



# Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени

А.Г. Исмаилова\*, Р.В. Масленников, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** изучение влияния COVID-19 на течение и прогноз цирроза печени.

**Материалы и методы.** В данное когортное исследование были включены пациенты с циррозом печени, проходившие медицинское обследование в период с сентября 2019 по март 2020 г. Было определено, кто из этих пациентов был инфицирован COVID-19, умер от COVID-19 или осложнений цирроза печени в течение периода наблюдения (с апреля 2020 по сентябрь 2021 г.). Далее в сентябре — декабре 2021 г. было проведено повторное медицинское обследование включенных выживших пациентов.

**Результаты.** Среди 226 включенных пациентов у 57 был выявлен COVID-19, в том числе 19 пациентов умерли от этой болезни. Острая на фоне хронической печеночная недостаточность (ОХПН) развилась у 16 (28,1 %) пациентов с циррозом печени и COVID-19, 13 (81,3 %) из которых умерли. Один из выживших после COVID-19 пациентов в итоге умер от декомпенсации функции печени. Двадцать пациентов, у которых не было COVID-19, умерли от осложнений цирроза печени (ОХПН) в течение периода наблюдения. Уровень смертности у пациентов, инфицированных COVID-19, был выше, чем у не перенесших это заболевание (35,1 % vs. 14,2 %;  $p = 0,001$ ). COVID-19 был независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом печени. Специфических для поражения печени факторов, предрасполагающих к заражению COVID-19, выявлено не было. Более значительные нарушения функции печени при медицинском обследовании перед пандемией были фактором риска смерти пациентов, переболевших COVID-19. Пациенты, умершие от COVID-19, имели состояние функции печени при медицинском обследовании перед пандемией лучше, чем пациенты, которые умерли от осложнений цирроза печени в течение периода наблюдения. Смертность из-за декомпенсации функции печени, частота декомпенсации печени и кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в течение периода наблюдения существенно не отличались между пациентами, выздоровевшими от COVID-19, и пациентами с циррозом печени, у которые не переносили эту инфекцию. Среди выживших не выявлено значимой разницы в значении основных показателей функции печени между пациентами, перенесшими и не перенесшими COVID-19, за исключением протромбинового индекса, который был выше у пациентов после COVID-19.

**Заключение.** COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, но не оказывает существенного влияния на течение цирроза печени после выздоровления от этой инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, печень, цирроз печени, прогноз

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Исмаилова А.Г., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):65–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80>

## Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis

Albina G. Ismailova\*, Roman V. Maslennikov, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to investigate the impact of COVID-19 on the course and prognosis of cirrhosis.

**Materials and methods.** This was a cohort study in patients with cirrhosis. We included patients with cirrhosis who underwent a medical examination at our center between September 2019 and March 2020. We determined which of these patients were infected with COVID-19, died of COVID-19, or died of cirrhosis complications within the follow-up period from April 2020 to September 2021. Thereafter, we conducted a second medical examination of these surviving patients with cirrhosis in September to December 2021.

**Results.** Among the 226 patients included in the study, 57 had COVID-19, among which 19 patients who died of the disease. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) developed in 16 (28.1 %) patients with cirrhosis and COVID-19, 13 (81.3 %) of whom died. One of the COVID-19 survivors eventually died of liver decompensation. Twenty patients who did not have COVID-19 died of complications of cirrhosis (ACLF) during the follow-up period. The mortality rate in

patients who were infected with COVID-19 was higher than that in patients who were not infected (35.1 % vs. 14.2 %;  $p = 0.001$ ). COVID-19 was an independent risk factor for death in patients with cirrhosis. No liver-specific factors predisposing to COVID-19 infection were identified. A more impaired liver function in the pre-pandemic medical examination was a predisposing factor for death in patients who had COVID-19. Patients who died of COVID-19 had better liver function in the pre-pandemic medical examination than patients without COVID-19 who died of complications of cirrhosis during the follow-up period. The liver-related mortality rate and the incidence of liver decompensation or bleeding from esophageal varices during the follow-up period were not significantly different between patients who recovered from COVID-19 and patients with cirrhosis who did not have COVID-19. Among the analyzed survivors, no significant changes were found in the main indicators of liver function after the follow-up period between patients with and without COVID-19, except for the prothrombin index, which was higher in patients after COVID-19.

**Conclusion.** COVID-19 worsens the prognosis of patients with cirrhosis but does not substantially affect the course of cirrhosis after the recovery from this infection.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, liver, cirrhosis, prognosis

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Ismailova A.G., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Impact of Novel Coronavirus Infection on the Course and Prognosis of Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):65–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80>

## Введение

Цирроз печени является фактором риска неблагоприятного течения коронавирусной болезни (COVID-19). Пациенты с циррозом чаще нуждаются в госпитализации, имеют тяжелое течение заболевания [1] и плохой прогноз [2–6]. Печень является одной из мишеней COVID-19, что приводит к развитию в ней воспаления, тромбозов, васкулита, лекарственных и других повреждений [7–11]. По данным метаанализа, изменения результатов биохимических тестов печени наблюдались почти у 50 % пациентов с COVID-19 в общей популяции и были связаны с более тяжелым течением заболевания и более высоким риском смерти [12]. Клетки печени при циррозе печени экспрессируют больше рецепторов к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), чем нормальные клетки печени, и это более выражено при декомпенсированном циррозе печени, чем при компенсированном течении заболевания [13]. Эти рецепторы экспрессируются в больших количествах в клетках — предшественниках гепатоцитов, ответственных за регенерацию печени при циррозе печени [14]. Уровень смертности пациентов с циррозом печени во время пандемии COVID-19 повысился [15]. Предыдущее исследование не выявило существенной разницы в смертности между госпитализированными пациентами с циррозом печени, инфицированными и неинфицированными SARS-CoV-2; однако в этом исследовании были проанализированы только 37 пациентов с этой сочетанной патологией [16]. И наоборот, анализ смертности в течение первых 2,5 мес. пандемии среди ветеранов США с циррозом печени показал, что уровень смертности был выше у пациентов, инфицированных COVID-19, чем у тех, кто не был заражен [17]. Таким образом, влияние COVID-19 на общий прогноз пациентов с циррозом печени остается неясным.

**Цель исследования:** оценить, как COVID-19 влияет на течение и прогноз пациентов с циррозом печени во время длительного наблюдения.

## Материалы и методы

Данное когортное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 20-21 от 18.11.21 г.) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

В исследование были включены пациенты с циррозом печени, проживающие в Москве, которые прошли медицинское обследование в Клинике внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета в период с сентября 2019 по март 2020 г. (до пандемии), не были реципиентами трансплантата печени и были живы по состоянию на 1 апреля 2020 г. (начало пандемии COVID-19 в России). Пациенты были разделены на две группы: те, кто был инфицирован COVID-19 в период наблюдения (с апреля 2020 по сентябрь 2021 г.), и те, кто не переболел данной инфекцией.

Диагноз цирроза печени устанавливался на основании данных биопсии или совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Все пациенты получали стандартное лечение цирроза печени в зависимости от его этиологии и осложнений [18, 19].

Случай COVID-19 определялся как положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 в образцах мазков из ротоглотки или носоглотки при наличии симптомов COVID-19 (например, лихорадка, слабость, кашель, одышка, anosmia или ageusia).

Первичной конечной точкой была смерть от всех причин в течение периода наблюдения. Вторичными исходами были частота декомпенсации функции печени или кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в период наблюдения и изменения показателей функции

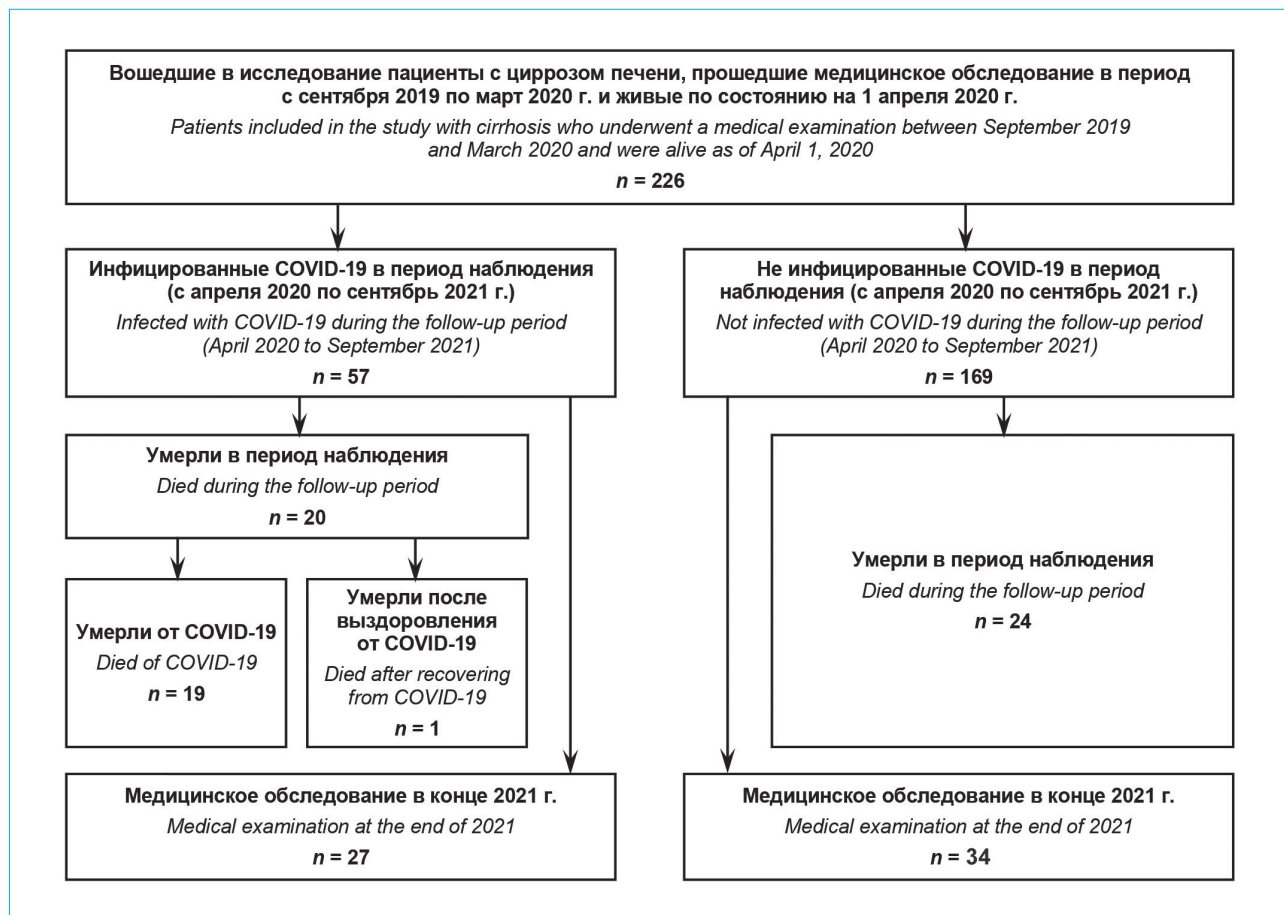
печени в течение периода наблюдения (первая точка — сентябрь 2019 г. — март 2020 г.; вторая точка — сентябрь — декабрь 2021 г.) у выживших пациентов.

Данные о случаях заболевания COVID-19, смерти пациентов и ее причинах, а также осложнениях цирроза печени были получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), собирающей практически всю медицинскую информацию жителей Москвы.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Разницу между непрерывными переменными оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Точный критерий Фишера использовался для оценки разницы между категориальными переменными. Выживаемость оценивали с использованием кривых Каплана — Мейера и теста Кокса. Для оценки влияния факторов на выживаемость пациентов и соотношения рисков (ОР) использовалась регрессионная модель Кокса. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Среди 226 пациентов с циррозом печени, включенных в исследование, 57 чел. заразились COVID-19 в течение периода наблюдения. Из этих пациентов 19 чел. умерли от осложнений COVID-19, 1 — от декомпенсации печени, возникшей после выздоровления от COVID-19. Среди 169 пациентов с циррозом печени, у которых не было COVID-19, 24 чел. умерли за период наблюдения (рис. 1, табл. 1): 20 чел. — от острой инфекции на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН), двое — от осложнений сопутствующего злокачественного заболевания, один — от сердечной недостаточности, и один — от алкогольной интоксикации. Смертность была выше у пациентов, инфицированных COVID-19, чем у тех, кто не перенес эту инфекцию (35,1 % vs. 14,2 %;  $p = 0,001$ ), причем это было справедливо для пациентов как с компенсированной (класс А по Чайлду — Пью; 23,3 % vs. 4,5 %;  $p = 0,006$ ), так и с декомпенсированной формой заболевания (класс В или С по Чайлду — Пью; 44,4 % vs. 24,7 %;  $p = 0,046$ ) на момент осмотра до пандемии. COVID-19 был независимым фактором смерти у пациентов с циррозом печени (табл. 2).



**Рисунок 1.** Поточковая диаграмма исследования

**Figure 1.** Study flowchart

**Таблица 1.** Основные показатели функции печени у больных циррозом печени при медицинском обследовании до пандемии

**Table 1.** Main indicators of liver function in patients with cirrhosis in the pre-pandemic medical examination

Показатель / <i>Parameter</i>	Группа COVID-19 <i>COVID-19 group</i> (n = 57)	Группа без COVID-19 <i>Non-COVID group</i> (n = 169)	<i>p</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59 [52–68]	56 [46–64]	0,029
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	28,1 [25,2–34,0]	27,0 [22,8–30,2]	0,164
Мужчины/Женщины <i>Males/Females</i>	27/30	74/95	0,375
Этиология цирроза, n (%) <i>Etiology of cirrhosis, n (%)</i>			
алкогольная болезнь печени <i>alcoholic liver disease</i>	23 (40,4 %)	63 (37,3 %)	> 0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени <i>metabolically associated fatty liver disease</i>	2 (3,5 %)	8 (4,7 %)	
аутоиммунный гепатит <i>autoimmune hepatitis</i>	2 (3,5 %)	7 (4,1 %)	
первичный билиарный холангит <i>primary biliary cholangitis</i>	4 (7,0 %)	16 (9,5 %)	
первичный склерозирующий холангит <i>primary sclerosing cholangitis</i>	3 (5,3 %)	3 (1,8 %)	
вирусный гепатит В <i>HBV</i>	1 (1,8 %)	7 (4,1 %)	
вирусный гепатит С <i>HCV</i>	15 (26,3 %)	34 (20,1 %)	
смешанная <i>mixed</i>	5 (8,8 %)	26 (15,4 %)	
другая и неизвестная <i>other and unknown</i>	2 (3,5 %)	5 (3,0 %)	
Шкала Чайлда – Пью <i>Child – Pugh Score</i>	6 [5–9]	6 [5–9]	0,756
Классы по шкале Чайлда – Пью, A/B+C, n <i>Class according to Child – Pugh Scale, A/B + C, n</i>	30/16 + 11	88/45 + 36	0,532
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	18 (31,6 %)	30 (17,8 %)	0,024
Злокачественные образования, n (%) <i>Malignant neoplasms, n (%)</i>	2 (3,5 %)	10 (5,9 %)	0,378
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) <i>Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)</i>	2 (3,5 %)	7 (4,1 %)	0,594
Бронхиальная астма, n (%) <i>Bronchial asthma, n (%)</i>	1 (1,8 %)	4 (2,4 %)	0,628
Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), n (%) <i>Esophageal varices (Grade 1), n (%)</i>	15 (26,3 %)	57 (33,7 %)	0,192
Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), n (%) <i>Esophageal varices (Grade 2–3), n (%)</i>	22 (38,8 %)	46 (27,2 %)	0,075
Лигирование вен пищевода, n (%) <i>Ligation of esophageal varices, n (%)</i>	10 (17,5 %)	27 (16,0 %)	0,463
Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, n (%) <i>History of bleeding from esophageal varices, n (%)</i>	3 (5,3 %)	18 (10,7 %)	0,173
Минимальная печеночная энцефалопатия, n (%) <i>Minimal hepatic encephalopathy, n (%)</i>	9 (15,8 %)	23 (13,6 %)	0,415
Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), n (%) <i>Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%)</i>	16 (28,1 %)	43 (25,4 %)	0,409
Асцит, n (%) <i>Ascites, n (%)</i>	24 (42,1 %)	72 (42,4 %)	0,537

**Продолжение таблицы 1.** Основные показатели функции печени у больных циррозом печени при медицинском обследовании до пандемии

**Continuation of Table 1.** Main indicators of liver function in patients with cirrhosis in the pre-pandemic medical examination

Асцит (степень 1), n (%) <i>Ascites (Grade 1), n (%)</i>	13 (22,8 %)	39 (23,1 %)	0,562
Асцит (степень 2–3), n (%) <i>Ascites (Grade 2–3), n (%)</i>	11 (19,3 %)	33 (19,5 %)	0,569
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> кл./л <i>Red blood cells, 10<sup>12</sup> cell/L</i>	4,1 [3,8–4,6]	4,2 [3,7–4,8]	0,838
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> кл./л <i>Neutrophils, × 10<sup>9</sup> cell/L</i>	2,6 [1,8–3,6]	2,9 [2,0–4,0]	0,146
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> кл./л <i>Lymphocytes, × 10<sup>9</sup> cell/L</i>	1,3 [0,9–1,9]	1,2 [0,9–1,9]	0,765
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> кл./л <i>Platelets, × 10<sup>9</sup> cell/L</i>	114 [66–145]	109 [73–162]	0,580
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	71,9 [68,5–76,2]	73,5 [67,7–76,9]	0,552
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	37,0 [33,3–39,9]	37,9 [32,3–41,6]	0,300
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, μmol/L</i>	28,3 [17,5–41,4]	25,9 [16,9–45,8]	0,966
Прямой билирубин, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, μmol/L</i>	11,1 [6,1–16,6]	8,9 [5,7–21,7]	0,700
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	74 [62–84]	75 [61–83]	0,876
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	3,0 [2,2–3,7]	2,8 [2,2–3,4]	0,241
Креатинин, мкмоль/л <i>Serum creatinine, μmol/L</i>	80 [68–96]	80 [70–94]	0,939
Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i>	18,0 [11,4–23,9]	17,8 [12,1–26,5]	0,465
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	34 [22–50]	40 [25–56]	0,296
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	43 [33–70]	50 [34–81]	0,219
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л <i>Gamma glutamyl transferase, U/L</i>	71 [33–165]	87 [35–204]	0,460
Щелочная фосфатаза, МЕ/л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	244 [202–372]	270 [193–384]	0,947
Холинэстераза, МЕ/л <i>Cholinesterase, U/L</i>	5118 [3203–6947]	5090 [3116–7176]	0,983
Длина селезенки, см <i>Splenic length, cm</i>	14,2 [13,2–16,6]	13,9 [11,7–16,0]	0,147

**Примечание:** \* (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

**Note:** \* (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

Течение COVID-19 протекало в легкой форме у 20 (35,1 %) пациентов с циррозом, в средней степени – у 12 (21,1 %) и в тяжелой форме – у 25 (43,8 %). Тридцати трем (57,9 %) пациентам с циррозом печени, перенесшим COVID-19, потребовалась госпитализация, в том числе 20 (35,1 %) – в отделение интенсивной терапии. Треть группы пациентов с циррозом печени и COVID-19 нуждалась в искусственной вентиляции легких (все с последующим летальным исходом). Наиболее распространенными симптомами COVID-19 у пациентов с циррозом были лихорадка, одышка и сухой кашель. Предельные

(максимальные или минимальные) значения лабораторных показателей у больных циррозом печени и COVID-19 представлены в таблице 3. Среди больных циррозом печени с COVID-19 тромбоэмболия легочной артерии возникла у двух (3,5 %) пациентов, гепаторенальный синдром – у двух (3,5 %), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – у двух (3,5 %), системная бактериальная инфекция (при обнаружении возбудителя в крови) – у пяти (8,8 %) больных. ОХПН развилась у 16 (28,1 %) пациентов с циррозом печени и COVID-19, 13 (81,3 %) из них умерли. Среди пациентов с циррозом печени, умерших

**Таблица 2.** Предикторы смерти больных циррозом печени за период наблюдения  
**Table 2.** Predictors of death in patients with liver cirrhosis during the observation period

Предиктор / <i>Factor</i>	<i>p</i>	Относительный риск <i>Hazard ration</i>
COVID-19	0,024	2,11 (95 % ДИ: 1,10–4,05)
Возраст / <i>Age</i>	0,002	1,05 (95 % ДИ: 1,02–1,09)
Сахарный диабет / <i>Diabetes mellitus</i>	0,209	
Злокачественное новообразование / <i>Malignant neoplasm</i>	0,007	4,44 (95 % ДИ: 1,50–13,2)
<b>Данные медицинского осмотра до пандемии / <i>Pre-pandemic medical examination data</i></b>		
Альбумин / <i>Serum albumin</i>	0,364	
Общий билирубин / <i>Total serum bilirubin</i>	0,503	
Протромбиновый индекс / <i>Prothrombin index</i>	0,171	
Аланинаминотрансфераза / <i>Alanine aminotransferase</i>	0,863	
Аспаратаминотрансфераза / <i>Aspartate aminotransferase</i>	0,863	
Печеночная энцефалопатия / <i>Hepatic encephalopathy</i>	0,289	
Степень асцита / <i>Ascites grade</i>	0,002	1,80 (95 % ДИ: 1,25–2,58)

**Таблица 3.** Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные лабораторные показатели во время COVID-19 у пациентов с циррозом печени ( $n = 57$ )

**Table 3.** Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis ( $n = 57$ )

Симптомы / <i>Symptoms</i>		Количество пациентов, <i>n</i> (%) <i>Number of patients, n (%)</i>
Лихорадка / <i>Fever</i>		57 (100,0 %)
Сухой кашель / <i>Dry cough</i>		28 (49,1 %)
Кашель с мокротой / <i>Cough with sputum</i>		8 (14,0 %)
Насморк / <i>Rhinorrhea</i>		7 (12,3 %)
Боль в горле / <i>Sore throat</i>		9 (15,8 %)
Одышка / <i>Shortness of breath</i>		25 (43,9 %)
Потеря обоняния / <i>Anosmia</i>		3 (5,3 %)
Потеря вкуса / <i>Ageusia</i>		2 (3,5 %)
Диарея / <i>Diarrhea</i>		2 (3,5 %)
Показатель / <i>Parameter</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>	Минимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19* <i>Minimum laboratory values during having COVID-19*</i>
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/L</i>	33	108 [95–125]
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Lymphocytes, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	31	0,5 [0,3–1,0]
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Platelets, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	33	67 [32–90]
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	23	56,5 [48,0–64,8]
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	18	26,5 [23,0–30,0]
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл./л <i>Neutrophils, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	31	4,4 [2,2–9,9]
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	31	32,0 [13,5–100,0]
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	33	43 [25–54]
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	33	73 [43–97]
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л <i>Gamma glutamyl transferase, U/L</i>	8	66 [32–99]
Щелочная фосфатаза, МЕ/л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	13	109 [93–188]

**Продолжение таблицы 3.** Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные лабораторные показатели во время COVID-19 у пациентов с циррозом печени ( $n = 57$ )

**Continuation of Table 3.** Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis ( $n = 57$ )

Креатинин, мкмоль/л <i>Serum creatinine, <math>\mu\text{mol/L}</math></i>	33	100 [71–132]
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total serum bilirubin, <math>\mu\text{mol/L}</math></i>	27	55,2 [15,0–83,0]
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	21	3,7 [2,5–4,6]
D-димер, нг/мл <i>D-dimer, ng/mL</i>	18	1288 [745–3865]
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л <i>Lactate dehydrogenase, U/L</i>	15	750 [329–1314]

**Примечание:** \* (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

**Note:** \* (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

от COVID-19, те, у кого развился ОХПН, составили 64,8 %.

Пациенты с COVID-19 чаще имели сахарный диабет и были старше, чем те, кто не болел COVID-19. Достоверных различий по другим сопутствующим заболеваниям и результатам функциональных тестов печени при медицинском обследовании до пандемии между пациентами с циррозом печени, которые заразились COVID-19, и теми, кто не заразился этой инфекцией, выявлено не было (табл. 1).

Пациенты с циррозом печени, умершие от COVID-19, при медицинском обследовании перед пандемией имели более низкое количество эритроцитов и содержание в сыворотке альбумина и холинэстеразы, а также более высокие сывороточные уровни прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, более высокие баллы по шкале Чайлда – Пью, выше степень асцита, чем выжившие после COVID-19 в конце периода наблюдения (из этого анализа был исключен единственный пациент, умерший от декомпенсации цирроза печени после выздоровления от COVID-19) (табл. 4). Среди этих результатов только снижение уровня сывороточного альбумина было независимым предиктором смерти от COVID-19 ( $p = 0,017$ ; относительный риск (ОР) = 0,92; 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ): 0,86–0,98). Смертность у пациентов с COVID-19, у которых при медицинском осмотре до пандемии была выявлена гипоальбуминемия, составила 52,9 %, тогда как у пациентов с нормальным уровнем альбумина она составила лишь 25,0 % ( $p = 0,042$ ). Более того, у всех пациентов, которые имели нормальный уровень альбумина во время медицинского обследования до пандемии и умерли от COVID-19, перед смертью развилась гипоальбуминемия. Напротив, среди пациентов с нормальным исходным уровнем альбумина, выздоровевших от COVID-19, только у одного пациента наблюдалась гипоальбуминемия во время инфекции COVID-19.

Пациенты с циррозом печени, умершие от COVID-19 в течение периода наблюдения, имели лучшую функцию печени согласно шкале Чайлда – Пью при медицинском обследовании перед пандемией, чем те, кто умер от осложнений цирроза печени в тот же период (табл. 5).

Уровень смертности от осложнений цирроза печени (7,2 % vs. 4,2 % на пациенто-лет;  $p = 0,509$ ), частота декомпенсации функции печени (0,26 vs. 0,24 на пациенто-лет;  $p = 0,497$ ) и частота кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (0,00 vs. 0,08 на пациенто-лет;  $p = 0,192$ ) в течение периода наблюдения существенно не отличались между пациентами, выздоровевшими от COVID-19, и пациентами с циррозом печени, у которых не было COVID-19.

Мы пригласили всех выживших пациентов пройти экспресс медицинское обследование в сентябре 2021 г. На наше приглашение откликнулись 27 пациентов, выздоровевших от COVID-19 (группа пост-COVID-19; характеристики COVID-19 у этих пациентов представлены в таблице 6) и 34 пациента, у которых не было COVID-19 (группа не-COVID-19). Остальные пациенты отказались из-за страха заражения COVID-19 или по другим причинам. Достоверных различий между этими группами пациентов по полу, возрасту, этиологии цирроза печени и значениям показателей функции печени при медицинском обследовании до пандемии не наблюдалось (табл. 7). Временной интервал между двумя медицинскими осмотрами составил 23,8 [22,1–25,8] мес. в группе пост-COVID-19 и 23,2 [19,4–24,5] мес. – в группе не-COVID-19 ( $p = 0,068$ ). Второй медицинский осмотр проводился в среднем через 8,4 [3,1–13,3] мес. после заражения COVID-19 в группе пост-COVID-19. На момент второго медицинского осмотра (конец 2021 г.) анализ показателей функции печени не выявил достоверных различий между группами пост- и не-COVID-19, за исключением протромбинового индекса, который был выше в группе пост-COVID-19, чем в группе не-COVID-19 (табл. 7).

**Таблица 4.** Основные показатели функции печени во время медицинского обследования до пандемии у пациентов с циррозом, в дальнейшем умерших от COVID-19 или выживших после COVID-19

**Table 4.** Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients with cirrhosis who subsequently died from COVID-19 or survived COVID-19

Показатель / <i>Parameter</i>	Умерли от COVID-19 <i>Died from COVID-19</i> (n = 19)	Выжили после COVID-19 <i>Survivors of COVID-19</i> (n = 37)	<i>p</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	63 [57–71]*	59 [49–67]	0,113
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	28,0 [24,8–30,1]	28,2 [25,5–34,0]	0,644
Мужчины/Женщины <i>Males/Females</i>	11/8	19/18	0,390
Этиология цирроза, n (%) <i>Etiology of cirrhosis, n (%)</i>			
алкогольная болезнь печени <i>alcoholic liver disease</i>	8 (42,1 %)	14 (37,8 %)	> 0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени <i>metabolically associated fatty liver disease</i>	0	2 (5,4 %)	
аутоиммунный гепатит <i>autoimmune hepatitis</i>	0	2 (5,4 %)	
первичный билиарный холангит <i>primary biliary cholangitis</i>	3 (15,8 %)	1 (2,7 %)	
первичный склерозирующий холангит <i>primary sclerosing cholangitis</i>	2 (10,5 %)	1 (2,7 %)	
вирусный гепатит В <i>HBV</i>	0	1 (2,7 %)	
вирусный гепатит С <i>HCV</i>	3 (15,8 %)	12 (32,4 %)	
смешанная <i>mixed</i>	2 (10,5 %)	3 (8,1 %)	
другая и неизвестная <i>other and unknown</i>	1 (5,3 %)	1 (2,7 %)	
Шкала Чайлда – Пью <i>Child – Pugh Score</i>	8 [6–10]	6 [5–7]	0,015
Классы по шкале Чайлда – Пью, A/B + C, n <i>Class according to Child – Pugh Scale, A/B + C, n</i>	7/5 + 7	22/11 + 4	0,093
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	6 (31,6 %)	12 (32,4 %)	0,598
Злокачественные образования, n (%) <i>Malignant neoplasms, n (%)</i>	1 (5,3 %)	1 (2,7 %)	0,568
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) <i>Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)</i>	1 (5,3 %)	1 (2,7 %)	0,568
Бронхиальная астма, n (%) <i>Bronchial asthma, n (%)</i>	0	1 (2,7 %)	0,661
Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), n (%) <i>Esophageal varices (Grade 1), n (%)</i>	6 (31,6 %)	9 (24,3 %)	0,391
Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), n (%) <i>Esophageal varices (Grade 2–3), n (%)</i>	7 (36,8 %)	15 (40,5 %)	0,511
Лигирование вен пищевода, n (%) <i>Ligation of esophageal varices, n (%)</i>	6 (31,6 %)	4 (10,8 %)	0,063
Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, n (%) <i>History of bleeding from esophageal varices, n (%)</i>	0	3 (8,1 %)	0,280
Минимальная печеночная энцефалопатия, n (%) <i>Minimal hepatic encephalopathy, n (%)</i>	5 (26,3 %)	4 (10,8 %)	0,134
Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), n (%) <i>Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%)</i>	5 (26,3 %)	10 (27,0 %)	0,609



**Продолжение таблицы 4.** Основные показатели функции печени во время медицинского обследования до пандемии у пациентов с циррозом, в дальнейшем умерших от COVID-19 или выживших после COVID-19

**Continuation of Table 4.** Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients with cirrhosis who subsequently died from COVID-19 or survived COVID-19

Асцит, n (%) <i>Ascites, n (%)</i>	11 (57,9 %)	13 (35,1 %)	0,090
Асцит (степень 1), n (%) <i>Ascites (Grade 1), n (%)</i>	4 (21,0 %)	9 (24,3 %)	0,532
Асцит (степень 2–3), n (%) <i>Ascites (Grade 2–3), n (%)</i>	7 (36,8 %)	4 (10,8 %)	0,027
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл./л <i>Red blood cells, <math>\times 10^{12}</math> cell/L</i>	3,9 [3,2–4,1]	4,4 [3,9–4,8]	0,010
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл./л <i>Neutrophils, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	2,4 [2,0–3,5]	2,6 [1,4–3,6]	0,675
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Lymphocytes, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	1,2 [0,8–1,6]	1,3 [1,0–1,9]	0,499
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Platelets, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	119 [80–159]	102 [64–144]	0,446
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	73,3 [65,2–77,4]	71,7 [68,5–74,9]	0,484
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	35,7 [31,2–36,3]	38,3 [35,6–41,8]	0,014
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, <math>\mu</math>mol/L</i>	32,7 [22,6–55,6]	26,2 [14,8–35,0]	0,098
Прямой билирубин, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, <math>\mu</math>mol/L</i>	13,9 [10,0–26,9]	9,5 [6,0–14,2]	0,036
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	70 [54–87]	74 [68–83]	0,530
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	3,1 [2,1–3,7]	2,9 [2,2–3,5]	0,990
Креатинин, мкмоль/л <i>Serum creatinine, <math>\mu</math>mol/L</i>	82 [68–88]	78 [68–101]	0,726
Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, <math>\mu</math>mol/L</i>	19,2 [12,1–24,2]	17,2 [10,6–23,3]	0,418
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	43 [25–59]	30 [22–41]	0,109
Аспаргатаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	60 [42–99]	39 [33–55]	0,029
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л <i>Gamma glutamyl transferase, U/L</i>	121 [68–225]	48 [32–110]	0,043
Щелочная фосфатаза, МЕ/л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	268 [223–562]	242 [192–334]	0,110
Холинэстераза, МЕ/л <i>Cholinesterase, U/L</i>	3200 [2962–3951]	5708 [4606–7031]	0,003
Длина селезенки, см <i>Splenic length, cm</i>	14,5 [13,1–15,2]	14,0 [13,5–17,0]	0,882

**Примечание:** \* (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

**Note:** \* (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

## Обсуждение

Наличие цирроза печени является одним из предикторов неблагоприятного течения COVID-19 [1, 2]. Однако и сам по себе COVID-19 ухудшает функцию печени, что также представляет собой фактор неблагоприятного прогноза даже у лиц без предшествующего поражения печени [7–11]. Таким образом, исследование функции печени у пациентов с циррозом при COVID-19, проводившееся

в предыдущих исследованиях [2–6], не может установить состояние функции печени до инфицирования, поскольку оно уже было изменено данной инфекцией. То есть используя результаты предыдущих исследований было невозможно провести анализ, как ранее существовавшая дисфункция печени, связанная с ее циррозом, ассоциирована с риском заражения COVID-19 и вероятностью смерти от этого заболевания. Решение этого вопроса было одной из целей нашего исследования.

**Таблица 5.** Основные показатели функции печени при медицинском обследовании до пандемии у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19 и от осложнений цирроза печени

**Table 5.** Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients who subsequently died from COVID-19 and in those who died from complications of cirrhosis

Показатель / <i>Parameter</i>	Умерли от COVID-19 <i>Died from COVID-19</i> ( <i>n</i> = 19)	Умерли от осложнений цирроза <i>Died from cirrhosis complications</i> ( <i>n</i> = 20)	<i>p</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	63 [57–71]*	67 [58–74]	0,967
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	28,0 [24,8–30,1]	26,4 [23,9–28,1]	0,470
Мужчины/Женщины <i>Males/Females</i>	11/8	11/9	0,556
Этиология цирроза, <i>n</i> (%) <i>Etiology of cirrhosis, n (%)</i>			
алкогольная болезнь печени <i>alcoholic liver disease</i>	8 (42,1 %)	14 (70,0 %)	> 0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени <i>metabolically associated fatty liver disease</i>	0	1 (5,0 %)	
аутоиммунный гепатит <i>autoimmune hepatitis</i>	0	0	
первичный билиарный холангит <i>primary biliary cholangitis</i>	3 (15,8 %)	3 (15,0 %)	
первичный склерозирующий холангит <i>primary sclerosing cholangitis</i>	2 (10,5 %)	0	
Вирусный гепатит В <i>HBV</i>	0	0	
Вирусный гепатит С <i>HCV</i>	3 (15,8 %)	0	
смешанная <i>mixed</i>	2 (10,5 %)	2 (10,0 %)	
другая и неизвестная <i>other and unknown</i>	1 (5,3 %)	0	
Шкала Чайлда – Пью <i>Child – Pugh Score</i>	8 [6–10]	10 [8–11]	0,035
Классы по шкале Чайлда – Пью, А/В + С, <i>n</i> <i>Class according to Child – Pugh Scale, A/B + C, n</i>	7/5 + 7	1/6 + 13	0,018
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	6 (31,6 %)	5 (25,0 %)	0,460
Злокачественные образования, <i>n</i> (%) <i>Malignant neoplasms, n (%)</i>	1 (5,3 %)	2 (10,0 %)	0,520
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%) <i>Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)</i>	1 (5,3 %)	3 (15,0 %)	0,322
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%) <i>Bronchial asthma, n (%)</i>	0	0	–
Варикозное расширение вен пищевода (степень 1), <i>n</i> (%) <i>Esophageal varices (Grade 1), n (%)</i>	6 (31,6 %)	6 (30,0 %)	0,594
Варикозное расширение вен пищевода (степень 2–3), <i>n</i> (%) <i>Esophageal varices (Grade 2–3), n (%)</i>	7 (36,8 %)	9 (45,0 %)	0,424
Лигирование вен пищевода, <i>n</i> (%) <i>Ligation of esophageal varices, n (%)</i>	6 (31,6 %)	2 (10,0 %)	0,101
Кровотечение из вен пищевода в анамнезе, <i>n</i> (%) <i>History of bleeding from esophageal varices, n (%)</i>	0	1 (5,0 %)	0,513
Минимальная печеночная энцефалопатия, <i>n</i> (%) <i>Minimal hepatic encephalopathy, n (%)</i>	5 (26,3 %)	2 (10,0 %)	0,182
Явная печеночная энцефалопатия (степень 1–2), <i>n</i> (%) <i>Overt hepatic encephalopathy (Grade 1–2), n (%)</i>	5 (26,3 %)	11 (55,0 %)	0,067

**Продолжение таблицы 5.** Основные показатели функции печени при медицинском обследовании до пандемии у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19 и от осложнений цирроза печени

**Continuation of Table 5.** Main liver function tests during pre-pandemic medical examination in patients who subsequently died from COVID-19 and in those who died from complications of cirrhosis

Асцит, n (%) <i>Ascites, n (%)</i>	11 (57,9 %)	17 (85,0 %)	0,063
Асцит (степень 1), n (%) <i>Ascites (Grade 1), n (%)</i>	4 (21,0 %)	5 (25,0 %)	0,535
Асцит (степень 2–3), n (%) <i>Ascites (Grade 2–3), n (%)</i>	7 (36,8 %)	12 (60,0 %)	0,130
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл./л <i>Red blood cells, <math>\times 10^{12}</math> cell/L</i>	3,9 [3,2–4,1]	3,7 [3,2–4,2]	0,729
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл./л <i>Neutrophils, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	2,4 [2,0–3,5]*	3,2 [2,4–3,9]*	0,244
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Lymphocytes, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	1,2 [0,8–1,6]	1,1 [0,8–1,6]	0,752
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Platelets, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	119 [80–159]	99 [62–145]*	0,341
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	73,3 [65,2–77,4]	67,9 [62,2–75,1]	0,105
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	35,7 [31,2–36,3]*	31,5 [27,0–36,1]	0,377
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, <math>\mu</math>mol/L</i>	32,7 [22,6–55,6]	54,9 [32,9–95,9]	0,021
Прямой билирубин, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, <math>\mu</math>mol/L</i>	13,9 [10,0–26,9]	22,4 [15,6–41,4]	0,028
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	70 [54–87]*	57 [53–67]*	0,143
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	3,1 [2,1–3,7]	2,3 [1,6–3,0]	0,049
Креатинин, мкмоль/л <i>Serum creatinine, <math>\mu</math>mol/L</i>	82 [68–88]	84 [69–97]	0,593
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	4,8 [4,5–5,9]	5,3 [4,7–6,8]	0,379
Железо, мкмоль/л <i>Serum iron, <math>\mu</math>mol/L</i>	19,2 [12,1–24,2]	21,7 [14,2–26,7]	0,471
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	43 [25–59]	33 [24–54]	0,624
Аспаргатаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	60 [42–99]	75 [40–99]	0,728
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л <i>Gamma glutamyl transferase, U/L</i>	121 [68–225]	121 [47–392]	0,729
Щелочная фосфатаза, МЕ/л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	268 [223–562]	338 [258–512]	0,613
Холинэстераза, МЕ/л <i>Cholinesterase, U/L</i>	3200 [2962–3951]	2742 [2474–4151]	0,633
Длина селезенки, см <i>Splenic length, cm</i>	14,5 [13,1–15,2]	14,8 [128,8–16,0]	0,764

**Примечание:** \* (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

**Note:** \* (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

В идеале для оценки функции печени у пациентов с циррозом следовало бы учитывать данные, полученные непосредственно перед началом заболевания COVID-19; однако в большинстве случаев сделать это было невозможно. Поэтому мы собрали данные пациентов, прошедших медицинское обследование в нашей клинике за 7 месяцев до начала пандемии, и наблюдали за этими пациентами в течение трех основных волн COVID-19 в Москве.

Мы не обнаружили биомаркеров функции печени, которые предрасполагали бы к заражению COVID-19.

COVID-19 у пациентов с циррозом печени часто протекал тяжело и ассоциировался с высоким уровнем смертности, как это было описано в предыдущих исследованиях [2–4]. Среди показателей дисфункции печени, связанной с циррозом, в нашем исследовании только гипоальбуминемия была

**Таблица 6.** Симптомы COVID-19 и минимальные/максимальные значения лабораторных показателей при инфекции COVID-19 у пациентов с циррозом печени, функция печени которых была оценена после перенесенного COVID-19 ( $n = 27$ )

**Table 6.** Symptoms of COVID-19 and minimum/maximum laboratory values during COVID-19 infection in patients with cirrhosis who recovered from COVID-19 and in whom changes in liver function values were assessed in the study ( $n = 27$ )

<b>Течение COVID-19 / Course of COVID-19</b>	
Легкое течение / <i>Mild course</i>	14 (51,9 %)
Средней тяжести / <i>Moderate course</i>	8 (29,6 %)
Тяжелое течение / <i>Severe course</i>	5 (18,5 %)
Госпитализация / <i>Hospitalization</i>	11 (40,7 %)
Госпитализация в отделение интенсивной терапии <i>Admission in the intensive care unit</i>	1 (3,7 %)
Потребность в ИВЛ / <i>Mechanical ventilation</i>	0
Острая на фоне хронической печеночная недостаточность <i>Acute-on-chronic liver failure</i>	2 (7,4 %)
<b>Симптомы / Symptoms</b>	
Лихорадка / <i>Fever</i>	
Сухой кашель / <i>Dry cough</i>	15 (55,6 %)
Кашель с мокротой / <i>Cough with sputum</i>	4 (14,8 %)
Насморк / <i>Rhinorrhea</i>	6 (22,2 %)
Боль в горле / <i>Sore throat</i>	6 (22,2 %)
Одышка / <i>Shortness of breath</i>	9 (33,3 %)
Потеря обоняния / <i>Anosmia</i>	3 (11,1 %)
Потеря вкуса / <i>Ageusia</i>	2 (7,4 %)
Диарея / <i>Diarrhea</i>	1 (3,7 %)
<b>Минимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19* Minimum laboratory values during having COVID-19*</b>	
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/L</i>	113 [96–132]
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Lymphocytes, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	0,6 [0,4–0,8]
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л <i>Platelets, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	74 [41–93]
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	59 [57–69]
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	30 [30–34]
<b>Максимальные значения лабораторных показателей во время COVID-19* Maximum laboratory values during having COVID-19*</b>	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл./л <i>Neutrophils, <math>\times 10^9</math> cell/L</i>	2,5 [1,7–6,8]
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	20 [11–29]
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	27 [22–44]
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	43 [36–63]
Креатинин, мкмоль/л <i>Serum creatinine, <math>\mu</math>mol/L</i>	82 [63–99]
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total serum bilirubin, <math>\mu</math>mol/L</i>	15 [14–34]

**Примечание:** \* (здесь и далее в таблице) – в квадратных скобках приведен межквартильный размах.

**Note:** \* (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

**Таблица 7.** Сравнение значений основных показателей функции печени у больных циррозом печени до пандемии и в конце 2021 г.

**Table 7.** Changes in the values of the main indicators of liver function in patients with cirrhosis between the pre-pandemic medical examination and the examination at the end of 2021

Показатель / <i>Parameter</i>	Пациенты с циррозом, которые пережили COVID-19 <i>Patients with cirrhosis who survived after COVID-19</i> (n = 27)		Пациенты с циррозом, которые не имели COVID-19 <i>Patients with cirrhosis who did not have COVID-19</i> (n = 34)		p (разница между группами перед пандемией) ( <i>difference between the groups at the PPME</i> )	p (разница между группами на конец 2021 г.) ( <i>difference between the groups at the E2021</i> )
	ДО PPME	К2021 E2021	ДО PPME	К2021 E2021		
Шкала Чайлда – Пью <i>Child – Pugh Score</i>	5 [5–7]*	6 [5–7]	6 [5–8]	6 [5–8]	0,542	0,495
Классы по шкале Чайлда – Пью, A/B + C, n <i>Class according to Child – Pugh Scale, A/B + C, n</i>	18/7 + 2	19/8 + 0	18/10 + 6	19/12 + 3	0,206	0,186
Печеночная энцефалопатия, n (%) <i>Hepatic encephalopathy, n (%)</i>	8 (29,6 %)	8 (29,6 %)	15 (44,1 %)	13 (38,2 %)	0,186	0,403
Асцит, n (%) <i>Ascites, n (%)</i>	8 (29,6 %)	8 (29,6 %)	17 (50,0 %)	17 (50,0 %)	0,089	0,089
Асцит (степень 1), n (%) <i>Ascites (Grade 1), n (%)</i>	7 (25,9 %)	6 (22,2 %)	13 (38,2 %)	8 (23,5 %)	0,230	0,617
Асцит (степень 2–3), n (%) <i>Ascites (Grade 2–3), n (%)</i>	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	4 (11,8 %)	9 (26,5 %)	0,231	0,053
Общий белок, г/л <i>Serum total protein, g/L</i>	72 [69–76]	69 [67–75]	72 [68–76]	69 [65–72]	0,561	0,518
Альбумин, г/л <i>Serum albumin, g/L</i>	39 [36–42]	38 [35–43]	38 [32–41]	38 [32–44]	0,459	0,947
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Serum total bilirubin, umol/L</i>	25 [15–31]	23 [14–29]	20 [14–47]	22 [15–36]	0,647	0,994
Прямой билирубин, мкмоль/л <i>Serum direct bilirubin, umol/L</i>	7 [6–12]	7 [5–13]	7 [5–19]	7 [4–12]	0,777	0,650
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	75 [68–84]	82 [76–86]	71 [62–83]	68 [59–82]	0,313	0,003
Креатинин, мкмоль/л <i>Serum creatinine, umol/L</i>	82 [67–102]	82 [63–93]	81 [69–96]	84 [67–98]	0,908	0,403
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	34 [25–44]	31 [22–52]	42 [27–51]	22 [19–32]	0,278	0,053
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	39 [33–62]	42 [28–53]	54 [36–89]	34 [29–41]	0,061	0,467
Длина селезенки, см <i>Splenic length, cm</i>	13,9 [12,9–16,0]	14,2 [12,8–16,5]	14,9 [12,9–16,7]	15,0 [12,0–17,0]	0,453	0,935
<b>Общая информация об анализируемых пациентах по группам</b> <b><i>General information about analyzed patients by groups</i></b>						
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59 [51–67]		57 [44–67]		0,228	
Мужчины/Женщины <i>Males/Females</i>	13/14		11/23		0,161	

**Продолжение таблицы 7.** Сравнение значений основных показателей функции печени у больных циррозом печени до пандемии и в конце 2021 г.

**Continuation of Table 7.** Changes in the values of the main indicators of liver function in patients with cirrhosis between the pre-pandemic medical examination and the examination at the end of 2021

Этиология цирроза, n (%) <i>Etiology of cirrhosis, n (%)</i>			
алкогольная болезнь печени <i>alcoholic liver disease</i>	7 (25,9 %)	10 (29,4 %)	>0,050
метаболически-ассоциированная болезнь печени <i>metabolically associated fatty liver disease</i>	2 (7,4 %)	1 (2,9 %)	
аутоиммунный гепатит <i>autoimmune hepatitis</i>	2 (7,4 %)	0	
первичный билиарный холангит <i>primary biliary cholangitis</i>	1 (3,7 %)	5 (14,7 %)	
первичный склерозирующий холангит <i>primary sclerosing cholangitis</i>	1 (3,7 %)	0	
вирусный гепатит В <i>HBV</i>	1 (3,7 %)	0	
вирусный гепатит С <i>HCV</i>	10 (37,0 %)	8 (23,5 %)	
смешанная <i>mixed</i>	3 (11,1 %)	6 (17,6 %)	
другая и неизвестная <i>other and unknown</i>	0	4 (11,8 %)	
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	10 (37,0 %)	6 (17,6 %)	0,079
Злокачественные образования, n (%) <i>Malignant neoplasms, n (%)</i>	1 (3,7 %)	0	0,443

**Примечание:** ДО — до пандемии; К2021 — в конце 2021 г.; \* (здесь и далее в таблице) — в квадратных скобках приведен интерквартильный интервал.

**Note:** PPME — pre-pandemic medical examination; E2021 — at the end of 2021; \* (hereinafter in the table), interquartile range is given in square brackets.

независимым предиктором смерти от COVID-19. В другом исследовании пациенты без цирроза печени, у которых на момент госпитализации по поводу COVID-19 была гипоальбуминемия, имели плохой прогноз [20]. В нашей работе у всех пациентов, которые имели нормальный уровень альбумина во время медицинского обследования до пандемии и умерли от COVID-19, перед смертью развилась гипоальбуминемия. Напротив, среди пациентов с нормальным исходным уровнем альбумина, выздоровевших от COVID-19, только у одного пациента во время инфекции COVID-19 развилась гипоальбуминемия. Предыдущие исследования показали, что альбумин может связывать и нейтрализовать шиповый белок коронавируса [20] и подавлять экспрессию ACE2 (целевого рецептора COVID-19) [21]. Поэтому дефицит циркулирующего альбумина у пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлду — Пью и снижение способности печени образовывать новые молекулы

альбумина взамен тех, которые используются для нейтрализации белков коронавируса, у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью может обуславливать высокий уровень смертности у пациентов с циррозом печени, инфицированных COVID-19.

В нашем исследовании функция печени до пандемии была лучше у пациентов, умерших от COVID-19, чем у тех, кто умер от осложнений цирроза печени. Установлено, что инфекция COVID-19 является независимым фактором риска смерти у пациентов с циррозом печени. Таким образом, COVID-19 является важной причиной смерти пациентов с циррозом печени, которые могли бы иметь больше шансов на выживание без пандемии.

Предыдущее исследование показало, что не было существенной разницы в прогнозе между госпитализированными пациентами с циррозом печени с COVID-19 и без него [16]. Однако сама госпитализация больного с циррозом печени

связана с плохим прогнозом. В нашем исследовании мы оценивали всех пациентов с циррозом печени, как госпитализированных, так и негоспитализированных. Прогноз пациентов с циррозом печени, заразившихся COVID-19, в данном случае был значительно хуже, чем у тех, у кого его не было.

Наше исследование показало, что COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, и что гипоальбуминемия является основным предиктором смерти у этих пациентов. Это согласуется с ранее опубликованными данными [2–6]. Однако, в отличие от предыдущих исследований, мы оценили влияние исходной (до пандемии COVID-19) функции печени у пациентов с циррозом на исход заболевания COVID-19, что является одной из сильных сторон нашего исследования.

Второе преимущество заключается в том, что это первое исследование, оценивающее, как COVID-19 влияет на функцию печени у выживших пациентов с циррозом печени. Мы обнаружили, что COVID-19 после выздоровления от этой инфекции не оказал существенного влияния на большинство показателей

функции печени, за исключением протромбинового индекса, который был выше у пациентов, перенесших инфекцию. Это может быть проявлением прокоагулянтного статуса, который наблюдается при COVID-19 [22] и пост-COVID-19-синдроме [23].

Ограничением этого исследования было то, что мы не смогли обследовать всех выживших пациентов в конце периода наблюдения, поскольку многие из них отказались посещать нашу клинику из-за боязни заражения COVID-19 или по другим причинам. Тем не менее нам удалось собрать данные у достаточно большой гомогенной группы пациентов.

## Заклучение

COVID-19 ухудшает прогноз пациентов с циррозом печени, но не оказывает существенного влияния на течение этого заболевания после выздоровления от данной инфекции. Снижение способности печени образовывать альбумин может быть основной причиной повышенной смертности от COVID-19 у пациентов с циррозом печени.

## Литература / References

1. Simon T.G., Hagström H., Sharma R., Söderling J., Roelstraete B., Larsson E., et al. Risk of severe COVID-19 and mortality in patients with established chronic liver disease: A nationwide matched cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):439. DOI: 10.1186/s12876-021-02017-8
2. Elhence A., Vaishnav M., Biswas S., Anand A., Gunjan D., Kedia S., et al. Predictors of in-hospital outcomes in patients with cirrhosis and Coronavirus disease-2019. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;12(3):876–86. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.10.014
3. Middleton P., Hsu C., Lythgoe M.P. Clinical outcomes in COVID-19 and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000739. DOI: 10.1136/bmj-gast-2021-000739
4. Ge J., Pletcher M.J., Lai J.C.; N3C Consortium. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative study. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1487–501. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.010
5. Xiao Y., Wu D., Shi X., Liu S., Hu X., Zhou C., et al. High Child – Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence.* 2021;12(1):1199–208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894
6. Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Wong F., Biggins S.W., Kamath P.S., McGeorge S., et al. Cirrhosis is associated with high mortality and readmissions over 90 days regardless of COVID-19: A multicenter cohort. *Liver Transpl.* 2021;27(9):1343–7. DOI: 10.1002/lt.25981
7. Gaspar R., Castelo Branco C., Macedo G. Liver and COVID-19: From care of patients with liver diseases to liver injury. *World J Hepatol.* 2021;13(10):1367–77. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1367
8. Vairappan B., Wright G., Corrigal D., Ts R. Liver injury in COVID-19: A direct hit or collateral damage? *Infect Disord Drug Targets.* 2022;22(1):e130921196417. DOI: 10.2174/1871526521666210913110500
9. Su Y.J., Chang C.W., Chen M.J., Lai Y.C. Impact of COVID-19 on liver. *World J Clin Cases.* 2021;9(27):7998–8007. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i27.7998
10. Mikolasevic I., Bozic D., Pavić T., Ruzic A., Hauser G., Radic M., et al. Liver disease in the era of COVID-19: Is the worst yet to come? *World J Gastroenterol.* 2021;27(36):6039–52. DOI: 10.3748/wjg.v27.i36.6039
11. Gracia-Ramos A.E., Jaquez-Quintana J.O., Contreras-Omaña R., Auron M. Liver dysfunction and SARS-CoV-2 infection. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):3951–70. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.3951
12. Del Zompo F., De Siena M., Ianaro G., Gasbarri A., Pompili M., Ponziani F.R. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: Systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(24):13072–88. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24215
13. Limon-De La Rosa N., Cervantes-Alvarez E., Navarro-Alvarez N. Increased hepatic expression of SARS-CoV-2 entry points and proinflammatory cytokines in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):239–41.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.053
14. Seow J.J.W., Pai R., Mishra A., Shepherdson E., Lim T.K.H., Goh B.K.P. Single-cell RNA-seq reveals angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 expression in TROP2+ liver progenitor cells: Implications in Coronavirus Disease 2019-associated liver dysfunction. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:603374. DOI: 10.3389/fmed.2021.603374
15. Kim D., Bonham C.A., Konyn P., Cholankeril G., Ahmed A. Mortality trends in chronic liver disease and cirrhosis in the United States, before and during COVID-19 pandemic. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2664–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.009
16. Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Biggins S.W., Kamath P.S., Wong F., McGeorge S., et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: Multicentre matched cohort. *Gut.* 2021;70(3):531–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322118
17. Ioannou G.N., Liang P.S., Locke E., Green P., Berry K., O'Hare A.M., et al. Cirrhosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in US veterans: Risk of infection, hospitalization, ventilation, and mortality. *Hepatology.* 2021;74(1):322–35. DOI: 10.1002/hep.31649
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients

- with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
19. *Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
  20. *Zekri-Nechar K., Zamorano-León J.J., Segura-Fragoso A., Alcaide J.R., Reche C., Andrés-Castillo A., et al.* Albumin binds COVID-19 spike 1 subunit and predicts in-hospital survival of infected patients-possible alteration by glucose. *J Clin Med.* 2022;11(3):587. DOI: 10.3390/jcm11030587
  21. *Rabbani G., Ahn S.N.* Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. *Int J Biol Macromol.* 2021;193 (Pt A):948–55. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.095
  22. *Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A.* Coagulation and anti-coagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2021;47:100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761
  23. *Visco V., Vitale C., Rispoli A., Izzo C., Virtuoso N., Ferruzzi G.J., et al.* Post-COVID-19 syndrome: Involvement and interactions between respiratory, cardiovascular and nervous systems. *J Clin Med.* 2022;11(3):524. DOI: 10.3390/jcm11030524

### Сведения об авторах

**Исмаилова Альбина Геннадьевна\*** — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: exalay@mail.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6835-4882>

**Масленников Роман Вячеславович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

### Information about the authors

**Albina G. Ismailova\*** — Resident Physician, Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: exalay@mail.ru;  
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6835-4882>

**Roman V. Maslennikov** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: mmmm00@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Clinic of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: zharkovamaria@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 31.05.2023 Принята: 23.06.2023 Опубликовано: 29.12.2023  
Submitted: 31.05.2023 Accepted: 23.06.2023 Published: 29.12.2023

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author