

Vol. 2. Issue 3 September 2023

# MedUnion



ISSN-2181-3183



## ҚАДРЛИ ҲАМКАСБЛАР!

Маълумки, Ўзбекистонда ёшларга оид сиёсатга катта эътибор қаратилмоқда, айниқса, сўнгги йилларда Президентимиз ва ҳукуратимизнинг қатор меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлари қабул қилиниб, ёшларнинг илм-маърифат эгаллаши, меҳнат фаолияти ва бўш вақтини мазмунли ўтказиши учун кўпгина шарт-шароит яратишга хизмат қилмоқда.

Таклиф этилаётган «**MedUnion**» илмий-амалий журнали ёш олимлар, магистрлар, клиник ординаторлар, докторантлар, мустақил изланувчилар ва талабалар учун профессионал мулоқот майдони бўлиб хизмат қилади. Журнал электрон шаклда нашр этилади, чунки ушбу формат бир қатор афзалликларга эга: нашр этилган материаллар ҳажмига чекловлар олиб ташланади, муаллифдан ўқувчига бўлган йўл сезиларли даражада қисқаради, бу бизнинг динамик замонамизда жуда аҳамиятли, шунингдек ҳаражатлар ҳам анча камайтиради. Ҳар бир мақолага оригинал ДОИ рақами берилади.

Ушбу электрон илмий журналнинг мақсадлари:

- стоматология, умумий клиник, фундаментал фанлар, шунингдек, тиббиётда педагогика ва психология соҳасидаги замонавий тадқиқотларни ёритиш.
- ёш олимларнинг интеграциялашуви ва ушбу фанларнинг илмий ва амалиётчи мутахассислари ўртасидаги яқин ҳамкорлик.
- академик анъаналар давомийлигини сақлаш, илмий-педагогик кадрларни тарбиялаш.

Журналда ўзбек, рус ва инглиз тилларида ёш олимлар диссертацияларининг оригинал эмпирик тадқиқотлари ва умумий илмий-назарий мақолалар чоп этилади. Ишонаманки, ушбу журнал ҳақиқий мунозара майдонига айланади, илмий мулоқотни таъминлашга ёрдам беради, шунингдек, тиббиёт соҳасида янги илмий ва педагогик кадрларни тарбиялашга ўз хиссасини қўшади. Сизни ушбу лойиҳада турли материаллар муаллифи ва шарҳловчи сифатида иштирок этишга таклиф қиламиз.

**Бош муҳаррир**

**Н. Ҳайдаров**

**Главный редактор:**

**Хайдаров Н.К.** – д.м.н., ректор Ташкентского государственного стоматологического института (Узбекистан)

**Заместитель главного редактора: Шомуродов К.Э.**

– д.м.н., проректор по научной работе и инновациям ТГСИ (Узбекистан)

**Ответственный секретарь:**

**Мун Т. О.** – PhD, доцент ТГСИ (Узбекистан)

**Редакционная коллегия:**

**Баймаков С.Р.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Амануллаев Р.А.** – д.м.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Ходжиметов А.А.** – д.б.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Мухамедов И.М.** – д.м.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Рустамова Х.Е.** – д.м.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Полатова Д.Ш.** – д.м.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Шамсиев Д.Ф.** – д.м.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Муртазаев С.С.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Вахидов У.Н.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Янгиева Н.Р.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Раимова М.М.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Салимов О.Р.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Хамдамов Б.З.** – д.м.н., доцент БухГМИ (Узбекистан)  
**Собиров М.А.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Султонов Ш.Х.** – д.м.н., доцент (Узбекистан)  
**Алимова Д.М.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Мирсалихова Ф.Л.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Пахомова Н.В.** – к.м.н. доцент кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Россия)  
**Халматова М.А.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Махкамова Н.Э.** – д.м.н., профессор ТГСИ (Узбекистан)  
**Нишанова А.А.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Туйчибаева Д.М.** – д.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Мухамедов Б.И.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Нугманова У.Т.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Дадабаева М.У.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Арипова Г.Э.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Шомухамедова Ф.А.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Махсумова С.С.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Содикова Х.К.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Алиева Н. М.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)  
**Скосырева О.В.** – к.м.н., доцент ТГСИ (Узбекистан)

**Chief editor:**

**Khaydarov N.K.** – DSc, Rector of the Tashkent State Dental Institute (Uzbekistan)

**Deputy Editor:**

**Shomurodov K.E.** – DSc, Vice-Rector for Research and Innovation TSDI (Uzbekistan)

**Executive assistant:**

**Mun T. O.** – PhD, assoc.prof of TSDI (Uzbekistan)

**Editorial team:**

**Baymakov S.R.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Amanulaev R.A.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Khodjimetrov A.A.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Mukhamedov I.M.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Rustamova Kh.E.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Polatova D.Sh.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Shamsiev D.F.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Murtazaev S.S.** – DSc, assoc prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Vakhidov U.N.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Yangieva N.R.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Raimova M.M.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Salimov O.R.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Khamdamov B.Z.** – DSc, assoc.prof. of BSMI (Uzbekistan)  
**Sobirov M.A.** – DSc, assoc.prof. (Uzbekistan)  
**Sultanov Sh.Kh.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Alimova D.M.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Mirsalikhova F.L.** – DSc, prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Pakhomova N. V.** – PhD, assoc.prof. The First Saint Petersburg State medical university named after Academician Pavlov I.P. (Russia)  
**Khalmatova. M. A.** – PhD, assoc.prof. of TSDI Uzbekistan)  
**Makhkamova N.E.** – DSc, prof. of TSDI Uzbekistan)  
**Nishanova A.A.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Tuychibaeva D.M.** – DSc, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Mukhamedov B.I.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Nugmanova U.T.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Dadabaeva M.U.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Aripova G.E.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Shomukhamedova F.A.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Makhsumov S.S.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Sodikova Kh.K.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)  
**Alieva N.M.** – PhD, assoc.prof. of TSDI (Uzbekistan)

УДК: 61616-002.2

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

*Ш.Я.Закирходжаев, М.Х.Паттахова, С.Б.Муталов*

*Ташкентская Медицинская академия*

*Ташкент, Узбекистан*

### Резюме

Научные данные исследований о Covid-19 показывают, что у 14-53% пациентов наблюдаются признаки от легкого до умеренного повреждения печени: повышенные уровни аминотрансфераз, гипопроteinемия, увеличенное протромбинного времени. Степень тяжести случаев Covid-19 коррелирует со степенью повреждения печени. С другой стороны, наличие активного заболевания печени перед началом инфекции усиливает тяжесть её течения. SARS-Cov-2 обладает особенностью прямого повреждения гепатоцитов, что объясняется наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 в холангиоцитах. Пациенты с хроническим диффузным и тяжёлым заболеванием печени имеют повышенный риск заражения, обусловленный влиянием цирроза на иммунные механизмы.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, Covid-19, повреждение, воспаление.

### Summary

Scientific research data on Covid-19 shows that 14-53% of patients have signs of mild-to-moderate liver damage: increased levels of aminotransferases, hypoproteinemia, increased prothrombin time. Severity of Covid-19 cases are correlated with extensity of liver damage. On the other hand, prior to infection, active liver disease increased the severity of the infection. SARS-Cov-2 has a feature of direct damage of the hepatocytes which is explained by presence of angiotensin converting enzyme 2 receptors in the cholangiocytes. Patients with chronic diffuse and advanced liver diseases are at higher risk of infection due to cirrhosis affect on immune mechanisms.

**Key words:** chronic hepatitis, Covid-19, damage, inflammation.

### Xulosa

Covid-19 kasalligini o'rganish natijasida bemorlarning 14-53 foizi turli darajadagi jigar shikastlanishiga ega. Bu aminotransferaza miqdorining oshishi, giponatremiya va protrombin vaqtining oshishi kabi xolatlar bilan kuzatilgan. Boshqa tomondan, surunkali jigar kasalligining mavjudligi infektsiyaning og'ir kechishiga olib keladi. Xolangiositlarda angiotenzin retseptorlari mavjudligi sababli SARS-Cov-2 jigarga bevosita ta'sir qilish qobiliyatiga ega. Surunkali jigar kasalliklari mavjud bemorning immun tizimidagi o'zgarishlari sabab kasallik og'ir kechishi xavfi yuqori bo'ladi.

**Kalit so'zlar:** surunkali gepatit, Covid-19, immune o'zgarishlar, yallig'lanish.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Ключевым фактором вирулентности является взаимодействие рецепторсвязывающего домена белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2, активируемого трансмембранными сериновыми протеазами (TMPRSS2 - Transmembrane protease, serine 2) человека. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наиболее восприимчивы к SARS-CoV-2 пациенты с метаболическими нарушениями и хроническими заболеваниями [4,5,10].

Высказано предположение, что неструктурные белки SARS-CoV способны видоизменять структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, вызывает диссоциацию железа, образование порфирина, повышение ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, оксидативному стрессу, гипоксемии, гипоксии, развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной кислородной недостаточности [5]. Люди с серьезными хроническими заболеваниями, в том числе пациенты с заболеваниями печени, подвергаются более высокому риску тяжелого заболевания вирусом [4]. Активная репликация вируса, значительно снижает защитные функции бокаловидных клеток (слизеобразование), что также способствует проникновению вируса в организм человека. В ответ на распространение коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции — так называемый «цитокиновый шторм»,

характеризующийся синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови [1,2,3]. Кроме того SARS-CoV-2, инфицируя эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействует с расположенными там ACE2 и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпроницаемости, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию [6,7,8,11].

Изменения функциональных показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизм прямой цитотоксичности вследствие активной репликации SARS-CoV-2 в гепатоцитах не совсем ясен и, по-видимому, обусловлен возможной пролиферацией гепатоцитов, повреждением печени в ответ на системное воспаление, развитием лекарственной гепатотоксичности [10,12,15]. В более ранних исследованиях, связанных с инфицированием коронавирусами рода *Betacoronavirus* (SARS-CoV (2002–2003 гг.) и MERS-CoV (2012 г.)), повреждение печени встречалось достаточно часто и ассоциировалось с тяжестью заболевания [9,16]. Как известно, SARS-CoV, равно как и SARS-CoV-2, используют АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку, которые широко распространены в клетках сердца, почек, кровеносных сосудов, особенно альвеолярных эпителиальных клетках, а также печени, поджелудочной железы, эпителия кишки, что обеспечивает системность

повреждения [17,19]. Однако не до конца ясно, может ли повреждение печени вызываться непосредственно коронавирусом SARS-CoV-2. Предыдущие данные по секвенированию RNA-seq в базе данных атласа белка человека подтверждают экспрессию АПФ2 в печени SARS-CoV [9]. При этом низкая частота экспрессии АПФ2 наблюдается только в холангиоцитах, но не в гепатоцитах, клетках Купфера или эндотелиальных клетках. Кроме того, SARS-CoV через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Это свидетельствует о возможности непосредственного воздействия SARS-CoV на ткань печени. Экспрессия АПФ2 в ткани печени в отношении нового коронавируса проанализирована на основании данных секвенирования РНК. Объективная оценка специфической экспрессии АПФ2 в здоровой ткани печени на основании данных RNA-seq двух независимых когорт позволила идентифицировать специфическую экспрессию АПФ2 на холангиоцитах и минимально в гепатоцитах. Результаты показали, что вирус способен напрямую связываться через АПФ2 с холангиоцитами, но не обязательно с гепатоцитами [11,18]. Уровень экспрессии АПФ2 в клетках желчных протоков значительно выше, чем в гепатоцитах, но сопоставим с уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень потенциальной мишенью для вируса [12]. Исходя из этих данных, можно предположить, что нарушения в биохимических показателях печени

у пациентов с COVID-19 связаны не с повреждением гепатоцитов, а с дисфункцией холангиоцитов и другими причинами, такими как лекарственная гепатотоксичность и системная воспалительная реакция, вызывающими повреждение печени.

**Целью** исследования явилось изучение гуморальных факторов у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом, перенесших Covid 19.

**Материалы и методы исследования.** В отделении общей терапии многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии обследованы 60 пациентов в возрасте 30-65 лет (средний возраст 40,5 лет) страдающие циррозом печени и хроническим гепатитом. Из них отобраны 40 пациентов с циррозом печени - группа наблюдения (23 мужчин и 17 женщин) и 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с хроническим гепатитом, перенесших Covid 19 -основная группа. Все пациентки были подвергнуты полному лабораторно-инструментальному обследованию: УЗИ исследование органов брюшной полости, ЭГДФС, фибросканирование печени, ЭКГ, МСКТ (по показаниям); лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, липидный профиль, электролиты крови (калий, кальций, натрий), железо, сахар крови.

Иммунологические исследования проводились изучением уровня IgG, IgA, IgM, IFN  $\alpha$ , IFN  $\gamma$  в сыворотке крови методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Были использованы тест-системы ООО «Вектор Бест», (РФ).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента, используя стандартный пакет статистических программ Windows 2000

**Результаты исследования и их обсуждение.** В группе наблюдения мужчины составили 56%, женщины - 46%, в основной группе - 11% мужчин и 59% женщин. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин основной группы ( $29,4 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>) превышал данный показатель у женщин ( $26,1 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,023$ ), тогда как женщины были достоверно старше мужчин ( $42,6 \pm 1,3$  против  $37,4 \pm 0,8$ ,  $p=0,04$ ). В группе наблюдения ИМТ у мужчин составил  $32,3 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>, что выше показателей у женщин  $28,4 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ), а по возрасту достоверной разницы не выявлено - женщины в среднем в возрасте  $44,7 \pm 1,1$  против  $46,4 \pm 1,2$ . Из сопутствующей патологии у пациентов отмечены: гипертоническая болезнь в 21% случаев в группе наблюдения

Существенных различий по результатам общего анализа крови не выявлено, за исключением уровня лейкоцитов, который был выше у мужчин ( $p=0,05$ ) обеих групп, чем у женщин, и оставался в пределах нормы. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у пациентов основной группы ( $85,2 \pm 4,8$  Е/л) почти в 2 раза превышал этот показатель у пациентов группы наблюдения ( $48,3 \pm 4,4$  Е/л,  $p=0,001$ ). Выявлены более высокие значения АЛТ ( $p=0,001$ ), сывороточного железа ( $p=0,049$ ) и холестерина ( $p=0,001$ ) у пациентов с хроническим гепатитом, перенесших Covid 19. В ходе обследования больных циррозом печени установлено (группа наблюдения), что преобладали

пациенты с минимальным фиброзом F0-1 — 40,4% случаев, фиброз F2 выявлен в 27,2% случаев, F3 — в 17% случаев и F4 — в 15,4%. У пациентов основной группы наблюдали схожую картину: F0-1 — 52,1% случаев, F2 выявлен в 25,1% случаев, F3 — в 8,8 % случаев и F4 — в 14% случаев.

Диагностировать стеатоз печени I степени по лабораторным показателям у больных хроническим гепатитом крайне сложно, т. к. достоверные различия выявлены только по уровню триглицеридов: при S0 —  $1,4 \pm 0,09$ , а при S1 —  $1,9 \pm 0,2$  ( $p<0,001$ ). Установлена прямая умеренная корреляция между степенью стеатоза и стадией фиброза ( $p<0,001$ ). Прогрессирование фиброза печени у больных циррозом печени влияло не только на активность трансаминаз, но также и на липидный и углеводный обмен. Так, уровень триглицеридов крови был минимальным на стадии фиброза F0-1 и составил  $1,9 \pm 0,2$  ммоль/л, а при стадии фиброза F2 —  $2,1 \pm 0,1$  ( $p<0,001$ ). Максимальные значения определялись на стадии F3-F4 ( $2,8 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p<0,001$ ). У 85,6% больных циррозом печени были выявлены сопутствующие заболевания ЖКТ, из них в 55,4% случаев обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) по результатам ПБП, хронический холецистит -у 42,3%, хронический панкреатит — в 18,5% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 23% случаев. У больных хроническим гепатитом, перенесших Covid 19 чаще выявлено ожирение и гипертриглицеридемия-в 62% случаев, гипертоническая болезнь у 56% пациентов, хронический холецистит -у 33% пациентов. Патология печени сопровождается не только нарушением

липидного, но и углеводного обмена. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 17% (n=7) пациентов с циррозом печени и достоверно чаще он регистрировался при стадии фиброза печени F3–F4 (p<0,01), а у пациентов перенесших Covid 19 сахарный диабет 2 типа диагностирован у 65% (n=13), но фиброз отмечен F2-F3. Безусловно, метаболические нарушения у больных хроническим гепатитом значительно отягощают течение заболевания, требуют более тщательного и углубленного медицинского обследования перед назначением лечения. Пациентам с таким неблагоприятным коморбидным фоном необходим персонализированный подход с учетом образа жизни, рациона питания и разгрузочно-диетической терапией, а также более расширенный лабораторный мониторинг.

У больных хроническим гепатитом, отягощенным НЖБП, достоверно чаще выявляется выраженный фиброз печени — F3–F4 (до 71% случаев), чем в группе пациентов без стеатоза печени (p=0,009). Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [11], доказавшими, что формирование стеатоза печени сопряжено с 3 генотипом вируса и превышением в 2 раза относительного

риска его возникновения, чем у больных хроническим гепатитом с 1 генотипом (ОР 2,0; 95% ДИ 1,4–2,97), при этом на фоне стеатоза печени регистрируются высокие показатели С-реактивного белка [9].

У пациентов с циррозом печени, отягощенным НЖБП, достоверно чаще выявляется фиброз печени средней интенсивности — F2 (54%), чем в группе пациентов без стеатоза печени (p=0,008), но при наличии сахарного диабета. У пациентов с сахарным диабетом превалировал тяжелый фиброз F 3-F4 в 71,5% случаев.

С учетом выявленных корреляций степени стеатоза и стадии фиброза печени, а также существенного влияния Covid-19 на течение патологического процесса в печени проведено исследование влияния иммунологических параметров на течение заболевания (табл. 3). В результате исследования пациентов с хроническим гепатитом, перенесших Covid 19 и страдающих циррозом печени выявлено несколько новых лабораторных закономерностей в характере иммунологических сдвигов в зависимости от стадии фиброза печени, требующих осмысления и более детального изучения.

Таблица 3.

Уровень иммуноглобулинов, IFN α и IFNγ у обследованных больных, (M±m)

Показатели	Контрольная группа, n=30	Цирроз печени, n=40	ХР гепатит + Covid-19, n=20
IgG, г/л	11,6 ± 0,43	9,7 ± 0,33*	9,91 ± 0,69*^
IgA, г/л	1,35 ± 0,2	1,16 ± 0,05*	1,11 ± 0,06*
IgM, г/л	1,21 ± 0,12	1,9 ± 0,26*	2,05 ± 0,47*^
IFN α, пг/мл	31,7±2,6	37,16±2,18*	39,2±1,58
IFNγ, пг/мл	25,2±1,8	36,16±3,05*	34,5±1,82

Примечание: \*Значения достоверны по отношению к контрольной группе

^Значения достоверны по отношению к группе с циррозом (p<0,05-0,001)

Анализ зависимости показателей иммунитета от стадии фиброза печени показал, что у пациентов с циррозом печени при стадии фиброза F3–F4 отмечалось достоверное уменьшение IgG по сравнению с его уровнем при фиброзе F1–F2 ( $p=0,031$ ;  $p=0,021$ ). А суммарно – у пациентов с циррозом печени уровень IgG составил  $9,7 \pm 0,33$  г/л, что достоверно ниже значений контрольной группы ( $11,6 \pm 0,43$  г/л),  $p<0,05$ . Аналогичная картина была и при анализе секреции IgA – если в контрольной группе цифры составили  $1,35 \pm 0,2$  г/л, то в группе наблюдения –  $1,16 \pm 0,05$  г/л,  $p<0,05$ . Уменьшение секреции Ig A, особенно при стадии фиброза F3–F4, свидетельствуют о недостаточности ЦТЛ, что может

стимулировать процесс фиброзирование и свидетельствует о неактивности процесса в настоящее время. Множественные сравнения показателей Ig M больных с циррозом печени показало увеличение секреции вместе с выраженностью фиброза ( $R=0,451$ ,  $p=0,008$ ), обнаружено достоверное превышение этого показателя у больных с фиброзом F4 в сравнении с таковым у пациентов с F0–1 ( $p=0,024$ , критерий Манна - Уитни). А в сравнении с контрольными данными –  $1,21 \pm 0,12$  г/л, цифры были следующие –  $1,9 \pm 0,26$  г/л,  $p<0,05$ . Увеличение секреции IgM при циррозе печени свидетельствует о вирусном этиологическом факторе развития данной патологии.

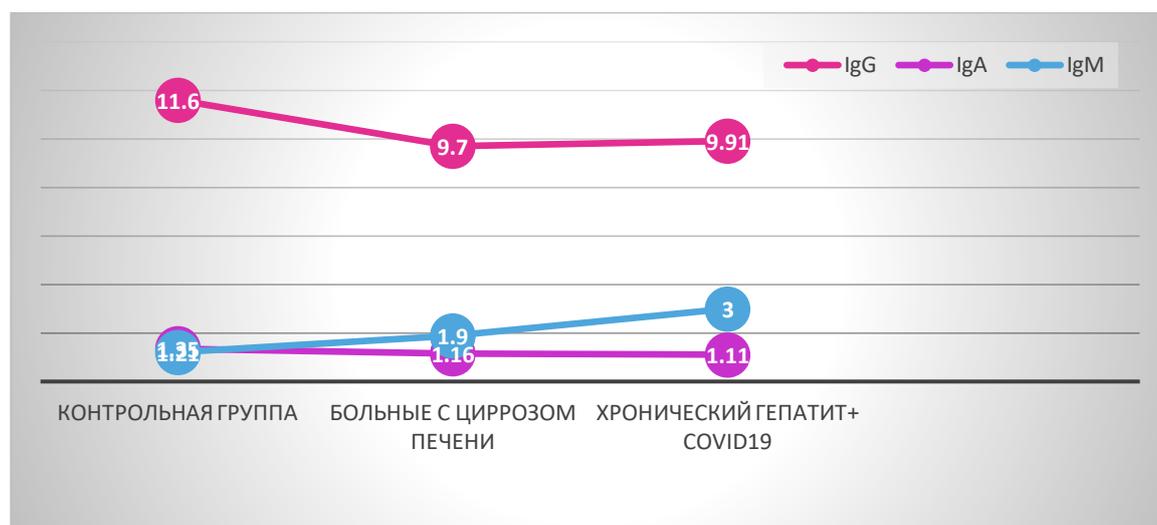


Рис. 1 Показатели гуморального иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом+Covid19 и циррозом печени.

Анализ иммунного статуса больных хроническим гепатитом, перенесших Covid-19 со стадией фиброза F0–1 характеризуется незначительным понижением общего количества Ig G и Ig A. На стадии фиброза F3-F4 отмечено более низкое содержание IgA, не только в сравнении с контрольными

значениями, но и в сравнении с группой пациентов с циррозом печени, что дает основание заключить о возможном влиянии перенесенного Covid-19.

Важное прогностическое значение при хронических заболеваниях печени могут иметь исследования цитокинового спектра.

Было установлено, что у больных хроническим гепатитом, перенесших Covid-19 и пациентов с циррозом печени выявлены достоверные различия уровня циркулирующих IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Увеличение концентрации IFN- $\gamma$  было характерно в основном для более поздних стадий заболевания хроническим гепатитом (F3-F4), что подтверждалось статистически значимыми различиями между группами F1 и F4 ( $p < 0,05$ ), а также F2 и F4 ( $p < 0,05$ ). Была проведена прямая статистически значимая связь ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,05$ ) между степенью фиброза и уровнем IFN- $\gamma$ . Предполагается, что прогрессирующее повреждение печени дополнительным провоцирующим фактором – ковидная интоксикация-коррелирует с увеличением уровня внутрипеченочных цитокинов Th 1 типа (IFN- $\gamma$ ) [7,15].

Отмечается достоверное повышение уровня IFN- $\alpha$  в сравниваемых группах по

сравнению с контрольными данными -  $31,7 \pm 2,6$  пг/мл, в группе с циррозом печени -  $37,16 \pm 2,18$  пг/мл, а в группе пациентов с хроническим гепатитом -  $39,2 \pm 1,58$  пг/мл,  $p < 0,05$ , что указывает на более грубые изменения циткинового профиля, скорее всего обусловленного перенесенной ковидной инфекцией. Восприимчивость желудочно-кишечного тракта к инфекции SARS-CoV-2 может быть обусловлена наличием рецепторов

ангиотензинпревращающего фермента. Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок. Понимание патогенеза заболеваний органов пищеварения, связанных с вирусом SARS-CoV-2, расширяется, но его влияние на существующие хронические заболевания ЖКТ остается неясным.

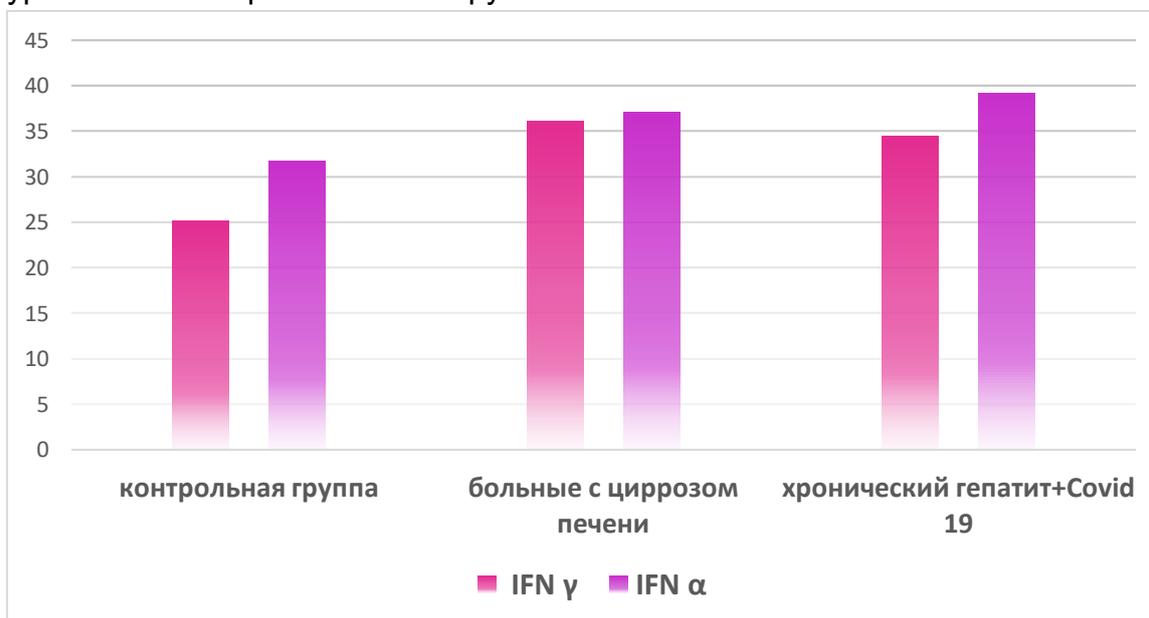


Рис. 2 Показатели интерферонового статуса у пациентов с хроническим гепатитом+Covid19 и циррозом печени.

Частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, по данным различных исследований, варьируется от 14 до 53% [18]. Механизмы прямого

воздействия вируса SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени) недостаточно

изучены. В более ранних исследованиях, связанных с инфицированием коронавирусами рода *Betacoronavirus* (SARS-CoV (2002–2003 гг.) и MERS-CoV (2012 г.)), повреждение печени встречалось достаточно часто и ассоциировалось с тяжестью заболевания [19].

Как известно, SARS-CoV, равно как и SARS-CoV-2, используют АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку, которые широко распространены в клетках сердца, почек, кровеносных сосудов, особенно альвеолярных эпителиальных клетках, а также печени, поджелудочной железы, эпителия кишки, что обеспечивает системность повреждения [4]. Однако не до конца ясно, может ли повреждение печени вызываться непосредственно коронавирусом SARS-CoV-2. Предыдущие данные по секвенированию RNA-seq в базе данных атласа белка человека подтверждают экспрессию АПФ2 в печени SARS-CoV [10]. При этом низкая частота экспрессии АПФ2 наблюдается только в холангиоцитах, но не в гепатоцитах, клетках Купфера или эндотелиальных клетках. Кроме того, SARS-CoV через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Это

свидетельствует о возможности непосредственного воздействия SARS-CoV на ткань печени. Иммуноопосредованное повреждение печени может быть связано с синдромом активации макрофагов, в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризуемого цитокиновым штормом COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [9].

## Выводы

1. Для пациентов страдающих хроническим гепатитом, перенесших Covid 19 характерно подавление секреции IgG, IgA, повышение уровня IgM, IFN  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , причем уровень IgM и IFN  $\alpha$  был выше в сравнении с пациентами с циррозом печени.
2. Для пациентов страдающих циррозом печени выявлено снижение секреции IgG, IgA, повышение уровня IgM, IFN  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , причем уровень IFN  $\gamma$  был выше в сравнении с пациентами, страдающих хроническим гепатитом, перенесших Covid 19.
3. Все пациенты, перенесшие Covid-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для оценки отдаленных последствий.

## Литература / References

1. Арсентьева Н. А., Семенов А. В., Тотолян А. А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С. //Инфекция и иммунитет. – 2012. – 2 – С. 687-698.
2. Белобородова Э. И., Пузырев В. П. Анализ связи полиморфизма ILE50VAL гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом. //Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39. – №. 3.
3. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины — общая система гомеостатической регуляции

- клеточных функций //Цитология.— 2001.— № 12.— С. 1110 – 1101.
4. Betacoronavirus, (подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // Вопросы вирусологии. — 2020. — №1. — С. 6—15.
5. Официальный сайт ВОЗ по статистике заболеваемости новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019> (дата обращения 02.10.2020).
6. Горенков Д. В., Хантимирова Л. М., Шевцов В. А., Рукавишников А. В., Меркулов В. А., Олефир Ю. В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: В-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2020. — №1. — С.6—20.
7. Кляритская И. Л., Стилиди Е. И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С. //Кримський терапевтичний журнал. — 2010. — №. 1. — С. 41-45.
8. Львов Д. К., Альховский С. В., Колобухина Л. В., Бурцева Е. И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae,
9. Мирхайдаров Р. Ш. и др. Особенности иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом. //Геронтология. — 2015. — Т. 7. — С. 26..
10. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):412-421.
11. Романова Е. С., Кузнецов Н. И., Старцева Г. Ю. Беталейкин В терапии хронического гепатита С. //Журнал инфектологии. — С. 27.
12. Саламатов А. В., и др. Эффективность рекомбинантного IL-1 бета в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры //Цитокины и воспаление. — 2006. — №5. — С. 39– 45.
13. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции //Журнал Цитокины и воспаление. — 2004. — №2. - С. 5-6.
14. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Львов Д. К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий Врач. — 2013. — №10. — С. 49—54.
15. Lazarus J. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. //World Health Organization, 2014.
16. Papatheodoridis G. V. et al. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. //Liver International. — 2014. — 34 — №. 10. — P. 1452-1463.
17. Wang J, Ni H, Chen L, Song WQ. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population. //Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2006. — 5(60). P. 4.
18. Wang X. et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) -toll-like receptor (TLR) 4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of  $\gamma\delta$  T cells with macrophages. //Hepatology. — 2013. — 57(1) — P. 373-384.

19. Wang, S., Huang, D., Sun, S., Ma, W., & Zhen, Q. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis B to interferon alpha. //Virology journal. — 2011 — 8.(28) — P. 422.