

УДК 616.36-002-004-036.12:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Литвинчук Д. В., Данилов Д. Е., Карпов И. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В исследование включены 11 203 госпитализированных пациента с Covid-19 в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. В исследовании изучалось влияние хронических болезней печени на исходы госпитализации в зависимости от периода преобладания различных вариантов SARS-CoV-2, тяжести заболеваний печени, а также их этиологии. Статистический анализ выполнен в R 4.3.2. Частота встречаемости хронических болезней печени составила 4,4 % (494/11188), наибольшая встречаемость наблюдалась в период преобладания вариантов Омикрон. В структуре этиологии хронических болезней печени преобладали вирусные гепатиты В и С (49,8 %). Наличие хронических болезней печени ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации ($p=0,0001$), в том числе при сравнении сопоставимых по полу и возрасту выборок ($p<0,0001$). Различия в исходах наблюдались в период преобладания вариантов Омикрон ($p=0,0037$) и в субпопуляции пациентов с алкогольной болезнью печени ($p<0,0001$). Данное исследование подтверждает влияние сопутствующей патологии печени на исходы госпитализации пациентов с Covid-19, наиболее выраженное в период преобладания вариантов Омикрон.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, Covid-19, хронические болезни печени, цирроз печени, хронический гепатит.

Введение. По результатам исследования с включением 867 пациентов, проведенного в 2020 г. (в период распространения «дикого» штамма SARS-CoV-2), хроническая патология печени в виде алкогольной болезни печени (ОР=2,42, 95%ДИ: 1,29–4,55), декомпенсированного цирроза (ОР=2,91, 95%ДИ: 1,70–5,00) и гепатоцеллюлярной карциномы (ОР=3,31, 95%ДИ: 1,53–7,16) являлась независимым предиктором летального исхода [1]. С другой стороны, Covid-19 может являться непосредственной причиной декомпенсации предсуществующей выраженной патологии печени [2]. Так, в исследованиях показана высокая частота развития холестатического синдрома у реконвалесцентов Covid-19 в когорте пациентов с преимущественно метаболической этиологией хронической болезни печени [3]. Непосредственное влияние на тяжесть и исходы Covid-19 может зависеть не столько от наличия хронической патологии печени, сколько от ее этиологии. Например, согласно Saviano и соавторам [4], наличие хронического гепатита В не ассоциировано с худшими исходами Covid-19, в то время как наличие неалкогольного стеатогепатита или неалкогольной жировой болезни печени

является прогностически неблагоприятным фактором.

Несмотря на подробный анализ частоты поражения печени и описание возможных патогенетических механизмов при Covid-19 по данным систематических обзоров [5], учет различной этиологии, в том числе при различных вариантах SARS-CoV-2, до настоящего времени нуждается в дополнительном анализе.

Цель работы – изучить частоту встречаемости, структуру и влияние на исходы хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19.

Материалы и методы. В исследование включены 11 203 пациента, госпитализированных с диагнозом Covid-19 в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска.

Периоды госпитализации условно разделены в зависимости от преобладавшего варианта SARS-CoV-2:

- оригинальный штамм (дикий): февраль–август 2020 г.;
- варианты Альфа/Бета: сентябрь 2020 г. – февраль 2021 г.;

– вариант Дельта: март 2021 г. – август 2021 г.;

– варианты Омикрон: сентябрь 2021 г. – июнь 2023 г.

В диагнозах (основные, фон, сопутствующие) из выписных эпикризов автоматическим методом найдены совпадения по ключевым словам: «гепатит», «цирроз», «ВГС», «НСV», «ВГВ», «HBV», «порт*», «ГЦК», «гепатоцеллюлярн*», «ОТП», «трансплант*», «НАЖБ», «неалкогольн*», «алкогольн*» с последующей верификацией диагноза непосредственно исследователями. Пациенты с острыми формами гепатитов исключались из исследования (15 пациентов). Количественные переменные представлены в виде медиан и межквартильного диапазона, количественные – в виде процентов и частот в группах. Сравнение количественных показателей в группах выполнялось с применением критерия Краскелла–Уоллиса, качественных – критерия хи-квадрат. Балансировка групп сравнения по

полу и возрасту выполнялась методом псевдорандомизации с соотношением пациентов один к одному. Анализ выживаемости выполнен с применением функции выживаемости Каплана–Мейера. Событие интереса – летальный исход в период 30 дней после госпитализации. Сравнение кривых выживаемости выполнялось с применением лог-ранг-критерия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в R 4.2.3 с пакетами dplyr, gtsurvival, survival, survminer, MatchIt, ggplot2.

Результаты и их обсуждение. Частота встречаемости хронических болезней печени среди госпитализированных пациентов с Covid-19 в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. составила 4,4 % (494/11 188). Частота встречаемости хронических болезней печени в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2 представлена в таблице 1. Как следует из таблицы 1, наибольшая встречаемость наблюдалась в периоды преобладания вариантов Омикрон.

Таблица 1 – Частота встречаемости хронических болезней печени в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2

Хронические болезни печени	Вариант SARS-CoV-2				p
	Оригинальный штамм (дикий)	Альфа/Бета	Дельта	Омикрон	
	53/1582 (3,4 %)	92/2049 (4,5 %)	62/1716 (3,6 %)	287/5841 (4,9 %)	

Таблица 2 – Этиология хронических болезней печени

Этиология*	Оригинальный штамм (дикий)	Альфа/Бета	Дельта	Омикрон	Всего
Гепатит С (anti-HCV)	24/53 (45,3 %)	27/92 (29,3 %)	31/62 (50,0 %)	106/287 (36,9 %)	188/494 (38,1 %)
Гепатит В (HBsAg)	9/53 (17,0 %)	5/92 (5,4 %)	8/62 (12,9 %)	36/287 (12,5 %)	58/494 (11,7 %)
Алкогольная болезнь печени	5/53 (9,4 %)	12/92 (13,0 %)	5/62 (8,1 %)	102/287 (35,5 %)	124/494 (25,1 %)
Неалкогольный стеатогепатит/неалкогольная жировая болезнь печени	12/53 (22,6 %)	46/92 (50,0 %)	16/62 (25,8 %)	38/287 (13,2 %)	112/494 (22,7 %)
Неуточненная	5/53 (9,4 %)	6/92 (6,5 %)	1/62 (1,6 %)	30/287 (10,5 %)	42/494 (8,5 %)
Лекарственный гепатит	2/53 (3,8 %)	0/92 (0,0 %)	0/62 (0,0 %)	2/287 (0,7 %)	4/494 (0,8 %)
Аутоиммунный гепатит	0/53 (0,0 %)	0/92 (0,0 %)	3/62 (4,8 %)	6/287 (2,1 %)	9/494 (1,8 %)
Гепатит D (anti-HDV)	0/53 (0,0 %)	0/92 (0,0 %)	0/62 (0,0 %)	3/287 (1,0 %)	3/494 (0,6 %)
Другие уточненные	0/53 (0,0 %)	0/92 (0,0 %)	0/62 (0,0 %)	2/287 (0,7 %)	2/494 (0,4 %)

Примечание: * – у 46 пациентов более одной этиологии.

Среди 494 пациентов с хронической болезнью печени цирроз печени установлен у 139/494 (28,1 %), в том числе среди пациентов с доступной оценкой класса тяжести – декомпенсированный (классы В и С) у 73/88 (83,0 %). У 4/494 (0,8 %) имелся анамнез гепатобилиарного рака, у 5/494 (1,0 %) – трансплантации печени.

В таблицах 2 и 3 представлена этиология хронических болезней печени, в том числе в различные периоды пандемии Covid-19.

Как следует из таблицы 2, в структуре этиологии хронических болезней печени преобладают вирусные гепатиты (49,8 %) с наибольшей

встречаемостью в период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта (62,9 %).

Согласно данным, представленным в таблице 3, наиболее часто встречаемое сочетание хронической патологии было представлено в виде хронических вирусных гепатитов и алкогольной болезни печени. В таблице 4 представлена частота встречаемости цирроза печени (в том числе декомпенсированного) в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2.

В таблице 5 представлен анализ возраста и пола пациентов в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени.

Таблица 3 – Сочетание различной этиологии у пациентов с хроническими болезнями печени

Этиология	Гепатит С (anti-HCV)	Гепатит В (HBsAg)	Алкогольная болезнь печени	Неалкогольный стеатогепатит/неалкогольная жировая болезнь печени	Лекарственный гепатит	Аутоиммунный гепатит	Гепатит D (anti-HDV)	Другие уточненные
Гепатит С (anti-HCV)	188	9	29	2	0	0	2	0
Гепатит В (HBsAg)	9	58	3	0	0	0	3	0
Алкогольная болезнь печени	29	3	124	4	2	0	0	0
Неалкогольный стеатогепатит/неалкогольная жировая болезнь печени	2	0	4	112	0	0	0	0
Лекарственный гепатит	0	0	2	0	4	0	0	0
Аутоиммунный гепатит	0	0	0	0	0	9	0	0
Гепатит D (anti-HDV)	2	3	0	0	0	0	3	0
Другие уточненные	0	0	0	0	0	0	0	2

Таблица 4 – Частота встречаемости цирроза среди госпитализированных пациентов с хроническими болезнями печени на протяжении пандемии Covid-19

Диагноз	Оригинальный штамм (дикий)	Альфа/Бета	Дельта	Омикрон	p
Цирроз печени	6/53 (11,3 %)	15/92 (16,3 %)	6/62 (9,7 %)	112/287 (39,0 %)	<0,001
В том числе декомпенсированный цирроз	1/1 (100,0 %)	3/8 (37,5 %)	2/3 (66,7 %)	67/76 (88,2 %)	0,003

Таблица 5 – Возраст и пол пациентов в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени

Показатель		Хронические болезни печени		p
		Нет, N=10694	Да, N=494	
Пол	Женский	6104/10694 (57,1 %)	202/494 (40,9 %)	<0,001
	Мужской	4590/10694 (42,9 %)	292/494 (59,1 %)	
Возраст, лет		60 (47; 70)	55 (43; 64)	<0,001

Как следует из таблицы 5, медиана возраста пациентов с хроническими болезнями печени была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без фоновой патологии печени. Кроме того, были выявлены статистически значимые различия в распределении по полу в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени: в группе пациентов с хроническими болезнями печени преобладали лица мужского пола (59,1 %).

Наблюдаемые различия в возрасте между группами могут указывать на потенциальную роль хронических болезней печени как фактора риска тяжелого течения Covid-19: пациенты с хронической патологией печени, даже имея меньший возраст, тем не менее госпитализируются в связи с утяжелением течения Covid-19. С другой стороны, имеющиеся различия могут отражать более низкую среднюю продолжительность жизни пациентов с хроническими болезнями

печени в популяции. Различия, наблюдаемые в распределении по полу между группами, могут быть объяснены различиями в распределении по полу в возрастных группах, наиболее часто госпитализируемых с Covid-19, и большей восприимчивостью женщин к данной инфекции [6]. Вместе с тем преобладание лиц мужского пола в группе пациентов с хроническими болезнями печени может быть обусловлено большей распространенностью хронических вирусных гепатитов (в частности, ВГС-инфекции [7]) и алкогольной болезни печени среди мужчин.

С учетом выявленных демографических особенностей, а также известной роли пола и возраста как одних из основных предикторов летального исхода Covid-19 [6], для оценки непосредственного влияния хронических болезней печени на исходы госпитализации был применен метод псевдорандомизации по коэффициенту склонности (таблица 6).

Таблица 6 – Возраст и пол пациентов в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени (выборка после псевдорандомизации)

Показатель		Хронические болезни печени		p
		Нет, N=494	Да, N=494	
Пол	Женский	202/494 (40,9 %)	202/494 (40,9 %)	>0,9
	Мужской	292/494 (59,1 %)	292/494 (59,1 %)	
Возраст, лет		55 (43; 64)	55 (43; 64)	>0,9

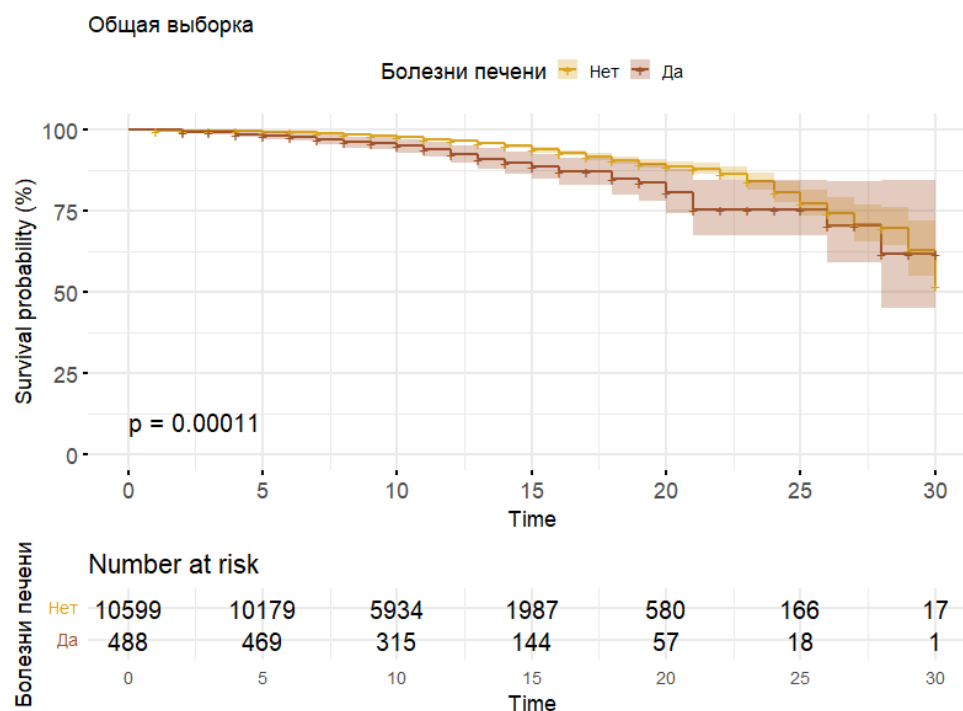


Рисунок 1 – Анализ выживаемости в зависимости от наличия хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19 (общая выборка)

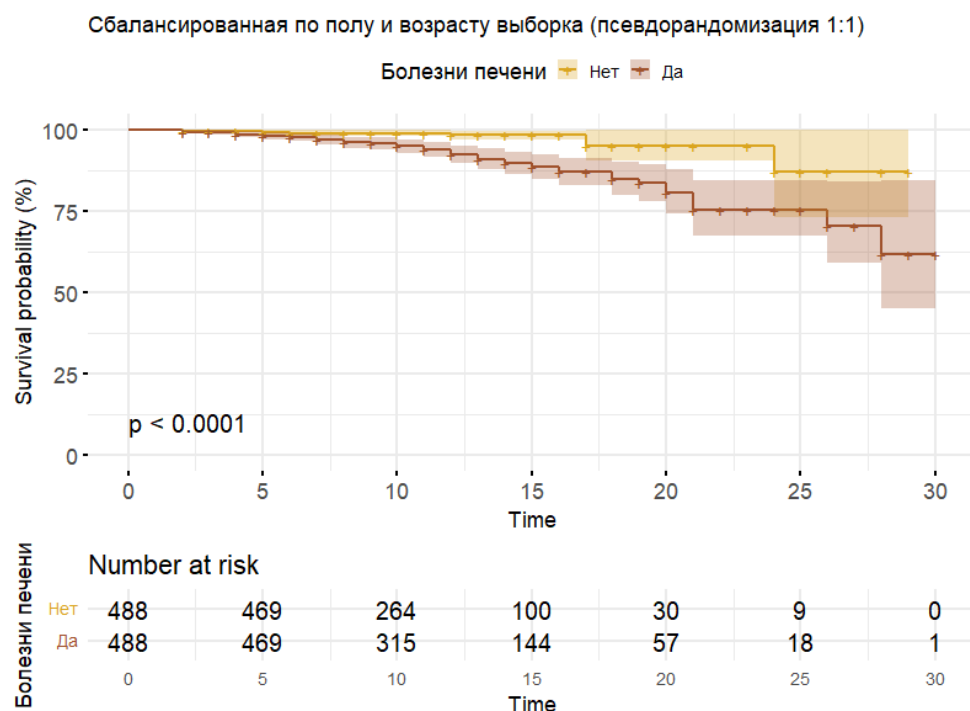


Рисунок 2 – Анализ выживаемости в зависимости от наличия хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19 (выборка после псевдорандомизации)

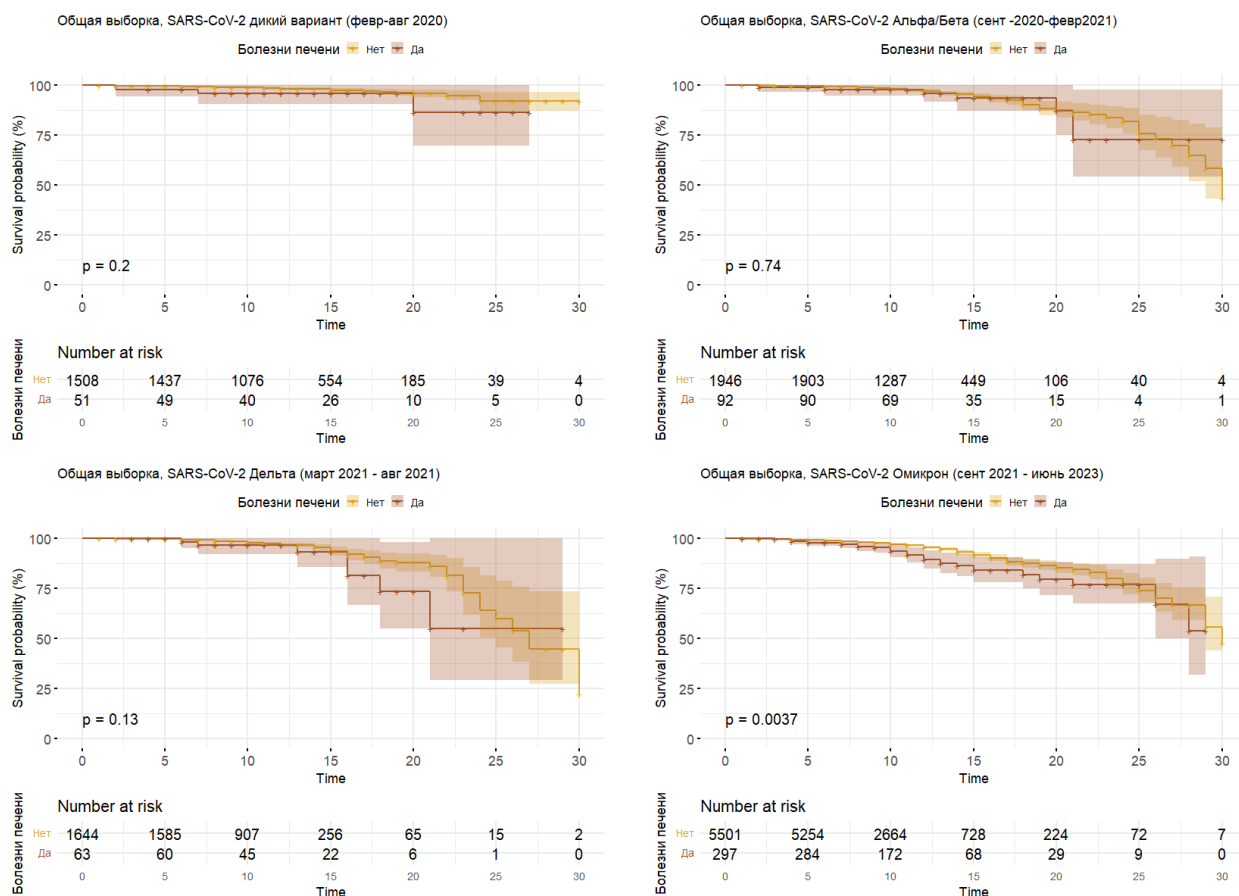


Рисунок 3 – Анализ выживаемости в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2

На рисунке 1 (общая выборка) и на рисунке 2 (выборка после псевдорандомизации) представлены результаты анализа выживаемости в зависимости от наличия хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19.

Как следует из результатов анализа выживаемости, представленного на рисунках 1 и 2, наличие хронических болезней печени ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации. Причем после проведения псевдорандомизации наблюдаемые различия в выживаемости становятся более выраженными (за счет снижения вероятности неблагоприятного исхода в группе без хронических болезней печени).

На рисунке 3 представлены результаты анализа выживаемости в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, наблюдаемые различия в выживаемости отмечались в период преобладания вариантов Омикрон. Данная тенденция может

обуславливаться тем, что в процессе эволюции превалирующих вариантов SARS-CoV-2 наблюдалось снижение вирулентности наряду с увеличением контагиозности, что, в свою очередь, нашло отражение в снижении летальности в общей группе, но не среди пациентов с хроническими болезнями печени. Таким образом, несмотря на меньшую тяжесть заболевания и более низкую частоту осложнений в период преобладания вариантов Омикрон, пациенты с хроническими болезнями печени оставались в группе риска по неблагоприятному исходу госпитализации.

На рисунке 4 представлены результаты анализа выживаемости в зависимости от этиологии хронических болезней печени.

Согласно данным, представленным на рисунке 4, различия в выживаемости наблюдались в подгруппе пациентов с алкогольной этиологией хронической болезни печени (в том числе при сочетании с другими причинами, в первую очередь – вирусными).

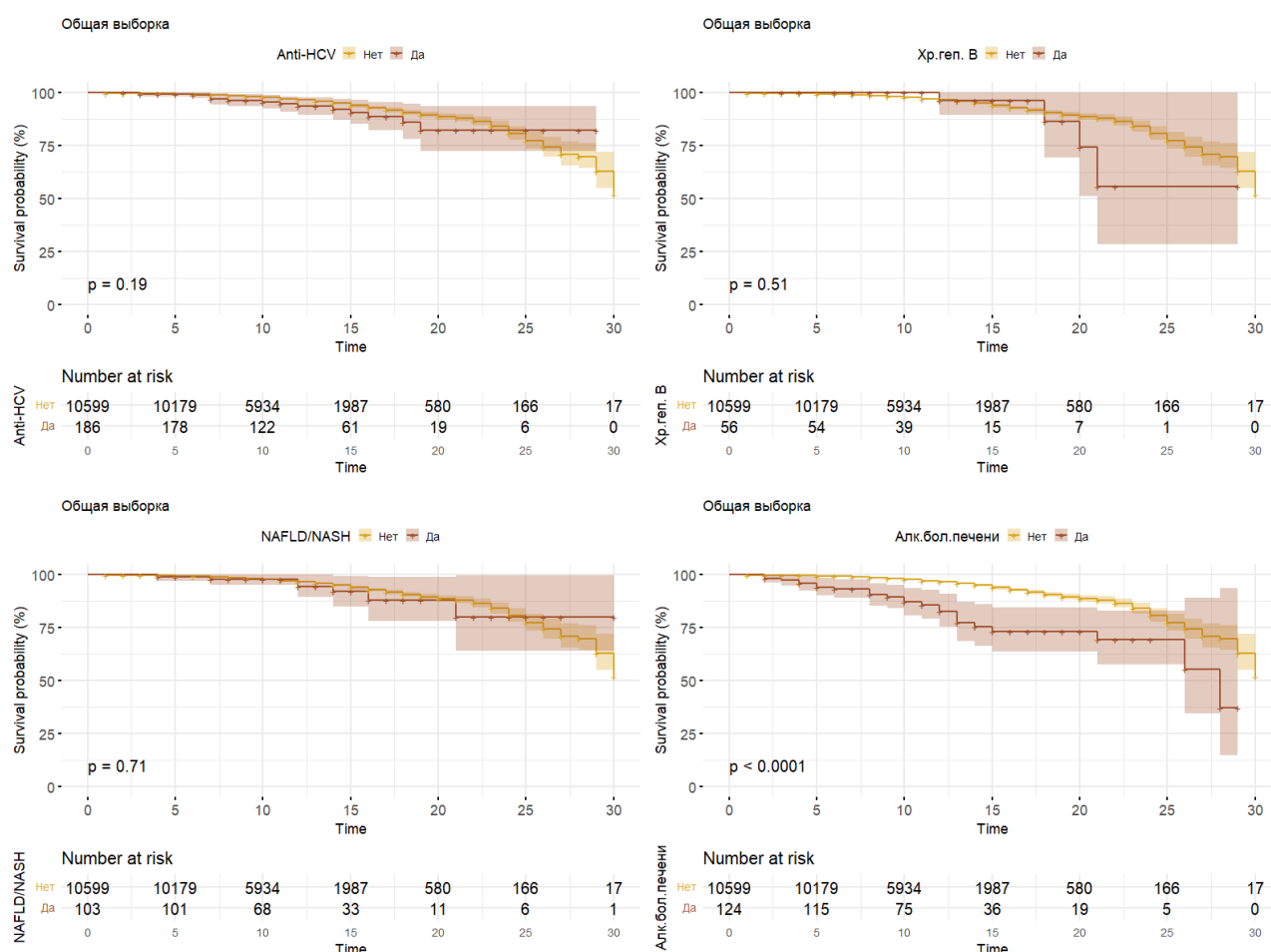


Рисунок 4 – Анализ выживаемости в зависимости от этиологии хронических болезней печени

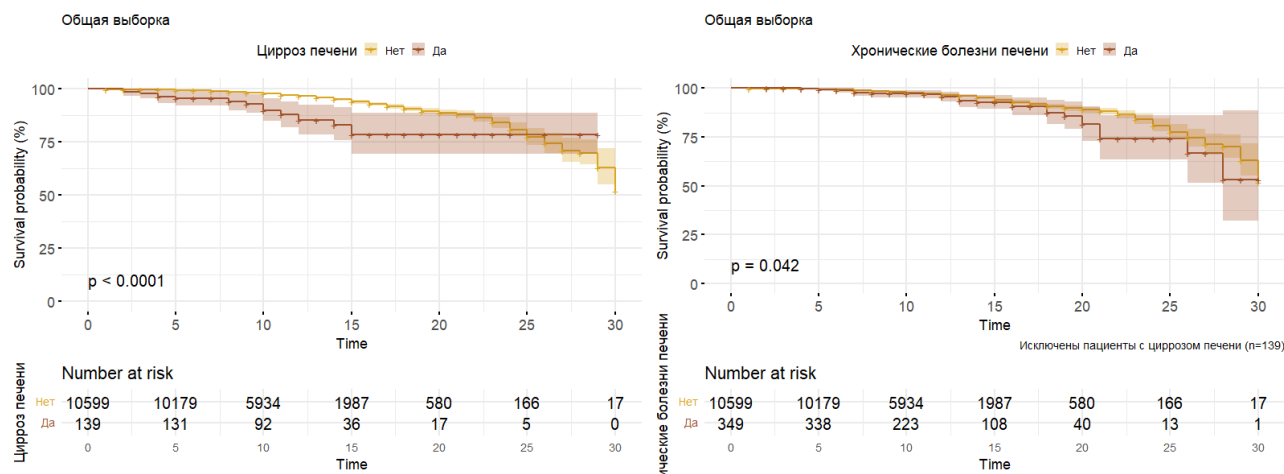


Рисунок 5 – Анализ выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени

На рисунке 5 представлены результаты анализа выживаемости в зависимости от наличия цирроза печени. Как следует из данных, представленных на рисунке 5, различия в исходах госпитализации в зависимости от наличия хронических болезней печени не могут объясняться исключительно наличием цирроза печени. Так, даже при отсутствии у пациента цирроза печени, сами по себе наличие хронической печеночной патологии было ассоциировано с большей частотой неблагоприятных исходов госпитализации.

Заключение. Частота встречаемости хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19 за период пандемии составила 4,4 % и была наибольшей в период преобладания вариантов SARS-CoV-2 Омикрон. Наиболее частой этиологией (49,8 %) хронических болезней печени являлись вирусы гепатитов В и С. Наличие хронических болезней печени было ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации у пациентов с Covid-19. Следует отметить, что различия в летальности наблюдались только в период преобладания вариантов

SARS-CoV-2 Омикрон, что подчеркивает влияние сопутствующих заболеваний на исходы госпитализации при общей тенденции к снижению вирулентности данных вариантов вируса. Отсутствие различий в исходах в периоды преобладания предыдущих, более вирулентных вариантов SARS-CoV-2 может объясняться непосредственным воздействием вируса на организм, которое приводило к летальному исходу вне зависимости от наличия сопутствующей патологии. В данном контексте необходимо учитывать факт, что в исследование включены госпитализированные пациенты, у которых наличие сопутствующей патологии могло являться одним из критериев госпитализации при меньшей исходной тяжести по сравнению с пациентами без хронических болезней печени. Необходимо признать, что причины летального исхода пациентов с Covid-19 в различные периоды пандемии могли различаться: по всей вероятности, в период циркуляции менее вирулентных вариантов (Омикрон) ведущую роль играла декомпенсация сопутствующих заболеваний.

Список цитированных источников

1. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study / D. Kim [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021. – Vol. 19, № 7. – P. 1469–1479.
2. Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases / D. Ji [et al.] // Hepatology International. – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 701–710.
3. Progressive cholestasis and associated sclerosing cholangitis are frequent complications of COVID-19 in patients with chronic liver disease / L. Hartl [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2022. – Vol. 76, № 6. – P. 1563–1575.
4. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care / A. Saviano [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2021. – Vol. 74, № 2. – P. 1088–1100.
5. Kullar, R. Hepatic Injury in Patients With COVID-19 / R. Kullar, A. P. Patel, S. Saab // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2020. – Vol. 54, № 10. – P. 841–849.

6. Influence of age and gender on the epidemic of COVID-19: Evidence from 177 countries and territories—an exploratory, ecological study / D. Hu [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. – 2021. – Vol. 133, № 7–8. – P. 321–330.

7. Gender differences in prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt: a systematic review and meta-analysis / M. Abdel-Gawad [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 2499

Chronic liver disease in hospitalized patients with COVID-19

Litvinchuk D. V., Danilau D. E., Karpov I. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This study analyzed the impact of chronic liver disease on hospitalization outcomes in 11203 COVID-19 patients admitted between February 2020 and June 2023. We examined the association between chronic liver disease, the prevalence of different SARS-CoV-2 variants, the severity of liver disease, and various etiologies. Statistical analysis was performed using R version 4.3.2. Approximately 4.4 % of patients (494 of 11188) had chronic liver disease. The prevalence of chronic liver disease was higher during the dominance of Omicron variants. Viral hepatitis B and C were the most prevalent in the etiology of chronic liver disease (49.8 %). Chronic liver disease is associated with adverse outcome of hospitalization ($p=0.0001$), even when comparing samples that are comparable in terms of sex and age ($p<0.0001$).

Differences in outcomes were also observed during the prevalence of Omicron variants ($p=0.0037$), as well as in a subgroup of patients with alcohol-related liver disease ($p<0.0001$). This study confirms that chronic liver disease has an impact on the outcome of hospitalization for patients with COVID-19, especially during Omicron predominance.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, chronic liver disease, liver cirrhosis, chronic hepatitis.

Поступила 05.06.2024