

УДК 616.1:616.36-003.826+616.98:578.831.1]-053.6-036  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).101-106](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).101-106)

# ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ COVID-19

*Сірчак Є. С., Барані В. Є.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Дослідження особливостей перебігу COVID-19 та зміни з боку різних органів і систем, в тому числі і серцево-судинної системи (ССС), особливо у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, у осіб підліткового віку є актуальним завданням сучасної медицини.

*Мета дослідження.* Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у підлітків на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

*Матеріали та методи.* Обстежено 52 підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу при COVID-19. Обстежених підлітків розподілено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження ССС до інфікування вірусом SARS-CoV-2: у I групу ввійшло 24 хворих на НАЖХП без ураження ССС, а II групу склало 24 хворих на НАЖХП та ураження ССС (нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом). У обстежених підлітків визначено динаміку показників функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обміну. Також визначено частоту та характер ураження ССС після COVID-19.

*Результати досліджень.* У обстежених підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу незалежно від наявності чи відсутності ураження ССС виявлено збільшення переважно рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові в гострому періоді інфікування вірусом SARS-CoV-2 (до  $128,7 \pm 4,1$  ОД/л у хворих I групи та до  $140,7 \pm 1,6$  ОД/л у пацієнтів II групи –  $p < 0,01$ ). Інфекція, спричинена гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2 індукує важкі порушення вуглеводного обміну у підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу, що важко піддається корекції, особливо у хворих із супутньої нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом. У хворих II групи частіше виявлено після перенесеної гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 міокардит, а також стійке підвищення артеріального тиску, що у 35,7 % поєднувалось із аритмією.

*Висновки.* У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом частіше ніж у групі підлітків без ураження ССС до COVID-19, після перенесеної гострої респіраторної інфекції визначається стійке підвищення артеріального тиску, міокардит та аритмії.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, COVID-19, ураження серцево-судинної системи (стійке підвищення артеріального тиску, міокардит, аритмія), нейроциркуляторна дистонія, підлітковий вік.

## **Tactics of administration of adolescent patients with alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in COVID-19**

*Sirchak Ye.S., Barani V.Ye*

**Abstract.** *Introduction.* The study of the peculiarities of COVID-19 and changes in various organs and systems, including the cardiovascular system (CVS), especially in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in adolescents, is an urgent task of modern medicine.

*The aim of the study.* To study the peculiarities of cardiovascular system damage in COVID-19 in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.

*Materials and methods.* We examined 52 adolescents with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in COVID-19. The examined adolescents were divided into two groups, depending on the presence or absence of CVS lesions before SARS-CoV-2 virus infection: group I included 24 patients with NAFLD without CVS lesions, and group II included 24 patients with NAFLD and CVS lesions (cardiac neurocirculatory dystonia). The dynamics of indicators of the functional state of the liver, lipid and carbohydrate metabolism was determined in the examined adolescents. The frequency and nature of CVD damage after COVID-19 were also determined.



*Results of the study.* In the examined adolescents with NAFLD and type 2 diabetes mellitus, regardless of the presence or absence of CVD lesions, an increase in serum alanine aminotransferases (ALT) levels was found in the acute period of SARS-CoV-2 infection (up to  $128.7 \pm 4.1$  U/l in patients of group I and up to  $140.7 \pm 1.6$  U/l in patients of group II -  $p < 0.01$ ). The infection caused by acute respiratory SARS-CoV-2 virus induces severe carbohydrate metabolism disorders in adolescents with NAFLD and type 2 diabetes mellitus, which is difficult to correct, especially in patients with concomitant cardiac neurocirculatory dystonia. In patients of group II, myocarditis and persistent high blood pressure, which in 35.7 % was combined with arrhythmia, were more often detected after acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 virus.

*Conclusions.* In patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in combination with cardiac neurocirculatory dystonia, persistent high blood pressure, myocarditis and arrhythmias are more common than in the group of adolescents without CVS before COVID-16 after an acute respiratory infection..

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; COVID-19; cardiovascular disease (persistent high blood pressure, myocarditis, arrhythmia); neurocirculatory dystonia; adolescence..

## Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), спричинена новим РНК-бета-коронавірусом з оболонкою (коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 – SARS-CoV-2), є значною проблемою охорони здоров'я для всіх країн світу. Коронавірусна хвороба у першу чергу характеризується респіраторними симптомами, але відомо, що він також може спричинити низку позалегеневих проявів. Хоча більшість осіб, інфікованих SARS-CoV-2, не мають симптомів або спостерігаються помірно виражені симптоми, але у деяких осіб при інфікуванні SARS-CoV-2, може розвинути поліорганна дисфункція. При цьому, особи з хронічними захворюваннями мають більш важкий перебіг COVID-19, зокрема в осіб ураженням серцево-судинної системи, ожирінням, діабетом, метаболічним синдромом. А стеатоз печінки, який часто діагностується у хворих з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), був визнаний незалежним предиктором тяжкості перебігу COVID-19 [1,2,3,4].

Порушення функції печінки відносно часто трапляються у пацієнтів із COVID-19. Ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 – це комплексний ефект, опосередкований багатьма факторами, включаючи пошкодження печінки, безпосередньо спричинене SARS-CoV-2, ушкодження печінки, спричинене ліками, гіпоксія, реперфузійна дисфункція, імунний стрес і дія запальних факторів. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо хворі з алкогольною хворобою печінки, неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП), цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, мають підвищений ризик важкого перебігу захворювання після інфікування SARS-CoV-2, а COVID-19 посилює ураження печінки у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки [5,6].

Отже, дослідження особливостей перебігу COVID-19 та зміни з боку різних органів і систем, у тому числі й серцево-судинної системи (ССС), особливо у пацієнтів на НАЖХП та ЦД 2 типу в осіб підліткового віку є актуальним завданням сучасної медицини.

## Мета дослідження

Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у підлітків на неалкогольну жирну хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

## Матеріал та методи

Нами обстежено 52 підлітків із підтвердженим діагнозом НАЖХП та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, що перехворіли COVID-19. Обстежені хворі за період 2020 р. по 2023 рр. мали підтверджений діагноз COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2). Серед обстежених підлітків хлопчиків було 30 (57,7 %), середній вік становив  $15,7 \pm 2,3$  року; дівчат було 22 (42,3 %), середній вік для них складав  $15,2 \pm 1,8$  року. Наукове дослідження проведено на амбулаторному етапі спостереження за пацієнтами підліткового віку після COVID-19.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб також підліткового віку (хлопчиків було 12 (60,0 %), дівчат – 8 (40,0 %)). Середній вік хлопців складав  $15,1 \pm 2,7$  року, дівчат –  $14,9 \pm 3,2$  року.



Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів та їх батьків (від усіх хворих, а також їх батьків отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування) з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних, методика яких відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями включення в дослідження були: підлітковий період дитинства у обстежених; підтверджений діагноз НАЖХП та ЦД 2 типу; факт перенесеного COVID-19 протягом останніх 6 місяців, що задокументовано результатом позитивного ПЛР-тесту до РНК вірусу SARS-CoV-2; зміни з боку серцево-судинної системи (ССС), а саме – нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом.

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених більше 19 років, хворі з позапечінковою порталною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, що супроводжується гепатоспленомегалією, вроджені вади серцево-судинної системи, онкологічні захворювання, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнтів або їх батьків.

Обстеженим хворим на НАЖХП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «Humareader» (Німеччина). Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) виставлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [7].

Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою.

Усім хворим у сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ) гама-глутамілтрансфераза (ГГТ)), показників ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпропротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)). Вищеперераховані аналізи у обстежених підлітків визначали на етапі гострого періоду інфікування вірусом SARS-CoV-2, а також через 1 місяць після COVID-19. Пацієнтам проведено лікування НАЖХП, проявів COVID-19 відповідно до існуючих протоколів МОЗ, а також локальних протоколів лікування даних пацієнтів.

Обстежених підлітків розподілено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження ССС до інфікування вірусом SARS-CoV-2: у I групу ввійшло 24 хворих на НАЖХП без ураження ССС, а II групу склало 24 хворих на НАЖХП та ураження ССС (нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом).

Відповідно до мети наукового дослідження, проведено аналіз ураження ССС у даних пацієнтів на фоні COVID-19 хвороби. Враховано скарги пацієнтів та клінічні симптоми, а також дані інструментального дослідження, а саме: електрокардіографії (ЕКГ), ЕХОкардіоскопії, при потребі – холтеровського моніторингу.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

### **Результати досліджень**

Проведено аналіз показників функціонального стану печінки в період гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, а також після COVID-19 через 1 міс (негативний ПЛР-тест до вірусу SARS-CoV-2). Результати наведено у таблиці 1.



Таблиця 1

**Динаміка показників функціонального стану печінки в сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП при COVID-19**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		I група (n=28)		II група (n=28)	
		період COVID-19	після COVID-19	період COVID-19	після COVID-19
АЛТ, ОД/л	20,4±0,9	128,7±4,1**	86,2±2,2+	140,7±1,6**	90,5±2,1 ++
АСТ, ОД/л	22,7±1,8	64,7±2,2*	38,5±2,1	68,9±1,7*	40,7±3,5 +
ЗБ, ммоль/л	14,6±0,7	28,9±1,6 *	17,0±0,8	30,2±3,2*	18,0±2,1
ЛФ, ммоль/л	68,2±2,2	124,0±4,2*	93,1±4,5 +	126,0±3,1*	89,1±3,2+
ГГТ, ОД/л	38,8±2,0	67,8±2,7*	41,0±2,4	71,1±3,3*	39,9±4,0

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп в період COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II групи в період COVID-19 різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ .*

У обстежених підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу незалежно від наявності чи відсутності ураження ССС виявлено збільшення переважно рівня АЛТ у сироватці крові в гострому періоді інфікування вірусом SARS-CoV-2 (до 128,7±4,1 ОД/л у хворих I групи та до 140,7±1,6 ОД/л у пацієнтів II групи –  $p < 0,051$ ). Водночас слід зауважити, що такі показни-

ки холестатичного синдрому, як рівень ЗБ, ЛФ та ГГТ у сироватці крові також достовірно були вище у обстежених, ніж у контрольній групі на всіх етапах наукового дослідження (табл. 1).

У обстежених пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2 типу спостерігалось порушення ліпідного профілю, що наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП при COVID-19**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		I група (n=24)		II група (n=28)	
		період COVID-19	після COVID-19	період COVID-19	після COVID-19
ТГ, ммоль/л	1,15±0,03	2,35±0,18*	2,30±0,11	2,52±0,12*	2,36±0,26+
ЗХ, ммоль/л	4,23±0,21	6,89±0,23*	6,56±0,21	6,99±0,55**	6,62±0,16+
ЛПНЩ, ммоль/л	1,55±0,23	3,27±0,11**	3,08±0,27	3,32±0,20*	3,18±0,15
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52±0,09	1,87±0,07**	1,72±0,14	1,90±0,18**	1,85±0,23+
ЛПВЩ, ммоль/л	1,93±0,06	1,06±0,06	1,22±0,08	0,99±0,07*	1,17±0,08

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп у період COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II групи в період COVID-19 різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ .*

У обстежених хворих із НАЖХП та ЦД 2 типу діагностовано зміни ліпідного профілю крові, що проявлялося збільшенням рівня ТГ, ЗХ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ. При цьому слід зауважити, що навіть проведене протокольне лікування не приводить до суттєвої позитив-

ної динаміки показників ліпідного обміну в обстежуваних підлітків, котрі перехворіли на COVID-19.

Досліджено динаміку показників вуглеводного обміну в обстежуваних пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка показників вуглеводного обміну в сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2 типу на фоні лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		I група (n=24)		II група (n=28)	
		період COVID-19	після COVID-19	період COVID-19	після COVID-19
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,55±0,18	9,44±0,13*	7,43±0,15	9,58±0,19*	7,52±0,15++
НьА1с, %	4,21±0,11	8,69±0,18**	7,17±0,14	8,65±0,20**	7,37±0,16 +
Інсулін, Од/л	8,77±0,44	21,14±0,67**	18,99±0,61	20,77±0,51**	22,17±0,41+
С-пептид, нг/мл	4,18±0,12	11,13±0,56**	9,42±0,33	12,08±0,48**	11,08±0,17++
НОМА-IR	1,64±0,18	6,12±0,41**	5,16±0,32	6,09±0,29**	5,74±0,12 +

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп у період COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II групи в період COVID-19 різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ .

Інфекція, спричинена гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2, індукує важкі порушення вуглеводного обміну у підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу, що важко піддається корекції, особливо у хворих із супутньої нейро-

циркуляторною дистонією за кардіальним типом.

Проведено аналіз формування уражень з боку ССС у обстежених хворих в постковідному періоді (табл. 4).

Таблиця 4

**Частота і характер ураження ССС у обстежених після COVID-19**

Показник	Обстежені	
	I група (n=24)	II група (n=28)
Стійке підвищення артеріального тиску	33,3 %	42,9 % *
Аритмії	25,0 %	35,7 % *
Міокардит	41,7 %	57,1 % *

Примітка: між показниками у хворих I та II групи після COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ .

Як вказують отримані результати, у хворих II групи частіше виявлено після перенесеної гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 міокардит, а також стійке підвищення артеріального тиску, що у 35,7 % поєднувалось із аритмією. Отже, у хворих із метаболічними порушеннями, а саме – НАЖХП, ЦД 2 типу та нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом – уже до інфікування вірусом SARS-CoV-2 частіше у постковідному періоді визначаються стійке ураження ССС. Пацієнти підліткового віку із поєднанням декількох метаболічних порушень більш уразливі до вірусу SARS-CoV-2, а зміни в

організмі у даних підлітків мають більш виражений стійкий характер, що вимагає особливого спостереження за даним контингентом пацієнтів.

**Висновки**

У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу в поєднанні з нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом частіше ніж у групі підлітків без ураження ССС до COVID-16, після перенесеної гострої респіраторної інфекції визначається стійке підвищення артеріального тиску, міокардит та аритмії.

**REFERENCES**

1. Kurniawan A, Hariyanto TI. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023; 3 (1): e102.
2. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2020; 2: 2726–2729.
3. Miranda C, Garlatti E, Da Porto A, Rinaldo E, Grazioli S, Zanette G, Tonizzo M. Liver injury in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease: an update. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023 Feb 23; 8: e1-e10.
4. Lia P, Liua Y, Chenga Z, Yua X, Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022; 154: 113568.
5. Huang Y, Wang X, Zhang L et al. Effect of Probiotics Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Comput Math Methods Med.* 2022; Article ID 7888076: 15 pages.
6. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1; 77 (4): 1335-1347
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388-1402.

Отримано 05.04.2024 р.