $LNLI = -1,675 + 0,037 \times \text{տարիք (տարիներ)} + 0,094 \times \text{ՄՉԻ (կգ/մ}^2\text{)} + 1,13 \times \text{քաղցած ժամանակ գլյուկոզի բարձր մակարդակ կամ ՇԴ (այո=1, ոչ=0)} + 0,99 \times \text{ԱՍԱՏ/ԱԼԱՏ} - 0,013 \times \text{թրոմբոցիտների քանակ} (\times 10^9/\text{լ}) - 0,66 \times \text{ալբումինի մակարդակ (գ/դլ)}$

LNLI-ի ֆիբրոզի աստիճանի գնահատման սանդղակ՝

1. Ֆիբրոզի բացակայություն - ֆիբրոզի 2-րդ շրջան՝ միավոր -1,455-ից պակաս
2. Կասկածելի ֆիբրոզ՝ միավոր -1,455 - 0,675
3. Ֆիբրոզի 3-րդ և 4-րդ շրջան՝ միավոր 0,675-ից ավելի [2, 13]:

Հեպատիկ ստեստոզը բավականին հաճախադեպ է SARS-CoV 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome) դրական հիվանդների դեպքում: Չնայած հիմնականում COVID-19-ը առաջնային ռեսպիրատոր հիվանդություն է, սակայն տրանսամիսազեմիան այդ դեպքում զուգորդվում է ավելի շատ մահացության հետ [5]: COVID-19-ի հիմնական կլինիկական ախտանիշներն են ջերմությունը և չոր հազը: Մի շարք հիվանդների դեպքում արձանագրվել են ստամոքս-աղիքային ախտանիշներ (սրտխառնոց, փսխում, լուծ), որոնց հետ դիտվել է նաև լյարդի վնասում [10, 15, 41]:

Լյարդի վնասման և լյարդի քրոնիկական հիվանդության հաճախականությունը COVID-19-ով և գաստրոինտեստինալ ախտանիշներով հիվանդների դեպքում նշանակալիորեն ավելին է, քան նրանց դեպքում, ովքեր չունեն ստամոքս-աղիքային ախտանիշներ համապատասխանաբար 17,57% և 8,84%, 10,81% և 2,95% [20]: Դա նշանակում է, որ լյարդի քրոնիկական հիվանդությունն անմիջականորեն փոխկապակցված է գաստրոինտեստինալ ախտանիշների հետ, և լյարդի վնասման հաճախականությունը, որը բնորոշվում է ԱԼԱՏ-ի, ԱՍԱՏ-ի մակարդակի բարձրացումով, COVID-19 հիվանդների շրջանում արձանագրվում է 14,8-53% դեպքերում [43]:

Լյարդի վնասման ծանրությունն ավելի արտահայտված է հիվանդության երկրորդ շաբաթվա ընթացքում և կարող է պայմանավորված լինել լեղուղիներում տեղակայված վիրուսային վարակի ենթարկված լյարդային բջիջների ռեգեներացիայով, որտեղ ԱՓՖ-2-ի (անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ-2) էքսպրեսիան մեծ է [45]:

Լյարդի վնասումը կարող է նաև պայմանավորված լինել համակարգային բորբոքային պատասխանով և իմունային վնասմամբ [44]: L.L. Յուն և համահեղինակները [18] նշում են, որ լյարդի վնասումը հիվանդության սկզբնական փուլում արտահայտված չէ, որն ավելի ուշ շրջանում հանկարծակի ենթարկվում է հարաճման՝ ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված համակարգային բորբոքային պատասխանի համախտանիշով (SIRS-Systemic Inflammatory Response Syndrome), նաև ակտիվացած իմունային համակարգով՝ որպես վիրուսային վարակի հետևանք [18]: SIRS-ը և իմունային վնասումը կարող են առաջացնել բազմաօրգանային վնասում՝ ներառյալ լյարդը [45]:

Նոր կորոնավիրուսը կարող է անմիջականորեն վնասել լյարդի գործառույթը: Քանի որ վիրուսի ՌՆԹ-ն կարող է հայտնաբերվել COVID-19 հիվանդների արյան մեջ, իսկ լյարդը արյան գերմատակարարումով օրգան է, որն անմիջական վնասվում է վիրուսից [46]: ԱՓՖ-2-ը ռեցեպտոր է SARS-COV-2-ի ներմուծման համար և առկա է լյարդի և լեղուղիների էպիթելիային բջիջների վրա. դա նշանակում է, որ լեղուղիների բջիջների վնասումը և դիսֆունկցիան հանգեցնում են հեպատոցիտների դիսֆունկցիային և լյարդի հետագա վնասմանը [7, 14, 17]: Ի վերջո լյարդի ախտահարման առավել հավանական պատճառը լեղուղիների, քան հեպատոցիտների վնասումն է և դիսֆունկցիան: Չնայած այնպիսի մարկերների արտահայտված բարձրացման բացակայությանը, ինչպիսիք են ԳԳՏ-ն, ՅՖ-ն (հիմնային ֆոսֆատազա), որը զուգորդվում է լեղուղիների վնասման հետ, COVID-19-ով հիվանդների դեպքում հեպատոցիտների և լեղուղիների բջիջների անմիջական վնասումը վիրուսի ազդեցությամբ սահմանափակ է [24]:

Լյարդի վնասումը COVID-19-ով հիվանդների շրջանում կարող է առաջանալ դեղեր ընդունելուց [47]: Ձերմուկությունը COVID-19-ի հիմնական ախտանիշներից է, և ացետամինոֆենը լյարդի վնասում առաջացնող հիմնական դեղն է, որը կարող է լյարդային դիսֆունկցիայի պատճառ դառնալ [18]: Ավելին՝ հակավիրուսային դեղերը, հակաբիոտիկները, ստերոիդները, բուսական դեղամիջոցները, ինչպես

նաև հորմոնները բավականին լայնորեն կիրառվում են COVID-19-ի բուժման համար [6, 30]: Հակավիրուսային դեղամիջոցները, ինչպիսիք են օսելտամիվիրը, աբիդոդը, լոպինավիրը և ռիտոնավիրը, հանգեցնում են լյարդի վնասման, իսկ լոպինավիրի և ռիտոնավիրի կիրառումը լյարդի վնասման հավանականությունը մեծացնում է 4 անգամ [6, 12, 18]:

Այս ամենով բացատրվում է լյարդի վնասումը, որն ավելի հաճախ նկատվում է հիվանդության ծանր ընթացքի ժամանակ, երբ խանգարվում է պրեպարատների մետաբոլիզմը, էքսկրեցիան, էֆեկտիվ կոնցենտրացիան, որը հանգեցնում է ինտոքսիկացիայի ռիսկի մեծացման հակավիրուսային բուժման հետևանքով [34]: Այսպիսով, մենք կարող ենք նշել լյարդի գործառույթի մոնիտորինգի կարևորությունը COVID-19-ով հիվանդների շրջանում: Ավելին՝ լյարդի քրոնիկական հիվանդության առկայությունը մեծացնում է SARS-Cov2-ով ինֆեկցվածության հավանականությունը՝ հաշվի առնելով իմունիտետի ցածր մակարդակը:

Լյարդի բիոպսիայի մասին սկզբնական տեղեկությունները COVID-19-ով հիվանդների դեպքում ցույց էին տալիս հեպատոցիտների հյուսվածաբանական փոփոխությունները միտոտիկ բջիջների և եոզինոֆիլային մարմնիկների հետ, որով հաստատվում է, որ SARS-CoV 2-ը հանգեցնում է լյարդի բջիջների ապոպտոզի [5]: Այլ մասնագետներ նշում են, որ բորբոքային մեդիատորների շատացումը, ինչպիսիք են ԻԼ-1-ը, 6-ը, 10-ը, կարող են COVID-19-ով հիվանդների դեպքում հետագայում հանգեցնել հեպատոցիտների վնասման [5]:

ԼՈԱԾՅ-ը, որը նույնպես հայտնի է որպես լյարդի՝ մետաբոլիկ համախտանիշով զուգորդված ճարպային հիվանդություն՝ MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease), մետաբոլիկ համախտանիշի լյարդային մանիֆեստացիան է, որը ներառում է ճարպակալումը, ՇԴ-ն, դիսլիպիդեմիան, ինսուլինառեզիստենտականությունը [16]: Հասկանալի է դառնում, որ այս տեսակյունից ԼՈԱԾՅ-ը կարող է հանգեցնել COVID-19-ի ծանր ընթացքին: Բազմակենտրոն ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը ըստ ժենգի և համահեղինակների հետագայում հաստատեց այս դրույթը և ցույց տվեց, որ ճարպակալումը ԼՈԱԾՅ-ով հիվանդների դեպքում վեց անգամ ավելացնում է COVID-19-ի ծանր ընթացքը [49]:

Սաչդևան և համահեղինակները [37] նշում են ԼՈԱԾՅ-ի զուգորդումը COVID-19-ի ծանր ընթացքի մեծ ռիսկի հետ և համոզված են, որ ճարպային լյարդը և դրանով պայմանավորված բորբոքումը կարող են հանգեցնել վիրուսի հետ զուգորդված ցիտոկինային

հողմի առաջացմանը, որը կհանգեցնի COVID-19-ի ընթացքի վատացմանը: Ավելին՝ լյարդային ճարպը կարող է պայմանավորված լինել COVID-19-ի դրական թեստավորման մեծ ռիսկով [35]: Տերզերը և համահեղինակները հայտնաբերել են լյարդի ֆիբրոզի բարձր մակարդակի (4 score) և Covid-19-ով հիվանդների հիվանդության ծանրության աստիճանի փոխկապակցվածությունը [40]: Հետազոտության մյուս արդյունքները ցույց են տալիս, որ LՈԱԾՀ-ն կարող է զուգորդվել ԱԼԱՏ-ի մակարդակի արտահայտված բարձրացման հետ՝ համեմատելով ՄԶԻ-ի և այլ գործոնների հետ [19]:

Այսպիսով, լյարդում ճարպի կուտակումը LՈԱԾՀ-ով հիվանդների դեպքում, հանգեցնելով նրա վնասման և հետագա ֆիբրոզ փոփոխությունների, կարող է ոչ բարենպաստ կանխատեսման հավանական պատճառներից մեկը լինել COVID-19-ով հիվանդների շրջանում և զուգորդվում է ծանր ախտանիշներով և

հարաճող ընթացքի մեծ ռիսկով [37]:

Ամփոփելով՝ կարող ենք եզրակացնել, որ լյարդային մանիֆեստացիան COVID-19-ի դեպքում պայմանավորված է կորոնավիրուսային հիվանդության ծանրությամբ, չնայած հստակ փոխկապակցվածությունը ճարպային լյարդի և COVID-19-ի միջև քննարկման տեղիք է տալիս: COVID-19 վիրուսային վարակի ազդեցությունը ճարպային լյարդի առկայության դեպքում դեռ պարզաբանված չէ, որը հաշվի առնելով՝ մեր նպատակն է ուսումնասիրել մասնագիտական գրականության տվյալները՝ պարզաբանելու COVID-19-ի ծանրության աստիճանի ազդեցությունը լյարդի գործառույթ վրա LՈԱԾՀ-ով հիվանդների շրջանում, հետազոտելու, գնահատելու լյարդի գործառույթային փոփոխությունները այդ հիվանդների դեպքում, նաև հնարավորինս մշակելու կանխարգելիչ բուժման մոտեցումներ՝ ոչ բարենպաստ ելքերից խուսափելու նպատակով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Amarapurkar D.N., Patel N.D. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. *Trop. Gastroenterol.*, 2004;25(3):130-134
2. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007;45(4):846-854
3. Arulanandan A., Ang B., Bettencourt R. et al. Association between quantity of liver fat and cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease independent of nonalcoholic steatohepatitis [published online February 3, 2015]. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*,doi:10.1016/j.cgh.2015.01.027
4. Bastati N., Feier D., Wibmer A. et al. Noninvasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a proof-of-concept study. *Radiology*, 2014;271(3):739-747
5. Boregowda U., Aloysius M.M., Perisetti A., Gajendran M., Bansal P., Goyal H. Serum activity of liver enzymes is associated with higher mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:431. doi: 10.3389/fmed.2020.00431.
6. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.*, 2020;73:566-574
7. Chai X.Q., Hu L.F., Zhang Y., Han W.Y., Lu Z., Ke A.W., Zhou J., Shi G.M., Fang N., Fan J., Cai J.B., Fan J., Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection.*BioRxiv*,2020
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2012;142(7):1592-1609
9. Chang Y., Jung H.S., Yun K.E., Cho J., Cho Y.K., Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013;108(12):1861-1868
10. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020;395:507-513
11. Dasarathy S., Dasarathy J., Khyami A., Joseph R., Lopez R., McCullough A.J. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study.*J. Hepatol.*, 2009;51(6):1061-1067
12. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality.*Clin. Gastroenterol.Hepatol.*,2020;18:1561-1566
13. GIHep (Gastroenterology and Hepatology Resources). NAFLD fibrosis score. <http://gihep.com/calculators/hepatology/nafldfibrosis-score/>. Accessibility verified May 5, 2015
14. Guan G.W., Gao L., Wang J.W., Wen X.J., Mao T.H., Peng S.W., Zhang T., Chen X.M., Lu F.M. [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2020;28:100-106
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.*N. Engl. J. Med.*, 2020;382:1708-1720
16. Hashimoto E., Taniai M., Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J. Gastroenterol.Hepatol.*, 2013;28(Suppl 4):64-70. doi: 10.1111/jgh.12271
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-1 coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells, *BioRxiv*,2020
18. Hu L.L., Wang W.J., Zhu Q.J., Yang L. [Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy]Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2020;28:97-99
19. Huang R., Zhu L., Wang J., Xue L., Liu L., Yan X. et al. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol.Commun.*, 2020. 10.1002/hep4.1592
20. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L.,

- Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B., Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qv T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 2020;69:1002-1009
21. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005;41(6):1313-1321
22. Lin S.C., Heba E., Wolfson T. et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and quantification of liver fat using a new quantitative ultrasound technique [published online December 3, 2014]. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*, doi:10.1016/j.cgh.2014.11.027
23. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 1980;55(7):434-438
24. Ma K., Chen T., Han M.F., Guo W., Ning Q. [Management and clinical thinking of Coronavirus Disease 2019] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2020;28:E002
25. Mary E. Rinella, MD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review, *JAMA*. 2015;313(22):2263-2273. doi:10.1001/jama.2015.5370
26. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 1999;116(6):1413-1419
27. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease
28. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J. Hepatol.*, 2013;59(4):859-871
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25):3143-3421
30. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Coronavirus disease 2019 (Trial Version 7). Accessed March 6, 2020
31. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L. et al.; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J.Hepatol.*, 2013;59(3):550-556
32. Ratziu V., Cadranet J.F., Serfaty L. et al. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. *J. Hepatol.*, 2012;57(2):376-383
33. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *JMagnReson Imaging*. 2011;34(4):1.
34. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2020;8:e17
35. Roca-Fernandez A., Dennis A, Nicolls R, McGonigle J., Kelly M., Banerjee R. High liver fat associates with higher risk of developing symptomatic COVID-19 infection - initial UK biobank observations. 2020. 10.1101/2020.06.04.20122457
36. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002;123(3):745-750
37. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 6]. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-4. doi:10.1007/s42399-020-00631-3
38. Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014;109(3): 325-334
39. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin. Gastroenterol.Hepatol.*, 2015;13(4):643-654, e9
40. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Zheng K.I., Chen Y.P., Eslam M., George J., Zheng M.H. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611
41. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020
42. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*, 2011;140(1): 124-131
43. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.*, 2020;40:998-1004
44. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-422
45. Yao N, Wang SN, Lian JQ, Sun YT, Zhang GF, Kang WZ, Kang W. [Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28:234-239.
46. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020;5:335-337
47. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol.Hepatol.*, 2020;5:428-430
48. Zhao Jian-Nan , Ying Fan, and Shuo-Dong Wu, Liver injury in COVID-19: A minireview, *World J. Clin. Cases*, 2020 Oct 6; 8(19): 4303-4310
49. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Ma H.L., Chen Y.P., Liu W.Y., George J., Zheng M.H. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*, 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244

РЕЗЮМЕ

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И COVID-19 ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Минасян А.М.¹, Симонян А.Р.¹, Казинян И.С.²

¹ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней (пульмонология и нефрология)

²ЕГМУ, Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Ключевые слова: COVID-19 вирусная инфекция, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, жировая печень, трансаминазы.

Повреждение печени отмечается у больных с коронавирусной инфекцией и его степень варьирует в зависимости от тяжести заболевания и возраста пациента. Системная воспалительная реакция, иммунное повреждение, ишемия-реперфузия, прямое вирусное и лекарственно-опосредованное воздействие на печень, а также хронические заболевания печени могут привести к его поражению. Хотя в большинстве случаев отмечается незначительная дисфункция печени, что обычно кратковременно и не нуждается в специальном лечении, важность мониторинга степени повреждения печени должна учитываться врачами. Тяжесть коронавирусного заболевания соотносится со степенью поражения печени в результате неалкогольной жировой болезни печени.

Нами проводился обзор современной литературы с целью определения взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени и тяжести COVID-19 вирусной инфекции независимо от ожирения, что является основным фактором риска для обоих случаев. Следовательно, печеночные проявления COVID-19 вирусной инфекции ассоциируются с ее тяжестью, хотя определение взаимосвязи между жировым повреждением печени и коронавирусной инфекцией требует разъяснения. В доступной нами литературе механизмы повреждения печени при COVID-19 вирусной инфекции не освещены достаточно, что требует дальнейших исследований в этой области. Патогенетические механизмы, клиническая характеристика, диагностические критерии, лечение и прогноз повреждения печени при COVID-19 вирусной инфекции должны быть определены в ходе последующих клинических исследований.

SUMMARY

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND COVID-19 VIRAL INFECTION

Minasyan A.M.¹, Simonyan A.R.¹, Ghazinyan I.S.²

¹YSMU, Department of Internal Diseases (Pulmonology and Nephrology)

²YSMU, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Keywords: COVID-19, nonalcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, fatty liver, transaminases.

Liver injury was observed in patients with COVID-19, and its severity varied depending on disease severity and patient age. Systemic inflammatory response, immune damage, ischemia-reperfusion injury, viral direct damage, drugs, and underlying diseases may contribute to liver injury. Although, in most cases, mild liver dysfunction is observed, it is usually temporary and does not require special treatment. The importance of monitoring liver injury should be emphasized for doctors. The risk of severe disease could also be attributed to compromised liver function as a result of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

We systematically reviewed current literature to ascertain the relationship between NAFLD and severe COVID-19 cases, independent of obesity, which is considered to be the major risk factor for both.

Hence, it can be concluded that the hepatic manifestation of COVID-19 is independently linked to the severity of coronavirus disease. The exact relationship between liver fat and COVID-19 needs further studies. The mechanism of liver injury in COVID-19 has not been elucidated up to date. Therefore, further studies need to be carried out. Diagnostic criteria, pathogenesis, clinical characteristics, treatment, and prognosis of liver injury in COVID-19 should be clarified in further clinical trials.