

DOI: 10.21802/artm.2025.3.35.39
УДК 616.36-008.8+616.36+616**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОЛІЗУ Й ХОЛЕСТАЗУ З
МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19, ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ПІД ЧАС ЇХ ПОЄДНАННЯ**

І.Г. Лаб'як, Е.О. Кіндратів

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії,
м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID: 0000-0002-1899-4627, e-mail: ilabiak@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-3894-8484, Scopus ID: 57225206973, e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua*

Резюме. Частота порушень функції печінки під час COVID-19 сягає 53 % і збільшується у разі наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Визначення взаємозв'язків між морфологічними змінами печінки й біохімічними показниками набуває критичного значення для прогнозування перебігу хвороби та корекції терапевтичної тактики.

Досліджено тканину печінки й біохімічні показники 120 померлих пацієнтів, тіла яких було розподілено на три групи: I – COVID-19 із ЦД2, II – COVID-19 без ЦД2, III – ЦД2. Вивчено рівні АЛТ, АСТ, загального та прямого білірубінів та їх зв'язок зі стеатозом, фіброзом і некрозом печінки на основі гістологічного аналізу, виконаного за стандартними методиками (гематоксилін-еозин, Масон-Голднер, ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л.).

Результати дослідження показали тенденцію до зростання рівнів АЛТ і АСТ із поглибленням стеатозу та фіброзу, однак без статистичної значущості в більшості груп. У другій групі спостерігалось різке підвищення АЛТ під час тяжкого стеатозу та раннього фіброзу, що вказувало на гостре ураження печінки. У пацієнтів із ЦД2 без COVID-19 ферментна активність залишалася стабільною навіть при значному стеатозі. Загальний і прямий білірубіни демонстрували варіативність, зокрема критично високі значення спостерігали під час фіброзу F1 у групі без COVID-19. Отримані результати свідчать про існування різних патофізіологічних механізмів ураження печінки залежно від наявності COVID-19 та/або цукрового діабету 2-го типу.

Проведене дослідження дозволило встановити окремі взаємозв'язки між біохімічними показниками цитолізу й холестазу з морфологічними змінами печінки (стеатозом, некрозом і фіброзом) у пацієнтів з COVID-19, цукровим діабетом 2-го типу та під час їх поєднання. Зіставлення гістологічних даних морфологічних змін печінки з результатами біохімічних показників цитолізу й холестазу сприяє не лише верифікації клінічних діагнозів, а й удосконаленню діагностичних і моніторингових алгоритмів у пацієнтів під час COVID-19, ЦД2 та у разі їх поєднання. Це дозволяє глибше зрозуміти патогенетичні механізми пошкодження печінки, їх клінічне значення та потенційні напрями терапевтичного впливу.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, цукровий діабет 2-го типу, печінка, жирова дистрофія, фіброз, некроз, біохімічні показники, АЛТ, АСТ, білірубін, цитоліз, холестаз.

Вступ. Пандемія COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, стала одним із найважливіших викликів сучасної медицини. Вона не лише спричинила велику кількість захворювань і смертей, але й показала складні механізми ураження органів і систем, у тому числі печінки. Частота порушень функції печінки серед пацієнтів із COVID-19 варіює від 14 % до 53 % залежно від тяжкості захворювання та супутньої патології [1, 2]. Патогенез пошкодження печінки під час такої інфекції є багатофакторним, а саме: це і пряме вірусне ушкодження гепатоцитів через зв'язування вірусу з рецепторами ACE2, які експресуються на клітинах печінки, і системна запальна відповідь із розвитком цитокинового шторму, і гіпоксія, викликана дихальною недостатністю [3 - 5].

Значна увага приділяється дослідженню біохімічних маркерів дисфункції печінки під час COVID-19, зокрема рівня аланінової (АЛТ) та аспартатної (АСТ) амінотрансфераз, а також показників холестазу – загального і прямого білірубінів. Підвищення цих маркерів асоціюється з тяжким перебігом захворювання і підвищенням ризиком летальності [6, 7]. Однак їх здатність корелювати з морфологічними

змінами печінки, зокрема стеатозом і фіброзом, поки що залишається недостатньо вивченою.

Особливе значення має поєднання COVID-19 з іншими хронічними захворюваннями, насамперед із цукровим діабетом 2-го типу. ЦД2 є відомим фактором ризику розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП), що вражає до 70 % пацієнтів із цим захворюванням [8, 9]. МАЗХП охоплює спектр змін від простого жирового накопичення (стеатозу), некрозу до прогресуючого фіброзу та цирозу, який значно підвищує ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [10]. Супутній ЦД2 може прискорювати прогресування пошкоджень печінки, а також збільшувати ризики ускладнень COVID-19 [11].

До того ж останні дослідження демонструють, що МАЗХП та супутні фіброзні зміни є незалежними предикторами тяжкого перебігу COVID-19 і пов'язані з підвищеною смертністю [12, 13]. При цьому точне визначення тяжкості морфологічних змін печінки є необхідним для прогнозування клінічного перебігу й вибору терапевтичної стратегії. Однак пряме морфологічне дослідження тканини печінки у таких пацієнтів часто ускладнене, а це обумовлює високу

актуальність зіставлення біохімічних маркерів і морфологічних змін.

Біохімічні маркери цитолізу (АЛТ, АСТ) та холестази (загальний і прямий білірубін) традиційно використовуються для оцінки пошкодження гепатоцитів і порушення жовчовиділення. Проте їх чутливість та специфічність у контексті МАЖХП і фіброзу є обмеженими, а інтерпретація рівнів цих показників у пацієнтів із COVID-19 і ЦД2 залишається предметом активних досліджень [14 - 16].

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між морфологічними змінами печінки, зокрема стеатозом, некрозом і фіброзом, які виявлені посмертно, та біохімічними показниками, які відображають ступінь цитолізу гепатоцитів і вираження холестази.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено морфологічне дослідження печінки й ретроспективний аналіз біохімічних показників цитолізу та холестази у 120 померлих пацієнтів, які мали COVID-19 та/або цукровий діабет II типу. Всі тіла були розподілені на три групи: I група – 40 померлих пацієнтів із COVID-19 у поєднанні з цукровим діабетом II типу; II група – 40 померлих пацієнтів із COVID-19 без цукрового діабету II типу; III група – 40 померлих пацієнтів із цукровим діабетом II типу без COVID-19.

Діагноз COVID-19 підтверджувався при житті або посмертно за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для діагностики та класифікації підтипів цукрового діабету використовувалися критерії Американської діабетичної асоціації, 2023.

Посмертна діагностика проведена на основі Постанови № 44 від 04.08.2020 р. Головного державного санітарного лікаря України «Про внесення змін до тимчасових рекомендацій щодо безпечного поведіння з тілами померлих з підозрою або підтвердженням коронавірусної хвороби (COVID-19)» та п. 2.2. (організувати розтини тіл осіб з підозрою на коронавірусну хворобу/підтвердженням коронавірусної хвороби COVID-19 з дотриманням вимог біологічної безпеки) наказу № 101 від 25.03.2020 р. Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації.

Тканину печінки фіксували 10 % забуферним формаліном протягом 28 годин з наступною обробкою за загальноприйнятою методикою для заливки в парафін. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином за Масоном-Голднером, ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. Ступінь стеатозу печінки визначали за градацією E.M. Brunt, D.E. Kleiner (S0 – відсутність, S1 – легкий, S2 – помірний і S3 – важкий). Ступінь фіброзу печінки встановлювали за градацією METAVIR (F0 – відсутність, F1 – легкий, F2 – помірний, F3 – важкий, F4 – цироз).

Мікроскопічне дослідження і фотографування зразків проводили з використанням світлооптичного мікроскопа Olympus CX23 з цифровою CMOS камерою LC30 та програмним забезпеченням cell Sens Entry.

Аналізували й зіставляли з морфологічними змінами печінки (стеатоз, фіброз, некроз) біохімічні показники крові, зокрема аланін-трансаміназу (АЛТ),

аспартатамінотрансферазу (АСТ), загальний і прямий білірубін.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою MS Excel 2013 із використанням програмного середовища статистичних розрахунків «IBM SPSS Statistics 26.0». Отримані дані перевірили на тип їх розподілу за методом Лілієфорса й W тесту Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість даних володіли розподілом, відмінним від нормального, як міру центральної тенденції, використали медіану з нижнім і верхнім квантилями (Me [Q1; Q3]). Непов'язані вибірки порівнювали за допомогою критерію Краскела-Волліса. Статистично вірогідною вважали різницю між порівнюваними вибірками, для якої під час застосування відповідного критерію мали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз медіанних значень рівня АЛТ, залежно від ступеня стеатозу печінки, виявив певні закономірності. У пацієнтів першої групи (COVID-19 із ЦД2) рівні АЛТ під час легкого (S1) й помірного (S2) стеатозів були приблизно однаковими – 23,8 [15,8; 32,3] Од/л і 21,7 [14,7; 34,0] Од/л відповідно. Під час важкого стеатозу (S3) медіана АЛТ підвищилася до 33,9 [27,5; 45,4] Од/л, але статистично значущої різниці не виявили ($p > 0,05$). Це свідчить про наявність тенденції до зростання цитолітичного пошкодження печінки із збільшенням жирової дегенерації, що узгоджується з Lin Jaime та співавт. (2022). Вони встановили, що підвищення рівня АЛТ асоціюється зі ступенем стеатозу в пацієнтів із COVID-19 на фоні метаболічного синдрому, проте це підвищення має субклінічний характер без чіткої статистичної значущості при неускладнених формах [17].

У другій групі (COVID-19) спостерігали більш виражене підвищення АЛТ під час важкого стеатозу (S3) – 82,4 [20,9; 722,5] Од/л, що, хоч і не досягло статистичної значущості, свідчить про можливий гострий цитоліз у цих хворих.

Наші результати збігаються з даними Montori M та співавт. (2023), а саме: гостре пошкодження печінки, спричинене інфекцією SARS-CoV-2, є поширеним явищем серед пацієнтів із COVID-19 і, як правило, є ізольованим. Однак хронічні захворювання печінки, як-от МАЖХП, пов'язані з менш сприятливим прогнозом, особливо коли рівень лужних фосфатаз значно підвищується [18].

У пацієнтів третьої групи (ЦД2) помітили іншу тенденцію: найнижчий рівень АЛТ спостерігався під час важкого стеатозу (S3) – 15,6 [10,2; 30,8] Од/л. Це можна інтерпретувати як наявність компенсаторних механізмів або зниження гостроти пошкодження гепатоцитів, про що підтверджують дослідження Dharmalingam M і колеги (2018), які описали більш стабільний, але хронічний перебіг пошкодження печінки у хворих із ЦД2, активність ферментів яких може не відображати ступінь гістологічного ураження [19].

Аналізуючи вплив ступеня фіброзу на рівень АЛТ, у першій групі не виявили статистично значущих змін ($p > 0,05$). Це може свідчити про те, що під час супутнього COVID-19 і ЦД2 фіброз не є домінуючим чинником цитолізу на ранніх стадіях захворювання. Водночас у другій групі зафіксували значне

підвищення АЛТ під час раннього фіброзу F1 – 314,2 [307,6; 320,7] Од/л ($p < 0,05$), який вказує на можливий

гострий запальний компонент і швидку прогресію печінкових змін (табл. 1).

Таблиця 1

Значення рівня АЛТ залежно від ступеня стеатозу й фіброзу в дослідних групах

Морфологічний параметр	Значення рівня АЛТ, Од/л		
	COVID-19+ЦД2	COVID-19	ЦД2
Ступінь стеатозу			
S0	-	30,0 [15,8; 46,3]	44,3
S1	23,8 [15,8; 32,3]	27,6 [10,4; 42,4]	20,7 [12,7; 31,7]
S2	21,7 [14,7; 34,0]	29,5 [14,6; 44,4]	22,9 [14,9; 37,3]
S3	33,9 [27,5; 45,4]	82,4 [20,9; 722,5]	15,6 [10,2; 30,8]
Ступінь фіброзу			
F0	25,8 [17,2; 37,4]	25,9 [14,4; 38,2]	18,9 [11,9; 26,7]
F1	28,1 [20,1; 45,2]	314,2 [307,6; 320,7]*	21,7 [15,8; 63,6]
F2	28,7 [13,8; 55,8]	-	24,4
F3	-	998,4	-
F4	30,0 [13,5; 30,1]	-	101,0

Примітка: * - статистично значима різниця в порівнянні з показником F0.

Подібні висновки наводять Wilson et al. (2020), які підкреслюють, що ранні стадії фіброзу можуть бути критичними у розвитку гострого цитолітичного ураження печінки, особливо у контексті гострих системних інфекцій [20].

Щодо рівня АСТ, то у першій групі медіани збільшувалися з підвищенням ступеня стеатозу, але без статистичної значущості ($p > 0,05$). У другій групі найвищі рівні АСТ були за умови відсутності стеатозу

(S0) й тяжкому стеатозі (S3), що може відображати гетерогенність пошкодження печінки та її реакції на інфекцію SARS-CoV-2 (табл. 2).

У третій групі стеатоз суттєвого впливу на рівень АСТ не мав. Наші дані збігаються з висновками Venkatesh та співавт. (2019), які зазначають, що АСТ менш специфічна до стеатозу і більше асоціюється з некрозом і запальним компонентом [21].

Таблиця 2

Значення рівня АСТ залежно від ступеня стеатозу й фіброзу в дослідних групах

Морфологічний параметр	Значення рівня АСТ, Од/л		
	COVID-19+ЦД	COVID-19	ЦД2
Ступінь стеатозу			
S0	-	52,4 [25,7; 80,3]	19,8
S1	18,3 [15,6; 35,5]	36,7 [17,1; 58,7]	30,8 [20,0; 45,6]
S2	33,6 [26,2; 41,2]	16,7 [16,3; 17,1]	38,9 [31,3; 75,7]
S3	37,9 [27,5; 46,2]	59,0 [27,1; 764,9]	26,0 [14,1; 27,6]
Ступінь фіброзу			
F0	35,5 [18,8; 40,0]	38,1 [20,6; 65,7]	31,4 [19,3; 41,8]
F1	33,8 [29,2; 41,5]	434,3 [258,4; 610,2]*	28,0 [27,5; 73,2]
F2	32,1 [19,4; 52,9]	-	71,6
F3	-	986,5	-
F4	21,0 [5,9; 28,6]	-	191,9

Примітка: * - статистично значима різниця в порівнянні з показником F0.

Аналіз залежності АСТ від фіброзу в другій групі показав істотне ($p < 0,05$) підвищення на ранніх стадіях фіброзу (F1), що свідчить про гострий запальний процес у печінці під час інфікування COVID-19 (табл. 2). Це також підтверджує дані Nallagangula K.S. та інших (2017). Автори підкреслюють роль фіброзу як каталізатора гострих порушень ферментативної активності печінки [20].

Рівень загального білірубину в першій групі не залежав від ступеня стеатозу й фіброзу ($p > 0,05$) (табл. 3).

Тим не менш, у другій групі під час фіброзу F1 було зафіксовано критично високі значення (297,0

[66,0; 528,0] мкмоль/л, $p < 0,05$), що свідчить про розвиток холестатичних змін у пацієнтів із COVID-19. Цей феномен частково узгоджується з даними Chen J et al. (2023), які відзначають, що інтенсивний запальний процес може провокувати холестаз, особливо при комбінації гострого інфекційного процесу та порушень метаболізму [21].

При проведенні аналізу середніх значень рівня прямого білірубину з урахуванням важкості стеатозу встановлено, що серед пацієнтів першої групи рівень цього показника ніяк не залежав від ступеня стеатозу й медіани цього показника знаходились в межах референтних значень (табл. 4).

Таблиця 3

Морфологічний параметр	Значення рівня загального білірубину, мкмоль/л		
	COVID-19+ЦД2	COVID-19	ЦД2
Ступінь стеатозу			
S0	-	14,7 [11,0; 21,3]	13,1
S1	12,7 [7,4; 23,7]	37,5 [9,9; 70,5]	11,4 [9,5; 28,9]
S2	15,7 [11,1; 33,5]	33,6 [10,8; 56,4]	19,6 [11,9; 91,5]
S3	14,7 [12,7; 18,7]	37,4 [11,7; 63,7]	18,6 [9,3; 58,3]
Ступінь фіброзу			
F0	14,7 [10,7; 16,0]	14,7 [10,7; 21,3]	11,7 [9,5; 25,8]
F1	16,0 [10,9; 31,3]	297,0 [66,0; 528,0]*	55,1 [16,4; 156,6]
F2	17,3 [11,5; 30,6]	-	12,8
F3	-	74,7	-
F4	25,4 [12,0; 28,8]	-	168,4

Примітка: * - статистично значима різниця в порівнянні з показником F0 другої групи.

Таблиця 4

Морфологічний параметр	Значення рівня прямого білірубину, мкмоль/л		
	COVID-19+ЦД2	COVID-19	ЦД2
Ступінь стеатозу			
S0	-	4,7 [1,7; 5,7]	4,2
S1	2,8 [1,3; 10,6]	2,9 [1,7; 9,6]	4,9 [1,7; 30,2]
S2	3,0 [1,3; 4,0]	5,2 [0,8; 9,6]	6,5 [2,3; 47,9]
S3	2,7 [1,3; 4,0]	55,0 [4,9; 217,8]	29,4 [9,5; 41,4]
Ступінь фіброзу			
F0	2,7 [1,3; 4,0]	4,7 [1,6; 8,7]	5,4 [2,6; 29,7]
F1	3,0 [1,3; 4,0]	153,9 [5,7; 302,1]	32,4 [5,1; 124,2]
F2	4,0 [1,3; 10,9]	-	1,3
F3	-	4,7	-
F4	2,7 [1,5; 5,3]	-	84,8

В обстежених осіб другої групи найнижчим був рівень прямого білірубину в підгрупі з легким S1 стеатозом, який становив 2,9 [1,7; 9,6] мкмоль/л. Критично високих значень сягнула медіана в підгрупі з важким S3 стеатозом, яка дорівнювала 55,0 [4,9; 217,8] мкмоль/л. Серед осіб з S0 стеатозом та S1 стеатозом середні значення дорівнювали 4,7 [1,7; 5,7] мкмоль/л та 5,2 [0,8; 9,6] мкмоль/л відповідно. Статистично значимої різниці не встановлено ($p > 0,05$).

Схожі тенденції спостерігаємо і в третій групі. Найвище середнє значення прямого білірубину зафіксоване в підгрупі осіб із важким S3 стеатозом (29,4 [9,5; 41,4] мкмоль/л). Для легкого S1 стеатозу і помірного S2 стеатозу характерними були нижчі значення медіан, які становили 4,9 [1,7; 30,2] мкмоль/л та 6,5 [2,3; 47,9] мкмоль/л відповідно ($p > 0,05$). У пацієнта з S0 стеатозом рівень прямого білірубину знаходився в межах референтних значень і склав 4,2 мкмоль/л.

Під час аналізу середніх показників прямого білірубину, в залежності від важкості фіброзу, бачимо, що загалом у першій групі медіани цього показника були приблизно однаковими і склали 2,7 [1,3; 4,0] мкмоль/л із F0 фіброзом, 3,0 [1,3; 4,0] мкмоль/л в осіб із легким F1 фіброзом, 4,0 [1,3; 10,9] мкмоль/л серед пацієнтів із помірним F2 фіброзом та 2,7 [1,5; 5,3] мкмоль/л із дуже важким F4 фіброзом. Статистично значимої різниці не встановлено ($p > 0,05$).

У другій групі із F0 фіброзом медіана прямого білірубину дорівнювала 4,7 [1,6; 8,7] мкмоль/л. Критично високим був середній рівень цього показника в

осіб із легким F1 фіброзом – 153,9 [5,7; 302,1] мкмоль/л, проте достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$). У пацієнта з важким F3 фіброзом рівень прямого білірубину склав 4,7 мкмоль/л. Це може свідчити про гострий холестаза, зумовлений запальним ураженням жовчних каналців або системною інфекційною відповіддю, характерною для SARS-CoV-2 [21]. Аналогічні зміни описані Chen та Zhang (2023), які встановили роль системного запалення у патогенезі холестатичних порушень у хворих на COVID-19 [21].

У пацієнтів третьої дослідної групи з F0 фіброзом медіана прямого білірубину дорівнювала 5,4 [2,6; 29,7] мкмоль/л, у той час при легкому F1 фіброзі її значення становило 32,4 [5,1; 124,2] мкмоль/л ($p > 0,05$). В особи з помірним F2 фіброзом значення рівня прямого білірубину склало 1,3 мкмоль/л, а в крові пацієнта з дуже важким F4 фіброзом рівень прямого білірубину був критично високим – 84,8 мкмоль/л (табл. 4).

Найвищі рівні прямого білірубину в групах без COVID-19, але з вираженим стеатозом або фіброзом, вказують на метаболічно-детерміновану форму внутрішньопечінкового холестазу. Ці результати відповідають спостереженням Matsuda et al. (2023), які зазначають, що навіть при стабільній ферментній активності можуть розвиватися істотні морфологічні зміни, включно з фіброзом і холестазом, особливо в осіб із метаболічними порушеннями [24]. У пацієнтів із поєднаним COVID-19 і ЦД2 рівні прямого білірубину залишались у межах референтних значень незалежно від ступеня стеатозу й фіброзу, що свідчить про

відсутність клінічно вираженого холестазу. Це, ймовірно, зумовлено адаптацією гепатоцитів до хронічного метаболічного стресу. Цей процес описано в роботах Bhatt et al. (2015) і Dharmalingam et al. (2018) [19, 23].

Важливо підкреслити, що динаміка прямого білірубину не завжди відповідає морфологічній тяжкості ураження, яка обмежує його діагностичну цінність у відриві від інших біомаркерів і морфологічної верифікації. Як зазначає Marjot et al. (2021), при COVID-19 на фоні хронічної патології печінки рівні холестатичних ферментів можуть залишатись нормальними або коливатись у межах варіаційної норми, що не виключає тяжкого ураження печінки [22].

Рівні АЛТ у пацієнтів першої групи, які мали поєднання COVID-19 із ЦД2, за умови відсутності некрозу в печінці мали медіану 24,6 [20,1; 42,1] Од/л, у той час як за наявності некрозу цей показник дещо підвищувався до 27,0 [19,0; 36,4] Од/л. У другій групі (COVID-19 без ЦД2) середній рівень АЛТ у пацієнтів без некрозу був 27,4 [14,9; 44,3] Од/л, а в тих, у кого виявлено некроз, рівень ферменту підвищувався до 30,7 Од/л, з широким варіабельним діапазоном [11,0; 699,6]. Це свідчить про значну індивідуальну мінливість. У III групі (ЦД2) в переважній більшості пацієнтів (97,5%) некроз печінки не виявлявся, разом з тим медіанне значення АЛТ становило 19,8 [12,4; 28,3] Од/л, а в одного пацієнта з некрозом рівень ферменту був 23,4 Од/л.

Аналогічна ситуація спостерігалася і під час дослідження рівнів АСТ. У пацієнтів першої групи без некрозу печінки середній рівень АСТ був 32,1 [22,1; 38,6] Од/л, а за наявності некрозу – підвищувався до 36,1 [18,8; 44,3] Од/л. У другій групі ці значення становили 43,3 [24,8; 72,5] Од/л без некрозу і 41,9 [17,3; 755,5] Од/л з некрозом. У третій групі рівні АСТ коливалися в межах 30,9 [20,1; 46,3] без некрозу і в однієї особи 35,4 Од/л за його наявності.

Під час вивчення загального білірубину також не було виявлено статистично значущої різниці залежно від наявності некрозу ($p > 0,05$). У першій групі медіана загального білірубину без некрозу становила 13,3 [10,7; 20,5] мкмоль/л, а з некрозом – 16,0 [12,0; 25,4] мкмоль/л. У другій групі ці показники дорівнювали 15,3 [10,9; 21,9] мкмоль/л без некрозу та 36,2 [9,9; 63,2] мкмоль/л за наявності некрозу. В третій групі пацієнтів медіани показали 13,1 [9,5; 44,3] мкмоль/л без некрозу і 9,3 мкмоль/л з некрозом в одному випадку.

Щодо прямого білірубину, його рівні також не демонстрували суттєвих відмінностей. У першій групі значення були стабільними як за наявності некрозу (3,0 [1,3; 4,0] мкмоль/л), так і без нього (2,7 [1,3; 4,0] мкмоль/л). У другій групі медіана прямого білірубину дорівнювала 5,3 [2,4; 8,7] мкмоль/л без некрозу та 4,3 [0,9; 9,5] мкмоль/л із некрозом. У третій групі рівні становили 6,5 [2,5; 32,7] мкмоль/л без некрозу та 5,5 мкмоль/л у пацієнта з некрозом.

Відсутність статистично значущої різниці в рівнях АЛТ, АСТ, загального та прямого білірубінів між пацієнтами з гістологічно підтвердженим некрозом печінки і тими, у кого некрозу не було, може відображати складність патогенетичних механізмів пошкодження печінки при COVID-19 та ЦД2. Аналогічні спостереження описані в літературі, зокрема

Zhang та співавтори (2020) зазначають, що ферменти печінки у пацієнтів з COVID-19 можуть бути підвищені не завжди у пропорції до морфологічних ушкоджень, що зумовлено комплексною взаємодією вірусної інвазії, системної запальної відповіді та медикаментозного впливу [1].

Крім того, Marjot та колеги (2021) у міжнародному реєстрі пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки підкресливали, що рівні цитолітичних ферментів не завжди відображають тяжкість морфологічних змін, особливо у хворих із COVID-19, у яких вплив вірусу і супутніх метаболічних розладів є багатofакторним [22].

Для пацієнтів із ЦД2 відсутність достовірної залежності між некрозом і підвищенням АЛТ та АСТ також підтверджує результати Bhatt H.B. та співавторів (2015), які показали, що пошкодження печінки у таких пацієнтів часто має метаболічний характер із домінуванням стеатозу і фіброзу, а не гострого запального або некротичного процесу [23].

Незначні коливання рівнів білірубину за наявності некрозу можуть свідчити про те, що холестатичний компонент у цих пацієнтів відсутній або компенсований. Такий підсумок відповідає даним Matsuda H. et al. (2023), які відзначали, що функція печінки при COVID-19 і ЦД2 може залишатися відносно стабільною, незважаючи на гістологічні зміни [24].

Отже, результати дослідження вказують на те, що рівні біохімічних показників цитолізу і холестазу в плазмі крові є недостатньо чутливими для ідентифікації гістологічного некрозу печінки у пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та під час їх поєднання. Це підкреслює необхідність комплексного підходу до оцінки стану печінки з використанням морфологічних, біохімічних і клінічних параметрів.

Висновки. Проведене дослідження дозволило встановити окремі взаємозв'язки між біохімічними показниками цитолізу й холестазу з морфологічними змінами печінки (стеатозом, некрозом і фіброзом) у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2-го типу та під час їх поєднання.

1. У пацієнтів із COVID-19 у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу спостерігалася відносна стабільність рівнів АЛТ, АСТ, загального та прямого білірубінів незалежно від ступеня стеатозу чи фіброзу ($p > 0,05$). Це свідчить про хронічне пригнічення гепатоцитарної активності або метаболічну адаптацію тканини печінки в цих хворих.

2. У пацієнтів із COVID-19 було встановлено статистично значуще підвищення рівнів АЛТ, АСТ і загального білірубину із фіброзом F1 ($p < 0,05$), що свідчить про гостре ураження печінки на ранніх етапах фібротичних змін, зокрема у контексті вірусного ураження.

3. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу активність цитолізу та рівень білірубину не виявили достовірної залежності ні від ступеня стеатозу, ні від фіброзу ($p > 0,05$), що, ймовірно, пов'язано з переважно метаболічним, а не інфекційно-запальним походженням пошкодження печінки.

4. У пацієнтів із COVID-19 та/або цукровим діабетом 2-го типу рівні біохімічних маркерів дисфункції печінки й холестазу не показали статистично значущих відмінностей залежно від наявності

гістологічного некрозу гепатоцитів ($p > 0,05$). Це вказує на те, що традиційні показники цитолізу й холестазу можуть бути недостатньо чутливими для виявлення некротичних змін тканини печінки у цих групах пацієнтів.

Зіставлення гістологічних даних морфологічних змін печінки з результатами біохімічних показників цитолізу й холестазу сприяє не лише верифікації клінічних діагнозів, а й удосконаленню діагностичних і моніторингових алгоритмів у пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та у процесі їх поєднання. Такі висновки дозволяють глибше зрозуміти патогенетичні механізми пошкодження печінки, їх клінічне значення та потенційні напрями терапевтичного впливу.

Перспективи подальших досліджень. Провести аналіз ускладнень, супутніх захворювань і безпосередніх причин смерті у пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та під час їх поєднання на основі автопсійних висновків.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5):428-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(6):529-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40(5):998-1004. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
- Li Y, Xiao W, Guo Y, Zhou Y, Shi J, Zhou H, et al. Abnormal liver function tests were associated with adverse clinical outcomes: An observational cohort study of 2,912 patients with COVID-19. *Hepatology.* 2020; 72(4):1166-76. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639855>
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(7):1561-6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020; 73(3):566-74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1):73-84. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020; 43(2):366-74. <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017; 37(Suppl 1):81-4. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13299>
- Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in the United States: a multicenter research network study. *Gastroenterology.* 2020; 159(2):768-71. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>
- Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020; 69(8):1545-7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321611>
- Sachdeva S, Malik P, Patel U, Usman MS, Mehta D, Sharma A, et al. Outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2021; 15(3):585-94. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i5.815>
- McGrowder DA, Miller F, Anderson Cross M, Anderson-Jackson L, Bryan S, Dilworth L. Abnormal Liver Biochemistry Tests and Acute Liver Injury in COVID-19 Patients: Current Evidence and Potential Pathogenesis. *Diseases.* 2021 Jul 1; 9(3):50. Available from: <https://doi.org/10.3390/diseases9030050>
- Rajbhandari B, Pant S, Hamal AB, Thapa A, Shrestha A, Shrestha S, et al. Liver injury in COVID-19: prevalence and its associated factors in Nepal - A retrospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023 May 3; 85(6):2522-2527. Available from: <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000767>
- Habibullah M, Jemmeh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne).* 2024 Jan 23; 11:1291501. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1291501>
- Lin, Jaime Hui Xian MBBS (Hons), FRACP; Aravamudan, Veeraraghavan Meyyur MBBS, FRCP. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy?. *Singapore Medical Journal.* 2022 September; 63(9):542-544. Available from: <https://doi.org/10.11622/smedj.2020141>
- Montori M, Baroni GS, Santori P, Di Giampaolo C, Ponziani F, Abenavoli L, et al. Liver Damage and COVID-19: At Least a "Two-Hit" Story in Systematic Review. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 April 4; 45(4):3035-3047. <https://doi.org/10.3390/cimb45040199>
- Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 May-Jun; 22(3):421-428. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_585_17
- Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, Chandrappa M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA.* 2017 Oct 5; 4(1):FSO250. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0083>
- Chen J, Zhang S. The Role of Inflammation in Cholestatic Liver Injury. *J Inflamm Res.* 2023; 16:4527-4540. Available from: <https://doi.org/10.2147/JIR.S430730>
- Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J*

- Hepatol. 2021 Mar; 74(3):567-77. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024
23. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015 Apr; 4(2):101-8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.03>
24. Matsuda H, Nosaka T, Hiramatsu K, Takahashi K, Naito T, Ofuji K, et al. Histology and cytokine levels in hepatic injury accompanying a case of non-severe COVID-19. *Clin J Gastroenterol.* 2023 Apr; 16(2):270-278. <https://doi.org/10.1007/s12328-023-01755-4>

UDC 616.36-008.8+616.36+616

THE RELATIONSHIP BETWEEN BIOCHEMICAL INDICATORS OF CYTOLYSIS AND CHOLESTASIS WITH MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER IN PATIENTS WITH COVID-19, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, AND THEIR COMBINATION

I.G. Labiak, E.O. Kindrativ

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Pathological Anatomy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0000-0002-1899-4627,
e-mail: ilabiak@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-3894-8484,
Scopus ID: 57225206973,
e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua*

Abstract. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has become one of the most significant challenges in modern medicine. It has not only caused a substantial number of illnesses and deaths but also highlighted the complex mechanisms of damage to organs and systems, including the liver. The frequency of liver dysfunction among patients with COVID-19 ranges from 14 to 53 %, depending on disease severity and the presence of comorbidities. Determining the relationship between liver morphology and biochemical indicators is critically important for predicting the course of the disease and adjusting therapeutic tactics.

The study aims to establish the relationship between morphological changes in the liver—particularly steatosis, necrosis, and fibrosis identified postmortem and biochemical indicators that reflect the degree of hepatocyte cytolysis and the severity of cholestasis.

Liver tissue and biochemical indicators of 120 deceased remains were studied and divided into the following groups: Group I – COVID-19 with type 2 diabetes mellitus (T2DM), Group II – COVID-19 without T2DM, and Group III – T2DM without COVID-19. Serum levels of ALT, AST, total and direct bilirubin were assessed, and their correlation with hepatic steatosis, fibrosis, and necrosis was evaluated based on histological analysis performed using standard methods (hematoxylin-eosin, Masson-Goldner, ORB according to Zerbino D.D., Lukasevich L.L.).

The study results demonstrated a trend toward increased ALT and AST levels with steatosis and fibrosis progression. However, these differences were not statistically significant in most groups. In the second group, a marked increase in ALT levels was observed in cases of severe steatosis and early fibrosis, suggestive of acute liver injury. Enzyme activity remained stable among patients with T2DM without COVID-19 despite significant steatosis. Total and direct bilirubin levels varied, with particularly elevated values observed in cases of F1 fibrosis in the group without COVID-19. These findings suggest the involvement of distinct pathophysiological mechanisms of liver damage depending on the presence of COVID-19 and/or type 2 diabetes mellitus. In patients with COVID-19 and/or T2DM, the levels of biochemical indicators of liver dysfunction and cholestasis did not show statistically significant differences depending on the presence of hepatocyte necrosis ($p > 0.05$).

The study made it possible to establish separate relationships between biochemical indicators of cytolysis and cholestasis with morphological changes of the liver (steatosis, necrosis, and fibrosis) in patients with COVID-19, type 2 diabetes mellitus, and their combination. Comparison of histological data of morphological changes of the liver with the results of biochemical indicators of cytolysis and cholestasis contributes not only to the confirmation of clinical diagnoses but also to the refinement of diagnostic and monitoring algorithms in patients with COVID-19, T2DM, and their combination. These findings contribute to a deeper understanding of the pathogenetic mechanisms underlying liver injury, their clinical relevance, and potential avenues for therapeutic intervention.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, type 2 diabetes mellitus, liver, fatty dystrophy, fibrosis, necrosis, biochemical indicators, ALT, AST, bilirubin, cytolysis, cholestasis.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 10.06.2025 р.
Стаття прийнята до друку 12.08.2025 р.