

На правах рукописи

**ТЕМНИК ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

**3.1.22. Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Самара 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Константинов Дмитрий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Валишин Дамир Асхатович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО, заведующий кафедрой.

**Паньков Александр Сергеевич** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, кафедра эпидемиологии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «11» апреля 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025. года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук доцент

**Хивинцева Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 продолжает сохранять свою актуальность в связи с широкой распространенностью, появлением новых волн инфекции, обусловленных значительной изменчивостью вируса. Рост заболеваемости отмечен в Российской Федерации – 96 тыс. новых случаев за ноябрь 2024 г., в Самарской области – 40,0 на 100 тыс. населения по данным на 24.11.2024 [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия..., 2024]. Группу риска тяжелого и осложненного течения НКИ COVID-19 составляют коморбидные пациенты [Гриневич В. Б. и соавт., 2020; Майорская А. С. и соавт., 2023; Авдеев С. Н. и соавт., 2023; Nevola R. et al., 2023; Lizinfeld I. et al., 2021; Kovalic A. J. et al., 2020; Aby E. S. et al., 2023; Fondevila M. F. et al., 2021].

Работы, посвященные влиянию хронических вирусных гепатитов на течение НКИ, немногочисленны, а их выводы противоречивы [Шумская Ю. Ф. и соавт., 2023; Ситникова Е. Ю. и соавт., 2023; Беляков Н. А. и соавт., 2022; Butt A. A. et al., 2021; Ronderos D. et al., 2021; León F. J. F. et al., 2022; Nevola R. et al., 2023; Elfeki M. A. et al., 2022; Mangia A. et al., 2020].

Среди хронических заболеваний печени вирусный гепатит С является одним из самых распространенных в мире [ВОЗ: Информационный бюллетень..., 2024; Чернов В. С. и соавт., 2019]. Несмотря на то, что особенности клинических проявлений, лечебная тактика и исходы вирусных гепатитов достаточно хорошо изучены, многие стороны проблемы остаются не решенными: отсутствуют надежные критерии прогноза хронического течения и развития осложнений [Жданов К. В. и соавт., 2019; Константинов Д. Ю., 2020].

Установлено, что как при НКИ COVID-19, так и при хроническом гепатите С (ХГС) нарушение баланса цитокинов, липидов, изменения в системе гемостаза играют важную роль в патогенезе этих заболеваний [Плоскирева А. А. и соавт., 2024; Мирхайдаров Р. Ш. и соавт., 2021; McElvaney O. J. et al., 2020].

Таким образом, остаются не решенными вопросы о влиянии ХГС на степень тяжести НКИ COVID-19 и ее исход, а также особенности течения HCV-инфекции после перенесенной НКИ COVID-19. Все это обуславливает интерес к дальнейшему изучению клинико-лабораторных и инструментальных особенностей НКИ COVID-19 у больных ХГС для улучшения тактики ведения больных с сочетанной патологией.

**Степень разработанности темы исследования.** В настоящее время в Российской Федерации и за рубежом достаточно хорошо изучены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения COVID-19. Это отражено в исследованиях Huang C. (2020), Askermann M. (2020), Лобзина Ю. В. (2023), Жданова К.В. (2024), Козлова К. В. (2023).

Актуальной инфекцией во всем мире остается и хронический гепатит С. Так, в работах ведущих инфекционистов-гепатологов: К. В. Жданова (2011, 2018), Эсауленко Е. В. (2012, 2021), Козлова К. В. (2015) определено наличие у больных ХГС метаболических нарушений, в особенности липидного обмена, а

также иммунной дисрегуляции, что способствует более быстрому прогрессированию фиброза печени, увеличению риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Аналогичную проблему поднимал в своих трудах Никитин И. Г. (2016), рассматривая течение хронического вирусного гепатита С у особых групп пациентов.

На региональном уровне к проблеме ХГС обращались Попова Л. Л. (2001, 2009), Константинов Д. Ю. (2007, 2019), Голик О. О. (2012). Так, Константиновым Д. Ю. установлена патогенетическая роль изменений липидного, цитокинового профиля крови, отдельных показателей системы гемостаза в развитии липидного дистресс-синдрома у больных ХГС. По данным Поповой Л. Л., ХГС способствует развитию иммунного дисбаланса, затрагивающего клеточное и гуморальное звено. В работе Голик О. О. отражены особенности формирования жировой инфильтрации печени при ХГС и предложены способы ее ранней диагностики и лечения.

Работы, посвященные клинико-лабораторным особенностям COVID-19 у больных ХГС, немногочисленны, выводы их неоднозначны, что диктует потребность в дальнейшем изучении данного вопроса.

#### **Цель исследования.**

На основании комплексного клинико-лабораторного обследования оценить особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С.

#### **Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать клинические и лабораторные особенности (включая отдельные показатели липидного обмена, гемостаза, цитокинового профиля) новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС.
2. Оценить результаты лабораторного обследования больных новой коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с ХГС в зависимости от стадии фиброза печени и степени тяжести COVID-19.
3. Выявить наиболее информативные лабораторные показатели и разработать математические модели прогноза степени тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС.
4. Проанализировать отдаленные результаты лабораторно-инструментального обследования больных ХГС после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

#### **Научная новизна исследования.**

Впервые представлена комплексная клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С, включающая показатели липидного профиля (в том числе Апо А-1, Апо В), гемостаза (D-димер, фибриноген, АЧТВ, ПТИ, фактор Виллебранда), цитокинового спектра (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) в зависимости от степени тяжести НКИ и стадии фиброза печени.

Определены предикторы степени тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС при разной стадии фиброза печени на основе

показателей гемостаза, цитокинового профиля, биохимического и общеклинического исследований крови.

Установлено влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС на морфофункциональное состояние печени, связанное с прогрессированием фиброза и нарастанием выраженности стеатоза печени.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Результаты исследования позволили на основании углубленного изучения клинико-лабораторных и инструментальных данных установить особенности течения новой коронавирусной инфекции у больных хроническим гепатитом С.

Определена связь выявленных нарушений в системе гемостаза и цитокинов, липидного спектра с выраженностью фиброза печени и тяжестью течения у больных COVID-19 в сочетании с ХГС.

С помощью метода логистической регрессии разработан комплекс математических моделей позволяющий определять степень тяжести НКИ COVID-19 у больных ХГС при разных стадиях фиброза печени. Создана компьютерная программа для прогноза тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024615615).

#### **Материалы и методы исследования.**

Диссертационная работа основана на общенаучных системных принципах исследования и системно-деятельном подходе, в основе которого лежат методы научного прогнозирования и доказательной медицины. Этапы работы реализовывались в соответствии с поставленной целью и задачами; были подобраны объекты и определены методы современной лабораторной диагностики. В ходе диссертационного исследования применялись также клинические и инструментальные методы исследования.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с ХГС по сравнению с больными моноинфекцией (НКИ COVID-19) более часто наблюдаются поражение нижних дыхательных путей на 12,4%, желудочно-кишечного тракта на 24,5% и развитие геморрагического синдрома на 24,2%; при лабораторном исследовании независимо от степени тяжести НКИ регистрируются повышение уровня АЛТ на 31,3%, соотношения Апо В/Апо А-1 на 33,9%, фактора Виллебранда на 23,8%, D-димера на 41,1%, концентрации IL-2 на 90,4%, а также снижение содержания Апо А-1 на 25,9%, IL-6 на 20,1%.

2. У больных COVID-19 в сочетании с ХГС выявлены изменения в системе гемостаза, цитокинов, липидного спектра, связанные со стадией фиброза печени и степенью тяжести НКИ; определены предикторы – АЧТВ, TNF- $\alpha$ , СРБ, лейкоциты, позволяющие создать формулу расчета риска тяжести течения COVID-19 при разных стадиях фиброза печени.

3. Результаты лабораторно-инструментального обследования больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 характеризуются более выраженным синдромом цитолиза, дисбалансом выработки цитокинов, изменением морфологических свойств печени, проявляющихся в прогрессировании фиброза и

стеатоза печени.

### **Степень достоверности и апробация работы.**

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве наблюдений, строгом соблюдении критериев включения и исключения, применении методов и принципов доказательной медицины, а также использовании информативных лабораторных, инструментальных и статистических методах обследования.

Результаты диссертационного исследования были представлены на второй Поволжской научно-практической школе по клинической иммунологии и инфектологии (Самара, 14 июля 2021 г.), научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных заболеваний у взрослых и детей» (г. Самара, 10 декабря 2021 г.), школе «Хронические болезни печени» (г. Самара, 17 февраля 2022 г.), научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфектологии» (г. Самара, 6 декабря 2022 г.), национальной школе по инфекционным болезням (г. Самара, 28 октября 2023 г.), на XVI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (г. Москва, 25–27 марта 2024 г.).

В рамках диссертационного исследования опубликовано девять научных работ, из которых четыре изданы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ. Получен один патент на изобретение, и два свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.**

Диссертантом осуществлено планирование исследования, проведен анализ данных научных публикаций, составлен план обследования пациентов, принято участие в ведении больных, организовано проведение дополнительного обследования, в том числе эластометрия с методом контролируемого параметра затухания ультразвука для установления стадии фиброза и степени стеатоза печени. Автор создал базу данных, самостоятельно анализировал стационарные и амбулаторные медицинские карты. Кроме того, он выполнил статистическую обработку данных и представил результаты исследования.

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты работы нашли применение в клинической практике врачей-инфекционистов, терапевтов на базе клиник Самарского государственного медицинского университета.

Отдельные аспекты исследования вошли в лекционные курсы и практические занятия по инфекционным болезням для студентов, ординаторов и слушателей факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшего изучения темы, перечень

сокращений и условных обозначений, а также список литературы. Текст исследования занимает 124 страницы, содержит 35 таблиц и 10 рисунков. Библиография насчитывает 189 источников, из которых 62 – отечественные и 127 – зарубежные.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В первой главе** «Обзор литературы» изложены актуальные данные о поражении печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов представлены современные патогенетические особенности развития изменений в липидном обмене, системе гемостаза и цитокинов как у больных НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, так и у пациентов с хронической HCV-инфекцией. Даны современные представления о течении и исходе НКИ COVID-19 у больных с патологией гепатобилиарной системы.

**Вторая глава** «Материалы и методы исследования». Проведено наблюдательное когортное исследование, объектом которого стали 229 пациентов НКИ COVID-19 (вариант Omicron), у 147 из которых заболевание сочеталось с ХГС.

Диагноз COVID-19 был подтвержден выявлением РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – мазки со слизистой носа и задней стенки глотки; диагноз ХГС – наличием на протяжении 6 месяцев в крови суммарных антител (ИФА анти HCV) и РНК вируса гепатита С (ПЦР) [Клинические рекомендации...2023; Профилактика...2021].

Критерии включения в исследование были следующими: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, пациенты с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, как с сопутствующим хроническим гепатитом С, так и без него, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 59 лет с ИМТ до 39 кг/м<sup>2</sup>, больные с 8-го по 13 день от начала болезни COVID-19 (период разгара НКИ) без приема этиотропной и иммуносупрессивной терапии. Для больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС необходимым условием было наличие вирусной РНК в сыворотке крови, отсутствие в анамнезе противовирусной терапии ХГС, наличие протокола проведенной эластометрии печени с определением стадии фиброза и степени стеатоза печени в период не более 6 месяцев от начала НКИ COVID-19.

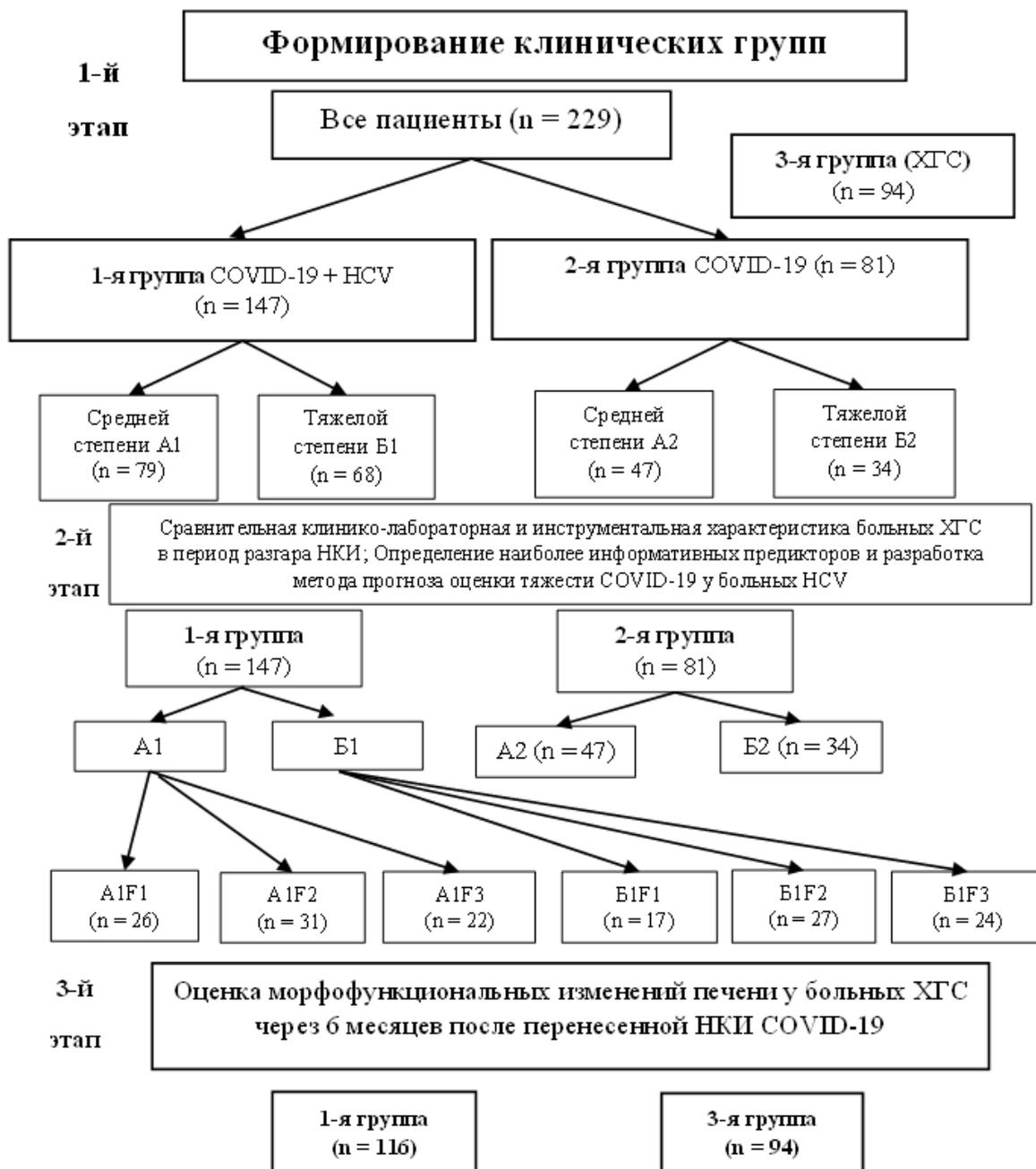
Для больных ХГС - отсутствие в анамнезе сведений о перенесенной НКИ COVID-19, а также наличия РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и антител к нему в сыворотке крови.

Критерии невключения: пациенты с легким или крайне тяжелым течением COVID-19, циррозом печени, сахарным диабетом 1 и 2 типов, аутоиммунными и токсико-аллергическими поражениями печени, острыми вирусными гепатитами, ко-инфекциями (вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция), болезнями накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова), употребляющих более 30 г алкоголя в день (для мужчин) и более 20 г (для женщин), имеющих в анамнезе

прием глюкокортикостероидов, статинов, онкологические заболевания, системные болезни соединительной ткани, лимфопролиферативные заболевания, идиопатическую тромбоцитопению, психические заболевания, а также беременность или отказ от обследования.

Критериями исключения пациентов были развитие жизнеугрожающих состояний, осложнений или заболеваний, соответствующих критериям невключения, а также отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 1.



Подгруппа А – среднетяжелое течение; Б – тяжелое течение

F1 – слабовыраженный фиброз; F2 – умеренный фиброз; F3 – выраженный фиброз

Рисунок 1. Дизайн клинического исследования.

Для анализа особенностей течения НКИ COVID-19 у пациентов с хроническим гепатитом С были сформированы две группы сравнения: первая группа (n = 147) – больные COVID-19 в сочетании с ХГС, вторая группа (n = 81) – больные COVID-19 без ХГС. Обе группы разделили на две подгруппы в зависимости от степени тяжести COVID-19: со средней тяжестью (А) и с тяжелым течением болезни (Б). Степень тяжести COVID-19 определялась согласно Временным методическим рекомендациям – по выраженности лихорадки и дыхательной недостаточности, наличию характерных изменений органов грудной клетки по данным КТ [Клинические рекомендации РФ...2021].

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и соотношению пациентов с разной степенью тяжести НКИ COVID-19.

На следующем этапе исследования проводилась сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в зависимости от стадии фиброза печени. Всем пациентам проводилась стандартная терапия, согласно временным методическим рекомендациям.

На заключительном этапе исследования осуществлялась оценка морфофункциональных изменений печени у больных ХГС (n=116) через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 с сопоставлением результатов исследования с группой пациентов ХГС без НКИ COVID-19 (3-я группа n=94).

У всех пациентов определяли эластичность печени методом транзитной эластометрии (Fibroscan® 530, Франция). Результат регистрировали в кПа. Стадию фиброза определяли в соответствии с рекомендациями по шкале METAVIR:

- F0 – отсутствие фиброза (< 6,4 кПа);
- F1 – слабый фиброз (6,5–7,1 кПа);
- F2 – умеренный фиброз (7,2–9,5 кПа);
- F3 –выраженный фиброз (9,6–14,4 кПа);
- F4 – цирроз печени (> 14,5 кПа).

Степень выраженности стеатоза печени устанавливалась методом контролируемого параметра затухания ультразвука согласно следующим критериям:

- S0 – менее 247 dB/m – стеатоз менее 10% гепатоцитов;
- S1 – 248–267 dB/m – стеатоз более 10% гепатоцитов;
- S2 – 268–279 dB/m – стеатоз более 33% гепатоцитов;
- S3 – более 280 dB/m – стеатоз более 66% гепатоцитов.

Достоверных отличий по вирусной нагрузке, по стадиям выраженности фиброза печени между 1-й и 3-й группами получено не было.

Все выполненные исследования представлены в таблице 1. Исследования проводились по стандартным методикам на сертифицированном оборудовании.

Таблица 1

## Общее количество проведенных исследований

Название исследования	Количество исследований
Общеклиническое исследование крови с лейкоформулой	344
Биохимическое исследование крови (13 показателей): общий белок, альбумин, $\gamma$ -глобулины, ферритин, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, креатинин, СРБ	4 472
Гемостазиограмма (5 показателей): Д-димер, фибриноген, АЧТВ, ПТИ, VIII фактор (Виллебранда)	1 720
Липидный спектр (8 показателей): ХС, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-ЛПНП, Апо А-I, Апо В, ИА, Апо В/Апо А-I	2 752
Цитокины (7 показателей): IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	2 408
Выполнение эластометрии печени на аппарате Fibroscan 530 с методом контролируемого параметра затухания ультразвука	232
<b>ВСЕГО</b>	<b>11 928</b>

Распределение пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС по стадиям фиброза и степени выраженности стеатоза печени на старте исследования представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС по стадиям фиброза и степени выраженности стеатоза печени, абс. (%)

Признаки	Пациенты НКИ+ХГС
Стадия фиброза печени	
F1	43 (29%)
F2	58 (39%)
F3	46 (32%)
Степень стеатоза печени	
S0	34 (23,4)
S1	72 (48,9)
S2	27 (18,1)
S3	14 (9,6)

Данные обрабатывались в программе Microsoft Excel и IBM.SPSS.Statistics.26 (США). Закона распределения проверялся с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

Сравнение данных в группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, межгрупповые сравнения – методом однофакторного дисперсионного анализа. Если признаки имели распределение, отличное от нормального (или же

имели порядковую шкалу), то применялись критерии Манна – Уитни (в случае парных сравнений) и Краскела – Уоллиса (при межгрупповых сравнениях).

Выявление показателей, отличающихся от нормы, проводилось с помощью одновыборочного t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и теста Уилкоксона (при несоответствии нормальному распределению).

Если признак имеет нормальный закон распределения, то для описания данных использовались среднее значение и среднее квадратическое отклонение (M(SD)), если закон распределения признака был отличен от нормального, то применялись медиана и квартили (Me(Q(1);Q3)). Для качественных данных указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах.

Для сравнительного анализа клинических проявлений COVID-19 у больных с ХГС или без ХГС, измеренных в номинальной шкале, осуществляли анализ таблиц сопряженности, используя критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса или точный тест Фишера (при наличии частот менее 5).

Потенциал выбранных клинических показателей как биомаркеров тяжести течения заболевания оценивался при помощи построения ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) и нахождения значений площади под кривой AUC (Area Under Curve).

Для количественного описания связи факторов применялся подсчет отношения шансов (OR).

Для прогнозирования степени тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС использовались модели логистической регрессии.

Все статистические расчеты проводили с достоверностью 95 % (уровень значимости считали равным 0,05).

## **Результаты исследования и их обсуждение**

**Третья глава** «Клинико-лабораторная характеристика больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С в период разгара болезни». Для выявления особенностей течения НКИ COVID-19 у больных ХГС были проанализированы результаты клинического, лабораторного, с исследованием липидного профиля, гемостаза, цитокинового профиля, инструментального обследования пациентов разных групп наблюдения.

Клинические признаки больных НКИ COVID-19 были сгруппированы в следующие синдромы: лихорадка, интоксикация, геморрагический синдром, поражение верхних и нижних дыхательных путей, поражение желудочно-кишечного тракта. Воспалительные изменения верхних и нижних дыхательных путей характеризовались болью в горле, выделениями из полости носа, потерей обоняния, сухим кашлем, одышкой, снижением сатурации. Геморрагический синдром был представлен такими проявлениями, как постинъекционные экхимозы, гематомы, носовые кровотечения. Поражение ЖКТ проявлялось в виде жидкого стула, болей в животе, тошноты и рвоты.

У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в разгаре болезни достоверно чаще, чем в группе сравнения наблюдались синдромы: поражение нижних

дыхательных путей у 100% ( $p = 0,014$ ), геморрагический синдром у 34,0% ( $p = 0,035$ ), поражение ЖКТ у 59,1% ( $p < 0,001$ ).

При среднетяжелом течении НКИ в подгруппе А1 чаще, чем в подгруппе А2 регистрировались: лихорадка (100% и 85,1%,  $p = 0,001$ ), геморрагический синдром (22,8% и 2,1%,  $p < 0,001$ ), поражение нижних дыхательных путей (100% и 91,5%,  $p = 0,018$ ) и ЖКТ (49,4% и 21,8%,  $p = 0,049$ ); при тяжелом течении достоверно чаще наблюдались: геморрагический синдром (40,5% и 20,6%,  $p = 0,011$ ), поражение нижних дыхательных путей (100% и 82,4%,  $p = 0,001$ ) и ЖКТ (70,6% и 41,2%,  $p = 0,008$ ).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС преобладали хронический панкреатит (у 47,6%) и гипертоническая болезнь (у 46,8%).

Анализ показателей общеклинического исследования крови показал, что у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС отмечалось снижение тромбоцитов на 20,6% ( $255,0 (195,0; 342,0) \times 10^9/\text{л}$  и  $321,1 (233,5; 370,5) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,008$ ) и лейкоцитов на 13,5% ( $5,62 (4,26; 7,24) \times 10^9/\text{л}$  и  $6,5 (5,0; 8,5) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,016$ ) по сравнению с группой сравнения. При тяжелом течении у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС было выявлено статистически значимое снижение лейкоцитов ( $5,5 (3,9; 6,7) \times 10^9/\text{л}$  и  $7,2 (5,0; 9,8) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,004$ ), тромбоцитов ( $230,0 (161,5; 316,0) \times 10^9/\text{л}$  и  $372,6 (328,6; 401,9) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ), сегментоядерных нейтрофилов (57,0 (51,5; 68,0)% и 68,3 (54,0; 72,0)%,  $p = 0,021$ ), а также повышение лимфоцитов (30,0 (20,0; 34,0)% и 22,8 (13,0)%,  $p = 0,016$ ) по сравнению с тяжелыми пациентами с НКИ COVID-19 без ХГС.

У пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС было выявлено значимое повышение  $\gamma$ -глобулинов на 13,2% (19,01 (17,33; 21,07)% и 16,5 (2,9)%,  $p < 0,001$ ), АЛТ на 31,3% (82,12 (48,00; 117,65) Ед/л и 35,50 (27,44; 56,54) Ед/л,  $p < 0,001$ ), КФК на 4,4% (585,0 (458,1; 910,0) Ед/л и 637,9 (430,3; 1149,0) Ед/л,  $p < 0,001$ ), СРБ на 29,9% (140,6 (97,8; 186,6) мг/мл и 98,6 (48,9; 147,0) мг/мл,  $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения. У среднетяжелых больных основной группы наблюдалось повышение концентрации ферритина на 25,2% (981,0 (682,1; 1256,0) нг/мл и 733,4 (595,1; 924,9) нг/мл;  $p = 0,001$ ), снижение значений альбумина на 16% (49,9 (47,1; 52,2)% и 59,4 (56,3; 62,4)%,  $p < 0,001$ ) и общего билирубина на 42,7% (13,6 (8,4; 22,0) мкмоль/л и 23,7 (20,0; 28,1) мкмоль/л,  $p < 0,001$ ). При тяжелом течении болезни были достоверно повышены креатинин на 15,5% (87,9 (67,5; 116,7) мкмоль/л и 74,3 (57,3; 93,7) мкмоль/л,  $p = 0,024$ ), АСТ на 56,6% (102,0 (49,1; 174,5) Ед/л и 44,3 (11,5; 70,0) Ед/л,  $p < 0,001$ ), СРБ на 28,5% (183,8 (137,2; 204,3) мг/мл и 131,5 (102,0; 157,8) мг/мл,  $p = 0,001$ ).

При изучении показателей липидного обмена у пациентов 1-й группы было зарегистрировано повышение уровня Апо В на 34,5% (1,21 (1,16; 1,59) г/л и 0,80 (0,07) г/л,  $p < 0,001$ ), соотношения Апо В/Апо А-1 на 33,9% (1,33 (1,08; 2,38) и 0,72 (0,09),  $p < 0,001$ ) и снижение Апо А-1 на 25,9% (0,86 (0,67; 1,10) г/л и 1,1 (0,99; 1,28) г/л,  $p < 0,001$ ) по сравнению с больными группы НКИ COVID-19. При среднетяжелом течении у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС были снижены показатели ОХ на 1,5% (3,93 (3,83; 3,98) ммоль/л и 3,99 (3,81; 4,15)

ммоль/л,  $p = 0,018$ ), ИА на 15,8% (2,47 (1,76; 2,87) и 2,92 (2,42; 3,50),  $p = 0,002$ ), ХС-ЛПВП на 55,7% (0,94 (0,45; 2,58) ммоль/л и 1,23 (1,06; 1,44), ммоль/л,  $p = 0,044$ ). При тяжелом течении болезни наблюдалось повышение триглицеридов (ТГ) (2,18 (2,12; 2,47) ммоль/л и 2,12 (2,01; 2,24) ммоль/л,  $p = 0,035$ ) на 2,8% относительно группы сравнения.

Анализ полученных данных показателей системы гемостаза у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС показал повышение фактора Виллебранда на 23,8% (335,7 (284,8; 388,5)% и 256,1 (29,2)%,  $p < 0,001$ ) и уровня D-димера на 41,1% (3,92 (1,66) мкг/мл и 2,31 (1,57; 2,90) мкг/мл,  $p < 0,001$ ) относительно показателей у больных НКИ COVID-19. Вне зависимости от степени тяжести НКИ COVID-19 у больных основной группы было установлено повышение уровня D-димера (A1 - 3,9 (1,8) мкг/мл и A2 - 2,0 (1,6; 2,5) мкг/мл,  $p_{A1-A2} < 0,001$ ; B1 - 4,0 (1,5) мкг/мл и B2 - 3,4 (1,6; 4,5) мкг/мл,  $p_{B1-B2} = 0,020$ ) и фактора Виллебранда (A1 - 291,7 (275,3; 334,4)% и A2 - 259,6 (230,6; 287,6)%,  $p_{A1-A2} < 0,001$ ; B1 - 387,1 (348,3; 434,3)% и B2 - 257,7 (29,0)%,  $p_{B1-B2} < 0,001$ ). Отмечено снижение АЧТВ у тяжелых пациентов с сопутствующим ХГС (16,1 (1,3) сек и 16,8 (15,9; 17,5) сек,  $p = 0,037$ ).

Изучение отдельных показателей цитокинового профиля у больных разных групп исследования показало, что уровни IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  были достоверно выше верхней границы референсных значений у всех пациентов, включенных в исследование ( $p < 0,001$ ). Концентрация IL-2 (0,52 (0,07; 0,94) пг/мл) у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС была достоверно выше на 90,4%, чем у больных в группе с моноинфекцией COVID-19 (0,05 (0,03; 0,08) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Также, у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение концентрации провоспалительного цитокина IL-6 на 20,1% (13,93 (11,84; 14,98) пг/мл) по сравнению с группой сравнения (15,97 (1,26) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Достоверных отличий по уровню остальных цитокинов в исследуемых группах выявлено не было. При межгрупповом сравнении показателей системы цитокинов у больных вне зависимости от степени тяжести НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС значения IL-2 были выше (A1 - 0,54 (0,06; 0,88) пг/мл и A2 - 0,06 (0,03; 0,08) пг/мл,  $p_{B1-B2} < 0,001$ ; B1 - 0,51(0,07;1,19) пг/мл и B2 - 0,04 (0,03; 0,07) пг/мл,  $p_{A1-A2} < 0,001$ ), а показатели IL-6 (A1 - 13,88 (11,65; 14,75) пг/мл и A2 - 16,03 (15,23; 17,26) пг/мл,  $p_{A1-A2} < 0,001$ ; B1 - 14,03 (11,94; 15,02) пг/мл и B2 - 15,80 (1,29) пг/мл,  $p_{B1-B2} < 0,001$ ) ниже аналогичных показателей группы сравнения. У больных со среднетяжелым течением НКИ в сочетании с ХГС уровень IL-1 $\beta$  (8,30 (7,95; 9,00) пг/мл) был снижен относительно группы сравнения (8,69 (8,26; 9,15) пг/мл,  $p = 0,007$ ).

**Четвертая глава** «Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести у больных хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени». С целью изучения возможного влияния

стадии фиброза печени на течение НКИ COVID-19 у больных ХГС был проведен анализ результатов общеклинического и биохимического исследований крови, а также липидного спектра, отдельных компонентов системы гемостаза и цитокинов у больных НКИ COVID-19 при разной стадии фиброза печени (F1, F2, F3). Для этого пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ COVID-19 основной группы были распределены на 3 подгруппы, исходя из стадии фиброза печени (рисунок 1).

У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС статистически значимых изменений в общем анализе крови в зависимости от выраженности фиброза печени зарегистрировано не было.

У пациентов основной группы на стадии выраженного фиброза печени (F3) вне зависимости от степени тяжести было выявлено повышение показателей  $\gamma$ -глобулинов (A1 - 21,6 (19,5; 23,9)%; B1 - 23,2 (19,9; 25,3)%,  $p < 0,001$ ), креатинина (A1 - 117,1 (87,8; 130,5) мкмоль/л,  $p = 0,001$ ; B1 - 125,7 (86,0; 158,0) мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), АЛТ (A1 - 111,1 (94,5; 161,5) Ед/л,  $p < 0,001$ ; B1 - 145,9 (122,3; 174,5) Ед/л,  $p < 0,001$ ), СРБ (A1 - 144,7 (114,1; 166,0) мг/мл,  $p < 0,001$ ; B1 - 159,8 (124,3; 191,2) мг/мл,  $p < 0,001$ ), ферритина (A1 - 1271,0 (143,5) нг/мл,  $p < 0,001$ ; B1 - 1642,9 (1349,0; 1799,4) нг/мл,  $p < 0,001$ ). При тяжелом течении НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженном фиброзе печени (F3) было выявлено повышение показателей АСТ (195,1 (164,1; 224,4) Ед/л  $p < 0,001$ ).

В липидограмме вне зависимости от степени тяжести больных НКИ COVID-19 при F3 установлено повышение Апо В (A1 - 1,68 (1,59; 1,88) г/л,  $p < 0,001$ ; B1 - 1,66 (1,56; 1,83) г/л,  $p < 0,001$ ) и Апо В/Апо А-1 (A1 - 2,60 (2,36; 3,46),  $p < 0,001$ ; B1 - 2,85 (2,50; 3,26),  $p < 0,001$ ), а также снижение ХС-ЛПВП (A1 - 1,17 (1,05; 1,24) ммоль/л,  $p < 0,001$ ; B1 - 1,09 (0,95; 1,17) ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и Апо А-1 (A1 - 0,65 (0,55; 0,71) г/л,  $p < 0,001$ ; B1 - 0,58 (0,52; 0,67) г/л,  $p < 0,001$ ). При среднетяжелом течении НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженным фиброзом (F3) было зарегистрировано снижение ОХ (3,17 (2,83; 3,99) ммоль/л,  $p = 0,001$ ) и повышение ТГ (2,57 (1,15; 3,45) ммоль/л,  $p = 0,010$ ).

У пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) наблюдалось повышение фактора Виллебранда (A1 - 279,5 (267,1; 292,4)%,  $p < 0,001$ ; B1 - 454,3 (429,1; 473,2)%,  $p < 0,001$ ) и при тяжелом течении D-димера (4,85 (1,08) мкг/мл,  $p = 0,001$ ).

При изучении цитокинового профиля у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброзом печени (F3) вне зависимости от степени тяжести НКИ зарегистрировано достоверное повышение концентрации IL-6 (A1 - 15,58 (14,47; 16,50) пг/мл,  $p < 0,001$ ; B1 - 15,37 (14,89; 17,03) пг/мл,  $p < 0,001$ ). У больных данной группы при средней степени тяжести НКИ наблюдалось снижение IL-2 (0,04 (0,03; 0,07) пг/мл,  $p < 0,001$ ) Тяжелое течение сопровождалось повышением показателей IFN- $\gamma$  (11,86 (11,31; 12,98) пг/мл,  $p < 0,001$ ).

**Пятая глава** «Математическая модель прогноза степени тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С». Для определения наиболее информативных предикторов тяжести течения НКИ

COVID-19 на фоне ХГС анализировались данные физикального осмотра и лабораторного обследования пациентов со средней и тяжелой степенью НКИ.

Статистически значимые различия между среднетяжелым и тяжелым течением болезни у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС были выявлены по следующим признакам: лейкоциты, тромбоциты, сегментоядерные нейтрофилы, СРБ, АЛТ, АСТ, ферритин, ТГ, ХС-ЛПВП, Апо А-1, АЧТВ.

Качество прогнозирования степени тяжести COVID-19 у больных ХГС признавалось удовлетворительным при индексе точности более 80%. В итоге для каждой степени тяжести определяли группу показателей, наиболее адекватную в качестве прогнозирования среднетяжелого и тяжелого течения болезни. Для построения модели прогнозирования тяжести течения COVID-19 у больных ХГС были включены следующие показатели: для среднетяжелого течения – СРБ, фибриноген; для тяжелого течения – лейкоциты, СРБ, фибриноген. Риск тяжести течения COVID-19 был рассчитан по формуле (1) (логистическая функция):

$$p = F(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$
$$Z = \beta_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (1)$$

где переменная  $Z$  являлась мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели (логит).

Для определения предикторов среднетяжелого и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС в зависимости от выраженности фиброза печени среднетяжелые и тяжелые пациенты были также распределены на три подгруппы: F1 – со слабовыраженным фиброзом печени, F2 – с умеренным фиброзом печени, F3 – с выраженным фиброзом печени. Для построения модели прогнозирования тяжести течения COVID-19 у больных ХГС с учетом стадии фиброза печени были включены следующие показатели: для F1 – АЧТВ сек; для F2 – СРБ мг/мл, TNF- $\alpha$  пг/мл; для F3 – лейкоциты  $\times 10^9$ /л, СРБ мг/мл. Риск тяжести течения COVID-19 был рассчитан по формуле (1).

Для более удобного использования в практическом здравоохранении комплекс разработанных моделей был реализован в формате программы для ЭВМ «Прогноз тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024615615). Для работы с программой нужно определить и указать требуемые для данной стадии фиброза печени у больного COVID-19 в сочетании с ХГС лабораторные показатели стартовое окно программы ЭВМ представлено на рисунке 2.

Показатели пациента:

Фиброз 1 степени (F1)  
 АЧТВ (сек.):

Фиброз 2 степени (F2)  
 ФНО (пг/мл):   
 СРБ (мг/мл):

Фиброз 3 степени (F3)  
 Лейкоциты ( $10^9 / л$ ):   
 СРБ (мг/мл):

Рисунок 2. Стартовое окно программы «Прогноз тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С»

**Глава шестая** «Отдаленные результаты лабораторно-инструментального обследования больных хроническим гепатитом С после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19». На данном этапе работы с учетом полученных данных об изменениях в липидном спектре, системе гемостаза и цитокинов в острый период болезни было проведено проспективное исследование пациентов с ХГС, перенесших НКИ COVID-19 по тем же основным показателям. Для изучения возможных отдаленных последствий перенесенной инфекции через 6 месяцев из 147 пациентов основной группы было проведено обследование 116 больных.

Через 6 мес. после перенесенной НКИ COVID-19 у 92,4% больных ХГС показатели общеклинического анализа крови нормализовались, однако у 15,3% пациентов основной группы по сравнению с контрольной наблюдались более низкие показатели эритроцитов ( $4,32 (4,21; 4,92) \times 10^{12}/л$  и  $4,70 (4,3; 5,2) \times 10^{12}/л$ ,  $p = 0,023$ ), у 21,9% гемоглобина (121,0 (109,0; 145,0) г/л и 145,0 (133; 155) г/л;  $p < 0,001$ ), у 12,8% тромбоцитов ( $198,0 (162,0; 359,0) \times 10^9/л$  и  $280,0 (212,0; 349,0) \times 10^9/л$ ,  $p < 0,001$ ), у 33,5% лейкоцитов ( $4,46 (3,89; 8,01) \times 10^9/л$  и  $6,30 (5,22; 7,76) \times 10^9/л$ ,  $p < 0,001$ ) у 9,5% более высокие значения лимфоцитов (33,0 (19,0; 39,2)% и 27,30 (5,2)%,  $p < 0,001$ ).

Через 6 месяцев у 89,3% реконвалесцентов после перенесенной НКИ COVID-19 на фоне ХГС сохранялись отклонения в биохимическом анализе крови. У 76,2% пациентов основной группы отмечались более низкие показатели альбумина (51,22 (44,8; 58,41)% и 56,10 (54,07; 61,75)%,  $p = 0,038$ ) и у 82,1% более высокие значения СРБ (7,80 (4,01; 12,7) мг/мл и 4,0 (3,6; 4,2) мг/мл,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами ХГС, не болевшими НКИ. У 73,1% пациентов основной группы показатели ферритина нормализовались, но были достоверно выше

значений чем у больных группы сравнения (290,30 (205,4) нг/мл и 140,60 (68,8; 267,0) нг/мл,  $p < 0,001$ ). У 83,4% пациентов основной группы значения АЛТ (72,56 (41,00; 179,42) Ед/л и 50,30 (30,8; 115,6) Ед/л,  $p = 0,021$ ), у 87,5% АСТ (62,73 (20,46; 174,62) Ед/л и 40,85 (34,50; 70,10) Ед/л,  $p < 0,001$ ), у 33,4% ЩФ (249,70 (97,9; 275,0) Ед/л и 200,20 (145,0; 240,9) Ед/л,  $p = 0,011$ ), у 43,2% ГГТ (56,0 (21,1; 74,5) Ед/л и 46,30 (40,63; 59,13) Ед/л,  $p = 0,048$ ) превышали показатели у пациентов в группе сравнения.

При исследовании показателей липидного обмена у основной группы через 6 месяцев были выявлены признаки дислипидемии: повышение ОХ у 42,2%, ТГ у 32,5%, ИА у 53,9%, Апо В у 83,4% и снижение ХС-ЛПВП у 49,8%, Апо А-1 у 89,6% больных относительно референтных значений. Достоверных отличий по основным показателям липидного спектра при сравнении полученных данных с аналогичными у больных ХГС не болевших НКИ COVID-19 выявлено не было. Установлено превышение в 1,1 раза Апо В у больных основной группы по отношению к больным ХГС.

У больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 средние значения отдельных компонентов системы гемостаза не выходили за пределы нормальных, однако характеризовались более низким уровнем АЧТВ у 8,2% (28,60 (2,80) сек и 30,11 (27,43; 33,38) сек,  $p < 0,001$ ), ПТИ у 24,6% (79,60 (74,05; 101,00)% и 83,0 (76,0; 90,0)%,  $p = 0,004$ ), а также более высокими показателями фибриногена у 86,5% (4,74 (2,62; 5,98) г/л и 3,0 (3,0; 4,0) г/л,  $p < 0,001$ ) и фактора Виллебранда у 54,6% пациентов (105,70 (71,80; 157,50)% и 70,50 (69,40; 103,70)%;  $p = 0,014$ ) по сравнению с группой больных ХГС.

По отдельным показателям цитокинового спектра крови через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 у 93,1% больных ХГС были выявлены отклонения от нормальных значений: повышение IL-1 $\beta$  у 26,8%, IL-4 у 32,4%, IL-6 у 12,1%, IL-10 и TNF- $\alpha$  у 100%. У 53,2% больных основной группы наблюдались более низкие показатели IL-2 (0,20 (0,03; 0,58) пг/мл и 0,27 (0,13; 0,29) пг/мл,  $p = 0,008$ ) по сравнению с контрольной группой. У 23,4% пациентов основной группы концентрация IL-2 находилась на следовых значениях менее 0,05 пг/мл.

Изменение морфологических свойств печени у пациентов с ХГС после перенесенной НКИ COVID-19 характеризовалось прогрессированием фиброза печени. Установлено снижение количества пациентов со слабовыраженным (F1), выраженным (F3) фиброзом печени и появление у 6% больных - цирроза (F4) печени. У 14 пациентов, установлено изменение стадии фиброза печени с его прогрессированием (12% от наблюдаемых пациентов в группе ( $p < 0,01$ )).

При сравнении результатов неинвазивной диагностики стеатоза печени методом оценки контролируемого параметра затухания ультразвука у больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 отмечалось увеличение количества гепатоцитов со стеатозом. У 70 больных зарегистрировано увеличение степени стеатоза до S2 и S3, что составило 60,3% от числа всех пациентов ( $p < 0,05$ ).

Выявленные в результате проведенного исследования изменения свидетельствуют о нарушениях морфофункционального состояния печени у

больных ХГС после перенесенной НКИ COVID-19 и указывают на необходимость динамического наблюдения за данной категорией пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС при тяжелом течении достоверно чаще были установлены следующие клинические и лабораторные проявления: геморрагический синдром, поражение нижних дыхательных путей, поражение желудочно-кишечного тракта; снижение тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, повышение АСТ, СРБ; кроме того, вне зависимости от степени тяжести регистрировалось повышение АЛТ, ферритина, снижение альбумина и КФК.

2. У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС вне зависимости от степени тяжести определены нарушения: в системе гемостаза – повышение значений D-димера и фактора Виллебранда ( $p < 0,001$ ), в системе цитокинов – повышение содержания ИЛ-2 ( $p < 0,001$ ) и уменьшение уровня ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ), в липидном спектре – повышения концентрации Апо В, соотношения Апо В/Апо А-1 ( $p < 0,001$ ) и снижения показателей Апо А-1 ( $p < 0,001$ ). При тяжелой форме заболевания установлены следующие изменения: увеличение концентрации триглицеридов ( $p < 0,05$ ) и снижение уровня АЧТВ ( $p < 0,05$ ).

3. При выраженном фиброзе печени (F3) у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС вне зависимости от степени тяжести COVID-19 достоверно выявлено повышение содержания: АЛТ, ферритина,  $\gamma$ -глобулинов, Апо В, соотношения Апо В/Апо А-1, ИЛ-6, а также снижение: уровней: ХС-ЛПВП, Апо А-1. У пациентов со средней степенью тяжести установлено увеличение содержания глюкозы, КФК, СРБ, триглицеридов, ХС-ЛПНП и уменьшение концентрации общего холестерина и ИЛ-2. У больных с тяжелым течением болезни зарегистрировано повышение концентраций АСТ, D-димера, фактора Виллебранда, индекса атерогенности, IFN- $\gamma$ .

4. У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в зависимости от стадии фиброза печени при прогнозировании тяжести течения коронавирусной инфекции наиболее информативными являются следующие показатели: при слабовыраженном фиброзе печени (F1) – значение АЧТВ, при умеренном фиброзе печени (F2) – уровень TNF- $\alpha$  и СРБ; при выраженном фиброзе печени (F3) – количества лейкоцитов и СРБ. На основании установленных показателей были построены логистические модели прогнозирования тяжести течения НКИ COVID-19 у больных ХГС с чувствительностью от 85,2% до 100%, специфичностью от 90,9% до 100% и индексом точности от 90,6% до 92,7%.

5. У реконвалесцентов после перенесенной НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС через 6 месяцев зарегистрированы более значимые по сравнению с моноинфекцией ХГС изменения по следующим показателям крови: повышение СРБ, АЛТ; фактора Виллебранда, снижение АЧТВ и ИЛ-2. Установлено прогрессирование фиброза печени у 12% и нарастание выраженности стеатоза у 60% пациентов с ХГС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогноза степени тяжести НКИ COVID-19 у больных ХГС при известной стадии фиброза печени рекомендуется определять содержание следующих показателей:

при слабовыраженном фиброзе (F1): АЧТВ, сек.;

при умеренном фиброзе печени (F2): TNF- $\alpha$ , пг/мл; СРБ, мг/мл;

при выраженном фиброзе печени (F3): лейкоциты $\times 10^9$  /л; СРБ, мг/мл,

с целью определения прогноза течения НКИ у данных больных с помощью программы ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024615615)

2. При неуточненной стадии фиброза печени у больных ХГС заболевших НКИ рекомендуется определять следующие показатели: СРБ и фибриноген для определения риска степени тяжести течения COVID-19, который рассчитывается по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-( -14,7258 + 2,02936 \times x_1 + 0,181802 \times x_2 )}), \quad \text{где}$$

$p$  – вероятность тяжести течения НКИ у больных ХГС

$e$  – математическая константа, равна 2,7

$x_1$  – фибриноген, г/л

$x_2$  – СРБ, мг/мл

При значениях  $p < 0,403$  определяется средняя степень тяжести, при  $p > 0,403$  – тяжелая степень.

3. Больным хроническим гепатитом С через 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 рекомендовано дополнительное исследование уровней следующих показателей в крови: СРБ, АЛТ; фактора Виллебранда, АЧТВ, IL-2 с последующей их оценкой. Проведение эластометрии печени для определения стадии фиброза и степени выраженности стеатоза методом контролируемого параметра затухания ультразвука.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо оценить факторы риска современного течения НКИ COVID-19 при развитии осложнений и/или летального исхода, с учетом как мутаций вируса, так и особенностей иммунореактивности пациентов в особых группах (хронические инфекционные заболевания, соматическая коморбидность, беременность).

Продолжить изучение патогенетических механизмов, включая иммунологические аспекты, влияние НКИ COVID-19 на морфо-функциональное состояние печени у больных ХГС на стадии цирроза, а также оценить роль других острых вирусных инфекций на течение ХГС и разработать стратегию ведения таких пациентов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Темник, Е. И. Молекулярный профиль ротовой жидкости при новой коронавирусной инфекции / Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Константинов Д.Ю., Селезнева И.А., Бородин И.А., Колотьева Н.А., Константинова Е.А., Тлустенко В.С., Лебедева С.С., Темник Е.И., Ремизов В.В. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. - Т.66, № 3. – С.133-138. – DOI 110.51620/0869-2084-2021-66-3-133-138.

2. Темник, Е. И. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения / А.А. Визель, Д.И. Абдулганиева, В.Д. Федотов, Е.И. Темник и др. // Практическая пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 29-41. – DOI 10.24412/2409-6636-2021-12689.

3. Темник, Е. И. Отдельные аспекты специфической профилактики новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS CoV-2, в Самарской области / А. И. Кирюхин, Е. И. Темник, Л. Л. Попова, Д. Ю. Константинов // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 18–23. - DOI 10.20340/vmi-rvz.2023.3.COVID.2. \*

4. Темник, Е. И. Характеристика нарушений системы гемостаза у больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 различной степени тяжести // Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т. 8, № 2. – С.- 103– 107. - DOI 10.35693/2500-1388-2023-8-2-103-107. \*

5. Темник, Е. И. Особенности липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2023;13(5):109-115. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11. \*

6. Темник, Е. И. Прогнозирование тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хроническим гепатитом С // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2024;14(2):6-11. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2024.2.COVID.1. \*

7. Патент на изобретение № 2022112827 «Способ прогнозирования тяжести COVID-19». А. И. Кирюхин, Г. В. Имашева, Д. Ю. Константинов, Л. Л. Попова, Г. В. Недугов, А. В. Любушкина, Е. А. Константинова, А. В. Лунина, Е. И. Темник от 7 сентября 2022 г.

8. Программа для ЭВМ № 2022661408 «COVID-19 Severity Prediction Calculator». Д. Ю. Константинов, Г. В. Недугов, Е. А. Константинова, Е. И. Темник от 21 июня 2022 г.

9. Программа для ЭВМ № 2024615615 «Программа для прогноза тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С ». Е. И. Темник, Д. Ю. Константинов, Л. Л. Попова от 11 марта 2024 г.

\*поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 - COronaVirus Disease 2019  
F – фиброз  
FIB-4 – the Fibrosis-4 Index  
HCV – вирус гепатита С  
IFN- $\gamma$  – интерферон-гамма  
IL-10 – интерлейкин-10  
IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$   
IL-2 – интерлейкин-2  
IL-4 – интерлейкин-4  
IL-6 – интерлейкин-6  
IL-8 – интерлейкин-8  
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, ранее 2019-nCoV)  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
Апо А-1 – аполипопротеин А1  
Апо В – аполипопротеин В  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВГС – вирус гепатита С  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИА – индекс атерогенности  
ИМТ – индекс массы тела  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН – интерферон  
МНО – международное нормализованное отношение  
НКИ – новая коронавирусная инфекция  
ОХ – общий холестерин  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СРБ – С-реактивный белок  
ТГ – триглицериды  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФВ – фактор Виллебрандта  
ХГС – хронический гепатит С  
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности  
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности  
ЩФ – щелочная фосфатаза