

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

9 ЖИЛД, 2 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 9, НОМЕР 2

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 9, ISSUE 2



56. **Fattakhov A. Ravshan, Nuritdinov A. Ulugbek**
DISC DISLOCATIONS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINTS (SCIENTIFIC REVIEW)

FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

57. **Iskandarov I. Alisher, Kaidarov A. Makhammadali**
EXPERT ASSESSMENT OF THE INFORMATION CONTENT OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS DURING THERMAL EXPOSURE ETHYLENE GLYCOL
58. **Turonov Bobur Sobir ugli, Iskandarov Alisher Iskandarovitch**
VISCERO-IRIDAL REFLEX CONNECTIONS IN THE MECHANISM OF IRIDOLOGY
59. **Davranova E. Aziza, Toshmamatov Sh. Alimardon, Tashev Sh. Ulmas, Ganiev N. Sobirzhon, Kushbakov M. Akbar**
FORENSIC CHEMICAL INVESTIGATIONS AND THEIR EFFECTIVENESS

INFECTIOUS DISEASES

60. **Yarmuxamedova A. Nargiza, Yakubova S. Nigina, Mirzaeva U. Adolat**
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TICK-BORNE RICKETSIOSIS IN THE SAMARKAND REGION
61. **Achilova M. Matlyuba, Shodiyeva A. Dilafruz**
ASSESSMENT OF THE SAFETY OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV INFECTION
62. **Imamova A. Ilmira**
RELEVANCE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS
63. **Allaberganova S. Zumrad, Karimova A. Maqsuda, Rajapov Y. Shahzod, Kurbanbaeva K. Dilnoza**
STUDY OF THE CULTURAL AND PROTEOLYTIC PROPERTIES OF YEAST-LIKE FUNGI OF THE GENUS CANDIDA
64. **Oslanov A. Absamat, Kodirov F. Jonibek, Samibaeva Kh. Umida, Suyarov A. Ulugbek, Qozieva L. Dilobar, Djumanazarov N. Sardorbek, Boysunov Ch. Shokhzod**
SOME ASPECTS OF THE CLINICAL COURSE OF MEASLES IN CHILDREN UNDER ONE YEAR OF ONE YEAR

OPHTHALMOLOGY

65. **Yusupov F. Azamat, Khusanbaev Sh. Khasanjon, Abdullaeva I. Saida.**
COMPLICATIONS OF DIABETIC RETINOPATHY AND THEIR SOLUTION
66. **Xamidullayev F. Firdavs. Normatova M. Nargiza Nematulloev K. Tukhtasin**
EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BROLUCIZUMAB IN TREATING DIABETIC MACULAR EDEMA
67. **Karimova Kh. Muyassar, Ubaydullaev O. Sardor**
CLINICAL CASE OF IOL IMPLANTATION IN POSTVITRECTOMY EYE WITH APHAKIA




UDK 616.98:578.834+616.36-002.2-07-08:616.98-036

ИМАМОВА Ilmira Abdullaevna
PhD
Tashkent Medical Academy

RELEVANCE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

For citation: Imamova A. Ilmira. Relevance of COVID-19 in patients with chronic viral hepatitis // Journal of Biomedicine and Practice. 2024, vol. 9, issue 2, pp.

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.00000000>

ABSTRACT

In the study of patients with COVID-19, those with CVH (CCHF) had increased levels of proinflammatory cytokine/IL-6, medium molecular weight peptides, and C-reactive protein (CRP). These markers were found to be correlated with slow disease progression, prolonged persistence of symptoms, and unfavorable treatment outcomes. Administering high-molecular-weight heparin without establishing the presence of cardiovascular disease in a patient with COVID-19 and without studying hemostasis data can worsen the patient's condition due to the accelerated development of hypocoagulation on the background of thrombophilia. It has been established that the presence of obesity of II-III degree, pathologies related to the cardiovascular system, bronchial asthma, and diabetes mellitus in patients with COVID-19 contributes to a more severe course of the disease. The long-term preservation of an elevated level of C-reactive protein in patients with CCHF reflects ongoing tissue damage and prolongation of the severity of the inflammatory process. This can serve as a diagnostic and prognostic marker for the need for long-term rehabilitation.

Keywords: chronic viral hepatitis, COVID-19, cytokine/IL-6, hypocoagulation, C-reactive protein (CRP)

ИМАМОВА Ильмира Абдуллаевна
PhD
Ташкентская Медицинская Академия

АКТУАЛЬНОСТЬ COVID-19 У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

АННОТАЦИЯ

При исследовании пациентов с COVID-19, протекающий на фоне ХВГ (КХВГ) выявлено повышение провоспалительного цитокина / ИЛ-6, среднемолекулярных пептидов, С-реактивного белка (СРБ), которые коррелировали с замедленной динамикой COVID-19 и длительным сохранением интоксикации и респираторных жалоб у больных в процессе лечения, то есть являлись неблагоприятными маркерами течения патологического процесса. Спонтанное назначение высокомолекулярного гапарина без установления наличия у больного

с COVID-19 ХВГ, без изучения данных гемостаза способно усугубить состояние больного ввиду ускоренного развития гипокоагуляции на фоне тромбофилии. Установлено, что наличие ожирения II-III степени, патологий со стороны сердечно-сосудистой системы, бронхиальной астмы, сахарного диабета у больных с КХВГ способствует более тяжелому течению заболевания. Длительное сохранение повышенного уровня С-реактивного белка у больных с КХВГ отражает продолжающееся повреждение тканей и затягивание выраженности воспалительного процесса и может служить диагностическим и прогностическим маркером необходимости проведения длительной реабилитации. **Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, COVID-19., цитокина / ИЛ-6, гипокоагуляции, С-реактивного белка (СРБ),

IMAMOVA Ilmira Abdullayevna

PhD

Toshkent tibbiyot akademiyasi

SURUNKALI VIRUSLI GEPATIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA COVID-19 NING DOLZARBLIGI

ANNOTATSIYA

Surunkali gepatit (CVH) fonida yuzaga kelgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni o'rganish davrida sekin dinamika bilan bog'liq bo'lgan yallig'lanishga qarshi sitokin / IL-6, o'rta molekulyar peptidlar, C-reaktiv oqsil (CRP) ning ko'payishini aniqlandi. COVID-19 davolash vaqtida bemorlarda uzoq muddatli intoksikatsiya va nafas olish shikoyatlarining davom etishi kuzatildi. COVID-19 bilan kasallangan bemorda surunkali gepatit mavjudligini aniqlamasdan, gemostaz ma'lumotlarini o'rganmasdan, yuqori molekulyar og'irlikdagi heparinni o'z-o'zidan yuborish trombofiliya fonida gipokoagulyatsiyaning jadal rivojlanishi tufayli bemorning ahvolini yomonlashtirishi mumkin. CHVH bilan og'rigan bemorlarda II-III darajali semirish, yurak-qon tomir tizimi patologiyalari, bronxial astma, qandli diabetning mavjudligi kasallikning yanada og'ir kechishiga yordam berishi aniqlandi. CHVH bilan og'rigan bemorlarda yuqori darajadagi C-reaktiv oqsilning uzoq muddatli davom etishi davom etayotgan to'qimalarning shikastlanishini va yallig'lanish jarayonining og'irligini uzaytirishni aks ettiradi va uzoq muddatli rehabilitatsiya zaruratining diagnostik va prognostik belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin bo'ladi.

Kalit so'zlar: surunkali virusli gepatit, COVID-19., sitokin / IL-6, C-reaktiv oqsil (CRP), gipokoagulya

Введение:

Высокая значимость в практическом здравоохранении хронических вирусных гепатитов (ХВГ) явилось причиной одобрения Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2016 году Глобальной стратегии по элиминации вирусного гепатита к 2030 г. путем сокращения новых случаев инфицирования на 90% и смертности на 65% [1,2].

Установлено стертость течения большинства случаев инфицирования вирусного гепатита С с бесклиническим прогрессированием его в течение десятилетий от начала заболевания [1,2,3]. Выделены факторы, ускоряющие патологические процессы при ХВГ, к которым относятся коинфекция с ВИЧ и/или вирусом гепатита В, алкоголизм, гепатостеатоз, мужской пол, метаболический синдром, генетические особенности хозяина, влияние которых продолжают изучаться [4,5].

Пандемия COVID-19 в периоде затронула и больных с ХВГ. Печень является центральным «иммунологическим» органом и участвует в гемостазе, а следовательно хроническое её поражение будет влиять на её функционирование, особенно при COVID-19. Особенности клиники COVID-19 у больных с ХВГ недостаточно ясны, что создаёт необходимость в проведении исследования. Попытка понимания воздействия на

«цитокиновый коктейль» и гемостаз при внедрении SARS-CoV-2 у больных с ХВГ позволит оптимизировать стратегию врача для повышения эффективности лечения COVID-19.

Цель исследования. Изучить клинические и лабораторные аспекты COVID-19, протекающих на фоне хронических гепатитов вирусной этиологии.

Материалы и методы исследования. Проспективное клинико-лабораторное исследование «случай-контроль» 222 больных с этиологически верифицированным диагнозом COVID-19, протекающий на фоне ХВГ (КХВГ) проводилось в многопрофильной инфекционной клиники «Зангиота» №1.

Обследованные больные распределили по тяжести течения COVID-19 и разделены на 3 группы: 1-группа - 103 (46,4%) больных с ХВГС, 2-группа - 104 (46,9%) больных с ХВГВ, третья группа - 15 (6,8%) больных с микст-гепатитами. Установление тяжести течения определялось в соответствии с временными методическими рекомендациями республики Узбекистан «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», с версией соответствующей периоду поступления больных. Критерием исключения были дети и беременные.

В ходе работы изучен гемостаз, уровень Д-димера и биохимические показатели крови. Содержание ИЛ-6 проводилось с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирск, Россия) методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, путем забора крови при поступлении больных в стационар, натощак в 9 часов утра. Параметры региональной нормы для ИЛ-6 у 25 здоровых лиц от 25 до 40 лет составило - $3,7 \pm 0,2$ пг/мл. Референсный уровень ИЛ составил 1,6 до 10 пг/мл.

С целью установления тяжести интоксикационного синдрома устанавливался уровень эндогенной интоксикации путем определения уровня среднемолекулярных пептидов (СМП) плазмы по Габриэлян Н.Г. (1989) на спектрофотометре СФ-46 в ультрофиолетовом спектре света при длине волны 286 нм и 236 нм. За норму СМП принята величина 2,41 г/л [6]. Причиной взятия данного показателя явилось то, что развития эндогенной интоксикации является поступление из пораженных органов и тканей во внутреннюю среду промежуточных продуктов распада структурных и функциональных белков в виде среднемолекулярных пептидов (СМП), который оценивался путем спектрофотометрического определения содержания среднемолекулярных пептидов (СМП) в периферической крови.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica, версия 12. Рассчитаны средние значения (M), ошибка средней (m) и стандартное отклонение (SD) и достоверность различий с помощью точного критерия Фишера. Корреляция между исследуемыми группами проводили с помощью медико-статистического калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators>).

Результаты исследования.

В общей группе COVID-19 отмечено достоверное превалирование ($p < 0,05$) среднетяжелой формы заболевания над тяжелой, что составило 144 (64,9%) и 78 (35,1%) соответственно. У 5 (4,9%) пациентов из 1-группы и у 5 (4,8%) из 2-группы с тяжелой формой COVID-19 отмечался летальный исход.

У 56 (54,4%) больных с ХВГС, у 78 (75,0%) больных с ХВГВ, у 10 (66,7%) больных с микст-гепатитами отмечалась достоверное ($p < 0,05$) превалирование среднетяжелой формы COVID-19 над тяжелой формой заболевания.

Выявлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание женщин 124 (55,9%) над мужчинами 98 (44,1%), как в общей группе, так и в группе со среднетяжелой формой КХВГ (85 (59,0%) и 59 (40,9%). Но, в группе с тяжелой формой мужчин и женщин было поровну, что составило 39 (17,6%). У больных с летальным исходом $n=10$, мужчин было достовернее больше 90%, нежели женщин 10% ($p < 0,001$).

Средний возраст всех обследованных составил $50,9 \pm 0,9$ лет (min 23; max 84 лет), из них у больных со среднетяжелой формой - $49,8 \pm 0,9$ лет (min 23; max 84 лет) (у мужчин он был ниже $46,8 \pm 1,7$, нежели у женщин $51,9 \pm 1,4$), с тяжелой формой - $53,0 \pm 1,5$ лет (min 23; max 76) (у мужчин он также был ниже $50,2 \pm 2,1$, нежели у женщин $55,9 \pm 1,9$. Это указывает на то, что с

утяжелением течения COVID-19 средний возраст больных возрастает, при этом у лиц мужского пола он ниже нежели у женского пола во всех группах.

Поступление обследованных больных в стационар в среднем отмечалось на $6,4 \pm 0,3$ день болезни, из них мужчины поступали несколько позже ($7,0 \pm 0,3$) нежели женщины ($5,9 \pm 0,3$). Отмечено более позднее поступление больных в стационар с тяжёлой формой заболевания – на $7,5 \pm 0,5$ день болезни (мужчины на $8,3 \pm 0,8$, а женщины на $6,6 \pm 0,7$), нежели больных со среднетяжелой формой - на $5,9 \pm 0,2$ (мужчины на $6,2 \pm 0,6$, а женщины на $5,7 \pm 0,2$).

Поступление больных с ХВГС отмечалось на $6,5 \pm 0,4$ день болезни (мужчины на $7,2 \pm 0,6$, женщины на $6,0 \pm 0,4$ день), из них со среднетяжелой формой поступали на $5,9 \pm 0,4$ день (мужчины на $6,5 \pm 0,9$, а женщины на $5,7 \pm 0,4$ день), а с тяжелой формой заболевания поступали позже - на $7,2 \pm 0,6$ день болезни (мужчины на $7,7 \pm 0,9$, а женщины на $6,6 \pm 0,9$), из них с летальным исходом поступали на $10,8 \pm 3,3$ день болезни.

Поступление больных с ХВГВ отмечалось на $6,3 \pm 0,4$ день болезни (мужчины на $6,8 \pm 0,8$, женщины на $5,8 \pm 0,3$), из них со среднетяжелой формой поступали на $5,7 \pm 0,4$ день (мужчины на $5,8 \pm 0,8$, а женщины на $5,6 \pm 0,3$), а с тяжелой формой заболевания поступали позже - на $7,9 \pm 0,9$ день болезни (мужчины на $9,4 \pm 1,7$, женщины на $6,3 \pm 0,9$), из них с летальным исходом поступали на $13,2 \pm 3,5$ день болезни (мужчины на $15,3 \pm 3,6$ и одна женщина на $5,0$).

Поступление больных с микст-гепатитами отмечалось на $7,0 \pm 1,3$ день болезни (мужчины на $8,0 \pm 1,3$, женщины на $6,5 \pm 1,9$ день), из них со среднетяжелой формой поступали на $6,5 \pm 0,9$ день (мужчины на $7,5 \pm 1,53$, а женщины на $5,83 \pm 1,21$ день), с тяжелой формой заболевания на $8,0 \pm 3,9$ день болезни (мужчина на $10,0 \pm 1,7$, женщины на $7,5 \pm 5,2$). Становится очевидным, что позднее поступление больных в стационар способствует более тяжёлому течению COVID-19. Выявлено более позднее поступление в стационар больных мужского пола, нежели женского, с высокой достоверностью ($p < 0,05$) у пациентов с летальным исходом.

Из всех обследованных пациентов у 12 (5,4%) больных диагноз «ХВГ» выявлен впервые в стационаре методом ИФА (у 11 (91,7%) установлен ХВГС и у 1 (8,3%) – ХВГВ). Из них у 10 (83,3%) пациентов COVID-19 имел среднетяжелую форму течения, у 2 (16,7%) - тяжелую форму. Мужчин было 4 (33,3%) со среднетяжелой формой. Женщин было 8 (66,7%) больных, из них у 6 (75%) отмечалась среднетяжелая форма и у 2 (25%) - тяжелая форма заболевания). Таким образом из впервые выявленных этиологических факторов вирусного гепатита отмечено достоверное преобладание ($p < 0,05$) ХВГС над ХВГВ с преобладанием среднетяжелой формы COVID-19 инфекции.

Изучение в анамнезе факта о длительности ХВГ выявило, что в общей группе она составила $10,6 \pm 0,7$ лет, из них у мужчин ($n=98$) она была несколько ниже ($9,7 \pm 0,9$ лет), нежели у женщин ($n=124$) - $11,4 \pm 1,0$ лет.

Средняя длительность хронического процесса вируса гепатита С составляет 8,6 лет: у мужчин ($n=45$) – 8,2 лет, у женщин ($n=58$) – 8,9 лет) была несколько ниже, нежели вируса гепатита В - 12,6 лет: у мужчин ($n=48$) – 11,5 лет, у женщин ($n=56$) – 13,6 лет и микст-инфекций 13,1 лет: у мужчин ($n=5$) – 6,8 лет, у женщин ($n=10$) – 16,6 лет.

У больных со среднетяжелой формой COVID-19 длительность течения ХВГС составила 7,2 лет, у больных с ХВГВ - 11,5 лет. Напротив, при тяжелой форме длительность течения ХВГС составило - 10,3 лет, ХВГВ - 16,5 лет. Следовательно, длительное течение самого ХВГВ и С обуславливает более тяжелое течение COVID-19 инфекции.

Длительность течения микст-гепатитов не влияла на тяжесть течения COVID-19. Так, у больных со среднетяжелой формой COVID-19, длительность течения микст-гепатита по анамнестическому опросу составила 14,3 лет, у пациентов с тяжелой формой заболевания – 10,8 лет. Возможно это было обусловлено малой статистической выборкой группы больных с микст-гепатитами.

В ходе работы установлено, что летальность у больных с COVID-19, протекающего на фоне ХВГ в 60% случаев зарегистрирована в 2020 году, в 20% случаев - в 2021 году и в 20% случаев - в 2022 году. Для установления причины данной взаимосвязи решено изучить сопутствующие заболевания, тактику назначения высокомолекулярного гепарина (ВМГ) в

домашних условиях до поступления в стационар либо автоматически в первые часы поступления больного в стационар, без обследования гемостаза больного в течение нескольких дней, с провоспалительным цитокином (ИЛ-6) и уровнем Д-димера.

Изучение *anamnesis morbi*, установило наличие хронического бронхита его у 48 (21,6%) больных, из них он отмечался у 27,2% больных с ХВГС и у 16,3% с ХВГВ. У 34 (15,3%) больных отмечалась среднетяжелая форма заболевания и у 14 (17,9%) - тяжелая форма заболевания. У 4 (1,8%) больных была бронхиальная астма, у троих из них – тяжелая форма заболевания. Таким образом, наличие хронического бронхита в анамнезе не влиял на тяжесть течения заболевания, а наличие в анамнезе бронхиальной астмы предрасполагало тяжелому течению COVID-19 инфекции.

Стабильная стенокардия в анамнезе отмечали 90 (40,5%) больных, у 47 (52,2%) была тяжелая форма заболевания (троя с летальным исходом) и у 43 (47,8%) – среднетяжелая форма COVID-19 инфекции. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) превалирование стенокардии у больных 1-группы (50,49%), нежели во 2-группе (32,7%). Троя (1,4%) больных с тяжелой формой - страдали хронической сердечно-сосудистой недостаточностью (ХССН), один – с летальным исходом. Отмечено превалирование ишемической болезни сердца в группе с тяжелой формой COVID-19 инфекции, то есть наличие у больного ишемической болезни сердца предрасполагало к тяжелому течению COVID-19 инфекции.

Гипертоническая болезнь зафиксирована у 118 (53,15%) больных, из них у 66 (45,83%) больных отмечалась среднетяжелая форма COVID-19 инфекции, у 52 (44,06%) - тяжелая форма заболевания (троя с летальным исходом). Отмечено превалирование гипертонической болезни у больных 1-группы (51,7%), нежели во 2-группе (44,07%).

Сахарный диабет был зафиксирован у 36 (16,2%) больных, из них у 15 отмечалась среднетяжелая форма и у 17 - тяжелая форма COVID-19. Отмечено достоверное превалирование сахарного диабета 2 типа у больных 1-группы ($n=26/72,2\%$), нежели во 2-группе ($n=8/7,7\%$) и в 3-группе ($n=2/5,5\%$) ($p < 0,05$). Из них троя больных с КХВГ из 1-группы и двоя из 2-группы с летальным исходом. То есть, наличие у больных с COVID-19 и ХВГ патологий со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и сахарного диабета в анамнезе является предиктором формирования тяжелой формы COVID-19.

Распределение больных в зависимости от массы тела, установило, что из 71 (31,98%) (мужчин 37 и женщин 34) больных с предожирением и 38 (17,12%) (мужчин 18 и женщин 20) с ожирением I степени среднетяжелая форма отмечалась достоверно ($p < 0,001$) чаще (33,3% и 22,2% соответственно), нежели, тяжелая форма у (23 /29,5% и 6/7,7%) больных. Несмотря на то, что предожирение и ожирение I степени не являлись достоверными предикторами утяжеления состояния у лиц без фатального исхода, у 3 (30%) больных с летальным исходом ($n=10$) отмечено предожирение, а у двоих (20%) - ожирение I степени.

Ожирение II степени наблюдалось у 23 (10,4%) пациентов (мужчин $n=10$ и женщин $n=13$), с превалированием пациентов с тяжелой формой заболевания ($n=13$), над среднетяжелой формой ($n=10$). Ожирение II степени у больных 1-группы было $n=11$, 2-группы $n=10$, 3-группы $n=2$.

Ожирение III степени наблюдалась у 13 (5,9%) пациентов (мужчин $n=2$ и женщин $n=11$). Из них больных 1-группы $n=6$, 2-группы $n=6$, 3-группы $n=1$. Отмечено незначительное превалирование ожирения III степени у пациентов с тяжелой формой заболевания ($n=7$), над среднетяжелой формой ($n=6$). У 2 (20%) больных с летальным исходом выявлен дефицит массы тела, у 3 (30%) масса тела была в пределах нормы.

Средний уровень провоспалительного цитокина / ИЛ-6 в общей группе составил $28,5 \pm 0,5$ пг/мл (у мужчин $32,7$ пг/мл и женщин $25,2$ пг/мл). У пациентов с тяжелой формой уровень ИЛ-6 был достоверно выше ($p < 0,05$) и составил $38,9 \pm 6,4$ пг/мл (с достоверным превалированием показателя у мужчин - $48,9$ пг/мл, нежели у женщин - $28,9$ пг/мл), а при средне-тяжелой форме – $22,9 \pm 0,5$ пг/мл (с превалированием показателя у женщин – $23,5$ пг/мл, нежели у мужчин $22,0$ пг/мл). У больных с летальным исходом средний уровень ИЛ-6 составил $110,2 \pm 44,1$ пг/мл. Отмечена весьма высокой теснотой (силой) связи по шкале Чеддока

($r=0,940$) прямая корреляционная связь между тяжестью COVID-19 инфекции и уровнем провоспалительного цитокина / ИЛ-6. Среднее значение ИЛ-6 у больных с ХВГС был достоверно выше ($p<0,001$) и составил $32,9\pm 4,8$ пг/мл (у мужчин $42,6$ пг/мл и женщин $25,5$ пг/мл), нежели у больных с ХВГВ - $24,1\pm 0,9$ пг/мл (у мужчин $24,7$ пг/мл и женщин $23,5$ пг/мл) и у больных с микст-гепатитами - $28,8\pm 4,2$ пг/мл (у мужчин $20,3$ пг/мл и женщин $32,9$ пг/мл). Изучение корреляционной связи между этиологическим возбудителем ХВГ и уровнем ИЛ-6 установила прямую, тесноту (силу) связи по шкале Чеддока - ($r=1,0$). Из них, у 26 (25,2%) больных с сахарным диабетом из 1-группы уровень ИЛ-6 был достоверно выше и составил $59,5\pm 18,2$ пг/мл, у 8 больных 2-группы - $30,6\pm 4,2$ пг/мл, у 2 больных из 3-группы - $31,0$ пг/мл, при изучении корреляционной связи между исследуемыми признаками выявлена, прямая, высокая теснота (сила) по шкале Чеддока ($r=0,872$) ($P<0,05$). Т.е., наличие сахарного диабета у больных с КХВГ способствует более тяжелому течению заболевания. Таким образом, у пациентов с КХВГ установлена достоверная взаимосвязь повышения уровня ИЛ-6 с тяжестью COVID-19 инфекции.

Повышенный уровень ИЛ-6 коррелировал и с замедленной динамикой COVID-19, а также с длительным сохранением интоксикации и респираторных жалоб у больных в процессе лечения. Так, койка дней в среднем в общей группе составил 12,4 дней, со среднетяжелой формой - 11,8 дней, при тяжелой форме он был достоверно дольше ($p<0,05$) и составил в среднем 13,5 дней. В 1-группе койка дней в среднем составил 12,9 дней, во 2-группе - 11,7 дней, в 3-группе - 13,6 дней.

Повышенный уровень ИЛ-6 сопровождался и повышением острофазного С-реактивного белка (СРБ) до $41,2$ МЕ/мл, у женщин он был выше $43,31$ МЕ/мл, чем у мужчин $41,58$ МЕ/мл (референсное значение <5 МЕ/мл). Динамика уровня СРБ имела волнообразное изменение, нарастая при усугублении состояния и снижаясь при повышении сатурации и снижении интоксикационного синдрома.

Изучение степени эндогенной интоксикации проводилось определением уровня СМП, который относительно здоровых лиц в среднем составил $1,99\pm 0,2$ г/л (при референсном значении до $2,41$ г/л). Так, у больных с тяжелой формой COVID-19, протекающий на фоне ХВГ уровень СМП составил $7,1\pm 0,3$ г/л, а у больных со среднетяжелой формой - $5,6\pm 0,3$ г/л. Уровень СМП у пациентов с появлением сахарного диабета в стационаре в процессе терапии был выше и составил при тяжелой форме $7,9\pm 0,3$ г/л, а при среднетяжелой форме $6,1\pm 0,3$ г/л. Т.е., повышенный уровень сахара в крови способствует нарастанию эндогенной интоксикации.

Средний уровень Д-димера (референсные значения до $0,50$ мг/л) в общей группе составил $1,3$ мг/л (у мужчин $1,4$ и женщин $1,2$ мг/л), у пациентов с тяжелой формой уровень Д-димера был выше и составил $1,8\pm 0,1$ мг/л (у мужчин $2,1$ и женщин $1,5$ мг/л), а при среднетяжелой форме - $1,0$ мг/л (у мужчин $0,9$ и женщин $1,1$ мг/л). Значение Д-димера в 1-группе был выше ($1,5$ мг/л), чем во 2-ой ($1,1$ мг/л) и в 3-группах ($1,4$ мг/л). Повышенные показатели уровня Д-димера (выше $1,0$ мг/л) выявлены у 87 (39,2%), у 22 (9,9%) на фоне высокого уровня Д-димера (выше $1,0$ мг/л) выявлена гипокоагуляция уже при поступлении в стационар. У 26 (25,2%) больных с сахарным диабетом из 1-группы уровень Д-димера был достоверно выше и составил $1,7$ мг/л, у 8 больных 2-группы - $1,3$ мг/л, у 2 больных из 3-группы - $2,2$ мг/л. У 78 (35,1%) больных при выписке из стационара не отмечалось понижения уровня СРБ до нормальных значений, что составило в среднем $24,0$ мг/л, что указывало на выраженную длительность воспалительного процесса, а, следовательно, на необходимость проведения реабилитации больных с продолжением терапии в периоде ранней реконвалесценции.

Назначение высокомолекулярного гепарина в 21 (2,85%) случаев из всех обследованных вводился в течение нескольких дней либо уже в домашних условиях до поступления в стационар по совету знакомого врача, либо автоматически в первые часы поступления больного в отделение, без выяснения наличия у больного в анамнезе ХВГ и обследования гемостаза у больного. И в 17 случаев из них с целью более быстрого наступления

эффекта первые 2-3 дозы введенной ВМГ составила 10 тысяч МЕ. При этом уровень ПТИ при поступлении у данной категории больных составил 86,3%, уровень которого на 2 сутки после введения гепарина у больных на фоне высоких показателей Д-димера (0,8 мг/л) резко понизились (ПТИ до 64,8%), из них у троих носовое кровотечение, а у 13 больных уровень Д-димера оставался выше 1,0 мг/л, что создало картину нарастания выраженности гипокоагуляции на фоне тромбофилии и вероятность развития полиорганной недостаточности.

Таким образом, более старший возраст больных, мужской пол, длительность течения хронического гепатита В и С, наличие в анамнезе сопутствующей бронхиальной астмы, патологий со стороны сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, ожирения II-III степени, повышенные уровни ИЛ-6, Д-димера, СРБ, спонтанное назначение высокомолекулярного гепарина данной категории больных без выяснения наличия сопутствующего хронического вирусного гепатита и определения гемостаза определяют прогрессирование общего состояния COVID-19 инфекции, определяют исход заболевания.

Таким образом, попытка понимания нарушения провоспалительного цитокина / ИЛ-6 и гемостаза позволит лечащим врачам оптимизировать терапевтическую стратегию COVID-19 инфекции.

Обсуждение. В ходе исследования проведено отслеживание клинико-лабораторных аспектов, уровня ИЛ-6, СРБ, Д-димера в сыворотке крови больных с COVID-19, протекающий на фоне ХВГ, повышение которых и объясняет ухудшение состояния, нарастание тромбофилии и гипоксии у данной категории больных.

Учитывая функциональную ответственность за гемостаз и иммунитет печеночной паренхимы, в проведенном лабораторном исследовании больных с COVID-19 инфекцией, протекающей на фоне ХВГ стал ясен патогенез появления сложных изменений в гемостазе. Так, повышенный уровень Д-димера (выше 1,0 мг/л) 87 (39,19%), у 22 больных на фоне высокого уровня Д-димера выявлялась гипокоагуляция уже при поступлении в стационар. Назначение нефракционного гепарина данной категории больных, без изучения гемостаза лабораторно создаёт условие нарастания выраженности гипокоагуляции на фоне тромбофилии, а, следовательно, и вероятность развития полиорганной недостаточности.

Повышенное содержание уровня СРБ у 78 (35,13%) больных при выписке из стационара, что составило 24,0 мг/л, свидетельствовало о удлинении периода ремиссии и указывало на выраженную длительность воспалительного процесса, а, следовательно, на необходимость проведения реабилитации больных с продолжением терапии в периоде ранней реконвалесценции

Выводы

1. Выявлено, что с утяжелением COVID-19 инфекции у больных с ХВГ средний возраст больных возрастает, при этом у лиц мужского пола он ниже нежели у женского пола во всех обследованных группах.

2. Длительное течение ХВГВ и С обуславливает более тяжелое течение COVID-19.

3. Предикторами утяжеления состояния COVID-19 больных, протекающий на фоне ХВГ являются: ожирение II-III степени, заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма, повышенный уровень СРБ, СМП, ИЛ-6, Д-димера.

4. У 87 (39,19%) пациентов с КХВГ отмечены повышенные уровни Д-димера (выше 1,0 мг/л), свидетельствующий о выраженной тромбофилии, протекающий на фоне нормального гемостаза, из них у 22 (9,91%) выявлена гипокоагуляция уже при поступлении в стационар. Назначение высокомолекулярного гепарина с первых минут поступления больных в стационар будет способствовать нарастанию выраженности гипокоагуляции на фоне тромбофилии, а, следовательно, predisposing к ухудшению состояния.

5. Иммуитет и гемостаз составляют, единое целое, а связующим звеном между иммуитетом, резистентностью и процессом свертывания крови могут являться провоспалительный цитокин / ИЛ-6.

6. Более длительное повышение СРБ требует проведения своевременной реабилитации у данной категории больных.

REFERENCES| CHOCKI | IQTIBOSLAR:

1. Cadieux G., Campbell J., Dendukuri N. Systematic review of the accuracy of antibody tests used to screen asymptomatic adults for hepatitis C infection. CMAJOpen 2016; 4(4): E737–E745.
3. На S., Totten S., PoganyL., Wu J., Gale-Rowe M. Hepatitis C in Canada and the importance of risk-based screening. Can Commun Dis Rep 2016; 42(3): 57-62.
4. Missiha S.B., Ostrowski M., Heathcote E.J. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Non modifiable Factors. Gastroenterology 2008; 134 (6): 1699–1714.
5. Sarin S.K, Kumar M. Natural history of HCV infection. Hepatol Int. 2012; 6 (4): 684–695.
6. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Количественный метод определения СМП в сыворотке крови. Лаб. дело.- 1989.-№4.-С.24-28 (in Russ).

Статья поступила в редакцию 03.03.2024; одобрена после рецензирования 25.04.2024; принята к публикации 26.04.2024.

The article was submitted 03.03.2024; approved after reviewing 25.04.2024; accepted for publication 26.04.2024.

Информация об авторах:

Имамова Ильмира Абдуллаевна- к.м.н., старший преподаватель. Ташкентская медицинская академия., Ташкент, Узбекистан. E-mail: info@tma.uz ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3247-2048>

Источники финансирования: Работа не имела специального финансирования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов:

Имамова И.А. — сбор и обработка материала, написание текста

Information about the authors:

Ilmira Abdullaevna Imamova - a senior lecturer., PhD., Tashkent Medical Academy. Tashkent., Uzbekistan. E-mail info@tma.uz or through her ORCID profile at <https://orcid.org/0000-0003-3247-2048>.

Funding: This work did not receive any special funding.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

Imamova I.A. collected and processed the material and wrote the text, while