

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Д. Ю. Константинов

Самара – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Современные представления о поражении печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	10
1.2 Патогенетические особенности хронического гепатита С.....	18
1.3 Течение и исход новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с патологией гепатобилиарной системы.....	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	26
2.1 Принципы формирования и общая характеристика клинических групп....	26
2.2 Методы исследования и статистической обработки полученных данных..	33
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ПЕРИОД РАЗГАРА БОЛЕЗНИ .....	36
3.1 Клиническая характеристика больных .....	36
3.2 Лабораторная характеристика больных .....	39
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.....	53
4.1 Оценка показателей липидного обмена у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С.....	57
4.2 Анализ состояния системы гемостаза у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С.....	60
4.3 Изменения цитокинового профиля у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С.....	60
ГЛАВА 5 МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ	

ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.....	65
ГЛАВА 6 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность 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 [93; 51]. Группу риска тяжелого и осложненного течения НКИ COVID-19 составляют коморбидные пациенты [4; 42; 43; 131; 134; 139; 144; 151].

Работы, посвященные влиянию хронических вирусных гепатитов на течение НКИ, а также других заболеваний печени, немногочисленны, а их выводы противоречивы [5; 55; 61; 74; 81; 129; 131; 132; 138].

Среди хронических заболеваний печени вирусный гепатит С является одним из самых распространенных в мире [7; 57]. 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 [2; 9; 10; 12; 13; 25; 26].

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 [3; 11; 14; 15; 17; 25; 26; 33; 63; 69; 78; 125].

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 работах М. Askermann [165], С. Huang [85], К. В. Жданова [46], К. В. Козлова [41], Ю. В. Лобзина [47].

Актуальной инфекцией во всем мире остается хронический гепатит С. Так, в работах ведущих инфекционистов-гепатологов: К. В. Жданова [47; 56], Е. В. Эсауленко [62], К. В. Козлова [23] особое внимание уделяется наличию у больных ХГС метаболических нарушений, особенностям липидного обмена, а также иммунной дисрегуляции, что способствует более быстрому прогрессированию фиброза печени, увеличению риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Аналогичную проблему о течении ХГС в особых группах пациентов рассматривал в своих трудах И. Г. Никитин [1].

На региональном уровне к проблеме ХГС обращались Л. Л. Попова [38], Д. Ю. Константинов [26]. 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 иммунитета. В работе Голик О.О. (2012) отражены особенности формирования жировой инфильтрации печени при ХГС и предложены способы ее ранней диагностики и лечения.

Работы, посвященные клинико-лабораторным особенностям НКИ 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.** 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).

**Методология 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.

**Личный вклад автора.** 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.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о поражении печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19

Несмотря на то, что 5 мая 2023 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о завершении пандемии и НКИ COVID-19 приобрела черты сезонной инфекции, по данным на 06.11.2024, в мире зарегистрировано 320 тысяч новых случаев заболевания [93]. Заболеваемость НКИ COVID-19 в Самарской области была достаточно высокой с начала пандемии [27]. Случаи инфекции продолжают регистрироваться в настоящее время [51].

Продолжающаяся эволюция вируса SARS-CoV-2 привела к широкому разнообразию клинической картины от бессимптомного носительства до тяжелой формы заболевания с множественным поражением органов и систем [8; 21; 118; 187]. Естественный отбор ряда мутаций вируса SARS-CoV-2 в настоящее время определил ключевые звенья патогенеза, клиники и исходов НКИ COVID-19 [46]. По данным многих имеющихся исследований, вариант дельта (B.1.617.2) характеризовался более высокой долей пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [20; 27; 35]. В то же время вариант Omicron, имеющий самое большое количество мутаций в спайк-белке по сравнению с другими вариантами SARS-CoV-2, вызывает менее тяжелые заболевания, чем дельта-вариант [16; 174; 180]. А. В. Горелов и соавторы в своих исследованиях пришли к выводу, что инфекция, вызванная вариантом Omicron, в целом, сопровождалась меньшим числом тяжелых случаев НКИ COVID-19 по сравнению с предыдущими вариантами SARS-CoV-2 дельта и бета [8]. При этом А. А. Плоскирева наблюдала длительно сохраняющийся провоспалительный характер патологических изменений не только в разгаре НКИ COVID-19, но и в период реконвалесценции [14].

В настоящее время многие исследователи пришли к выводу, что степень тяжести и характер исходов НКИ COVID-19 во многом определяют нарушения

регуляции иммунных реакций [14; 189]. Известно, что основой патогенеза инфекции является гиперактивация иммунного ответа с поражением микроциркуляторного русла, развитием диффузного альвеолярного повреждения и гиперкоагуляцией, что ведет к поражению различных органов и систем [165; 178].

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку происходит через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), представленные на поверхности альвеолярных клеток легких II типа, гепатоцитов, холангиоцитов и других клеток [67; 170]. Вирусные частицы, после распознавания толл-подобным рецептором 7 (TLR7), экспрессируемым на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, действуют как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и инициируют врожденный иммунный ответ. Данный рецептор может активировать несколько сигнальных путей, что приводит к повышенной секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ) и других [119, 164]. Эти молекулы продуцируются различными видами клеток, как иммунными, так и неиммунными: моноцитами, макрофагами, Т-клетками памяти, тромбоцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками и фибробластами. За счет короткого периода полураспада действие цитокинов за пределами локальных участков воспаления ограничено, но при повышенном синтезе они могут оказывать системное действие, нанося вред многим органам [49; 50]. Гиперцитокинемия способствует привлечению нейтрофилов, развитию реакций окислительного взрыва, секреции дефензина, образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) [178].

А. А. Плоскирева и соавторы изучали иммунный статус пациентов в различные периоды НКИ COVID-19. Было показано, что активность иммуновоспалительных реакций коррелирует с тяжестью течения НКИ COVID-19 [14]. По данным D. Zhang и соавторов для НКИ COVID-19 характерно появление активированных моноцитов, что повышает выработку IL-6, интерлейкина-10 (IL-10) и TNF- $\alpha$ . Увеличение активированных моноцитов имело выраженную

корреляцию со степенью тяжести и прогнозом НКИ COVID-19 [118]. W. Wen и соавторы также наблюдали избыток CD14<sup>+</sup>-лимфоцитов, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и активированных моноцитов в крови пациентов НКИ COVID-19. Помимо этого, было обнаружено, что вирус SARS-CoV-2 стимулировал выработку IL-6 в селезенке и лимфатических узлах, а также выработку IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 в легких [65; 127].

Согласно R. Otsuka и соавторов активированные макрофаги провоцируют дальнейшее привлечение клеток врожденного иммунитета через высвобождение и усиление секреции провоспалительных цитокинов [153]. Чрезмерная активация врожденного иммунитета с развитием цитокинового каскада приводит к тяжелой форме НКИ COVID-19 [97; 148; 186].

Избыток провоспалительных цитокинов ведет к развитию таких клинических синдромов, как постоянная лихорадка, неспецифическая боль в мышцах и снижение артериального давления, возникают синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганная недостаточность и прочие неблагоприятные исходы заболевания [73]. Такие цитокины, как IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , вырабатываются после активации врожденного иммунного ответа. IL-6 – биомаркер воспаления, связанный с прогрессированием НКИ COVID-19 [72]. M. Mandel и соавторы анализировали изменение уровня IL-6 для прогноза 30-дневной летальности у госпитализированных пациентов с НКИ COVID-19 и получили высокую чувствительность (91,7%) прогностической значимости при предельном значении IL-6 163,4 пг/мл [99]. Q. Ruan и соавторы продемонстрировали, что повышенный уровень IL-6 был связан с неблагоприятными клиническими исходами среди 150 тяжелых больных COVID-19 [86]. Кроме этого, было показано, что повышенный уровень IL-6 при COVID-19 напрямую коррелирует с вирусной нагрузкой у пациентов в критическом состоянии [102]. M. Mandel и соавторы также наблюдали положительную корреляционную связь между повышением IL-6 и TNF- $\alpha$  и летальностью при НКИ COVID-19 [99]. Del Valle и соавторы измеряли уровни IL-6, интерлейкина-8

(IL-8), TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у 1484 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 [66]. Было обнаружено, что высокий уровень IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при поступлении был ассоциирован с худшим прогнозом болезни [66; 99]. О. J. McElvaneу и соавторы создали 5-балльную шкалу риска неблагоприятного исхода НКИ COVID-19 на основе соотношения IL-6/IL-10 [63].

По результатам исследования J. Wang и соавторов по мере прогрессирования НКИ COVID-19 происходило уменьшение числа Т-лимфоцитов [100]. Аналогичные данные были получены С. Qin и соавторами [105]. N. Chen с соавторами наблюдали снижение лимфоцитов и повышение D-димера, СРБ, ферритина и прокальцитонина у госпитализированных больных COVID-19 [112]. В своей работе L. Yang и соавторы отметили значительное увеличение концентрации IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у тяжелых и крайне тяжелых пациентов НКИ. При этом наблюдалась выраженная корреляционная связь между уровнем IL-6 и биомаркерами органной дисфункции: аспартатаминотрансферазой (АСТ), мочевиной, креатинфосфокиназой (КФК), лактатдегидрогеназой (ЛДГ). А рост значений IL-10 сопровождался подъемом гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) [128]. W. Wang с соавторами выявили, что за 1–2 суток до критического снижения CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов у пациентов с НКИ COVID-19 происходило значительное повышение концентрации IL-6 [101]. J. Liu с соавторами наблюдали, что на 4–6-е сутки от начала заболевания уровень CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов достигал минимальных значений, тогда как концентрация IL-10, IL-2, TNF- $\alpha$  и других цитокинов была наибольшей [143].

При анализе экспрессии генов верхних дыхательных путей E. Mick и соавторы обнаружили подавление врожденного иммунного ответа у 93 взрослых пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в связи с уменьшением числа регуляторных Т-лимфоцитов [186]. Регуляторные Т-клетки (Treg) играют решающую роль в подавлении чрезмерного воспалительного ответа, в том числе противовирусного. Данные по изменению содержания Treg при НКИ COVID-19 противоречивы. Некоторые исследователи выявили повышение количества регуляторных Т-лимфоцитов при тяжелом течении НКИ COVID-19, однако ряд

других показали снижение или отсутствие изменений концентрации Т-регуляторных клеток у пациентов с НКИ COVID-19 [105; 130].

Нарушение регуляции врожденного и приобретенного иммунитета при НКИ COVID-19 способствует возникновению тяжелой формы заболевания с высоким риском летального исхода [83; 84; 85]. При этом синдромы, связанные с дисбалансом цитокинов, могут приводить к ряду аномалий, включая, помимо прочего, повышение сосудистой проницаемости, диффузное альвеолярное повреждение и полиорганную недостаточность [96]. Стимуляция вирусом специфического иммунного ответа (как гуморального, так и клеточного) достигает максимальной степени выраженности примерно через 7–14 дней после заражения [147; 90]. Гипервоспаление манифестирует в виде значительного повышения С-реактивного белка (СРБ), ферритина, воспалительных цитокинов [108; 95].

Многочисленные исследования показывают, что выраженные коагуляционные нарушения наблюдаются практически у каждого тяжелого больного НКИ COVID-19 [162]. Изменения в системе гемостаза характеризовались повышением D-димера, фибриногена, фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда (ФВ), снижением тромбоцитов и удлинением протромбинового (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и были более выражены у тяжелых пациентов [88; 113; 114; 124; 163; 64]. Так, повышение концентрации АЧТВ у 1207 пациентов с НКИ COVID-19 ассоциировалось с более высоким риском (ОШ: 3.07; 95% ДИ: 1,37–6,86) сердечно-сосудистых осложнений [64]. В настоящее время известно, что вирус SARS-CoV-2 способствует массивному образованию и отложению фибриновых сгустков в сосудах микроциркуляторного русла, приводя к худшему прогнозу заболевания [87; 89; 92; 98]. Современные исследователи сходятся во мнении, что тяжелое течение НКИ сопряжено с риском развития тромбозов [122; 141; 150]. Особого внимания заслуживает работа G. Goshua с соавторами, в которой изучались маркеры активации эндотелиоцитов и тромбоцитов при COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Ученые выявили, что у крайне тяжелых больных

НКИ наблюдалась более выраженная степень эндотелиальной дисфункции, проявляющаяся повышением концентрации ФВ. Данный показатель также коррелировал с увеличением риска летального исхода у пациентов с COVID-19 [111]. G. Sinkovits и соавторы установили, что повышение ФВ коррелировало с гиперактивацией системы комплемента у тяжелых пациентов с COVID-19 [69]. При этом P. Masi и соавторы не обнаружили достоверных различий в значениях ФВ при осложненном течении НКИ по сравнению с аналогичными показателями при ОРДС иной этиологии [177]. По данным исследования Н. Г. Евтюгиной с соавторами, у 215 пациентов с COVID-19 наблюдалось повышение уровней фибриногена, D-димера и удлинение ПВ/увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Кроме этого, исследователи выявили, что уровень фибриногена положительно коррелировал с СОЭ ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,0001$ ) и уровнем СРБ ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,004$ ), а IL-6 – с D-димером ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,005$ ) [33]. F. Di также связывал повышенное образование провоспалительных цитокинов при COVID-19 с состоянием гиперкоагуляции у тяжелых пациентов [104].

Многих исследователей волнует вопрос как влияет вирус SARS-CoV-2 на состояние липидного обмена человека. По данным имеющейся в настоящее время литературы, наличие изменений липидного профиля крови у больных НКИ в разные периоды болезни не вызывает сомнения [146; 167]. D. Radenkovic с соавторами в своем исследовании рассматривали дислипидемию как одну из возможных причин более тяжелого течения инфекционных заболеваний, в том числе НКИ, у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и ожирением и способы ее коррекции [78]. Вопрос о механизме повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции при COVID-19-ассоциированном эндотелиите нашел отражение в работе Z. Varga и соавторов, которые показали присутствие вирусных частиц SARS-CoV-2 и аккумуляцию воспалительных клеток в эндотелиоцитах сосудистой стенки с их последующей гибелью. Ученые выдвинули гипотезу о рациональности использования статинов в рамках комплексного подхода к лечению пациентов с COVID-19, особенно с предшествующей эндотелиальной дисфункцией [110]. Аналогичные вопросы

поднимали ранее P. Chansrichavala и соавторы, которые полагали, что статины, помимо снижения уровня холестерина, способны оказывать антитромботическое и противовоспалительное действие [70]. По мнению M. Abu-Farha и соавторов, гиполипидемическая терапия является перспективным компонентом патогенетического лечения НКИ [183; 168]. Глубокий анализ патогенетических аспектов нарушения липидного обмена при НКИ содержится трудах X. Wei, где дается научное обоснование связи тяжелого течения инфекции с явлением гиполипидемии [125]. Это проявляется в первую очередь в виде снижения концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП) [167]. O. Meilhac и соавторы в своей работе писали о снижении концентрации ХС-ЛПВП при инфекциях различных этиологии [146].

Сведения о механизме действия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму печени носят противоречивый характер [117; 120]. По данным анализа секвенирования РНК, рецепторы АПФ-2 содержат 60% холангиоцитов и эндотелиоцитов и лишь 3% гепатоцитов [115; 156; 185]. Исследования, проведенные до пандемии COVID-19, показали, что у пациентов с циррозом в исходе хронического гепатита С экспрессия рецепторов АПФ-2 на гепатоцитах была в 30 раз выше, чем у здоровых людей [82]. Повышенная экспрессия рецептора также была выявлена у пациентов с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом, что не исключает увеличенных рисков инфицирования определенных групп пациентов с патологией гепатобилиарной системы и прямого повреждающего действия вируса на печень [4; 151; 152]. Ряд авторов связывают гепатотропность SARS-CoV-2 с иммуноопосредованным механизмом [165; 179]. Неоспоримым фактом также является ишемия органа с последующей COVID-19-ассоциированной печеночной дисфункцией [117; 154]. Другой вероятной причиной гепатобилиарного повреждения считается лекарственно-индуцированное повреждение печени ввиду потенциальной гепатотоксичности некоторых применяемых препаратов [94]. Многие исследователи наблюдали повышение функциональных проб печени у больных с COVID-19, в том числе у лиц без сопутствующей патологии [40; 91;

107]. Ю. Ф. Шумская и соавторы выявили снижение плотности печени у пациентов при тяжелом течении COVID-19 [5]. При посмертном исследовании ткани печени у пациентов с COVID-19 наблюдались синусоидальные микротромбозы, слабовыраженный стеатоз или агрегация тромбоцитов [137]. S. Fagugni и соавторы наблюдали холангиопатию, которая развивалась у пациентов после перенесенной НКИ COVID-19 при отсутствии сепсиса или хронического заболевания печени в анамнезе [76]. В работе M. Rojas и соавторов холангиопатия рассматривалась в рамках проявления постковидного синдрома [77]. F. A. Durazo и соавторы описали клинический случай тяжелого постковидного повреждения желчевыводящих путей, потребовавшего трансплантации печени [159].

В последние годы особую актуальность получила проблема персистенции ряда патологических симптомов после перенесенной НКИ COVID-19 [154]. В этой связи начали активно изучаться механизмы поражения и восстановления легких при НКИ COVID-19, в том числе в периоде реконвалесценции. Согласно исследованию C. Wu и соавторов, у 20% пациентов, перенесших крайне тяжелую форму НКИ с ОРДС, развивался легочный фиброз [169]. К аналогичным выводам пришли I. Hamming и соавторы при исследовании повреждения легких при тяжелом остром респираторном синдроме (ТОРС) [181]. H. M. Abdel-Hamid и соавторы провели проспективное обсервационное исследование с участием 85 пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести и обнаружили, что у 38,5% из них сохраняется повреждение легочной ткани спустя 3 недели от начала заболевания. Ученые пришли к выводу, что мужской пол, высокий индекс ИМТ, повышение ферритина и СРБ, а также снижение лимфоцитов, ранние изменения в легких, по данным КТ, являются независимыми предикторами формирования остаточных изменений в легких после перенесенной НКИ COVID-19 [152]. На сегодняшний день имеются данные, что ряд цитокинов, в первую очередь ИЛ-6 и ИЛ-1, концентрация которых повышена у пациентов с COVID-19, участвуют в процессе фиброгенеза легочной ткани после перенесенной НКИ [71; 137].

## 1.2 Патогенетические особенности хронического гепатита С

Хронический гепатит С остается актуальной инфекцией, которой страдают примерно 58 млн человек в мире, а ежегодной летальность составляет около 300 тыс. [7]. В России приблизительно 5 млн больных страдают ХГС, в том числе более 9 тыс. в Самарской области [1; 22; 23; 44; 60; 62]. Несмотря на значительный прогресс в изучении вирусного гепатита С на современном этапе, некоторые аспекты патогенеза и течения инфекции, особенно у отдельных групп пациентов, остаются неизученными [161].

Взаимодействие поверхностного белка Е2 вируса гепатита С (ВГС) с рецептором CD81<sup>+</sup> клетки-хозяина во многом определяют иммунопатогенез ВГС. Показано, что взаимодействие Е2 с НК-клетками ингибирует их функцию в печени, что снижает скорость элиминации вируса и способствует хронизации процесса [145]. В начальном периоде ХГС у пациентов без фиброза печени происходит усиление работы иммунной системы: преобладание циркулирующих В-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов и дендритных клеток, доминируют провоспалительные цитокины. Тем не менее избыток регуляторных Т-клеток вызывает подавление иммунного ответа. По мере прогрессирования заболевания количество циркулирующих Т-хелперов уменьшается. Они мигрируют к месту воспаления, способствуя длительной персистенции ВГС и дисрегуляции высвобождения цитокинов, тем самым причиняя больше вреда, чем пользы [172; 116; 184]. Это приводит к поражению гепатоцитов и развитию фиброза [17; 28; 29; 30; 34]. Причиной и результатом истощения иммунного ответа является изменение цитокинового профиля – от доминирования провоспалительных цитокинов у пациентов без фиброза до снижения как про-, так и противовоспалительных цитокинов у пациентов с прогрессирующим фиброзом [171]. По данным Л. Л. Поповой, у пациентов с ХГС на стадии репликации вируса наблюдается снижение концентрации CD4<sup>+</sup>-клеток и уровня IL-2, а также преобладание Th-клеток 2 типа (Th-2) и продуцируемых ими цитокинов [39]. Результаты исследования К. В. Жданова и соавторов

показали усиление некрвоспалительной активности гепатоцитов и активацию всех звеньев иммунитета на фоне снижения репликации HCV по мере прогрессирования заболевания [18]. В. Ю. Никитин и соавторы наблюдали увеличение количества В-клеток и повышение концентрации IL-4 у больных ХГС независимо от стадии заболевания, а также возрастание уровней IgG, IgA, IL-10, IFN- $\gamma$  по мере возрастания фиброза печени [36]. Н. А. Арсентьевой и соавторами было выявлено существенное увеличение концентрации цитокинов по мере прогрессирования ХГС [53].

В работе J. Ferreira с соавторами изменение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов использовалось для оценки развития и исхода хронического заболевания печени [171]. В исследовании L. F. Skliar и соавторов повышение концентрации IL-1, IL-4 и TNF- $\alpha$ , а также снижение содержания IL-2 и IFN- $\gamma$  коррелировало с выраженностью некроза гепатоцитов у больных ХГС [175]. Также увеличение показателей IL-6, TNF- $\alpha$  наблюдалось при повышении активности ХГС [140]. В ряде работ говорится о связи между низким уровнем IL-10 и спонтанной элиминацией ВГС [54; 38]. Между тем, И. О. Наследникова и соавторы показали, что чрезмерная экспрессия IL-10 способствует хронизации ВГС посредством подавления иммунного ответа [13; 15]. А Л. Ф. Скляр и соавторы сделали вывод, что концентрация IL-10 у пациентов с ХГС на стадии репликации вируса повышается [58; 175]. Е. Hattori и соавторы также обнаружили повышение уровня IL-10 у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [158]. В исследовании М. М. Nabeel и соавторов сообщалось об обратной корреляции между уровнем IL-10 и стадией фиброза печени у пациентов с ХГС [75]. D. R. Nelson с соавторами продемонстрировали антифибротическое действие препаратов IL-10 при ХГС [136]. Несмотря на скудную доказательную базу, данный интерлейкин, по-видимому, способен снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) Т-клетками и подавлять экспрессию коллагена-1 и, как следствие, фиброгенез [188].

Выраженность хронического воспалительного процесса в печени и прогноз заболевания связаны с работой ферментной системы печени и способностью

управлять равновесием в системе цитокинов [12; 10; 57; 106]. Разрушение гепатоцитов и нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов активирует звездчатые клетки печени, миофибробласты и фибробласты, что приводит к отложению внеклеточного матрикса, в том числе фибриллярного коллагена, т. е. к развитию фиброза [13]. По данным Y. Duan и соавторов, повышение уровня IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов способствует развитию и прогрессированию фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [68]. X. Chen и соавторы также отмечали повышенный уровень большинства провоспалительных цитокинов у больных ко-инфекцией ВИЧ и ХГС с продвинутой фиброзом печени [156]. D. Baskic с соавторами, напротив, наблюдали, что при продвинутой фиброзе печени у больных ХГС происходило устойчивое снижение продукции провоспалительных цитокинов, за исключением IL-6 [80]. В работе D. Lio и соавторов описывалось повышение концентрации TNF- $\alpha$  и IL-10 у пациентов на стадии репликации ВГС. При этом после элиминации ВГС и разрешения воспалительного процесса в печени уровень TNF- $\alpha$  уменьшался [126]. Данных об изменении баланса цитокинов у пациентов при сочетании вирусов SARS-CoV-2 и HCV в доступной нам на сегодняшний день литературе нет.

Печень является одним из основных органов, которые обеспечивают функционирование системы гемостаза [2; 3]. Повышение тромбогенного потенциала сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции может приводить к усилению фиброгенеза [179; 31]. При этом мнения по характеру изменений системы гемостаза при вирусных поражениях печени противоречивы. Некоторые авторы предполагают, что наличие гепатоза сопровождается нарушением коагуляции, повышенной активацией тромбоцитов и может способствовать развитию протромботического состояния [11; 135]. Другие исследователи сообщают об отсутствии значимых изменений гемостаза у больных с хроническими вирусными гепатитами [160]. При ХГС агрегационная способность тромбоцитов на фоне нормального или сниженного их количества может нарушаться, а также наблюдается повышение активности фактора

Виллебрандта, D-димера и фактора VIII [24; 3; 9]. Е. Ю. Коновалова и соавторы выявили удлинение АЧТВ при оценке гемостаза у детей, инфицированных ВГС [24]. По данным А. Р. Билаловой, у больных хроническими гепатитами микст-этиологии было обнаружено повышение ФВ, а у пациентов с циррозом печени наблюдалось повышение МНО и D-димера [3]. И. В. Маннанова и соавторы также наблюдали повышение ФВ у всех у больных ХГС, причем при выраженном фиброзе печени этот показатель был достоверно выше, чем при минимальном [32]. Ряд исследователей определили, что изменение параметров гемостаза коррелирует с прогрессированием фиброза печени и репликацией вируса при ХГС [157; 133; 2].

На сегодняшний день известно, что ВГС ассоциирован с рядом метаболических нарушений, в частности липидного обмена, что способствует развитию стеатоза печени, гипобеталипопротеинемии и гипохолестеринемии [123; 26]. В структуре вируса присутствуют «стеатозогенные» белки, ответственные за нарушение липидного обмена в гепатоците [52]. Неалкогольная жировая болезнь печени, частота встречаемости которой у больных ХГС выше, чем в общей популяции и при гепатитах другой этиологии, способствует ускорению фиброзированию печеночной ткани [56; 176]. Развитие инсулинорезистентности при хронической HCV-инфекции связано с подавлением активности микросомального белка, участвующего в секреции триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. Как следствие, уменьшается синтез аполипопротеинов, которые участвуют в выведении липидов из печени, способствуя их накоплению и усугублению стеатогепатоза [79; 25; 48]. Дислипидемия приводит к вирус-индуцированной жировой инфильтрации печени, обнаруживаемой у 35–70% больных хроническим гепатитом С [25]. При этом вирус-индуцированный стеатогепатоз встречается чаще у пациентов с 3-м генотипом ВГС, составляя примерно 86%, тогда как при 1-м и 2-м генотипах – 40 и 50% соответственно [6; 121]. К возможным факторам риска развития метаболического стеатоза у больных ХГС относят ожирение, злоупотребление алкоголем, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, инсулинорезистентность и

сахарный диабет [149]. Е. В. Эсауленко и соавторы установили, что у пациентов с ХГС часто обнаруживались коморбидность (63%) и мультиморбидность (50%): заболевания желчевыводящих путей (ЖВП), поджелудочной железы (ПЖ), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сахарный диабет (СД), ожирение, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Было доказано, что вышеперечисленные заболевания также являются фактором риска развития фиброза печени при ХГС [19; 45].

### **1.3 Течение и исход новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с патологией гепатобилиарной системы**

На сегодняшний день хорошо известно, что наличие сопутствующей патологии является фактором риска тяжелого и осложненного течения НКИ COVID-19 [134]. Однако данные о течении и исходах НКИ COVID-19 у пациентов с хроническими поражениями печени малочисленны и противоречивы [131]. Так, крупное Американское ретроспективное исследование, показало, что пациенты COVID-19 в сочетании с HCV-инфекцией чаще нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [58% (29/50) и 39% (449/1143) соответственно,  $p = 0,003$ ] и имели большую летальность [56% (28/50) и 34% (386/1143),  $p = 0,003$ ] [142]. К аналогичным результатам пришли румынские исследователи, по данным которых течение НКИ в сочетании с ХГС на стадии репликации вируса сопровождалось более высокими показателями госпитализации (61,2 и 40,0%,  $p < 0,0001$ ), продолжительности стационарного лечения (28 дней и 21 день,  $p = 0,0142$ ), необходимости ИВЛ (26,3 и 13,1%,  $p = 0,0007$ ) и летальных исходов (48,3 vs. 11,5%,  $p < 0,0001$ ). При этом пациенты с циррозом печени в исходе ХГС в данное исследование включены не были [81]. А. J. Kovalic и соавторы определили, что частота встречаемости хронических заболеваний печени у 24 299 пациентов COVID-19 составила 3%. При этом увеличения числа летальных исходов COVID-19 у больных ХГС выявлено не было [139]. Согласно работе А. А. Butt и соавторов, у 892 (6,2%) пациентов наблюдалась сочетанная инфекция вирусами SARS-CoV-2 и

HCV. Пациенты COVID-19 в сочетании с ХГС принадлежали к более старшим возрастным группам, имели избыточную массу тела (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> 36,2% vs 29,7%), сахарный диабет и чаще нуждались в госпитализации ( $p < 0,0001$  во всех группах сравнения). Было отмечено, что индекс FIB-4 служил независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 у больных ХГС и пациентов с НАЖБП [74; 132]. Н. А. Беляков и соавторы не обнаружили значимого влияния НКИ COVID-19 на эпидемические проявления социально значимых инфекций – ВИЧ, ХГС и туберкулеза [61]. Несмотря на ограниченность данных литературы о клинико-лабораторных особенностях течения НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС, некоторые работы указывают на сильную корреляционную связь между тяжестью заболевания и повышением АСТ, АЛТ и ГГТП [55; 142]. F. J. León F. и соавторы отмечали, что течение сочетанной инфекции SARS-CoV-2 и HCV сопровождалось повышением вирусной нагрузки и удлинением периода реконвалесценции [129]. Однако A. Mangia и соавторы отметили, что пациенты с ХГС и отсутствием или слабовыраженным фиброзом печени были менее склонны к развитию тяжелой формы COVID-19 [138]. Недавние исследования показали, что у больных COVID-19 в сочетании с ХГС повышенный уровень IFN- $\gamma$  был ассоциирован с большим процентом летальных исходов [173]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, у 125 пациентов COVID-19 в сочетании с ХГС средние значения IL-17 и IL-6 были ниже, чем в группе с моноинфекцией COVID-19 [130].

Последствия перенесенной НКИ COVID-19 на течение хронических вирусных инфекций, таких как ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты В и С, до сих пор остаются неясными [166]. E. S. Abu и соавторы в течение года наблюдали за 666 пациентами с сочетанной патологией органов гепатобилиарной системы, перенесших НКИ. Исследователи выявили, что данная когорта больных имела повышенные риски заболеваемости и смертности по сравнению с сопоставимой группой пациентов без COVID-19 в анамнезе [144]. По данным O. Kolesova и соавторов, у 65% больных наблюдалось статистически значимое повышение индекса FIB-4  $> 1,45$ , как в разгаре, так и через 3–6 месяцев после перенесенной COVID-19 [137]. D. Natipoğlu и соавторы, напротив, не выявили

повышения индекса FIB-4 при изучении отделенных последствий НКИ COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени [103]. При этом ряд авторов утверждают, что индекс FIB-4 не может рассматриваться как маркер прогрессирования фиброза печени у больных COVID-19 [109; 182].

Одним из актуальных направлений в ведении пациентов является создание программ прогноза течения и исходов COVID-19. К. В. Касьяненко и соавторы разработали прогностическую модель тяжести течения COVID-19 у лиц молодого возраста [41]. М. В. Кручинина и соавторы запатентовали способ определения вероятности развития фиброза печени у пациентов, перенесших COVID-19 [37]. Л. В. Щеголевой и соавторами был предложен способ прогнозирования осложнений после COVID-19 у лиц с коморбидным фоном в Арктическом регионе [59]. Однако до настоящего времени прогнозирование тяжести COVID-19 у больных ХГС не проводилось. Кроме этого, программ, оценивающих тяжесть течения COVID-19 в зависимости от выраженности фиброза печени, в опубликованных источниках найдено не было.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция COVID-19 и хронический вирусный гепатит С имеют ряд пересекающихся механизмов развития патологического процесса, включая изменения в липидном обмене, нарушение системы гемостаза, специфическую иммунологическую перестройку организма. Все это объясняет потребность в комплексном подходе к диагностике и ведению больных с сочетанной инфекцией, обусловленной вирусами SARS-CoV-2 и HCV.

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены клиничко-лабораторные и инструментальные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у различных групп больных. Также накоплена достаточно большая база исследований и доказано влияние вируса гепатита С на развитие и прогрессирование фиброза печени. Однако данные о влиянии уже имеющегося хронического вирусного гепатита С на тяжесть течения и исход НКИ COVID-19 малочисленны и противоречивы.

На данный момент также отсутствуют исследования о характере отделенных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных

ХГС, и их влияние на фиброз печени. В этой связи изучение отдельных биохимических показателей, компонентов гемостаза, цитокинов представляет несомненный научный интерес в том числе и для прогноза тяжести течения COVID-19 у больных ХГС.

## Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование клинико-лабораторных особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных вирусным гепатитом С выполнялось в 2021–2024 гг. на базе кафедры и клиники инфекционных болезней с эпидемиологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством заведующего кафедрой и клиникой инфекционных болезней с эпидемиологией – доктора медицинских наук, доцента Д. Ю. Константинова.

### 2.1 Принципы формирования и общая характеристика клинических групп

Проведено наблюдательное когортное исследование, объектом которого стали 229 пациентов НКИ COVID-19 (вариант Omicron), из них 147 больных в сочетании с ХГС. Группу сравнения составили 94 пациента 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 суммарных антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР на протяжении более 6 месяцев [22, 43].

Критерии включения в исследование были следующими: пациенты с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, как с сопутствующим хроническим гепатитом С, так и без него, при наличии подписанного информированного согласия на участие в исследовании, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 59 лет с ИМТ до 39 кг/м<sup>2</sup>. Пациенты основной группы поступали в отделение в период разгара НКИ COVID-19 (с 8-го по 13 день от начала болезни). Все исследования проводились до начала назначения этиотропной и патогенетической терапии. По сопутствующему заболеванию – ХГС были обязательными критериями включения наличие вирусной РНК в сыворотке крови, отсутствие противовирусной терапии ХГС в анамнезе, наличие протокола проведенной эластометрии печени с

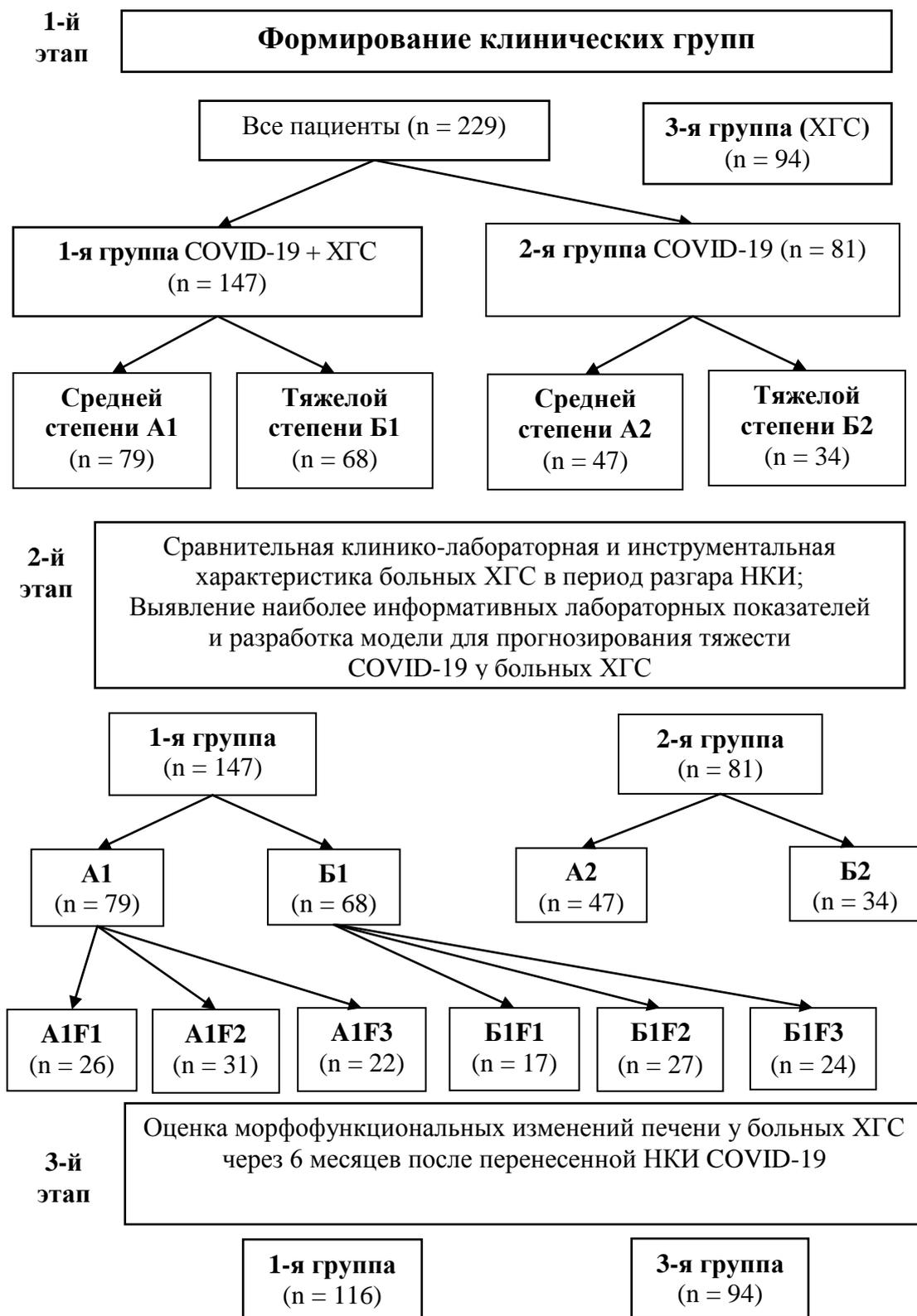
определением стадии фиброза и степени стеатоза печени в период не позже 6 месяцев от начала НКИ COVID-19.

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 исследования представлен на рисунке 2.1.

На первом этапе для анализа особенностей течения НКИ COVID-19 у пациентов с хроническим гепатитом С и разными стадиями фиброза печени были выделены 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).

Помимо этого, в работу были включены лабораторные и инструментальные данные лиц с ХГС без COVID-19 в анамнезе (третья группа, n = 94) с отсутствием в анамнезе перенесенной НКИ COVID-19 и отрицательными результатами лабораторного исследования на наличие РНК и антител к SARS-CoV-2.



Подгруппа А – среднетяжелое течение; Б – тяжелое течение  
 F1 – слабовыраженный фиброз; F2 – умеренный фиброз; F3 – выраженный фиброз

Источник: составлено автором.

Рисунок 2.1. Дизайн клинического исследования

На втором этапе исследования проводилась сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика всех пациентов (n = 229). На заключительном этапе исследования осуществлялась оценка морфофункциональных изменений печени у больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19.

Все выполненные исследования представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

## 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, ГГТ, 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, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, Апо А-1, Апо В, ИА, Апо В/Апо А-1	2 752
Цитокины (7 показателей): IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	2 408
Выполнение непрямой эластометрии печени на аппарате Fibroscan 530	116
<b>ВСЕГО</b>	<b>11 812</b>

Источник: составлено автором.

Степень тяжести COVID-19 определялась по классификации Временных методических рекомендаций – по выраженности лихорадки и дыхательной недостаточности, наличию характерных изменений органов грудной клетки по данным КТ [43].

ХГС классифицировали в зависимости от стадии заболевания согласно клиническим рекомендациям [22].

Всем пациентам проводилась эластометрия печени для определения стадии фиброза и методом контролируемого параметра затухания ультразвука определялась степень выраженности стеатоза печени. Распределение пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС по стадиям фиброза и степени выраженности стеатоза печени представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2

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)

Источник: составлено автором.

Стадию фиброза определяли согласно шкале METAVIR по следующим критериям:

F0 – отсутствие фиброза (< 6,4 кПа);

F1 – фиброз портальных трактов (слабый фиброз) (6,5–7,1 кПа);

F2 – фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз) (7,2–9,5 кПа);

F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) (9,6–14,4 кПа);

F4 – цирроз печени (> 14,5 кПа).

У всех пациентов определялась степень выраженности стеатоза печени согласно следующим критериям:

S0 – менее 247 dB/m – стеатоз менее 10% гепатоцитов;

S1 – 248–267 dB/m – стеатоз более 10% гепатоцитов;

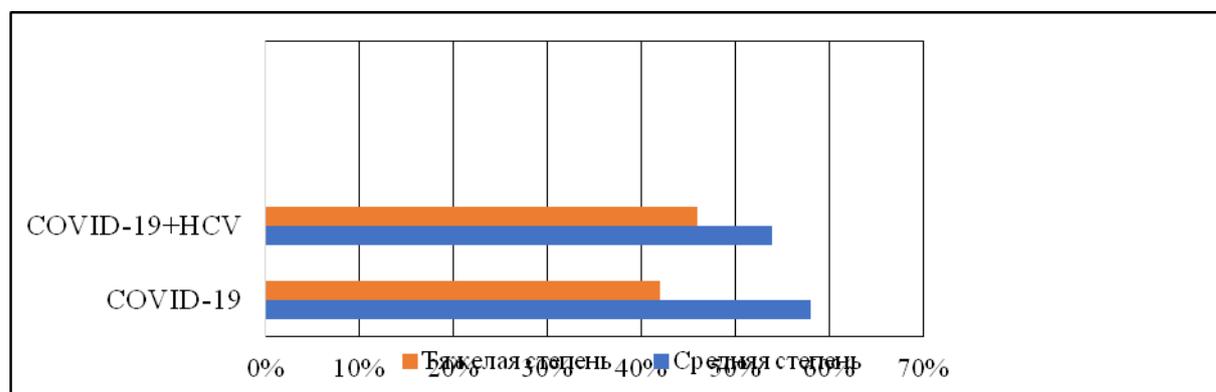
S2 – 268–279 dB/m – стеатоз более 33% гепатоцитов;

S3 – более 280 dB/m – стеатоз более 66% гепатоцитов.

Пациенты с отсутствием фиброза и циррозом печени в исследование включены не были.

Распределение пациентов основной группы (1) по стадиям фиброза и стеатоза печени представлено в таблице 2.2.

За период наблюдения у большей части обследованных пациентов 1-й и 2-й групп регистрировалась среднетяжелая форма новой коронавирусной инфекции COVID-19 (58% и 54% случаев соответственно) (см. рис. 2.2).



Источник: составлено автором.

Рисунок 2.2. Ранжирование пациентов разных групп по степени тяжести COVID-19 (%)

Характеристика групп представлена в таблицах 2.3, 2.4.

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Достоверных отличий по вирусной нагрузке между 1-й и 3-й группами получено не было.

Таблица 2.3

## Сравнительная характеристика больных разных групп

Признак	COVID-19 + ХГС (1) n = 147		COVID-19 (2) n = 81		p
	A1 n = 79	B1 n = 68	A2 n = 47	B2 n = 34	
Средний возраст (лет)	57,0 (45,0; 63,0)		61,0 (50,0; 66,0)		0,088
	58 (43; 63)	59,75 (10,64)	59 (43; 63)	61,88 (14,65)	$p_{A1-A2} = 0,777$ $p_{B1-B2} = 0,140$
Пол (мужской, абс./ %)	58 (39,46%)		31 (38,27%)		0,096
	31 (39,2%)	27 (39,7%)	18 (38,3%)	13 (38,2%)	$p_{A1-A2} = 0,933$ $p_{B1-B2} = 0,943$
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,97 (13,188)		27,06 (20,131)		0,524
	26 (2,74)	37,64 (2,84)	24,8 (3,9)	34,13 (6,12)	$p_{A1-A2} = 0,240$ $p_{B1-B2} = 0,099$

Примечание:

1 – COVID-19 + ХГС; A1 – среднетяжёлая, B1 – COVID-19 + ХГС тяжёлая;

2 – COVID-19; A2 – COVID-19 среднетяжёлая; B2 – COVID-19 тяжёлая;

здесь и далее: p – достоверность межгрупповых различий,  $p < 0,05$ .

Источник: составлено автором.

Таблица 2.4

## Сравнительная характеристика больных разных групп

Признак	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	ХГС (3) n = 94	p
Средний возраст (лет)	57,0 (45,0; 63,0)	55,0 (50,0; 61,0)	0,088
Пол (мужской, абс./ %)	58 (39,46)	49 (52,13)	0,096
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,3 (23,3; 40,5)	24,1 (2,4)	0,077
ПЦР РНК HCV, МЕ/мл	4 800 000 (37500; 7100000)	4 514 000 (30400; 6810000)	0,112

Примечание:

1 – COVID-19 + ХГС;

3 – ХГС.

Источник: составлено автором.

Всем пациентам проводилась стандартная терапия НКИ COVID-19 согласно временным методическим рекомендациям.

## 2.2 Методы исследования и статистической обработки полученных данных

Все больные, вошедшие в исследование, проходили комплексное обследование, которое включало в себя: сбор жалоб, клинический осмотр, измерение температуры тела, определение сатурации крови ( $SpO_2$ ).

Лабораторное обследование пациентов было проведено в клинко-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ.

Качественное выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 в исследуемом материале (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки, мокрота) проводили с применением коммерческого набора реактивов «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО Вектор-Бест, Россия).

Для подтверждения наличия вирусного гепатита С у пациентов проводился иммуноферментный анализ (ИФА) крови на суммарные антитела (IgM + IgG) к ВГС с использованием тест-системы Anti-HCVab производства Abbott (США) на иммунохимическом анализаторе Architect 2000 SR. Анти-HCV core и ns3, 4, 5 определялись методом ИФА с использованием тест-систем «РекомбиБест анти-ВГС-спектр» от АО «Вектор-Бест» (Россия).

РНК вируса гепатита С (HCV) выявлялась методом ПЦР в реальном времени и обратной транскрипции с применением тест-системы «АмплиСенс-FRT» для определения генома и «АмплиСенс-монитор-FRT» для количественного анализа (ЦНИИЭ, Россия). Исследование выполнялось по инструкции производителя на приборе iCycler компании Rio-Rad (США).

Общий анализ крови проводился с использованием автоматического анализатора Sysmex KX-21 (Roche, Япония) с реактивами от Roche (Германия), а биохимический анализ крови – на анализаторах Hitachi-902 и «Интегра 800» (Roche, Япония).

Анализ мочи осуществлялся на приборе Sysmex UX-2000 (Япония). В гематологических исследованиях измерялись уровень тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, а также определялись лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Биохимические исследования проводились на анализаторах Hitachi-902 и «Интегра 800» (Roche, Япония) с использованием реактивов (Roche, Германия). В сыворотке и плазме крови определяли: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкозу, общий и прямой билирубин, СРБ, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, рассчитывали коэффициент атерогенности, активность гамма-глутамилтранспептидазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы. Расчет индекса атерогенности (ИА) выполнялся по формуле А. Н. Климова:  $ИА = (ХС - ХС-ЛПВП) / ХС-ЛПВП$ . Аполипопротеины А-1 и В определялись турбидиметрическим, СРБ – иммунотурбидиметрическим методом.

Оценка свертывающей системы крови проводилась на автоматическом анализаторе STA-Compact (Roche, Франция).

Специальные исследования включали определение концентрации цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) с использованием диагностических наборов (R and D Diagnostics Inc., USA) с чувствительностью 1 пг/мл.

Ультразвуковое исследование брюшной полости выполнялось на HITACHI ALOKA F 37 с конвексным датчиком UST-9123 (2–6 МГц). Для оценки фиброза печени проводилась ультразвуковая эластометрия на аппарате FibroScan FS 530 Touch ECHOSENS (Франция).

Данные обрабатывались в программе Microsoft Excel и IBM.SPSS.Statistics.26 (США).

Оценка закона распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

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

ли 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 хроническим гепатитом С 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).

### **Глава 3 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.

#### **3.1 Клиническая характеристика больных**

Пациенты поступали в период разгара НКИ COVID-19. Средние сроки госпитализации составляли  $12,91 \pm 2,35$  дня.

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.

Основные клинические проявления НКИ COVID-19 в двух группах сравнения представлены в таблице 3.1.

У больных НКИ COVID-19 в сочетании ХГС в разгаре болезни достоверно чаще, чем группе сравнения наблюдались синдромы: поражение нижних дыхательных путей на 12,4% (0,014), геморрагический синдром на 24,2% ( $p = 0,035$ ), поражение ЖКТ на 24,5% ( $p < 0,001$ ).

Клинические и инструментальные признаки НКИ COVID-19  
у больных разных групп наблюдения (абс.(%))

Синдромы	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
Лихорадка	147 (100)	74 (91,3)	< 0,001
Интоксикация	147 (100)	81 (100)	1,000
Геморрагический синдром	50 (34,0)	8 (9,8)	0,035
Поражение верхних дыхательных путей	91 (61,9)	50 (61,7)	0,490
Поражение нижних дыхательных путей	147 (100)	71 (87,6)	0,014
Поражение ЖКТ	87 (59,1)	28 (34,6)	< 0,001
КТ1 < 25% объема	9 (6,12)	4 (4,94)	0,013
КТ2 25–50% объема	131 (89,12)	65 (80,25)	0,009
КТ3 50–75% объема	5 (3,40)	12 (14,81)	0,011
КТ4 75+% объема	2 (1,36)	0 (0)	0,014

Примечание:

здесь и далее: статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ).

Источник: составлено автором.

Необходимо отметить, что наряду с межгрупповым сравнением клинико-инструментальных данных был проведен анализ различий при среднетяжелом и тяжелом течении НКИ COVID-19 в исследуемых группах. Полученные данные представлены в таблице 3.2.

В подгруппе А1 чаще, чем в подгруппе А2 при среднетяжелом течении НКИ регистрировались: лихорадка ( $p = 0,001$ ), геморрагический синдром ( $p < 0,001$ ), поражение нижних дыхательных путей ( $p = 0,018$ ) и ЖКТ ( $p = 0,049$ ); при тяжелом течении достоверно чаще наблюдались: геморрагиче-

ский синдром ( $p = 0,011$ ), поражение нижних дыхательных путей ( $p = 0,001$ ) и ЖКТ ( $p = 0,008$ ).

Таблица 3.2

## Клинические и инструментальные признаки НКИ COVID-19

у больных разных групп наблюдения при различной степени тяжести (абс. (%))

Синдромы	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	A1 n = 79	A2 n = 47	$P_{A1-A2}$	B1 n = 68	B2 n = 34	$P_{B1-B2}$
Лихорадка	79 (100,0)	40 (85,1)	0,001	68 (100,0)	34 (100,0)	1,000
Интоксикация	79 (100,0)	47 (100,0)	1,000	68 (100,0)	34 (100,0)	1,000
Геморрагический синдром	18 (22,8)	1 (2,1)	< 0,001	32 (40,5)	7 (20,6)	0,011
Поражение верхних дыхательных путей	39 (49,4)	25 (53,2)	0,817	52 (76,5)	25 (73,5)	0,935
Поражение нижних дыхательных путей	79 (100)	43 (91,5)	0,018	68 (100)	28 (82,4)	0,001
Поражение ЖКТ	39 (49,4)	14 (29,8)	0,049	48 (70,6)	14 (41,2)	0,008
КТ1 < 25% объема	6 (7,6)	4 (8,5)	0,312	3 (4,5)	0	0,001
КТ2 25–50% объема	71 (89,9)	41 (87,2)	0,413	60 (88,2)	24 (70,6)	0,014
КТ3 50–75% объема	3 (3,8)	2 (4,2)	0,100	2 (2,9)	10 (29,4)	0,005
КТ4 75+% объема	0	0	1,000	2 (2,9)	0	0,001

Примечание:

здесь и далее: статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ):  $p_{A1-A2}$  – между 1-й и 2-й группой при среднетяжелом течении,  $p_{B1-B2}$  – между 1-й и 2-й группой при тяжелом течении.

Источник: составлено автором.

У большинства пациентов 1-й группы имелась сопутствующая патология. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС отражена в таблице 3.3.

В структуре сопутствующей патологии преобладали хронический панкреатит и гипертоническая болезнь.

Таблица 3.3

Частота сопутствующих заболеваний у больных НКИ COVID-19  
в сочетании с ХГС, число наблюдений (абс.(%))

Сопутствующие заболевания	COVID-19 + ХГС (n = 147)
Хронический панкреатит	70 (47,6)
Гипертоническая болезнь	69 (46,8)
Хронический холангит, холецистит	50 (34)
Ишемическая болезнь сердца	35 (23,8)
Хроническая болезнь почек	4 (2,7)

Источник: составлено автором.

Таким образом, у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в периоде разгара болезни наблюдались следующие клинические особенности: чаще регистрировались геморрагический синдром и поражение нижних дыхательных путей и ЖКТ независимо от степени тяжести, а в структуре сопутствующей патологии ведущее место занимали хронический панкреатит и гипертоническая болезнь.

### 3.2 Лабораторная характеристика больных

Результаты общеклинического и биохимического исследования крови, в том числе липидного спектра, а также анализа крови на гемостаз и уровень цитокинов у больных групп наблюдения представлены в таблицах 3.4–3.13. Анализ показателей общеклинического исследования крови показал, что у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС отмечалось снижение тромбоцитов на 20,6% ( $p = 0,008$ ) и лейкоцитов на 13,5% ( $p = 0,016$ ) по сравнению с группой сравнения (см. табл. 3.4). При тяжелом течении у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС было выявлено статистически значимое снижение лейкоцитов ( $p = 0,004$ ), тромбоци-

тов ( $p < 0,001$ ), сегментоядерных нейтрофилов ( $p = 0,021$ ), а также повышение лимфоцитов ( $p = 0,016$ ) по сравнению с тяжелыми пациентами с НКИ COVID-19 без ХГС (см. табл. 3.5).

Таблица 3.4

Показатели общеклинического исследования крови  
у больных разных групп наблюдения

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
Эритроциты ( $3,8-5,7 \times 10^{12}/л$ )	4,57 (4,35; 4,96)	4,56 (4,35; 4,94)	0,225
Гемоглобин (117–172 г/л)	131,0 (123,0; 147,0)	136 (123; 146)	0,884
Тромбоциты ( $150-400 \times 10^9/л$ )	255,0 (195,0; 342,0)	321,1 (233,5; 370,5)	0,008
Лейкоциты ( $4,0-9,0 \times 10^9/л$ )	5,62 (4,26; 7,24)	6,5 (5,0; 8,5)	0,016
Палочкоядерные нейтрофилы (1–5%)	4,0 (2,0; 7,0)	5,0 (2,0; 8,0)	0,331
Сегментоядерные Нейтрофилы (45–72%)	56,0 (49,0; 64,0)	60,0 (49,0; 71,0)	0,150
Лимфоциты (19–37%)	30,0 (20,0; 37,2)	27 (17; 36)	0,193
Моноциты (3–12%)	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)	0,808
СОЭ (0–20 мм/ч)	29,0 (16,0; 40,0)	30 (21; 41)	0,313

Источник: составлено автором.

Таблица 3.5

Показатели общеклинического исследования крови  
у больных разных групп наблюдения при различной степени тяжести

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	A1 n = 79	A2 n = 47	$P_{A1-A2}$	B1 n = 68	B2 n = 34	$P_{B1-B2}$
Эритроциты ( $3,8-5,7 \times 10^{12}/л$ )	4,6 (4,4; 5,0)	4,6 (4,4; 5,0)	0,713	4,6 (4,2; 4,9)	4,6 (4,0; 4,8)	0,699
Гемоглобин (117–172 г/л)	134,0 (123,0; 154,0)	134,8 (18,3)	0,918	130,0 (120,0; 141,5)	131,3 (16,4)	0,683

Продолжение таблицы 3.5

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	A1 n = 79	A2 n = 47	P <sub>A1-A2</sub>	B1 n = 68	B2 n = 34	P <sub>B1-B2</sub>
Тромбоциты (150–400×10 <sup>9</sup> /л)	298,0 (206,3; 362,3)	253,9 (195,6; 318,9)	0,111	230,0 (161,5; 316,0)	372,6 (328,6; 401,9)	<0,001
Лейкоциты (4,0–9,0×10 <sup>9</sup> /л)	6,0 (4,8; 7,4)	6,2 (4,8; 7,5)	0,720	5,5 (3,9; 6,7)	7,2 (5,0; 9,8)	0,004
Палочкоядерные нейтрофилы (1–5%)	5,0 (2,0; 9,0)	5,0 (2,0; 9,0)	0,804	4,0 (2,0; 7,0)	6,0 (2,0; 8,0)	0,068
Сегментоядерные нейтрофилы (45–72%)	55,0 (46,0; 63,0)	55,0 (47,0; 63,0)	0,848	57,0 (51,5; 68,0)	68,3 (54,0; 72,0)	0,021
Лимфоциты (19–37 %)	31,0 (20,0; 41,0)	30,2 (12,0)	0,736	30,0 (20,0; 34,0)	22,8 (13,0)	0,016
Моноциты (3–12 %)	7,0 (5,0; 10,0)	7,0 (5,0; 10,0)	0,927	7,0 (4,0; 9,0)	8,0 (5,0; 9,0)	0,906
СОЭ (0–20 мм/ч)	29,0 (15,0; 40,0)	29,6 (15,3)	0,864	29,0 (18,0;40,0)	34,4 (15,3)	0,115

Источник: составлено автором.

В таблице 3.6 представлены полученные результаты биохимического исследования крови у больных 1-й и 2-й группы.

Таблица 3.6

Показатели биохимического исследования крови  
у больных разных групп наблюдения

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
Общий белок (65–87 г/л)	61,2 (57,6; 64,4)	61,9 (6,4)	< 0,001
Альбумин (55,0–65,0%)	49,56 (46,82; 52,43)	55,4 (5,8)	< 0,001

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
γ-глобулины (10,0–19,0%)	19,01 (17,33; 21,07)	16,5 (2,9)	< 0,001
Креатинин (44–106 мкмоль/л)	87,20 (69,40; 116,04)	76,9 (63,6; 95,7)	0,002
Глюкоза (3,33–5,89 ммоль/л)	6,00 (5,10; 7,59)	6,13 (5,10; 7,40)	< 0,001
Общий билирубин (3,4–20,5 мкмоль/л)	15,96 (8,96; 36,77)	23,00 (17,64; 29,53)	0,001
АЛТ (< 41 ед./л)	82,12 (48,00; 117,65)	35,50 (27,44; 56,54)	< 0,001
АСТ (< 41 ед./л)	67,92 (22,18; 160,82)	42,54 (24,64; 59,34)	0,009
ЩФ (35–130 ед./л)	156,0 (125,0; 213,0)	152,19 (134,08; 168,85)	< 0,001
ГГТ (7–49 ед./л)	45,0 (29,0; 69,6)	40,65 (27,81; 49,00)	< 0,001
КФК (< 170 ед./л)	638,4 (470,0; 1115,0)	610,5 (449,5; 833,8)	< 0,001
ЛДГ (135–225 ед./л)	585,0 (458,1; 910,0)	637,9 (430,3; 1149,0)	< 0,001
СРБ (< 5,0 мг/мл)	140,6 (97,8; 186,6)	98,6 (48,9; 147,0)	< 0,001
Ферритин (15–400 нг/мл)	1 103,1 (402,3)	924,0 (678,9; 1193,0)	< 0,001
γ-глобулины (10,0–19,0%)	19,01 (17,33; 21,07)	16,5 (2,9)	< 0,001
Креатинин (44–106 мкмоль/л)	87,20 (69,40; 116,04)	76,9 (63,6; 95,7)	0,002

Источник: составлено автором.

У пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС относительно группы сравнения вне зависимости от степени тяжести было выявлено значимое повышение γ-глобулинов на 13,2 % ( $p < 0,001$ ), АЛТ на 31,3% ( $p < 0,001$ ), КФК на 4,4 % ( $p < 0,001$ ), СРБ на 29,9% ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.6).

У среднетяжелых больных основной группы наблюдалось повышение концентрации ферритина на 25,2% ( $p = 0,001$ ), снижение значений альбумина на 16% ( $p < 0,001$ ) и общего билирубина на 42,7% ( $p < 0,001$ ). У пациентов 1-ой группы были достоверно повышены креатинин на 15,5% ( $p = 0,024$ ), АСТ на 56,6% ( $p < 0,001$ ), СРБ на 28,5% ( $p = 0,001$ ) при тяжелом течении болезни (см. табл. 3.7).

Таблица 3.7

Показатели биохимического исследования крови  
у больных разных групп наблюдения при различной степени тяжести

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	А1 n = 79	А2 n = 47	$P_{A1-A2}$	Б1 n = 68	Б2 n = 34	$P_{B1-B2}$
Общий белок (65–87 г/л)	63,2 (57,6; 68,1)	63,0 (6,4)	0,588	59,9 (57,6; 61,8)	60,3 (6,2)	0,694
Альбумин (55,0–65,0 %)	49,9 (47,1; 52,2)	59,4 (56,3; 62,4)	$< 0,001$	49,3 (46,2; 52,6)	49,4 (46,2; 52,6)	0,926
$\gamma$ -глобулины (10,0–19,0 %)	18,9 (17,3; 20,0)	15,2 (2,7)	$< 0,001$	19,6 (17,4; 21,5)	18,4 (2,1)	0,015
Креатинин (44–106 мкмоль/л)	85,2 (71,0; 111,7)	77,8 (64,6; 103,2)	0,140	87,9 (67,5; 116,7)	74,3 (57,3; 93,7)	0,024
Глюкоза (3,33–5,89 ммоль/л)	6,2 (5,2; 7,4)	5,5 (4,8; 6,7)	0,181	5,7 (5,1; 7,9)	6,8 (5,7; 8,4)	0,054
Общий билирубин (3,4–20,5 мкмоль/л)	13,6 (8,4; 22,0)	23,7 (20,0; 28,1)	$< 0,001$	19,6 (10,2; 58,6)	20,1 (10,5; 67,4)	0,831
АЛТ ( $< 41$ ед./л)	76,0 (41,6; 97,0)	32,8 (27,4; 42,6)	$< 0,001$	87,1 (55,6; 133,1)	59,9 (27,0; 88,0)	0,003
АСТ ( $< 41$ ед./л)	48,7 (18,5; 101,5)	43,6 (33,5; 55,4)	0,306	102,0 (49,1; 174,5)	44,3 (11,5; 70,0)	$< 0,001$
ЩФ (35–130 ед/л)	152,2 (125,1; 209,0)	152,6 (138,6; 161,2)	0,888	158,0 (125,0; 217,5)	140,0 (99,0; 231,0)	0,435
ГГТ (7–49 ед./л)	36,0 (29,0; 55,0)	41,1 (27,0; 47,4)	0,458	49,5 (31,0; 87,0)	39,0 (28,0; 55,0)	0,113

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	A1 n = 79	A2 n = 47	P <sub>A1-A2</sub>	B1 n = 68	B2 n = 34	P <sub>B1-B2</sub>
КФК (< 170 ед./л)	612,5 (486,3; 772,6)	505,1 (333,8; 610,5)	< 0,001	964,0 (401,0; 1201,0)	1296,5 (1043,0; 2017,0)	< 0,001
ЛДГ (135–225 ед/л)	566,1 (458,1; 813,0)	550,1 (387,8; 639,6)	0,063	661,5 (453,5; 911,0)	840,5 (564,0; 1274,0)	0,050
СРБ (< 5,0 мг/мл)	98,6 (43,5; 147,0)	59,6 (33,8; 111,0)	0,067	183,8 (137,2; 204,3)	131,5 (102,0; 157,8)	0,001
Ферритин (15–400 нг/мл)	981,0 (682,1; 1256,0)	733,4 (595,1; 924,9)	0,001	1202,0 (945,0; 1645,0)	1319,5 (963,0; 1645,0)	0,354

Источник: составлено автором.

#### Показатели липидного обмена

Биохимическое исследование крови позволяет оценить ряд лабораторных особенностей НКИ COVID-19 у больных ХГС, среди которых ведущее место занимает липидный обмен. Отдельные показатели липидного спектра крови пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

#### Показатели липидного спектра крови у больных разных групп наблюдения

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
ОХ (3,2–5,2 ммоль/л)	3,91 (3,59; 3,98)	3,85 (0,40)	< 0,001
ТГ (0,5–2,3 ммоль/л)	1,75 (1,16; 2,20)	1,31 (1,09; 2,07)	< 0,001
ХС-ЛПВП (0,9–1,7 ммоль/л)	1,01 (0,62; 1,48)	1,06 (0,87; 1,26)	< 0,001
ХС-ЛПНП (2,59–4,9 ммоль/л)	1,68 (1,36; 2,45)	2,20 (0,52)	< 0,001

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
ИА (2–3)	2,75 (1,39; 4,89)	3,17 (2,48; 3,95)	0,001
Апо А-1 (1,04–2,25 г/л)	0,86 (0,67; 1,10)	1,16 (0,99; 1,28)	< 0,001
Апо В (0,66–1,17 г/л)	1,21 (1,16; 1,59)	0,80 (0,07)	< 0,001
Апо В/Апо А-1	1,33 (1,08; 2,38)	0,72 (0,09)	< 0,001

Источник: составлено автором.

В основной группе исследования у пациентов средние показатели общего холестерина и триглицеридов не выходили за пределы референсных значений, однако наблюдалось их статистически значимое повышение по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.9

## Показатели липидного спектра крови

у больных разных групп наблюдения при различной степени тяжести

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	А1 n = 79	А2 n = 47	$P_{A1-A2}$	Б1 n = 68	Б2 n = 34	$P_{B1-B2}$
ОХ (3,2–5,2 ммоль/л)	3,93 (3,83; 3,98)	3,99 (3,81; 4,15)	0,018	3,69 (3,54; 4,16)	3,69 (0,54)	0,215
ТГ (0,5–2,3 ммоль/л)	1,17 (1,13; 1,20)	1,14 (0,98; 1,27)	0,102	2,18 (2,12; 2,47)	2,12 (2,01; 2,24)	0,035
ХС-ЛПВП (0,9–1,7 ммоль/л)	0,94 (0,45; 2,58)	1,23 (1,06; 1,44)	0,044	0,70 (0,54; 1,15)	0,68 (0,40; 0,96)	< 0,001
ХС-ЛПНП (2,59–4,9 ммоль/л)	1,13 (0,84; 2,20)	2,55 (2,14; 2,78)	0,461	1,50 (1,27; 1,72)	1,98 (1,38; 2,15)	0,181

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	A1 n = 79	A2 n = 47	P <sub>A1-A2</sub>	B1 n = 68	B2 n = 34	P <sub>B1-B2</sub>
ИА (2–3)	2,47 (1,76; 2,87)	2,92 (2,42; 3,50)	0,002	4,78 (2,22; 6,32)	4,59 (2,72; 7,91)	0,282
Апо А-1 (1,04–2,25 г/л)	1,07 (0,70; 1,22)	1,27 (1,19; 1,31)	< 0,001	0,84 (0,67; 0,88)	0,98 (0,92; 1,00)	< 0,001
Апо В (0,66–1,17 г/л)	1,26 (1,18; 1,59)	0,83 (0,06)	< 0,001	1,19 (1,15; 1,57)	0,78 (0,69; 0,82)	< 0,001
Апо В/Апо А-1	1,09 (0,96; 2,19)	0,66 (0,06)	< 0,001	1,39 (1,32; 2,55)	0,79 (0,07)	< 0,001

Источник: составлено автором.

Сравнение показателей липидного профиля крови пациентов исследуемых групп при различной степени тяжести представлено в таблице 3.9.

У больных основной группы независимо от степени тяжести НКИ COVID-19 было зарегистрировано повышение уровня Апо В на 34,5% ( $p < 0,001$ ), соотношения Апо В/Апо А-1 на 33,9% ( $p < 0,001$ ) и снижение Апо А-1 на 25,9% ( $p < 0,001$ ). У пациентов COVID-19 в сочетании с ХГС при среднетяжелом течении болезни были снижены показатели ОХ на 1,5% ( $p = 0,018$ ), ИА на 15,8% ( $p = 0,002$ ), ХС-ЛПВП на 55,7% ( $p = 0,044$ ). При тяжелом течении болезни в основной группе пациентов наблюдалось повышение триглицеридов (ТГ) ( $p = 0,035$ ) на 2,8%.

#### Показатели системы гемостаза

Несмотря на то, что в настоящее время хорошо изучена роль коагулопатий в патогенезе НКИ COVID-19, остается много нерешенных вопросов о их связи с

развитием воспаления, степенью тяжести и исходами болезни, особенно у коморбидных больных. Мы провели изучение показателей системы гемостаза у пациентов НКИ COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующего ХГС и степени тяжести НКИ COVID-19. Результаты сравнения представлены в таблицах 3.10, 3.11.

У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в системе гемостаза было выявлено повышение фактора Виллебранда на 23,8% ( $p < 0,001$ ) и уровня D-димера на 41,1% ( $p < 0,001$ ) относительно показателей контрольной группы (см. табл. 3.10).

При изучении показателей гемостаза у больных с различной степенью тяжести НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС было установлено повышение уровня D-димера ( $p_{A1-A2} < 0,001$ ;  $p_{B1-B2} < 0,05$ ) и фактора Виллебранда ( $p < 0,001$ ). Обращало на себя внимание снижение АЧТВ у тяжелых пациентов основной группы ( $p = 0,037$ ).

Таблица 3.10

## Показатели системы гемостаза у больных разных групп наблюдения

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
D-димер (< 0,5 мкг/мл)	3,92 (1,66)	2,31 (1,57; 2,90)	< 0,001
Фибриноген (2,0–3,9 г/л)	4,80 (3,80; 5,85)	4,85 (1,55)	< 0,001
АЧТВ (25,4–36,9 сек)	18,0 (2,4)	17,78 (17,20; 20,70)	< 0,001
ПТИ (80–110 %)	89,84 (82,05; 104,00)	93,0 (6,6)	< 0,001
Фактор Виллебранда (50–150 %)	335,7 (284,8; 388,5)	256,1 (29,2)	< 0,001

Источник: составлено автором.

## Показатели системы гемостаза

у больных разных групп наблюдения в зависимости от степени тяжести

Показатели (нормальные значения)	Степень тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	А1 n = 79	А2 n = 47	P <sub>А1-А2</sub>	Б1 n = 68	Б2 n = 34	P <sub>Б1-Б2</sub>
Д-димер ( $< 0,5$ мкг/мл)	3,9 (1,8)	2,0 (1,6; 2,5)	$< 0,001$	4,0 (1,5)	3,4 (1,6; 4,5)	0,020
Фибриноген (2,0–3,9 г/л)	4,7 (3,5; 6,1)	4,8 (1,5)	0,834	4,9 (4,4; 5,1)	4,9 (1,6)	0,980
АЧТВ (25,4–36,9 сек)	19,7 (1,8)	20,1 (18,2; 22,4)	0,108	16,1 (1,3)	16,8 (15,9; 17,5)	0,037
ПТИ (80–110%)	92,0 (81,0; 101,0)	93,2 (88,9; 99,6)	0,296	89,0 (82,7; 105,5)	91,2 (6,8)	0,668
Фактор Виллебранда (50–150%)	291,7 (275,3; 334,4)	259,6 (230,6; 287,6)	$< 0,001$	387,1 (348,3; 434,3)	257,7 (29,0)	$< 0,001$

Источник: составлено автором.

## Оценка отдельных показателей цитокинового спектра

Чрезмерная активация иммунной системы с последующим цитокиновым штормом рассматриваются как ключевые звенья патогенеза НКИ COVID-19, определяющие тяжесть и исход болезни. Изменения в системе цитокинов также влияют на повреждение печени при ХГС. В связи с этим изучение цитокинового профиля больных сочетанной инфекцией, НКИ COVID-19 и ХГС, представляет несомненный научный интерес.

Проведена оценка показателей цитокинового спектра сыворотки крови (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) у больных 1-й и 2-й групп исследования (см. табл. 3.12, 3.13).

Показатели цитокинового спектра крови у больных разных групп наблюдения

Показатели (нормальные значения)	COVID-19 + ХГС (1) n = 147	COVID-19 (2) n = 81	p
IL-1 $\beta$ (0–11,0 пг/мл)	8,59 (8,15; 9,04)	8,71 (8,30; 9,15)	0,067
IL-2 (0–10,0 пг/мл)	0,52 (0,07; 0,94)	0,05 (0,03; 0,08)	< 0,001
IL-4 (0–4,0 пг/мл)	11,33 (10,74; 12,09)	11,55 (0,79)	0,179
IL-6 (0–10,0 пг/мл)	13,93 (11,84; 14,98)	15,97 (1,26)	< 0,001
IL-10 (0–31,0 пг/мл)	90,12 (87,27; 94,37)	89,5 (5,7)	0,271
IFN- $\gamma$ (0–20,0 пг/мл)	11,96 (10,94; 12,92)	11,73 (10,84; 12,69)	0,353
TNF- $\alpha$ (0–10,0 пг/мл)	24,40 (22,26; 25,84)	23,64 (22,13; 25,72)	0,183

Источник: составлено автором.

Уровни IL-4 ( $p < 0,001$ ), IL-6 ( $p < 0,001$ ), IL-10 ( $p < 0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) были выше верхней границы референсных значений у всех пациентов, включенных в исследование. Концентрация IL-2 ( $p < 0,001$ ) у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС была достоверно выше (на 90,4%), чем у больных в группе моноинфекции COVID-19. Также, у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение концентрации провоспалительного цитокина IL-6 на 20,1% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой сравнения. Достоверных отличий по уровню остальных цитокинов в исследуемых группах выявлено не было (см. табл. 3.12).

Результаты сравнения цитокинового спектра крови больных 1-ой и 2-ой групп в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 3.13.

При межгрупповом сравнении показателей системы цитокинов у больных со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС значения IL-2 были выше ( $p < 0,001$ ), а показатели IL-6 ( $p < 0,001$ ) и IL-1 $\beta$  ( $p = 0,007$ ) ниже аналогичных показателей группы сравнения. У больных с тяжелым течением НКИ в

сочетании с ХГС наблюдалось повышение уровня IL-2 ( $p < 0,001$ ), а уровень IL-6 ( $p < 0,001$ ) был понижен относительно группы сравнения.

Таблица 3.13

Показатели цитокинового спектра крови  
у больных разных групп наблюдения при различной степени тяжести

Показатели (нормальные значения)	Значения показателей у больных по степени тяжести					
	Среднетяжелая			Тяжелая		
	A1 n = 79	A2 n = 47	$p_{A1-A2}$	B1 n = 68	B2 n = 34	$p_{B1-B2}$
IL-1 $\beta$ (0–11,0 пг/мл)	8,30 (7,95; 9,00)	8,69 (8,26; 9,15)	0,007	8,72 (8,47; 9,10)	8,92 (8,33; 9,27)	0,921
IL-2 (0–10,0 пг/мл)	0,54 (0,06; 0,88)	0,06 (0,03; 0,08)	< 0,001	0,51 (0,07;1,19 )	0,04 (0,03; 0,07)	< 0,001
IL-4 (0–4,0 пг/мл)	11,32 (10,73; 11,96)	11,47 (11,01; 12,21)	0,102	11,42 (10,82; 12,36)	11,52 (0,94)	0,793
IL-6 (0–10,0 пг/мл)	13,88 (11,65; 14,75)	16,03 (15,23; 17,26)	< 0,001	14,03 (11,94; 15,02)	15,80 (1,29)	< 0,001
IL-10 (0–31,0 пг/мл)	91,01 (86,35; 95,95)	91,59 (87,27; 95,95)	0,295	89,12 (87,35; 92,62)	86,90 (5,91)	0,313
IFN- $\gamma$ (0–20,0 пг/мл)	12,20 (11,31; 13,00)	12,35 (11,36; 12,92)	0,983	11,68 (10,68; 12,52)	10,72 (9,07; 12,47)	0,094
TNF- $\alpha$ (0–10,0 пг/мл)	24,70 (22,26; 25,89)	23,16 (21,91; 25,45)	0,154	24,25 (22,24; 25,81)	24,98 (22,39; 26,34)	0,392
IFN- $\gamma$ (0–20,0 пг/мл)	12,20 (11,31; 13,00)	12,35 (11,36; 12,92)	0,983	11,68 (10,68; 12,52)	10,72 (9,07; 12,47)	0,094
TNF- $\alpha$ (0–10,0 пг/мл)	24,70 (22,26; 25,89)	23,16 (21,91; 25,45)	0,154	24,25 (22,24; 25,81)	24,98 (22,39; 26,34)	0,392

Источник: составлено автором.

Таким образом, течение НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в периоде разгара у 147 обследуемых больных характеризовалось рядом клинико-лабораторных

особенностей. Сроки стационарного лечения пациентов основной группы составили в среднем  $12,91 \pm 2,35$  дней. Среди ведущих синдромов при поступлении были лихорадка и поражение нижних дыхательных путей, которые встречались достоверно чаще у всех пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС независимо от степени тяжести. Следует отметить, что у 70,6% больных с тяжелым течением НКИ в сочетании с ХГС чаще, чем у других наблюдалось поражение желудочно-кишечного тракта и у 44,1% – геморрагический синдром. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС преобладали хронический панкреатит у 47,6% и гипертоническая болезнь у 46,8%.

Тяжелое течение НКИ COVID-19 у больных ХГС характеризовалось достоверно значимым снижением лейкоцитов у 82,1%, тромбоцитов у 100%, сегментоядерных нейтрофилов у 78,9% и повышением лимфоцитов у 15,4%. В биохимическом анализе крови больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС было выявлено повышение  $\gamma$ -глобулинов у 32%, АЛТ у 86,4%, вне зависимости от степени тяжести. При среднетяжелом течении НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС наблюдалось повышение ферритина у 72,1%, ЛДГ у 21,1%, КФК у 16,1% пациентов; снижение альбумина у 13,2% и общего билирубина у 5,9% больных. Тяжелое течение НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС характеризовалось повышением креатинина у 17,2%, АСТ у 89,9%, СРБ у 23,1% обследуемых.

При анализе результатов исследования липидного спектра в группах сравнения (COVID-19 в сочетании с ХГС и COVID-19) вне зависимости от степени тяжести установлено: статистически значимое снижение Апо А-1 и повышение Апо В и их соотношение (Апо В/Апо А-1); повышение ТГ при тяжелом течении болезни.

При межгрупповом сравнении у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС вне зависимости от степени тяжести заболевания наблюдались специфические изменения системы гемостаза, заключающиеся в повышении значений фактора Виллебранда, D-димера и снижении АЧТВ при тяжелом течении болезни.

При тяжелом течении НКИ COVID-19 показатели АЧТВ были достоверно ниже у больных основной группы.

При сравнении показателей цитокинового спектра крови у больных обследуемых групп было зарегистрировано повышение концентрации IL-2 у 91,2% и снижение концентрации IL-6 у 20,1% больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС независимо от степени тяжести, а при среднетяжелом течении снижение содержания IL-1 $\beta$  у 14,2% пациентов.

#### **Глава 4 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 у пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС был проведен анализ результатов общеклинического и биохимического исследований крови, а также липидного спектра, отдельных компонентов системы гемостаза и цитокинов. Для реализации поставленной цели пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ COVID-19 основной группы были распределены на 3 подгруппы, исходя из стадии фиброза печени (см. табл. 4.1).

Таблица 4.1

Распределение больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС  
в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени (абс./%)

Группы пациентов	Стадии фиброза			p-значение
	F1 (n = 43)	F2 (n = 58)	F3 (n = 46)	
A1 (n = 79)	26 (33)	31 (39,2)	22 (27,8)	0,513
B1 (n = 68)	17 (25)	27 (39,7)	24 (35,3)	0,427

Источник: составлено автором.

Результаты сравнения общеклинического и биохимического анализов крови больных основной группы представлены в таблицах 4.2, 4.3. У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС статистически значимых изменений в общем анализе крови в зависимости от выраженности фиброза печени зафиксировано не было.

У пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) вне зависимости от степени тяжести было выявлено повышение показателей  $\gamma$ -глобулинов ( $p < 0,001$ ), креатинина (A1  $p_{1-3} = 0,001$ ;  $p_{2-3} = 0,002$ ; B1  $p < 0,001$ ), АЛТ ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), ферритина (A1  $p_{1-3} < 0,001$   $p_{2-3} = 0,002$ ; B1  $p < 0,001$ ).

Показатели общеклинического исследования крови  
у больных 1-й группы в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 n = 26	F2 n = 31	F3 n = 22	Р	F1 n = 17	F2 n = 27	F3 n = 24	Р
Эритроциты ( $3,8-5,7 \times 10^{12}/л$ )	4,76 (4,43; 5,05)	4,57 (4,03; 4,80)	4,68 (4,43; 5,10)	0,236	4,74 (4,52; 4,94)	4,52 (3,99; 4,87)	4,52 (4,05; 4,88)	0,283
Гемоглобин (117–172 г/л)	135,5 (123,0; 154,0)	136,0 (122,0; 142,0)	137,0 (126,0; 154,0)	0,745	130,0 (123,0; 142,0)	130,0 (114,0; 141,0)	131,0 (128,0; 144,0)	0,584
Тромбоциты ( $150-400 \times 10^9/л$ )	298,0 (205,0; 342,0)	372,6 (328,6; 401,9)	307,0 (214,0; 365,0)	0,718	231,0 (194,0; 294,0)	231,0 (158,0; 316,0)	224,0 (165,0; 354,0)	0,963
Лейкоциты ( $4,0-9,0 \times 10^9/л$ )	6,08 (4,80; 7,35)	7,22 (5,01; 9,80)	5,90 (4,70; 7,35)	0,903	5,21 (3,90; 6,25)	5,40 (3,50; 6,40)	5,66 (4,23; 7,12)	0,783
Палочкоядер- ные нейтрофилы (1–5%)	5,00 (2,00; 8,00)	6,00 (2,00; 8,00)	5,00 (3,00; 9,00)	0,782	3,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 7,00)	4,00 (2,00; 7,00)	0,768
Сегментоядер- ные нейтрофилы (45–72%)	57,0 (46,0; 62,0)	68,3 (54,0; 72,0)	50,5 (45,0; 60,0)	0,324	54,0 (51,0; 59,0)	57,0 (52,0; 72,0)	58,0 (51,5; 67,5)	0,724
Лимфоциты (19–37%)	29,5 (20,0; 42,0)	20,0 (14,0; 31,5)	33,0 (26,7; 43,0)	0,250	31,5 (20,0; 39,0)	30,0 (19,0; 34,0)	29,7 (20,0; 32,0)	0,526
Моноциты, % (3–12%)	7,00 (4,00; 9,00)	8,00 (5,00; 9,00)	7,00 (5,00; 8,00)	0,772	6,00 (4,00; 8,00)	7,00 (5,00; 9,02)	7,00 (4,00; 9,01)	0,600
СОЭ (0–20 мм/ч)	30,0 (15,0; 42,0)	35,0 (25,0; 48,0)	28,5 (22,0; 32,0)	0,592	28,0 (18,0; 36,0)	30,0 (16,0; 41,0)	29,0 (21,5; 44,5)	0,876

Источник: составлено автором.

Показатели биохимического исследования крови  
у больных 1-ой группы в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 n = 26	F2 n = 31	F3 n = 22	p	F1 n = 17	F2 n = 27	F3 n = 24	p
Общий белок (65–87 г/л)	64,2 (61,2; 68,7)	60,5 (55,0; 65,7)	56,9 (50,4; 70,1)	0,285	60,8 (57,2; 62,1)	58,8 (57,7; 61,1)	60,7 (56,8; 64,2)	0,320
Альбумин (55,0–65,0%)	48,6 (47,1; 51,5)	49,4 (46,2; 52,6)	51,3 (48,0; 52,6)	0,322	49,6 (48,9; 52,6)	49,2 (46,2; 51,8)	49,3 (46,0; 52,8)	0,769
γ-глобулины (10,0–19,0%)	17,9 (16,4; 18,9)	18,8 (16,4; 19,7)	21,6 (19,5; 23,9)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,252 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	18,7 (16,7; 20,5)	18,7 (16,4; 19,6)	23,2 (19,9; 25,3)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,571 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Креатинин (44–106 мкмоль/л)	75,9 (61,0; 100,4)	74,3 (57,3; 93,7)	117,1 (87,8; 130,5)	p = 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,252 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,002	76,9 (66,3; 95,3)	71,8 (57,3; 93,7)	125,7 (86,0; 158,0)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,485 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Глюкоза (3,33–5,89 ммоль/л)	5,8 (4,8; 6,5)	6,8 (5,7; 8,4)	6,9 (6,1; 8,3)	p = 0,015 p <sub>1-2</sub> = 0,608 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>2-3</sub> = 0,023	5,3 (5,1; 7,9)	5,9 (5,1; 7,9)	6,0 (5,1; 7,5)	0,785
Общий били- рубин (3,4–20,5 мкмоль/л)	12,3 (8,4; 17,2)	20,1 (10,5; 67,4)	14,8 (6,7; 55,0)	0,284	34,8 (19,6; 69,1)	20,5 (9,0; 49,9)	14,0 (8,2; 21,0)	p = 0,036 p <sub>1-2</sub> = 0,081 p <sub>1-3</sub> = 0,012 p <sub>2-3</sub> = 0,304
АЛТ (< 41 ед./л)	46,8 (33,8; 78,3)	59,9 (27,0; 88,0)	111,1 (94,5; 161,5)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,134 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	61,1 (53,1; 75,7)	67,5 (34,3; 89,3)	145,9 (122,3; 174,5)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,981 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
АСТ (< 41 ед./л)	67,92 (22,18; 160,8)	24,3 (11,5; 70,0)	73,5 (21,0; 197,0)	0,123	81,6 (64,8; 97,7)	35,9 (22,7; 93,1)	195,1 (164,1; 224,4)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,034 p <sub>1-3</sub> < 0,001

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 n = 26	F2 n = 31	F3 n = 22	p	F1 n = 17	F2 n = 27	F3 n = 24	p
								p <sub>2-3</sub> < 0,001
ЩФ (35–130 ед./л)	132,5 (96,0; 154,0)	140,0 (99,0; 231,0)	179,0 (148,0; 191,7)	p = 0,007 p <sub>1-2</sub> = 0,021 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,685	151,4 (136,2; 166,9)	158,0 (119,0; 255,0)	165,0 (100,0; 255,5)	0,868
ГГТ (7–49 ед./л)	38,5 (30,0; 55,0)	39,0 (28,0; 55,0)	32,0 (29,0; 97,0)	0,898	77,0 (62,8; 104,3)	40,0 (28,0; 55,0)	48,5 (28,0; 71,0)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>2-3</sub> = 0,527
КФК (< 170 ед./л)	513,0 (473,2; 679,1)	1296,5 (1043,0; 2017,0)	1138,0 (694,0; 1334,0)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,357 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	401,0 (256,0; 1150,0)	1028,0 (458,0; 1289,0)	996,0 (582,5; 1246,5)	0,116
ЛДГ (135–225 ед./л)	585,0 (458,1; 910,0)	840,5 (564,0; 1274,0)	561,5 (416,0; 677,0)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,175 p <sub>2-3</sub> = 0,010	743,0 (504,0; 1019,0)	625,0 (438,0; 910,0)	621,0 (453,5; 863,0)	0,686
СРБ (< 5,0 мг/мл)	140,6 (97,8; 186,6)	131,5 (102,0; 157,8)	144,7 (114,1; 166,0)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,994 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	183,9 (132,9; 197,5)	198,9 (164,6; 248,4)	159,8 (124,3; 191,2)	p = 0,020 p <sub>1-2</sub> = 0,071 p <sub>1-3</sub> = 0,334 p <sub>2-3</sub> = 0,009
Ферритин (15–400 нг/мл)	603,0 (120,5)	1384,9 (526,9)	1271,0 (143,5)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,002	1030,5 (346,9)	1133,0 (362,1)	1642,9 (1349,0; 1799,4)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,406 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001

Источник: составлено автором.

При тяжелом течении НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженном фиброзе печени (F3) было выявлено повышение показателей АСТ ( $p < 0,001$ ).

#### **4.1 Оценка показателей липидного обмена у больных COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С**

У пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза (F3) вне зависимости от степени тяжести отмечалось повышение Апо В ( $p < 0,001$ ) и Апо В/Апо А-1 ( $p < 0,001$ ), а также снижение ХС-ЛПВП ( $p < 0,001$ ) и Апо А-1 ( $p < 0,001$ ).

При среднетяжелом течении НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженным фиброзом (F3) было отмечено снижение ОХ ( $p_{1-3} = 0,014$ ;  $p_{2-3} = 0,004$ ) и повышение ХС-ЛПВП ( $p < 0,001$ ).

Сравнительное исследование липидного спектра крови у больных 1-й группы в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени представлено в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Показатели липидного спектра крови у больных 1-й группы в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 n = 26	F2 n = 31	F3 n = 22	p	F1 n = 17	F2 n = 27	F3 n = 24	p
ОХ (3,2–5,2 ммоль/л)	3,92 (3,85; 3,96)	3,64 (3,30; 4,17)	3,17 (2,83; 3,99)	p = 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,006 p <sub>1-3</sub> = 0,014 p <sub>2-3</sub> = 0,004	3,59 (3,56; 3,65)	3,38 (3,30; 3,57)	3,06 (2,93; 3,18)	0,056
ТГ (0,5–2,3 ммоль/л)	1,17 (1,15; 1,19)	2,12 (2,01; 2,24)	2,57 (1,15; 3,45)	p = 0,010 p <sub>1-2</sub> = 0,496 p <sub>1-3</sub> = 0,011 p <sub>2-3</sub> = 0,007	2,18 (2,14; 2,18)	2,14 (1,87; 2,50)	2,43 (2,16; 2,49)	p = 0,022 p <sub>1-2</sub> = 0,923 p <sub>1-3</sub> = 0,004 p <sub>2-3</sub> = 0,058
ХС-ЛПВП (0,9–1,7 ммоль/л)	1,39 (1,38; 1,42)	1,33 (1,28; 1,37)	1,17 (1,05; 1,24)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	1,50 (1,47; 1,56)	1,27 (1,19; 1,34)	1,09 (0,95; 1,17)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
ХС-ЛПНП (2,59–4,9 ммоль/л)	2,54 (2,41; 2,67)	2,76 (2,68; 2,89)	3,26 (2,69; 4,32)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	1,36 (1,02; 1,62)	1,69 (1,57; 1,81)	1,84 (1,33; 2,27)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,160
ИА (2–3)	1,79 (1,75; 1,86)	1,97 (1,90; 2,09)	1,71 (1,16; 2,42)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,463 p <sub>2-3</sub> = 0,091	0,58 (0,57; 0,60)	0,63 (0,60; 0,65)	0,65 (0,61; 0,70)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,031
Апо А-1 (1,04–2,25 г/л)	1,14 (0,72; 1,75)	0,98 (0,92; 1,00)	0,65 (0,55; 0,71)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,854 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	0,90 (0,88; 0,95)	0,85 (0,82; 0,88)	0,58 (0,52; 0,67)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001

Источник: Составлено автором.

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 n = 26	F2 n = 31	F3 n = 22	p	F1 n = 17	F2 n = 27	F3 n = 24	p
Апо В (0,66–1,17 г/л)	0,90 (0,66; 1,37)	0,78 (0,69; 0,82)	1,68 (1,59; 1,88)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,017 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	1,15 (1,09; 1,18)	1,17 (1,15; 1,19)	1,66 (1,56; 1,83)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,074 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Апо В/Апо А-1	0,82 (0,66; 1,07)	0,78 (0,75; 0,83)	2,60 (2,36; 3,46)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001	1,27 (1,16; 1,30)	1,37 (1,33; 1,41)	2,85 (2,50; 3,26)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001

#### **4.2 Анализ состояния системы гемостаза у больных COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С**

У пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) при тяжелом течении наблюдалось повышение фактора Виллебранда ( $p < 0,001$ ) и D-димера ( $p = 0,002$ ).

Сравнение компонентов гемостаза у больных COVID-19 в сочетании с ХГС в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени представлено в таблице 4.5.

#### **4.3 Изменения цитокинового профиля у больных COVID-19 в сочетании с хроническим гепатитом С**

Течение НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброзом печени (F3) вне зависимости от степени тяжести НКИ характеризовалось достоверным повышением концентрации IL-6 ( $p < 0,001$ ).

У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) при средней степени тяжести НКИ наблюдалось снижение IL-2 ( $p_{1-3} = 0,016$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ )

Тяжелое течение НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) сопровождалось повышением показателей IFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ).

Сравнение абсолютных значений показателей цитокинового спектра крови у больных COVID-19 в сочетании с ХГС в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени представлено в таблице 4.6.

Таблица 4.5

Показатели системы гемостаза у больных 1-й группы в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 n = 26	F2 n = 31	F3 n = 22	p	F1 n = 17	F2 n = 27	F3 n = 24	p
D-димер, мкг/мл (< 0,5 мкг/мл)	3,80 (1,51)	3,37 (2,40)	4,44 (3,70; 5,20)	0,570	3,31 (1,53)	3,62 (1,46)	4,85 (1,08)	p = 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,547 p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>2-3</sub> = 0,002
Фибриноген, г/л (2,0–3,9 г/л)	4,70 (3,48; 6,14)	4,92 (4,10; 5,70)	4,80 (3,60; 6,06)	0,948	4,86 (4,60; 4,97)	4,60 (3,80; 5,70)	4,93 (4,14; 6,10)	0,670
AЧТВ, сек (25,4–36,9 сек)	21,3 (1,7)	16,8 (15,9; 17,5)	18,9 (17,8; 19,4)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,102	16,6 (15,8; 18,5)	15,9 (14,6; 16,9)	15,97 (1,17)	p = 0,025 p <sub>1-2</sub> = 0,009 p <sub>1-3</sub> = 0,040 p <sub>2-3</sub> = 0,515
ПТИ (80–110 %)	92,0 (88,0; 104,0)	90,4 (84,9; 96,0)	89,5 (86,0; 95,0)	0,687	100,0 (89,0; 109,0)	90,0 (69,0; 109,0)	84,4 (82,8; 89,3)	p = 0,034 p <sub>1-2</sub> = 0,470 p <sub>1-3</sub> = 0,003 p <sub>2-3</sub> = 0,210
Фактор Виллебранда (50–150 %)	277,2 (261,4; 285,1)	264,5 (227,9; 277,6)	279,5 (267,1; 292,4)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,316 p <sub>2-3</sub> < 0,001	319,0 (271,5; 383,6)	358,6 (347,3; 387,5)	454,3 (429,1; 473,2)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,038 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001

Источник: составлено автором.

Показатели цитокинового спектра крови у больных 1-й группы в зависимости от степени тяжести и стадии фиброза печени

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 (n = 26)	F2 (n = 31)	F3 (n = 22)	p	F1 (n = 17)	F2 (n = 27)	F3 (n = 24)	p
IL-1 $\beta$ ( $< 5,0$ пг/мл)	6,92 (5,92; 7,95)	8,92 (8,33; 9,27)	8,87 (8,22; 9,22)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> $< 0,001$ p <sub>1-3</sub> $< 0,001$ p <sub>2-3</sub> = 0,632	8,72 (8,48; 9,03)	8,73 (8,48; 9,08)	8,72 (8,30; 9,32)	0,872
IL-2 ( $< 5,0$ пг/мл)	0,35 (0,04; 0,98)	0,07 (0,03; 0,11)	0,04 (0,03; 0,07)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> = 0,272 p <sub>1-3</sub> = 0,016 p <sub>2-3</sub> $< 0,001$	1,24 (0,81; 1,57)	0,30 (0,04; 0,89)	0,08 (0,07; 0,09)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> = 0,088 p <sub>2-3</sub> $< 0,001$
IL-4 (2,0–6,0 пг/мл)	10,74 (10,40; 11,40)	11,56 (10,84; 12,38)	11,73 (11,11; 12,09)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> $< 0,001$ p <sub>1-3</sub> $< 0,001$ p <sub>2-3</sub> = 0,732	10,64 (10,44; 10,90)	11,92 (11,26; 12,51)	11,94 (11,16; 12,44)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> $< 0,001$ p <sub>1-3</sub> $< 0,001$ p <sub>2-3</sub> = 0,865
IL-6 (5,0–15,0 пг/мл)	11,03 (10,41; 12,72)	15,98 (14,92; 16,78)	15,58 (14,47; 16,50)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> $< 0,001$ p <sub>1-3</sub> $< 0,001$ p <sub>2-3</sub> $< 0,001$	13,80 (11,74; 14,39)	12,71 (11,08; 13,47)	15,37 (14,89; 17,03)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> = 0,106 p <sub>1-3</sub> $< 0,001$ p <sub>2-3</sub> $< 0,001$
IL-10 ( $< 31$ пг/мл)	90,36 (83,38; 95,98)	87,87 (82,30; 91,46)	93,18 (89,13; 95,63)	0,345	87,96 (86,22; 89,25)	90,32 (87,56; 93,86)	90,40 (87,55; 94,53)	p = 0,028 p <sub>1-2</sub> = 0,017 p <sub>1-3</sub> = 0,019 p <sub>2-3</sub> = 0,843
IFN- $\gamma$ (0–9,5 пг/мл)	12,07 (11,05; 13,92)	10,72 (9,07; 12,47)	12,37 (11,48; 13,12)	0,880	7,49 (5,99; 10,49)	12,35 (11,66; 13,07)	11,86 (11,31; 12,98)	p $< 0,001$ p <sub>1-2</sub> $< 0,001$ p <sub>1-3</sub> $< 0,001$

Показатели	Степень тяжести и стадии фиброза печени							
	Среднетяжелая				Тяжелая			
	F1 (n = 26)	F2 (n = 31)	F3 (n = 22)	p	F1 (n = 17)	F2 (n = 27)	F3 (n = 24)	p
								$p_{2-3} = 0,274$
TNF- $\alpha$ (0–16,0 пг/мл)	25,68 (23,88; 26,35)	24,98 (22,39; 26,34)	23,27 (22,22; 25,37)	$p = 0,020$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,671$	24,25 (22,34; 24,99)	24,40 (22,85; 26,28)	23,61 (21,99; 25,51)	0,585

Источник: составлено автором.

Таким образом, у пациентов с НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС выраженность фиброза печени не оказывала влияния на изменения в общеклиническом анализе крови.

При анализе биохимических показателей крови у пациентов НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) вне зависимости от степени тяжести наблюдалось повышение  $\gamma$ -глобулинов в 92,1%, креатинина в 32,6%, АЛТ в 100%, СРБ в 11,6% и ферритина в 23,1% случаев. Необходимо отметить, что у пациентов со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 повышение СРБ происходило только при выраженном фиброзе печени (F3), а с тяжелым течением – уже при умеренном фиброзе печени (F2).

У больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) были выявлены изменения липидного профиля крови, которые не зависели от степени тяжести: снижение концентрации аполипопротеина А-1, повышение концентрации аполипопротеина В и соотношения Апо В/Апо А-1 в 100% случаев.

У пациентов НКИ в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) вне зависимости от степени тяжести было отмечено повышение фактора Виллебранда у 13,6% и D-димера в 100% случаев.

При НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС на стадии выраженного фиброза печени (F3) независимо от степени тяжести наблюдалось повышение концентрации IL-6 у 100% пациентов. У среднетяжелых больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженным фиброзом печени (F3) было выявлено снижение IL-2 у 100 % пациентов. Тяжелое течение НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС и выраженным фиброзом печени (F3) сопровождалось повышением IFN- $\gamma$  у 100% больных.

## Глава 5 МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Для определения наиболее информативных предикторов тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС пациенты были распределены на две группы сравнения: А1 – со средней степенью тяжести; Б1 – с тяжелой степенью. Анализировались данные физикального осмотра и лабораторного обследования пациентов.

Статистически значимые различия между среднетяжелым и тяжелым течением болезни у пациентов с НКИ COVID-19 были выявлены по следующим признакам: лейкоциты, тромбоциты, сегментоядерные нейтрофилы, СРБ, АЛТ, АСТ, ферритин, ТГ, ХС-ЛПВП, Апо А-I, 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 (5.1) (логистическая функция):

$$p = F(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}, \quad (5.1)$$

$$Z = \beta_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

где переменная  $Z$  являлась мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели, и была известна как логит.

В построенных моделях, после расчета кумулятивного риска всех независимых факторов (см. табл. 5.1), показатели подставлялись в формулу (5.1) для окончательного расчета порогового значения.

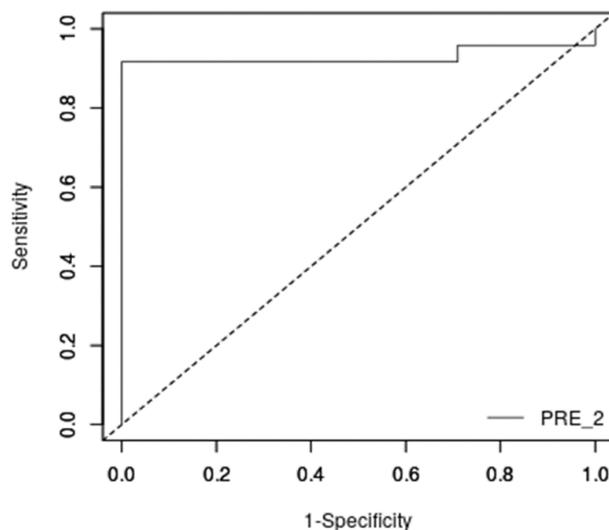
Анализ переменных логистической модели прогнозирования степени тяжести COVID-19 у больных ХГС

Зависимая переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z	p-значение
Const	-14,7258	5,01077	-2,939	0,0033
Фибриноген	2,02936	0,855731	2,371	0,0177
СРБ	0,181802	0,0771154	2,358	0,0184

Источник: составлено автором.

Пороговое значение логистической функции  $p$  составило 0,403. При значениях  $p < 0,403$  определялась средняя степень тяжести. При значениях  $p > 0,403$  – тяжелая степень. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 0,917 и 1,000 соответственно. Положительная прогностическая ценность – 100,0%, отрицательная прогностическая ценность – 93,9%. Диагностическая значимость – 94,5%.

Для определения диагностической характеристики модели мы провели ROC-анализ (см. рис. 5.1).



Источник: составлено автором.

Рисунок 5.1. Оценка качества разработанной модели прогнозирования течения COVID-19 у больных ХГС с использованием ROC-кривой и метрики AUC

Площадь под кривой (AUC) составила 0,929 (0,050) с 95 % ДИ 0,830–1,027. Полученная модель была статистически значима ( $p < 0,001$ ). Отношение шансов (ОШ) для модели прогнозирования тяжести течения НКИ составило 101,500 с 95 % ДИ 15,561–662,059.

Для определения предикторов среднетяжелого и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных ХГС в зависимости от выраженности фиброза печени пациенты из групп А1 и Б1 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; для F2 – СРБ, TNF- $\alpha$ ; для F3 – лейкоциты, СРБ. Риск тяжести течения COVID-19 был рассчитан по формуле (5.1).

В построенных моделях, после расчета кумулятивного риска всех независимых факторов (таблицы 5.2–5.4), показатели подставлялись в формулу (5.1) для окончательного расчета порогового значения.

Пороговое значение логистической функции Р для прогноза степени тяжести НКИ у больных ХГС с F1 составило 0,488. При значениях  $p < 0,488$  определялась средняя степень тяжести. При значениях  $p > 0,488$  – тяжелая степень. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 1,000 и 0,909 соответственно. Положительная прогностическая ценность – 89,5%, отрицательная прогностическая ценность – 100,0 %. Диагностическая значимость – 92,3% (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Анализ переменных логистической модели прогнозирования тяжести COVID-19 у больных ХГС со слабовыраженным фиброзом печени (F1)

Зависимая переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z	p-значение
Const	13,4129	4,57800	2,930	0,0034
АЧТВ	-0,485446	0,166900	-2,909	0,0036

Источник: составлено автором.

Пороговое значение логистической функции  $P$  для прогноза степени тяжести НКИ у пациентов ХГС с F2 составило 0,729. При значениях  $p < 0,729$  определялась средняя степень тяжести. При значениях  $p > 0,729$  – тяжелая степень. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 0,852 и 1,000 соответственно. Положительная прогностическая ценность – 100,0%, отрицательная прогностическая ценность – 86,7%. Диагностическая значимость – 90,6% (см. табл. 5.3).

Таблица 5.3

Анализ переменных логистической модели прогнозирования тяжести COVID-19 у больных ХГС с умеренным фиброзом печени (F2)

Зависимая переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z	p-значение
Const	-29,2681	10,3311	-2,833	0,0046
TNF- $\alpha$	0,962482	0,367701	2,618	0,0089
СРБ	0,187858	0,0827407	2,270	0,0232

Источник: составлено автором.

Пороговое значение логистической функции  $P$  для прогноза степени тяжести НКИ у пациентов ХГС с F3 составило 0,561. При значениях  $P > 0,561$  определялась средняя степень тяжести. При значениях  $P < 0,561$  – тяжёлая степень. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 0,875 и 1,000 соответственно. Положительная прогностическая ценность – 100,0%, отрицательная прогностическая ценность – 91,2%. Диагностическая значимость – 92,7% (см.табл. 5.4).

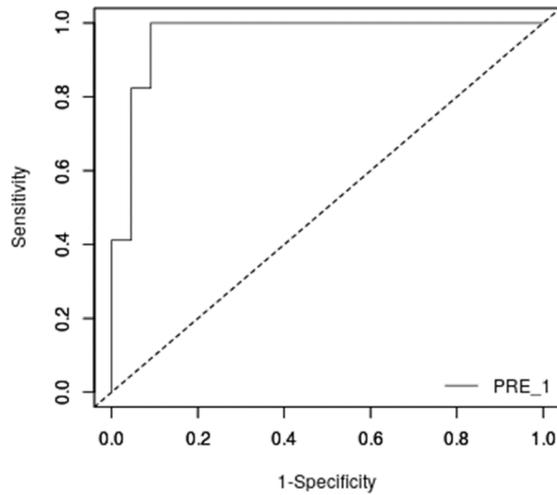
Таблица 5.4

Анализ переменных логистической модели прогнозирования тяжести COVID-19 у больных ХГС с выраженным фиброзом печени (F3)

Зависимая переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z	p-значение
Const	-0,809368	2,06710	-0,3915	0,6954
Лейкоциты	-0,797299	0,382187	-2,086	0,0370
СРБ	0,148140	0,0573065	2,585	0,0097

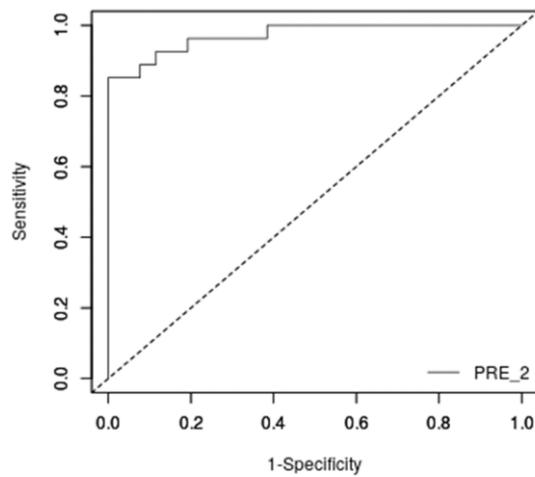
Источник: составлено автором.

Для определения диагностических характеристик моделей мы провели ROC-анализ (см. рис. 5.3, 5.4, 5.5).



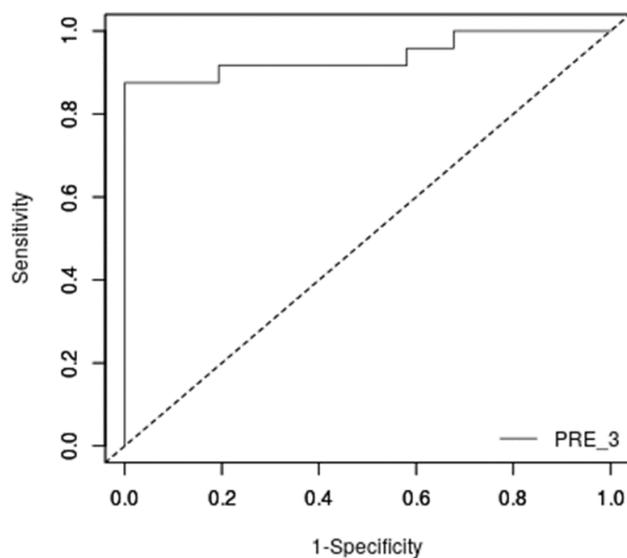
Источник: составлено автором.

Рисунок 5.2. Оценка качества разработанной модели прогноза тяжести COVID-19 у больных ХГС с F1 с использованием ROC-кривой и метрики AUC



Источник: составлено автором.

Рисунок 5.3. Оценка качества разработанной модели прогноза тяжести COVID-19 у больных ХГС с F2 с использованием ROC-кривой и метрики AUC



Источник: составлено автором.

Рисунок 5.4. Оценка качества разработанной модели прогноза тяжести COVID-19 у больных ХГС с F3 с использованием ROC-кривой и метрики AUC

Площадь под ROC-кривой прогноза тяжести COVID-19 у больных ХГС составила: для F1 – 0,965 (0,029) с 95% ДИ 0,909–1,022; для F2 – 0,972 (0,018) с 95% ДИ 0,935–1,008; для F3 – 0,940 (0,038) с 95% ДИ 0,866–1,014. Полученные модели были статистически значимые ( $p < 0,001$ ). Отношение шансов (ОШ): для F1=160,000 с 95% ДИ 13,280–1927,666; для F2 = 96,000 с 95% ДИ 14,699–626,974; для F3 – 210,000 с 95% ДИ 20,414–2160,323 (см. рис. 5.2–5.4).

Для более удобного использования в практическом здравоохранении комплекс разработанных моделей был реализован в формате приложения «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.

Результатом работы программы является количественное определение вероятности развития среднетяжелого или тяжелого течения COVID-19 у пациентов с

ХГС. Стартовое окно программы «Прогноз тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С» приведено на рисунке 5.5.

Расчет вероятности тяжелой степени COVID-19  
у пациентов с ХГС при различной степени фиброза

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):

Источник: составлено автором.

Рисунок 5.5. Стартовое окно программы «Прогноз тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных хроническим гепатитом С»

Практическое использование комплекса разработанных дискриминантных моделей прогнозирования степени тяжести COVID-19 у больных ХГС целесообразно показать на следующих клинических примерах.

Клинический пример 1. Больной А. (№ 144 из массива данных) 03.03.2022 г. поступил в экстренном порядке в инфекционное отделение № 1 Клиник СамГМУ на 4-й день болезни с жалобами на выраженную общую слабость, боль в горле при глотании, ощущение заложенности в грудной клетке, головную боль, сонли-

вость, повышение температуры тела до 38 °С, кашель с небольшим количеством мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке. У пациента в 2019 году был впервые выявлен хронический вирусный гепатит С (РНК HCV +) противовирусная терапия не проводилась. Последнее обследование на ХГС методом ПЦР проводилось 10.01.2022 г.: РНК HCV  $1,7 \times 10^6$  МЕ/мл. Эластометрия печени проводилась на аппарате FIBROSCAN 15.12.2021 г.: 8,1 кПа; F2 по METAVIR. В приемном покое получены следующие клиничко-лабораторные и инструментальные данные: АД 100 и 70 мм рт. ст.; ЧСС – 90 в мин; SpO<sub>2</sub> – 94%; ПЦР (мазок со слизистой носо- и ротоглотки) от 03.03.2022: РНК SARS-CoV-2 +; КТ от 03.03.2022: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-2; СРБ – 15 мг/мл.

Кроме обязательного спектра обследования, регламентированного временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15» у пациента дополнительно было определено значение TNF-α – 29 пг/мл.

Согласно действующим временным клиническим рекомендациям, пациент соответствовал критериям среднетяжелого течения НКИ COVID-19.

Для удобства расчета полученные данные были внесены в разработанное приложение (см. рис. 5.6).

Заключение: у пациента А. вероятность развития тяжелого течения COVID-19 составила 81%.

На 4-е сутки госпитализации у пациента начала прогрессировать дыхательная недостаточность с появлением одышки в покое, нарастанием частоты дыхательных движений более 30 в минуту, снижением насыщения крови кислородом до 88%, состояние оценивалось как тяжелое. Больному требовалась немедленная коррекция проводимой терапии, перевод в ОРИТ.

Расчет вероятности тяжелой степени COVID-19  
у пациентов с ХГС при различной степени фиброза

Показатели пациента:

Фиброз 1 степени (F1)  
АЧТВ (сек.):

Фиброз 2 степени (F2)  
ФНО (пг/мл): 29  
СРБ (мг/мл): 15

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

**Расчитать**

Расчитанный риск составил 81%. Выше критического (73%)  
Результат: тяжёлая степень

Источник: составлено автором.

Рисунок 5.6. Вероятность тяжелого течения COVID-19 у пациента А. с хроническим гепатитом С, с умеренно выраженным фиброзом печени

Клинический пример 2. Больной М. (№ 201 из массива данных) 10.10.2022 г. поступил в инфекционное отделение № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ на 5-й день болезни с жалобами на общую слабость, головную боль, повышение температуры тела до 37,5 °С, сухой кашель, жидкий стул 2 раза. Пациент с 2018 года состоял на диспансерном учете в Клиниках СамГМУ с диагнозом «Хронический гепатит С, РНК HCV +, выраженный фиброз печени F3 по METAVIR». Противовирусная терапия не проводилась. Последнее обследование на ХГС методом ПЦР проводилось 11.05.2022 г.: РНК HCV  $1,3 \times 10^5$  МЕ/мл. Эластометрия печени проводилась на аппарате FIBROSCAN 24.08.2022 г.: 10,1 кПа; F3 по METAVIR. При поступлении в отделение были получены следующие клинико-лабораторные и инструментальные данные: АД – 115 и 70 мм рт. ст.; ЧСС – 93 в мин; SpO<sub>2</sub> – 94%; ПЦР (мазок со слизистой носо- и ротоглотки) от 10.10.2022: РНК SARS-CoV-2 + ; КТ от

10.10.2022: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ1; лейкоциты –  $4 \times 10^9$  /л; СРБ – 40 мг/мл.

Согласно действующим временным клиническим рекомендациям, пациент соответствовал критериям среднетяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Полученные данные были внесены в разработанное приложение (см. рис. 5.7).

### Расчет вероятности тяжелой степени COVID-19 у пациентов с ХГС при различной степени фиброза

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):

Рассчитанный риск составил 87%. Выше критического (56%)  
Результат: тяжёлая степень

Источник: Составлено автором.

Рисунок 5.7. Вероятность тяжелого течения COVID-19 у пациента М. с хроническим гепатитом С, с выраженным фиброзом печени F3

Заключение: у пациента М. вероятность развития тяжелого течения COVID-19 составила 87%.

На третьи сутки от момента госпитализации у пациента были отмечены повышение температуры тела до 40 °С, появилась одышка в покое, был в экстренном порядке переведен в ОРИТ в связи с отрицательной динамикой состояния.

Пример 3. Больной В. (№ 219 из массива данных) в 13.02.2023 году поступил в инфекционное отделение № 1 Клиник СамГМУ на 6-е сутки с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 38,4 °С, ломоту в мышцах, суставах, головную боль, тошноту. У пациента в 2022 году был впервые выявлен хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия не проводилась. РНК HCV  $5,3 \times 10^6$  МЕ/мл от 20.12.2022 г. Результат эластометрии печени на аппарате FIBROSCAN – 6,6 кПа; F1 по METAVIR от 20.12.2022. В отделении были получены следующие клиничко-лабораторные и инструментальные данные: АД – 140 и 80 мм рт. ст.; ЧСС – 95 в мин; SpO<sub>2</sub> – 93%; ПЦР (мазок со слизистой носо- и ротоглотки) от 13.10.2023: РНК SARS-CoV-2 +; КТ: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ2; АЧТВ – 28,86 сек.

Согласно действующим временным клиническим рекомендациям, пациент соответствовал критериям среднетяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Полученные данные были внесены в разработанное приложение (см. рис. 5.8).

### Расчет вероятности тяжелой степени COVID-19 у пациентов с ХГС при различной степени фиброза

Показатели пациента:

Фиброз 1 степени (F1)  
АЧТВ (сек.):

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

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

Рассчитанный риск составил 36%. Ниже критического (48%)  
Результат: средняя степень

Источник: составлено автором.

Рисунок 5.8. Вероятность тяжелого течения COVID-19 у пациента В. с хроническим гепатитом С, со слабовыраженным фиброзом печени F1

Заключение: у пациента В., вероятность развития тяжелого течения COVID-19 составляет 36%.

При дальнейшем наблюдении у больного была отмечена положительная динамика, выписан с выздоровлением.

Таким образом, после проведенного анализа результатов комплексного обследования, включающего в себя биохимические, иммунологические, инструментальные показатели у больных НКИ в сочетании с ХГС, были определены наиболее информативные биомаркеры прогноза тяжести НКИ COVID-19 (лейкоциты, фибриноген, АЧТВ, TNF- $\alpha$ , СРБ). С учетом полученных данных были созданы модели прогноза тяжести течения НКИ у больных ХГС без учета стадии фиброза печени с диагностической значимостью 94,5% (чувствительность 0,917; специфичность 1,000) и с учетом стадии фиброза печени. У моделей прогноза тяжести течения с учетом стадии фиброза печени для F1, F2, F3 диагностическая значимость варьировала от 86,7% до 100%. Высокий индекс точности предложенных логистических моделей прогнозирования тяжести течения COVID-19 у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени позволяет врачу любой специальности скорректировать тактику ведения пациента.

## Глава 6 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

На третьем этапе работы с учетом полученных данных об изменениях липидного обмена, системы гемостаза и цитокинов в острый период болезни было проведено проспективное исследование пациентов с хроническим гепатитом С, перенесших НКИ COVID-19. С целью изучения возможных отдаленных последствий перенесенной инфекции через 6 месяцев из 147 пациентов основной группы было проведено обследование 116 больных (n = 116).

Анализировались результаты лабораторного обследования, включая отдельные показатели липидного профиля, гемостаза, цитокинового спектра крови. Сравнение результатов общеклинического анализа крови пациентов исследуемых групп представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Показатели общеклинического исследования крови  
у больных разных групп наблюдения

Показатели	COVID-19 + ХГС (1) n = 116	ХГС (3) n = 94	p
Эритроциты ( $3,8-5,7 \times 10^{12}/л$ )	4,32 (4,21; 4,92)	4,70 (4,3; 5,2)	0,023
Гемоглобин (117–172 г/л)	121,0 (109,0; 145,0)	145,0 (133; 155)	< 0,001
Тромбоциты ( $150-400 \times 10^9/л$ )	198,0 (162,0; 359,0)	280,0 (212,0; 349,0)	< 0,001
Лейкоциты ( $4,0-9,0 \times 10^9/л$ )	4,46 (3,89; 8,01)	6,30 (5,22; 7,76)	< 0,001
Лимфоциты (19–37%)	33,0 (19,0; 39,2)	27,30 (5,2)	< 0,001
Моноциты (3–12%)	9,0 (4,0; 11,0)	8,0 (5,0; 9,0)	0,073

Примечание. Здесь и далее: статистическая значимость отличий по сравнению ( $p < 0,05$ ).

Источник: составлено автором.

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 ( $p = 0,023$ ), у 21,9% гемоглобина ( $p < 0,001$ ), у 12,8% тромбоцитов ( $p < 0,001$ ), лейкоцитов ( $p < 0,001$ ) у 33,5% и более высокие значения лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) у 9,5%.

Результаты сравнительного анализа отдельных показателей биохимического исследования крови больных исследуемых групп представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2

Показатели биохимического исследования крови  
у больных разных групп наблюдения

Показатели	COVID-19 + ХГС (1) n = 116	ХГС (3) n = 94	p
Альбумин (55,0-65,0%)	51,22 (44,8; 58,41)	56,10 (54,07; 61,75)	0,038
АЛТ (< 41 ед./л)	72,56 (41,00; 179,42)	50,30 (30,8; 115,6)	0,021
АСТ (< 41 ед./л)	62,73 (20,46; 174,62)	40,85 (34,50; 70,10)	< 0,001
ЩФ (35–130 ед./л)	249,70 (97,9; 275,0)	200,20 (145,0; 240,9)	0,011
ГГТ (7–49 ед./л)	56,0 (21,1; 74,5)	46,30 (40,63; 59,13)	0,048
СРБ, мг/мл (< 5,0 мг/мл)	7,80 (4,01; 12,7)	4,0 (3,6; 4,2)	< 0,001
Ферритин (15–400 нг/мл)	290,30 (205,4)	140,60 (68,8; 267,0)	< 0,001

Источник: составлено автором.

Через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 у 89,3% больных ХГС сохранялись отклонения в биохимическом анализе крови. У 76,2% пациентов основной группы отмечались более низкие показатели альбумина ( $p = 0,038$ ) и у 82,1% более высокие значения СРБ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами ХГС, не болевшими НКИ. У 73,1% пациентов основной группы показатели ферритина нормализовались, но были достоверно выше значений у больных группы

сравнения ( $p < 0,001$ ). У 83,4% пациентов основной группы значения АЛТ ( $p = 0,021$ ), у 87,5% АСТ ( $p < 0,001$ ), у 33,4% ЩФ ( $p = 0,011$ ), у 43,2% ГГТП ( $p = 0,048$ ) превышали норму и показатели у пациентов в группе сравнения. Повышение АЛТ более чем в 1,5 раза от нормальных значений наблюдалось у 30% пациентов.

Результаты сравнительного анализа отдельных показателей липидного профиля крови больных исследуемых групп представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3

Показатели липидного профиля крови у больных разных групп наблюдения

Показатели	COVID-19 + ХГС (1) n = 116	ХГС (3) n = 94	p
ОХ (3,2–5,2 ммоль/л)	6,62 (3,62; 7,88)	5,89 (5,2; 6,20)	0,389
ТГ (0,5–2,3 ммоль/л)	2,88 (1,04; 3,14)	2,73 (2,60; 2,96)	0,384
ХС-ЛПВП (0,9–1,7 ммоль/л)	0,72 (0,58; 1,42)	0,87 (0,69; 0,95)	0,825
ХС-ЛПНП (2,59–4,9 ммоль/л)	3,76 (1,42; 3,81)	3,65 (3,54; 3,74)	0,802
ИА (2–3)	5,81 (1,29; 6,73)	5,85 (5,29; 6,54)	0,332
Апо А-1 (1,04–2,25 г/л)	0,82 (0,58; 1,21)	0,92 (0,78; 1,34)	0,424
Апо В (0,66–1,17 г/л)	1,67 (1,14; 1,92)	1,59 (1,17; 1,69)	0,085
Апо В/Апо А-1	1,97 (1,06; 2,41)	1,86 (0,88; 2,23)	0,271

Источник: составлено автором.

Через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 у пациентов ХГС 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% и Апо А-1 у 89,6% больных. Достоверных отличий по основным показателям липидного спектра

выявлено не было. Установлено превышение в 1,1 раза Апо В у больных основной группы по отношению к больным ХГС.

Результаты сравнительного анализа отдельных показателей гемостаза больных исследуемых групп представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4

Отдельные показатели системы гемостаза у больных разных групп наблюдения

Показатели	COVID-19 + ХГС (1) n = 116	ХГС (3) n = 94	p
D-димер ( $< 0,5$ мкг/мл)	0,59 (0,40)	0,33 (0,24; 0,44)	0,226
Фибриноген (2,0–3,9 г/л)	4,74 (2,62; 5,98)	3,0 (3,0; 4,0)	$< 0,001$
АЧТВ (25,4–36,9 сек)	28,60 (2,80)	30,11 (27,43; 33,38)	$< 0,001$
ПТИ (80–110%)	79,60 (74,05; 101,00)	83,0 (76,0; 90,0)	0,004
Фактор Виллебранда (50–150%)	105,70 (71,80; 157,50)	70,50 (69,40; 103,70)	0,014

Источник: составлено автором.

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% ( $p < 0,001$ ), ПТИ у 24,6% ( $p = 0,004$ ), а также более высокими показателями фибриногена у 86,5% ( $p < 0,001$ ) и фактора Виллебранда у 54,6% пациентов ( $p = 0,014$ ) по сравнению с группой больных ХГС.

Результаты сравнительного анализа отдельных показателей цитокинового спектра крови больных исследуемых групп представлены в таблице 6.5.

Отдельные показатели цитокинового спектра крови у больных разных групп наблюдения

Показатели	COVID-19 + ХГС (1) n = 116	ХГС (3) n = 94	p
IL-1 $\beta$ ( $< 5,0$ пг/мл)	6,12 (2,79; 10,04)	5,69 (4,47; 6,74)	0,465
IL-2 ( $< 5,0$ пг/мл)	0,20 (0,03; 0,58)	0,27 (0,13; 0,29)	0,008
IL-4 (2,0–6,0 пг/мл)	9,01 (4,82; 12,12)	9,71 (9,00; 18,72)	0,596
IL-6 (5,0–15,0 пг/мл)	10,11 (5,62; 15,78)	9,36 (4,98; 13,27)	0,263
IL-10 ( $< 31$ пг/мл)	38,02 (32,42; 55,27)	39,00 (35,27; 56,98)	0,597
TNF- $\alpha$ (0–16,0 пг/мл)	27,01 (19,76; 29,68)	24,87 (22,17; 27,58)	0,327

Источник: составлено автором.

Через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 у 93,1% больных ХГС были выявлены отклонения от нормальных значений отдельных показателей цитокинового спектра крови: 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 ( $p = 0,008$ ) по сравнению с контрольной группой. У 23,4% пациентов основной группы концентрация IL-2 находилась на следовых значениях менее 0,05 пг/мл.

Нам было важно провести оценку влияния перенесенной НКИ COVID-19 у больных ХГС не только на функциональную особенность работы печени, но и на изменение ее структуры, что определяется степенью выраженности фиброза и стеатоза печени.

Результат изменения стадии фиброза печени через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 у больных ХГС представлен в таблице 6.6.

По данным таблицы видно, что после перенесенной НКИ COVID-19 среди больных ХГС произошло изменение количественного состава пациентов по сте-

пени выраженности фиброза печени. Наиболее многочисленную группу представили больные с фиброзом печени F2, количество пациентов в которой уменьшилось в 1,3 раза после перенесенной НКИ COVID-19 (38,79% по сравнению 39,46%  $p = 0,226$ ), но изменение численности данной группы статистически незначимо. Через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 было отмечено статистически значимое снижение количества больных со слабовыраженным фиброзом F1 (26,72% по сравнению с 29,25%,  $p = 0,030$ ), выраженным фиброзом печени F3 (с 31,29% до 28,40%,  $p = 0,024$ ) и появление пациентов с ХГС с выраженным фиброзом печени F4 (6,03%,  $p < 0,001$ ).

Таблица 6.6

Динамика изменения структуры выраженности фиброза печени у больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 (абс. (%))

Степень фиброза печени	До начала болезни COVID-19 + ХГС (n = 147)	Через 6 мес. после COVID-19 (n = 116)	p
F1	43 (29,25)	31 (26,72)	0,030
F2	58 (39,46)	45 (38,79)	0,226
F3	46 (31,29)	33 (28,40)	0,024
F4	0	7 (6,03)	< 0,001

Источник: составлено автором.

У пациентов с ХГС развивается системное нарушение обменных процессов, в частности липидного обмена в печени, которое проявляется избыточным накоплением жиров в гепатоцитах с формированием стеатоза печени. Учитывая патогенетические особенности НКИ COVID-19 и установленные в ходе исследования изменения в отдельных лабораторных показателях у больных НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС через 6 месяцев была также проведена оценка жировой составляющей ткани печени у больных ХГС перенесших COVID-19. Результаты иссле-

дования степени стеатоза у больных исследуемых групп представлены в таблице 6.7.

Количество пациентов с отсутствием стеатоза печени было достоверно ниже в основной группе исследования по сравнению с контрольной. У 39,6% больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ наблюдался стеатоз более 33% гепатоцитов S2, а у 25,9% – стеатоз более 66% гепатоцитов S3. Результаты сравнительного инструментального обследования больных двух групп наблюдения показали достоверно большее количество пациентов с продвинутой степенью стеатоза печени в основной группе исследования по сравнению с контрольной.

Таблица 6.7

Исследование степени выраженности стеатоза печени  
методом контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ)  
у больных через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 (абс. (%))

Степень стеатоза печени	До начала болезни COVID-19 + ХГС (n = 147)	Через 6 мес. после COVID-19 (n = 116)	p
S0	34 (23,4)	9 (7,8)	< 0,05
S1	72 (48,9)	31 (26,7)	< 0,05
S2	27 (18,1)	46 (39,6)	< 0,05
S3	14 (9,6)	30 (25,9)	< 0,05

Источник: составлено автором.

После перенесенного COVID-19 больные ХГС нуждаются в динамическом наблюдении в связи с возможностью прогрессирования фиброза и стеатоза печени.

Клинический случай. Больной М., 1974 г. р. (№ 199 из массива данных) 2.10.2023 г. поступил в экстренном порядке в инфекционное отделение № 1 Клиник СамГМУ на 8 день болезни с жалобами на умеренно выраженную общую слабость, головную боль, повышение температуры тела до 38,1 °С, сухой кашель, одышку при ходьбе. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание

ясное, положение активное. Вес = 82 кг. Рост = 188 см. ИМТ = 23,2 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая задней стенки глотки гиперемирована. В легких дыхание жесткое, выслушиваются сухие проводные хрипы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД – 115 и 72 мм рт. ст. ЧСС – 104 в мин. ЧДД – 22 в мин. SpO<sub>2</sub> – 91%. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 0,5–1,0 см, плотно-эластической консистенции. Селезенка не пальпируется. Отеков нет. Физиологические отправления в норме.

У пациента в анамнезе – хронический вирусный гепатит С (РНК HCV +), выявленный в феврале 2018 года, противовирусную терапию не получал, находился на диспансерном наблюдении в гепатологическом центре Клиник СамГМУ с 2019 года. ПЦР (крови) от 01.09.2023 РНК HCV 1,65×10<sup>6</sup> МЕ/мл, генотип 1b. Из биохимических показателей выявлено повышение АЛТ в 2 раза от верхней границы нормы, в 1,5 раза повышена ЩФ, и на нижней границе нормы альбумин. Результат эластометрии печени на аппарате FIBROSCAN от 12.09.2023: 9,4 кПа; F2 по METAVIR; S1 (262 dB/m, стеатоз более 10% гепатоцитов). При поступлении был выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести. Хронический гепатит С (РНК HCV 1,65×10<sup>6</sup> МЕ/мл, 1b генотип) с умеренно выраженным фиброзом печени (F2 по METAVIR (9,4 кПа))».

В отделении были отмечены следующие клинико-лабораторные и инструментальные данные: АД – 110 и 75 мм. рт. ст.; ЧСС – 95 в мин; SpO<sub>2</sub> – 92%; ПЦР (мазок со слизистой носо- и ротоглотки) от 03.10.2023: РНК SARS-CoV-2 +; КТ от 03.10.2023: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ 2. Была проведена стандартная этиотропная, патогенетическая терапия по действующим временным методическим рекомендациям COVID-19. Сроки госпитализации составили 13 дней. Больной выписан из отделения в удовлетворительном состоянии. Через 2 месяца обращается на консультацию в Центр инфекционной патологии Клиник СамГМУ с жалобами на общую слабость, снижение работоспособность, дискомфорт в правом боку и в животе. Отмечает заметное ухудшение самочув-

вия после перенесенной НКИ COVID-19. Больному даны рекомендации по обследованию и лечению. Очередное обращение в центр инфекционной патологии зарегистрировано через 6 месяцев от перенесенной НКИ COVID-19 4.04.2024 г.

Жалобы на общую слабость, тяжесть в правом подреберье, тошноту, быструю утомляемость, эмоциональную неустойчивость, периодические боли тянущего характера в правом боку, снижение аппетита, горечь во рту, вздутие, неприятные ощущения и дискомфорт в животе.

Объективно: кожные покровы физиологической окраски. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, вздут, чувствительный при пальпации в точке желчного пузыря и около пупочной области. Симптом Ортнера отрицательный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, за счет левой доли до + 0,5 см, плотноватой консистенции, селезенка при пальпации – нижний полюс.

Печень положение обычное, правая доля: КВР – 141 мм, ККР – 88 мм, левая доля: 61 мм. Структура: эхогенность паренхимы умеренно равномерно повышена, диффузно-неоднородная. Перепортальные зоны уплотнены. Стенки сосудов уплотнены. Сосудистый рисунок обеднен. Внутривенные протоки не изменены. ОЖП – 4,8 мм, стенка уплотнена в просвете густая желчь.

Желчный пузырь 68×23 мм, стенка утолщена, неравномерно уплотнена, содержимое с пристеночным осадком d v. port. – 14 мм., d v.lien. – 8 мм.

Поджелудочная железа: головка 26 мм, тело 10 мм, хвост 23 мм. Контур ровный, четкий, мелкие участки фиброза. Эхоструктура неоднородная, неравномерно повышенной эхогенности. Селезенка 122×56 мм, увеличена, структура не изменена.

Больному поставлен диагноз: «Цирроз печени вирусной этиологии (РНК HCV 2,75×10<sup>5</sup> МЕ/мл, 1b генотип), класс А по Чайлд-Пью, стадия субкомпенсации. Хронический билиарнозависимый панкреатит. Хронический некалькулезный холецистит с явлениями билиарного сладжа и начальными признаками гипомоторной дискинезии».

Результаты общеклинического и биохимического исследования крови пациента в период разгара НКИ и при обследовании в динамике через 6 месяцев после перенесенной НКИ представлены в таблице 6.8.

Таблица 6.8

Отдельные лабораторно-инструментальные показатели  
пациента М. в динамике наблюдения

Показатели	Дата 1	Дата 2
Общий анализ крови	от 03.10.2023	от 01.04.2024
Эритроциты (м. $4,3-5,7 \times 10^{12}/л$ ; ж. $3,8-5,1 \times 10^{12}/л$ )	4,57	4,02
Гемоглобин (м. 131–172; ж. 117–160 г/л)	131,0	111,0
Тромбоциты ( $150-400 \times 10^9/л$ )	228,0	158,0
Лейкоциты ( $4-9 \times 10^9/л$ )	4,62	3,79
Лимфоциты (19–37%)	16	46,0
Моноциты (3–12%)	7,0	11,0
Биохимическое исследование крови	от 03.10.2023	от 01.04.2024
СРБ (менее 5,0 мг/мл)	140,6	64,60
КФК (м. < 170 ед./л; ж. < 145 ед./л)	638,4	312,50
Гамма-глобулины (10,0–19,0%)	21,01	19,90
АЛТ (м. < 41 ед./л; ж. < 32 ед./л)	89,12	28,7
АСТ (м. < 41 ед./л; ж. < 32 ед./л)	67,92	70
ГГТП (м. 11–49 ед./л; ж. 7–32 ед./л)	58,0	46,0
Ферритин, нг/мл (м. 0–400 нг/мл; ж. 15–150 нг/мл)	1203,1	329,0
Липидограмма	от 04.10.2023 года	от 01.04.2024
ОХ, ммоль/л (3,2–5,2 ммоль/л)	3,91	6,62

Продолжение Таблицы 6.8

Показатели	Дата 1	Дата 2
ТГ (0,5–2,3 ммоль/л)	1,75	2,88
ХС-ЛПВП (м. 0,9–1,4; ж. 1,2–1,7 ммоль/л)	1,01	0,72
ХС-ЛПНП (2,59–4,9 ммоль/л)	1,68	3,76
ИА (2–3)	2,75	5,81
Апо А-1 (м. 1,04–2,02 г/л; ж. 1,08–2,25 г/л)	0,86	0,82
Апо В (м. 0,66–1,33 г/л; ж. 0,6–1,17 г/л)	1,21	1,67
Апо В/Апо А-1	1,33	1,97
Гемостазиограмма	от 03.10.2023	от 01.04.2024
D-димер (< 0,5 мкг/мл)	3,92	0,79
Фибриноген (2,0–3,9 г/л)	7,80	5,04
АЧТВ (25,4–36,9 сек)	18,0	24,60
ПТИ (80–110%)	89,84	79,60
Фактор Виллебранда (50–150%)	335,7	165,70
Исследование крови на отдельные показатели цитокинового спектра	от 04.10.2023	от 01.04.2024
IL-1 $\beta$ (< 5,0 пг/мл)	8,59	6,12
IL-2 (< 5,0 пг/мл)	0,52	0,20
IL-4 (2,0–6,0 пг/мл)	11,33	9,01

Продолжение таблицы 6.8

Показатели	Дата 1	Дата 2
IL-6 (5,0–15,0 пг/мл)	14,93	12,11
IL-10 (< 31 пг/мл)	90,12	39,02
TNF- $\alpha$ (0–16,0 пг/мл)	24,40	27,01
РНК HCV, МЕ/мл	$1,65 \times 10^6$	$2,75 \times 10^5$
Генотип вируса	1b	1b
Стадия фиброза печени по METAVIR, кПа	F2 (9,4)	F4 (14,6)
Степень стеатоза печени, dB	S1 (262)	S3 (281)
КТ легких	2	0

Источник: составлено автором.

Пациенту была назначена этиотропная (противовирусная), противовоспалительная, гепатопротективная терапия. Через месяц отметил положительную динамику в общем состоянии. На контрольное обследование по окончании курса противовирусной терапии не явился.

Таким образом, отдаленные результаты лабораторно-инструментального обследования больных ХГС через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 характеризовались нормализацией общеклинического анализа крови у 92,4% пациентов основной группы. В основной группе исследования наблюдались более низкие значения эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и более высокие значения лимфоцитов по сравнению с больными ХГС, не перенесшими COVID-19.

У больных ХГС после перенесенного COVID-19 показатели альбумина были ниже референтных значений и показателей группы сравнения. Концентрация СРБ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ была выше нормы. Через 6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 у пациентов ХГС были выявлены признаки дислипидемии:

повышение ОХ, ТГ, ИА, Апо В и снижение ХС-ЛПВП и Апо А-1 (достоверных отличий по основным показателям липидного профиля крови в группах сравнения выявлено не было).

В основной группе исследования средние значения отдельных компонентов системы гемостаза не выходили за пределы нормальных, однако характеризовались более низким уровнем АЧТВ, ПТИ и более высокими показателями фибриногена, фактора Виллебранда по сравнению с контрольной группой.

После перенесенной НКИ у 26,8% больных ХГС было выявлено повышение IL-1 $\beta$ , IL-4, у 32,4% – IL-6, у 12,1% – IL-10 и у 100% – TNF- $\alpha$ . У 53,2% больных основной группы наблюдались более низкие показатели IL-2 по сравнению с контрольной группой.

Изменение морфологических свойств печени у пациентов с ХГС после перенесенной НКИ COVID-19 характеризовалось достоверным снижением количества пациентов со слабовыраженным и выраженным фиброзом печени F1 и F3, что объясняется их переходом в другую группу в связи с прогрессированием фиброза печени и появлением больных с выраженным фиброзом печени (F4). В результате проведенного исследования у 14 пациентов, установлено прогрессирование фиброза печени, что составило 12% от общего числа наблюдаемых.

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 преобладание пациентов с S2 и S3 степенью стеатоза. В результате проведенного исследования у 70 больных зарегистрировано увеличение степени стеатоза, что составило 60,3% от числа всех пациентов. Выявленные изменения могут свидетельствовать об изменении морфофункционального состояния печени у больных ХГС после перенесенной НКИ COVID-19 и диктуют необходимость динамического наблюдения за данной категорией пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 сохраняет высокие показатели заболеваемости и летальности не только в мире, но и в Российской Федерации [27; 93; 51]. Несмотря на достижения современной медицины, число пациентов, находящихся на диспансерном учете с хроническим гепатитом С в России и в мире остается высоким [7; 57]. Актуальной проблемой является течение и исход COVID-19 у больных хроническим гепатитом С. Факторы, которые могут влиять на неблагоприятный исход инфекции у данной группы больных, остаются неясными. Особое внимание исследователей привлекают как особенности течения острого периода COVID-19 у больных ХГС, так и клиничко-лабораторные и инструментальные изменения, возникающие после перенесенной инфекции. Одним из ключевых аспектов является риск прогрессирования фиброза печени у пациентов с ХГС после COVID-19.

Таким образом, была определена цель работы: на основании комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования оценить особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и хронического гепатита С.

В рамках нашего исследования рассматривались задачи анализа клинических и лабораторных показателей, включая отдельные аспекты липидного обмена, гемостаза и цитокинового профиля, у пациентов с COVID-19 и хроническим гепатитом С в остром периоде заболевания. Уделялось внимание стадии фиброза печени и тяжести COVID-19, а также выявлению наиболее значимых предикторов для создания прогностической модели степени тяжести COVID-19 у пациентов с ХГС и анализу отдаленных результатов лабораторно-инструментального обследования у больных ХГС после перенесенной инфекции.

Для решения поставленной цели и задач было обследовано 229 пациентов с подтвержденным диагнозом НКИ COVID-19 (вариант Omicron), в том числе в сочетании с ХГС – 147, госпитализированных в Клинику инфекционных болезней СамГМУ с 2021 по 2024 г.

Критерием верификации диагноза НКИ COVID-19 стало выявление РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР (мазки со слизистой носа и задней стенки глотки). Периоды и степени тяжести НКИ COVID-19 определялись согласно Временным методическим рекомендациям [43]. У всех пациентов определялась степень тяжести по выраженности лихорадки и дыхательной недостаточности, наличию характерных изменений органов грудной клетки по данным КТ, а также стадия фиброза печени по данным непрямой эластометрии печени. В среднетяжелой форме заболевание протекало у 58% пациентов, в тяжелой – 42%.

Критериями верификации диагноза ХГС явились: наличие суммарных антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР на протяжении более 6 месяцев [22]. ХГС классифицировали в зависимости от стадии заболевания согласно клиническим рекомендациям [22].

Проведенное исследование включало три этапа. На первом этапе исследования все пациенты были разделены на две группы сравнения: 1-я группа (n = 147) – больные COVID-19 в сочетании с ХГС, 2-я группа (n = 81) – больные COVID-19 без ХГС. Больные первой и второй групп были также определены в две подгруппы, исходя из степени тяжести COVID-19: со средней степенью тяжести (А) и с тяжелым течением (Б).

На втором этапе исследования у всех пациентов (n = 229) анализировались продолжительность стационарного лечения, клинические проявления, в разные периоды заболевания были проведены лабораторные и инструментальные исследования, такие как гематологическое исследование крови, анализ показателей общего белка, альбумина,  $\gamma$ -глобулинов, ферритина, ЩФ, ГГТП, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, креатинина, СРБ; гемостаза с определением D-димера, фибриногена, АЧТВ, ПТИ, VIII фактора (Виллебрандта); липидного профиля крови, включая ХС, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-ЛПНП, Апо А-1, Апо В, ИА, Апо В/Апо А-1; отдельных компонентов цитокинового спектра, а именно IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; неинвазивная диагностика фиброза печени методом непрямой эластометрии.

На третьем этапе исследования определялись наиболее информативные предикторы и разрабатывался метод прогноза тяжести течения НКИ у больных ХГС.

Сроки стационарного лечения пациентов основной группы составили в среднем  $12,91 \pm 2,35$  дня. Среди ведущих синдромов при поступлении были геморрагический синдром, поражение нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, которые встречались достоверно чаще у всех пациентов НКИ в сочетании с ХГС независимо от степени тяжести. Следует отметить, что у 70,6 и 44,1% тяжелых больных основной группы также статистически чаще наблюдались поражения желудочно-кишечного тракта и геморрагический синдром. Пациенты НКИ в сочетании с ХГС имели сопутствующие заболевания, среди которых преобладали хронический панкреатит (47,6%) и гипертоническая болезнь (46,8%). Характерными изменениями параметров общеклинического анализа крови в основной группе были снижение лейкоцитов (на 13,5%), тромбоцитов (на 20,6%) по сравнению с группой сравнения. Тяжелое течение НКИ у больных ХГС характеризовалось значимым снижением тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов. В биохимическом анализе крови тяжелых больных НКИ в сочетании с ХГС было выявлено повышение АСТ, СРБ; кроме того, вне зависимости от степени тяжести регистрировалось повышение АЛТ и ферритина, снижение альбумина и КФК. Полученные данные согласуются с результатами литературы и могут быть объяснены сочетанным влиянием вирусов SARS-CoV-2 и HCV на развитие системного воспаления, дисбаланса цитокинов, следствием чего является активация апоптоза лейкоцитов с дальнейшим угнетением лейкопоэза, белковосинтетической функции печени, повышением маркеров системного воспаления, а также прямым действием вирусов на гепатоциты, гемопоэтические клетки и эндотелий сосудов с последующим нарушением коагуляции и повышенным потреблением тромбоцитов [9; 64].

При оценке липидного профиля пациентов отклонения отмечались при тяжелых формах НКИ COVID-19 в сочетании с ХГС в виде повышения аполипопротеинов В, соотношения Апо В/Апо А-1 и снижение уровня ХС-ЛПВП, аполи-

попротеинов А-1, что, возможно, связано с повреждением печени вирусом SARS-CoV-2 и нарушением поглощения и биосинтеза липопротеинов. Заслуживает внимания также достоверно значимое снижение ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, Апо А-1 у больных обеих групп при тяжелом течении НКИ, что может быть связано с чрезмерной активацией процессов воспаления и способствовать снижению синтеза аполипопротеинов в печени. При этом у 100 % тяжелых больных НКИ в сочетании с ХГС регистрировалось снижение концентрации Апо А-1 по сравнению с контрольной группой.

При анализе системы гемостаза у большинства пациентов обеих групп наблюдалось повышение D-димера, фактора Виллебранда и снижение АЧТВ, в большей степени при тяжелом течении НКИ в сочетании с ХГС. COVID-19-индуцированное генерализованное повреждение эндотелия сосудов приводит к развитию гиперкоагуляции и фибринолиза и увеличению содержания продуктов деградации фибрина, а также белков, участвующих в адгезии тромбоцитов к эндотелию. Помимо этого, хроническое вирусное воспаление в печени также приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, снижению синтеза антикоагулянтных белков и активации коагуляционного каскада, что усиливает тромбообразование. Сочетание НКИ COVID-19 и ХГС приводит к усилению системного воспаления, следствием чего является активация системы свертывания крови, усугублением эндотелиального повреждения и гиперкоагуляция [88; 89].

Цитокиновый профиль характеризовался повышением концентрации IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  у 100% больных обследуемых групп. Известно, что ХГС часто сопровождается дисбалансом иммунного ответа с активацией Th2-клеток. Вирус SARS-CoV-2 вызывает гиперактивацию иммунной системы, в том числе затрагивая Th2-путь в рамках системного ответа на острую вирусную инфекцию. Повышение концентрации ключевых провоспалительных цитокинов, IL-6, TNF- $\alpha$ , а также IL-4 может сопровождаться подавлением Th1-ответа, что усугубляет течение обеих инфекций. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 может быть парадоксально высоким в связи с попытками компенсации чрезмерного воспаления. Хроническое вирус-индуцированное воспаление в печени поддерживает

высокий базовый уровень цитокинов. Взаимодействие хронического и острого инфекционных процессов нарушает тонкий баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, вызывая чрезмерную их продукцию [99; 116].

При анализе биохимических показателей крови как у среднетяжелых, так и у тяжелых пациентов основной группы с учетом выраженности печени наблюдалось повышение  $\gamma$ -глобулинов, креатинина, АЛТ у больных ХГС с выраженным фиброзом печени (F3), что, возможно, объясняет влияние изначально нарушенной функциональной способности печени на тяжесть течения НКИ. Обращает на себя внимание, что повышение СРБ и ферритина также зафиксировано в обеих подгруппах по степеням тяжести, однако у пациентов со среднетяжелым течением повышение СРБ происходило только при выраженном фиброзе печени F3, а у тяжелых – уже при умеренном фиброзе печени F2, что может указывать на худшие исходы тяжелого течения НКИ у больных ХГС с продвинутыми стадиями фиброза печени.

При продвинутой стадии фиброза печени у больных НКИ в сочетании с ХГС отмечены изменения липидного спектра крови, независимо от степени тяжести. В обеих подгруппах было выявлено усугубление дислипидемии у больных НКИ в сочетании с ХГС при выраженном фиброзе печени F3 за счет снижения концентрации аполипопротеина А-1, повышения концентрации аполипопротеинов В и их соотношения. Снижение функциональной способности печени при фиброзе ограничивает синтез белков, включая Апо А-1. Воспаление, обусловленное как ВГС, так и SARS-CoV-2, цитокиновый дисбаланс, подавляет синтез липопротеинов высокой плотности. Помимо этого, аполипопротеин А-1 участвует в подавлении воспаления, но при его дефиците воспалительные процессы усиливаются. Аполипопротеин В – ключевой белок липопротеинов низкой и очень низкой плотности, ответственных за транспорт липидов к тканям. При фиброзе печени нарушается регуляция синтеза и выведения ЛПНП, что приводит к повышению Апо В. Системное воспаление стимулирует увеличение уровня ЛПОНП и ЛПНП, так как они могут участвовать в иммунном ответе, связывая токсические липиды и предотвращая их повреждающее действие на ткани. COVID-19 и ХГС усилива-

ют воспалительный процесс, что повышает синтез ЛПОНП и ЛПНП [25; 125].

У пациентов НКИ в сочетании с ХГС и выраженным фиброзом печени F3 в обеих подгруппах наблюдалось повышение фактора Виллебранда и снижение АЧТВ, причем у тяжелых больных изменения были наиболее выраженными. Фиброз ограничивает синтез факторов коагуляции и антикоагулянтов, что приводит к дисбалансу в системе свёртывания. Хронический воспалительный процесс в печени способствует активации эндотелиальных клеток и увеличению ФВ. Гипоксия при тяжёлом течении COVID-19 дополнительно усиливает продукцию ФВ и провоцирует тромбозы. Повышение ФВ и снижение АЧТВ у пациентов с ХГС и COVID-19 сигнализируют о гиперкоагуляционном состоянии, увеличивая риск тромбоэмболических осложнений [182].

По результатам исследования как среднетяжелое, так и тяжелое течение НКИ у пациентов ХГС с выраженным фиброзом печени сопровождалось гиперпродукцией IL-6 и IL-4 и снижением концентрации противовоспалительного цитокина IL-2 до следовых значений в большинстве случаев. Обращало на себя внимание, что только у среднетяжелых больных с F3 отмечалось повышение концентрации IL-1 $\beta$  и некоторое снижение TNF- $\alpha$ . В то же время лишь для тяжелого течения НКИ в сочетании с ХГС происходило повышение концентрации IFN- $\gamma$  и IL-10 по мере прогрессирования фиброза печени. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (например, IL-6, TNF- $\alpha$ ) подавляет выработку ключевого противовоспалительного цитокина IL-2, что приводит к развитию «цитокинового шторма». Известно, что печень участвует в регуляции иммунного ответа. При выраженном фиброзе нарушается её способность обеспечивать правильный баланс провоспалительных и противовоспалительных сигналов. Хроническое воспаление при ХГС и выраженный фиброз печени усиливают системное воспаление при COVID-19, тем самым усугубляя дисбаланс цитокинов [170; 175].

Нами были разработаны модели прогноза степени тяжести НКИ у больных ХГС. Высокий индекс точности предложенных логистических моделей прогнозирования тяжести течения COVID-19 у больных ХГС позволяет врачу любой специальности достаточно просто и доступно оценить риски возможного неблаго-

приятного исхода и скорректировать тактику ведения и лечения пациента.

Через 6 месяцев у 43,1% пациентов ХГС, перенесших НКИ, нормализовались, сохранялись выраженные изменения в биохимических параметрах, а именно повышение СРБ, КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ферритина. Также спустя 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов наблюдались признаки дислипидемии (повышение ОХ, ТГ, ИА, Апо В, снижение ХС-ЛПВП, Апо А-1), нарушения в свертывающей системе крови (повышение D-димера, фибриногена, снижение АЧТВ, ПТИ) и дисбаланс цитокинов (повышение IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ ). Прогрессирование фиброза и стеатоза печени у больных сопровождалось увеличением стадии фиброза (до F4) и степени стеатоза (до S3). Полученные данные, свидетельствующие о нарушении липидного обмена, гемостаза, баланса цитокинов в периоде реконвалесценции, доказывают важность динамического наблюдения больных хроническим гепатитом С после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 для своевременной диагностики прогрессирования стеатоза и фиброза печени.

Таким образом, прогнозирование тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хроническим гепатитом С на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования позволит своевременно выявлять риски развития неблагоприятных исходов в остром периоде заболевания и разработать стратегию ведения пациентов для ранней профилактики прогрессирования фиброза печени у больных ХГС после перенесенной инфекции. В будущем для более глубокого изучения формирования и прогрессирования фиброза печени у таких пациентов будет важно оценить функциональное состояние печени у коморбидных больных.

## 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 IL-2 ( $p < 0,001$ ) и уменьшение уровня IL-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, IL-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 IL-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 IL-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

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

$p$  – 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 ИССЛЕДОВАНИЯ**

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

IL-1 – интерлейкин-1

IL-10 – интерлейкин-10

IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$

IL-2 – интерлейкин-2

IL-4 – интерлейкин-3

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

IFN- $\alpha$  – интерферон-альфа

IFN- $\gamma$  – интерферон гамма

SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром-2

Th-2 – Th-клетки 2 типа

TLR7 – толл-подобный рецептор 7

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

Treg – регуляторные T-клетки

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Апо А-1, Апо В – аполипопротеины

АПФ-2 (или ACE-2) – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВГС – вирусный гепатит С

ВНЛ – внеклеточных нейтрофильных ловушек

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИА – индекс атерогенности

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – избыточная масса тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОХ – общий холестерин

ПВ – протромбиновое время

ПЖ – поджелудочная железа

ПТИ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТОРС (или SARS) – тяжелый острый респираторный синдром

ТГ – триглицериды

ФВ – фактор Виллебранда

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ХГС – хронический гепатит С

ХС-ЛПНП – холестерина липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПВП – холестерина липопротеинов высокой плотности

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами / И. Г. Никитин, В. П. Чуланов, К. В. Андреева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 4–11.
2. Батырова, А. С. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы) / А. С. Батырова, М. И. Баканов, А. Н. Сурков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 8. – С. 40–44.
3. Билалова, А. Р. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. Р. Билалова. – Москва, 2015. – 22 с.
4. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России / В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, В. И. Педь [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7. – С. 4–51.
5. Влияние плотности печени на тяжесть течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование / Ю. Ф. Шумская, А. П. Гончар, М. Г. Мнацаканян [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – № 17 (18). – С. 68–74.
6. Возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных 3-м генотипом вируса / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, М. В. Мациевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 8–14.
7. Гепатит С. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения: 07.06.2024).

8. Горелов, А. В. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, А. Д. Музыка // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 626–634.
9. Гуляева, И. Л. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени / И. Л. Гуляева, И. А. Булатова, Л. Д. Пестренин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 8. – С. 21–24.
10. Жданов, К. В. Вирусные гепатиты: учебное пособие для ординаторов и врачей, проходящих подготовку в системе послевузовского профессионального образования / К. В. Жданов, К. В. Козлов. – Санкт-Петербург : Модерн, 2019. – 148 с.
11. Заболевания печени и гемостаз. Часть I : нехолестатические заболевания печени и гемостаз (обзор) / В. И. Решетняк, И. В. Маев, Т. М. Решетняк [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 74–87.
12. Ивашкин, Т. В. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при заболеваниях печени / Т. В. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова, Е. А. Лукина // Молекулярная медицина. – 2003. – № 3. – С. 34–43.
13. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  человека / В. Г. Конусова, Е. С. Романова, И. В. Чурилова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 20–28.
14. Иммунные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции / А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева, А. Р. Маржохова [и др.] // Лечащий врач. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 77–84.

15. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клиничко-иммунологические параллели / И. О. Наследникова, Е. В. Белобородова, Н. В. Рязанцева [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 9. – С. 40–44.
16. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / А. А. Андреев, Ю. В. Андрейчук, В. Г. Арсентьев [и др.] ; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 2023. – 260 с.
17. Клиничко-иммунологическая характеристика больных HCV-ассоциированным циррозом печени / Р. Ш. Мирхайдаров, Д. А. Валишин, Р. Н. Кильдебекова [и др.] // Национальное здоровье. – 2021. – № 1. – С. 26–31.
18. Клиничко-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 2 (18). – С. 78–82.
19. Клиничко-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности / В. В. Басина, А. А. Дземова, Н. А. Арсентьева [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 428–433.
20. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 4–14.
21. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией / И. А. Демина, А. Г. Комарова, М. В. Ильина [и др.] // Лечащий врач. – 2022. – № 4. – С. 54–59.
22. Клинические рекомендации РФ 2022 Хронический вирусный гепатит С / Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», Российское общество по изучению печени, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, 2022. – 71 с.

23. Козлов, К. В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / К. В. Козлов. – Санкт-Петербург, 2015. – 32 с.
24. Коновалова, Е. Ю. Состояние системы гемостаза при хроническом вирусном гепатите с у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3S1. – С. 9а–9б.
25. Константинов, Д. Ю. Липидный дистресс-синдром у больных хроническим гепатитом С: особенности течения, оценка прогноза и подходы к лечению : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Д. Ю. Константинов. – Санкт-Петербург, 2020. – 331 с.
26. Константинов, Д. Ю. Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию хронического гепатита С / Д. Ю. Константинов, Т. В. Коннова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 81–85.
27. Майорская, А. С. Демографический и медико-экономический компоненты анализа заболеваемости населения COVID-19 в Самарской области / А. С. Майорская, М. Л. Сиротко // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2023. – № 1. – С. 108–115.
28. Мирхайдаров, Р. Ш. Иммунокоррекция в лечении и профилактике фиброза печени при хроническом гепатите С / Р. Ш. Мирхайдаров, Д. А. Валишин, Р. Н. Кильдебеква // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 1(44). – С. 47–53.
29. Мирхайдаров, Р. Ш. Применение иммунокорректирующих технологий в лечении хронического гепатита С / Р. Ш. Мирхайдаров, Д. А. Валишин, Р. Н. Кильдебеква // Национальное здоровье. – 2022. – № 1. – С. 40–46.

30. Михайлов, А. О. Состояние ДНК лимфоцитов у больных хроническими вирусными гепатитами: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михайлов Александр Олегович. – Владивосток, 2019. – 24 с.
31. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция / Т. В. Ермолова, С. Ю. Ермолов, Т. В. Сологуб [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 150, № 2. – С. 183–191.
32. Некоторые показатели системы гемостаза у больных хроническим гепатитом С при разных стадиях фиброза печени / И. В. Маннанова, Н. И. Алешина, О. С. Астрина [и др.] // Вестник гематологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 50.
33. Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19 / Н. Г. Евтюгина, С. С. Санникова, А. Д. Пешкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1255–1263.
34. Особенности содержания NK-клеток у больных хроническим гепатитом С / О. Е. Никитина, А. В. Селютин, В. А. Михайлова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4–5. – С. 439–444.
35. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л. С. Карпова, А. Б. Комиссаров, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 23–36.
36. Оценка В-клеточного звена иммунной системы у больных хроническим гепатитом С на разных стадиях заболевания / В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, В. Н. Цыган [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2008. – № 3 (23). – С. 47–54.

37. Патент RU 2764050 C1 Российская Федерация, МПК А61В 6/03, А61В 5/093, А61В 5/107. Способ определения вероятности наличия фиброза печени у пациентов, перенесших COVID-19: заявка № 2021123369, 03.08.2021: опубл. 13.01.2022 / М. В. Кручинина, И. О. Светлова, А. А. Громов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». – Бюл. № 2. – 20 с.
38. Попова, Л. Л. Клинико-патогенетические особенности стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни», 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : / Попова Лариса Леонидовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 337 с.
39. Попова, Л. Л. Особенности иммунного ответа у больных хронической HCV-инфекцией / Л. Л. Попова // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 633–637.
40. Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей (часть 1) / И. Л. Кляритская, Е. И. Стилиди, Е. В. Максимова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 2. – С. 23–30.
41. Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта / К. В. Касьяненко, К. В. Козлов, К. В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 14–25.
42. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 249 с.
43. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 : временные методические рекомендации : утверждены Минздравом РФ от 08.02.2021. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 260 с.

44. Пятилетний опыт экспресс-тестирования населения Самарской области на инфицированность вирусами гепатитов С и В с использованием мобильной лаборатории / В. Г. Морозов, Е. С. Малова, А. А. Рыбкина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 38–51.
45. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Эсауленко, К. Е. Новак, В. В. Басина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 66–70.
46. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилловир для профилактики COVID-19 / А. У. Сабитов, Д. А. Лиознов, К. В. Жданов [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 3. – С. 280–285.
47. Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. Кн. 2 / под ред. Ю. В. Лобзина, К. В. Жданова. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2011. – 743 с.
48. S MadCAM-1 как иммунологический маркер в системе «кишечник – печень» у пациентов с хроническим гепатитом С и избыточной массой тела / К. В. Жданов, А. В. Семенов, С. С. Карякин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 63–70.
49. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. – 512 с.
50. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
51. Ситуация по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : по состоянию на 25.11.2024 г. – Текст: электронный // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Самарской области : сайт. – URL: [https://63.rospotrebnadzor.ru/news/-/asset\\_publisher/RYt1/content](https://63.rospotrebnadzor.ru/news/-/asset_publisher/RYt1/content) (дата обращения: 21.11.2024).

52. Содержание лептина и адипонектина в крови у больных хроническим гепатитом С с нарушениями углеводно-жирового обмена / Т. В. Антонова, Н. С. Жевнерова, М. А. Романова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 71–78.
53. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. А. Арсентьева, А. В. Семенов, Н. Е. Любимова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 1 (18). – С. 83–92.
54. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения : учебное пособие / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова ; Челябинский государственный университет. – Челябинск : Цицеро, 2016. – 82 с.
55. Хронические заболевания печени и COVID-19: база данных многопрофильного стационара / Е. Ю. Ситникова, Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федоров // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 1 (69). – С. 57–64.
56. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза / К. В. Жданов, С. С. Карякин, К. В. Козлов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 1 (61). – С. 216–221.
57. Хронический гепатит С : обзор современной литературы / В. С. Чернов, К. В. Козлов, Е. П. Патлусов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 9 (177). – С. 85–93.
58. Цитокиновый профиль при хроническом гепатите С / Л. Ф. Складар, Н. Д. Никифоров, Е. В. Маркелова [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 10. – С. 40–44.

59. Щёголева Л. С., Поповская Е. В., Шашкова Е. Ю., Филиппова О. Е. Способ прогнозирования осложнений после COVID-19 у лиц с коморбидным фоном в арктическом регионе – 2024 – Заявка на патент № 2023106723/14(014608) от 21.03.2023, (51) МПК G01N33/49 (2006,01) G01N33/68 (2006,01).
60. Экономическое бремя хронического вирусного гепатита С / Р. А. Яхина, И. А. Лакман, Д. А. Валишин, Р. Х. Бахитова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 523–536.
61. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез / Н. А. Беляков, Е. В. Боева, З. М. Загдын [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 639–650.
62. Эсауленко, Е. В. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе : итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции / Е. В. Эсауленко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 40–51.
63. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19 / O. J. McElvaney, B. D. Hobbs, D. Qiao [et al.] // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 61. – 103026.
64. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 844–847.
65. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients / C. Wang, J. Xie, L. Zhao [et al.] // EBioMedicine. – 2020. – Jul., vol. 57. – 102833.
66. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D. M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H. H. Huang [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26 (10). – P. 1636–1643.

67. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19 / G. Li, X. He, L. Zhang [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 112. – 102463.
68. Association of Inflammatory Cytokines with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Y. Duan, X. Pan, J. Luo [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – 880298.
69. Associations between the von Willebrand Factor-ADAMTS13 Axis, Complement Activation, and COVID-19 Severity and Mortality / G. Sinkovits, M. Réti, V. Müller [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2022. – Vol. 122 (2). – P. 240–256.
70. Atorvastatin attenuates tlr4-mediated nf-kappab activation in a myd88-dependent pathway / P. Chansrichavala, U. Chantharaksri, P. Sritara [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 27 (1). – P. 49–57.
71. Bidirectional role of IL-6 signal in pathogenesis of lung fibrosis / T. Kobayashi, K. Tanaka, T. Fujita [et al.] // *Respir Res.* – 2015. – Vol. 16 (1). – 99.
72. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2020. – Vol. 57. – P. 389–399.
73. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage / Y. M. Chen, Y. Zheng, Y. Yu [et al.] // *The EMBO Journal.* – 2020. – Vol. 39 (24). – e105896.
74. Butt, A. A. Rates and characteristics of SARS-CoV-2 infection in persons with hepatitis C virus infection / A. A. Butt, P. Yan // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 76–80.
75. Changes in Serum Interferon Gamma and Interleukin-10 in Relation to Direct-Acting Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C Genotype 4: A Pilot Study / M. M. Nabeel, R. K. Darwish, W. Alakel [et al.] // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2022. – Vol. 12 (2). – P. 428–434.
76. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications / S. Faruqui, F. C. Okoli, S. K. Olsen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 116. – P. 1414–1425.

77. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome / M. Rojas, Y. Rodríguez, E. Zapata [et al.] // *J. Transl. Autoimmun.* – 2021. – Vol. 4. – 100116.
78. Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It? / D. Radenkovic, S. Chawla, M. Pirro [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9 (6). – 1909.
79. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy / S. Drazilova, J. Gazda, M. Janicko [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Aug. 13, vol. 2018. – 6150861.
80. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution / D. Baskic, V. Vukovic, S. Popovic [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14 (7). – e0219508.
81. Chronic hepatitis-C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality / D. Ronderos, A. M. S. Omar, H. Abbas [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2021. – Vol. 9(29). – P. 8749–8762.
82. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2 / G. Paizis, C. Tikellis, M. E. Cooper [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1790–1796.
83. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323 (11). – P. 1061–1069.
84. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054–1062.
85. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506.
86. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46 (5). – P. 846–848.

87. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba [et al.] // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7 (06). – P. e438–e440.
88. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19 / A. Rauch, J. Labreuche, F. Lassalle [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18 (11). – P. 2942–2953.
89. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system / M. G. Lazzaroni, S. Piantoni, S. Masneri // *Blood Rev.* – 2021. – Vol. 46. – 100745.
90. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92 (4). – P. 424–432.
91. COVID-19 and the liver / D. Jothimani, R. Venugopal, M.F. Abedin [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73 (2020). – P. 1231–1240.
92. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (23). – P. 2950–2973.
93. COVID-19 epidemiological update – 6 November 2024. – Text: electronic / World Health Organization [website]. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-173> (date accessed: 24.11.2024).
94. COVID-19: abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73. – P. 566–574.
95. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1033–1034.
96. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. – Vol. 5 (1). – P. 128.

97. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? / G. Schett, M. Sticherling, M. F. Neurath [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20 (5). – P. 271–272.
98. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure / L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120 (6). – P. 998–1000.
99. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients / M. Mandel, G. Harari, M. Gurevich [et al.] // *Cytokine.* – 2020. – Vol. 134. – 155190.
100. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts / J. Wang, M. Jiang, X. Chen [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Jul., vol. 108 (1). – P. 17–41.
101. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients with Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics / W. Wang, X. Liu, S. Wu [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Oct. 1, vol. 222 (9). – P. 1444–1451.
102. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated with Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 / X. Chen, B. Zhao, Y. Qu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Nov. 5, vol. 71 (8). – P. 1937–1942.
103. Differential Effects of COVID-19 Hospitalization on the Trajectory of Liver Disease Progression / D. Hatipoğlu, C. Mulligan, J. Wang [et al.] // *Gastro Hep. Adv.* – 2023. – Vol. 2 (4). – P. 480–486.
104. Du, F. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness / F. Du, B. Liu, S. Zhang // *Journal of thrombosis and thrombolysis.* – 2021. – Vol. 51 (2). – P. 313–329.
105. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Q. Zhou, Z. W. Hu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71 (15). – P. 762–768.

106. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / European Association for the Study of the Liver [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Nov, vol. 73 (5). – P. 1170–1218.
107. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis / K. Bzeizi, M. Abdulla, N. Mohammed [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – 10599.
108. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 128e124–136e124.
109. Elevation of liver fibrosis index FIB-4 Is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19 / L. Ibáñez-Samaniego, F. Bighelli, C. Usón [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 5 (1). – P. 726–733.
110. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10234). – P. 1417–1418.
111. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.] // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7 (08). – P. e575–e582.
112. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 507–513.
113. Escher, R. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 192. – P. 174–175.
114. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 190. – 62.
115. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 591. – P. 639–644.

116. Expression profile and kinetics of cytokines and chemokines in patients with chronic hepatitis C / Z. Han, T. Huang, Y. Deng [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 17995–18003.
117. Fierro, N. A. COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? / N. A. Fierro // *Ann. Hepatol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 590–591.
118. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes / D. Zhang, R. Guo, L. Lei [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2021. – Jan., vol. 109 (1). – P. 13–22.
119. Gaestel, M. Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation / M. Gaestel, A. Kotlyarov, M. Kracht // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2009. – Vol. 8. – P. 480–499.
120. Gupta, T. COVID-19 and the liver: Are footprints still there? / T. Gupta, H. Sharma // *World J. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 29 (4). – P. 656–669.
121. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response / D. Kumar, G. C. Farrell, C. Fung [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36 (5). – P. 1266–1272.
122. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46 (06). – P. 1089–1098.
123. Huang, H. Is hepatitis C associated with atherosclerotic burden? Asystematic review and meta-analysis / H. Huang, R. Kang, Z. Zhao // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (9). – e106376.
124. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18 (7). – P. 1738–1742.
125. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 / X. Wei, W. Zeng, J. Su [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2020. – Vol. 14. – P. 297–304.

126. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection / D. Lio, C. Caruso, R. Di Stefano [et al.] // *Hum Immunol.* – 2003. – Vol. 64 (7). – P. 674–680.
127. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing / W. Wen, W. R. Su, H. Tang [et al.] // *Cell. Discov.* – 2020. – Vol. 6. – 31.
128. Immune characteristics of severe and critical COVID-19 patients / L. Yang, J. Gou, J. Gao [et al.] // *Signal. Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5 (1). – 179.
129. Immunological and virological aspects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and hepatitis C virus / F. J. F. León, L. L. da Silva, A. C. Santos [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2022. – Vol. 94 (5). – P. 2296–2301.
130. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / M. Tan, Y. Liu, R. Zhou [et al.] // *Immunology.* – 2020. – Jul., vol. 160 (3). – P. 261–268.
131. Impact of chronic liver disease on SARS-CoV-2 infection outcomes: Roles of stage, etiology and vaccination / R. Nevola, L. Criscuolo, D. Beccia [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 29 (5). – P. 800–814.
132. Impact of Fibrosis-4 Index Prior to COVID-19 on Outcomes in Patients at Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease / M. A. Elfeki, J. Robles, Z. Akhtar [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2022. – Vol. 67 (7). – P. 3333–3339.
133. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis / A. J. Meer, R. Maan, B. J. Veldt [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatology.* – 2015. – Vol. 6 (31). – P. 1168–1176.
134. Input of comorbidities to hospitalization of patients with COVID-19 / I. Lizinfeld, N. Pshenichnaya, L. Parolina [et al.] // *European Respiratory Journal, Supplement.* – 2021. – Vol. 58, № S65. – 3657.
135. Intagliata, N. M. Changes in hemostasis in liver disease / N. M. Intagliata, S. H. Caldwell // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 6 (67). – P. 1332–1333.

136. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders / D. R. Nelson, G. Y. Lauwers, J. Y. Lau [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118 (4). – P. 655–660.
137. Intriguing findings of liver fibrosis following COVID-19 / O. Kolesova, I. Vanaga, S. Laivacuma [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 370.
138. Is positivity for hepatitis C virus antibody predictive of lower risk of death in COVID-19 patients with cirrhosis? / A. Mangia, G. Cenderello, G. Verucchi [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2020. – Vol. 8 (22). – P. 5831–5834.
139. Kovalic, A. J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis / A. J. Kovalic, S. K. Satapathy, P. J. Thuluvath // *Hepatol. Int.* – 2020. – Vol. 14 (5). – P. 612–620.
140. Lapiński, T. W. Activity of cytokines in chronic HCV-infected patients / T. W. Lapiński, M. M. Dabrowska // *Przegl. epidemiol.* – 2007. – Vol. 61 (4). – P. 747–754.
141. Lee, S. G. Coagulopathy associated with COVID-19 / S. G. Lee, M. Fralick, M. Sholzberg // *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. – 2020. – Vol. 192 (21). – E583.
142. Liver Impairment and Hematological Changes in Patients with Chronic Hepatitis C and COVID-19: A Retrospective Study after One Year of Pandemic / B. Cerbu, S. Pantea, F. Bratosin [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Jun. 10, vol. 57 (6). – 597.
143. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 55. – 102763.
144. Long-Term Clinical Outcomes of Patients With COVID-19 and Chronic Liver Disease: US Multicenter COLD Study / E. S. Aby, G. Moafa, N. Latt [et al.] // *Hepatol. Commun.* – 2023. – Vol. 7. – e8874.

145. Lymphocyte distribution and intrahepatic compartmentalization during HCV infection: a main role for MHC-unrestricted T cells / C. Agrati, C. Nisii, A. Oliva [et al.] // *Arch. immunol. ther exp. (warsz)*. – 2002. – Vol. 50 (5). – P. 307–316.
146. Meilhac, O. High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers / O. Meilhac, S. Tanaka, D. Couret // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10. – 598.
147. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 / X. Li, M. Geng, Y. Peng [et al.] // *J. Pharm. Anal.* – 2020. – Vol. 10 (2). – P. 102–108.
148. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // *Science*. – 2020. – Vol. 368 (6490). – P. 473–474.
149. Negro, F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases / F. Negro // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 61. – P. 69–78.
150. Nieuwkoop, C. van COVID-19 associated pulmonary thrombosis / C. van Nieuwkoop // *Thromb. Res.* – 2020. – Jul., vol. 191. – P. 151.
151. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points / M. F. Fondevila, M. Mercado-Gómez, A. Rodríguez [et al.] // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 74 (2). – P. 469–471.
152. Occurrence of pulmonary residuals as one of the sequelae of COVID-19 and its predictors among moderate and severe cases / H. M. Abdel-Hamid, H. I. Rizk, S. Magdy // *Indian J. Tuberc.* – 2021. – Vol. 68. – P. 450–456.
153. Otsuka, R. Macrophage activation syndrome and COVID-19 / R. Otsuka, K. I. Seino // *Inflamm. Regen.* – 2020. – Vol. 40. – 19.
154. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID / A. Vojdani, E. Vojdani, E. Saidara [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15. – 400.
155. Pirola, C. J. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19 / C. J. Pirola, S. Sookoian // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40. – P. 2038–2040.

156. Plasma Inflammatory Biomarkers Associated with Advanced Liver Fibrosis in HIV-HCV-Coinfected Individuals / X. Chen, X. Liu, S. Duan [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (24). – 9474.
157. Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis / M. Sayyar, M. Saidi, S. Zapatka [et al.] // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39 (11). – P. 2061–2065.
158. Possible contribution of circulating interleukin-10 (IL-10) to anti-tumor immunity and prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma / E. Hattori, K. Okumoto, T. Adachi [et al.] // *Hepatology Research.* – 2003. – Vol. 27 (4). – P. 308–313.
159. Post-Covid-19 Cholangiopathy-A New Indication for Liver Transplantation: A Case Report / F. A. Durazo, A. A. Nicholas, J. J. Mahaffey [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2021. – Vol. 53. – P. 1132–1137.
160. Preserved hemostatic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease / W. Potze, M. S. Siddiqui, S. L. Boyett [et al.] // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 65 (5). – P. 980–987.
161. Prevalence of resistance-associated substitutions and phylogenetic analysis of hepatitis C virus infection in Russia / V. Isakov, C. Hedskog, B. Parhy [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2021. – Vol. 113. – P. 36–42.
162. Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines / Z. Zhai, C. Li, Y. Chen [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Jun., vol. 120 (6). – P. 937–948.
163. Procoagulatio, hypercoagulatio és fibrinolysis "shut down" kimutatása ClotPro® viszkoelasztikus tesztek segítségével COVID-19-betegekben [Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic "shut down" detected with ClotPro® viscoelastic tests in COVID-19 patients] / I. Zátroch, A. Smudla, B. Babik [et al.] // *Orv Hetil.* – 2020. – May, vol. 161 (22). – P. 899–907.

164. Prompetchara, E. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic / E. Prompetchara, C. Ketloy, T. Palaga // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38 (1). – P. 1–9.
165. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2020. – Vol. 383 (2). – P. 120–128.
166. Reddy, K. R. SARS-CoV-2 and the Liver: Considerations in hepatitis B and hepatitis C infections / K. R. Reddy // *Clin. Liver Dis.* – 2020. – Vol. 15 (5). – P. 191–194.
167. Rezaei, A. Alterations of Lipid Profile in COVID-19: A Narrative Review / A. Rezaei, S. Neshat, K. Heshmat-Ghahdarijani // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2021. – Vol. 47. – 100907.
168. Rios, J. L. Effects of triterpenes on the immune system / J. L. Rios // *J. Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 128. – P. 1–14.
169. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180. – P. 934–943.
170. Rokni, M. Immune responses and pathogenesis of SARSCoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS / M. Rokni, V. Ghasemi, Z. Tavakoli // *Rev. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 30 (3). – e2107.
171. Role of Inflammatory/Immune Response and Cytokine Polymorphisms in the Severity of Chronic Hepatitis C (CHC) before and after Direct Acting Antiviral (DAAs) Treatment / J. Ferreira, M. Oliveira, M. Bicho [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24 (2). – 1380.
172. Serum profile of T helper 1 and T helper 2 cytokines in hepatitis C virus infected patients / M. Sofian, A. Aghakhani, A. A. Farazi [et al.] // *Hepat. Mon.* – 2012. – Dec., vol. 12 (12). – e6156.
173. Shirley, K. A spotlight on HCV and SARS-CoV-2 co-infection and brain function / K. Shirley, J. M. Loftis // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2022. – Vol. 217. – 173403.

174. Singhal, T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! // *Indian J. Pediatr.* – 2022. – Vol. 89 (5). – P. 490–496.
175. Skliar, L. F. Local cytokine levels and morphological parameters in chronic viral hepatitis C / L. F. Skliar, E. V. Markelova // *Vopr. virusol.* – 2005. – Vol. 50 (6). – P. 14–18.
176. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype-specific way / L. Rubbia-Brandt, P. Fabris, S. Paganin [et al.] // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 406–412.
177. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights from a Prospective, Single-Center Cohort Study / P. Masi, G. Hékimian, M. Lejeune [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Aug. 11, vol. 142 (6). – P. 611–614.
178. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes, J. M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 217 (6). – e20200652.
179. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells / M. Vilaseca, H. García-Calderó, E. Lafoz [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65 (6). – P. 2031–2044.
180. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern / L. Lin, Y. Liu, X. Tang [et al.] // *Front Public Health.* – 2021. – Vol. 9. – 775224.
181. The emerging role of ace2 in physiology and disease / I. Hamming, M. E. Cooper, B. L. Haagmans [et al.] // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 212. – P. 1–11.
182. The fibrosis-4 index is associated with need for mechanical ventilation and 30-day mortality in patients admitted with Coronavirus disease 2019 / R. K. Sterling, T. Oakes, T. S. Gal [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 22 (11). – P. 1794–1797.
183. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target / M. Abu-Farha, T. A. Thanaraj, M. G. Qaddoumi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – 3544.

184. The role of the virus specific T-cell response in acute and chronic HBV and HCV infection / E. Panther, H.C. Spangenberg, C. Neumann-Haefelin [et al.] // *Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 42 (1). – P. 39–46.
185. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M. L. Bulthuis [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203. – P. 631–637.
186. Upper airway gene expression reveals suppressed immune responses to SARS-CoV-2 compared with other respiratory viruses / E. Mick, J. Kamm, A.O. Pisco [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11 (1). – 5854.
187. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323 (13). – P. 1239–1242.
188. Zhang, L. J. Interleukin-10 and chronic liver disease / L. J. Zhang, X. Z. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12 (11). – P. 1681–1685.
189. Zhou, X. Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators / X. Zhou, Q. Ye. – Text: electronic // *Frontiers in Immunology.* – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.646333> (date accessed: 24.04.2024).