

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 577.125.8:616.24-002.17+616.36-002.2

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Е.И. Темник, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

Резюме. *Цель исследования:* оценить отдельные показатели липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) на фоне хронического гепатита С (ХГС) в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени. *Объект и методы.* Проведён сравнительный анализ результатов лабораторного обследования пациентов следующих групп: 1-я группа (n = 147) – пациенты с НКИ COVID-19 и ХГС; 2-я группа (n = 81) – пациенты с НКИ COVID-19; 3-я группа, контрольная (n = 94) – пациенты с ХГС, которые не были инфицированы COVID-19. В свою очередь, пациенты первых двух групп были разделены на подгруппы с учётом степени тяжести НКИ: со средней степенью тяжести (А) и с тяжёлым течением (Б). По выраженности фиброза печени пациенты с COVID-19 с ХГС распределялись на 3 подгруппы: F1 (слабый фиброз), F2 (умеренный фиброз), F3 (тяжёлый фиброз). В сыворотке крови были оценены показатели липидограммы (общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицериды (ТГ), аполипопротеин А1 (Апо А1), аполипопротеин В (Апо В)). Все параметры оценивались в остром периоде, учитывая степень тяжести COVID-19 и степень фиброза печени. *Результаты.* У 100 % обследованных с НКИ COVID-19 с ХГС выявлено снижение Апо А1 и повышение Апо В, соотношения Апо В/Апо А1 независимо от степени тяжести. У пациентов с тяжёлым течением НКИ COVID-19 с ХГС регистрировались выраженные изменения липидного спектра: повышение показателей ТГ, ИА, Апо В, соотношения Апо В/Апо А1 и снижение ХСЛПВП, ХСЛПНП, Апо А1. У пациентов с НКИ COVID-19 и выраженным фиброзом печени ХГС наблюдалось снижение ХСЛПНП, Апо А1 и повышение ХСЛПВП, Апо В, соотношения Апо В/Апо А1.

Ключевые слова: COVID-19, хронический гепатит С, липидный обмен, аполипопротеиды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Темник Е.И., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Особенности липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):109–115. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11>

CHARACTERISTICS OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION-COVID-19 WITH CHRONIC HEPATITIS C

E.I. Temnik, D.Y. Konstantinov, L.L. Popova

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract. *The aim of the study* was to assess individual indicators of lipid metabolism in patients with novel coronavirus infection with chronic hepatitis C (CHC) depending on the severity of COVID-19 and liver fibrosis stage. *Object and methods.* A comparative analysis of the results of laboratory examination of patients of the following groups was carried out: group 1 (n = 147) – patients with COVID-19 and CHC, group 2 (n = 81) – patients with COVID-19, group 3 control (n = 94) patients with CHC without COVID-19. In turn, the patients of the first two groups were divided into subgroups according to the severity of the COVID-19: with moderate (A) and severe course (B). According to the liver fibrosis stage, patients with COVID-19 with CHC were divided into 3 subgroups: F1 (mild fibrosis), F2 (moderate fibrosis), F3 (severe fibrosis). In blood serum, lipid profile parameters (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (CHDL), low-density lipoprotein cholesterol (CLDL), triglycerides (TG), apolipoprotein A1 (Apo A1), apolipoprotein B (Apo B)) were evaluated. All parameters were assessed in the acute period, according to the severity of COVID-19 and the liver fibrosis stage. *Results.* In 100% of patients with COVID-19 and CHC, a decrease in Apo A1 and an increase in Apo B, the ratio of Apo B/Apo A1 were detected, regardless the severity of disease. In patients with severe COVID-19 with CHC, changes in the lipid spectrum were recorded: an increase in TG, Apo A1, Apo B, Apo B/Apo A1 ratio, and a decrease in CHDL, CLDL, Apo A1. In patients with COVID-19 and severe liver fibrosis (CHC), a decrease in LDLC, Apo A1 and increase in CLDL, Apo B, ratio Apo B/Apo A1 was observed.

Key words: COVID-19, chronic hepatitis C, lipid metabolism, apolipoproteins.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Gratitude. The authors express their gratitude to the Director of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of Samara State Medical University, Doctor of Medical Sciences L.V. Limareva for assistance in conducting genetic research.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Temnik E.I., Konstantinov D.Y., Popova L.L. Characteristics of lipid metabolism disorders in patients with coronavirus infection-COVID-19 with chronic hepatitis C. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):109–115. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.11>

Введение

Стремительное распространение вируса SARS-CoV-2 с декабря 2019 года привело к возникновению пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая стала причиной глобального кризиса в здравоохранении [1]. В то время как новые варианты вируса демонстрируют более лёгкую клиническую картину с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, тяжёлые формы инфекции SARS-CoV-2 по-прежнему являются важной причиной заболеваемости и смертности (более 6,5 млн летальных исходов за период пандемии) [2, 3]. Острое воспаление, вызванное SARS-CoV-2, может изменить липидный обмен, в котором определяющую роль играет печень. Сообщалось, что у 14–53 % пациентов с COVID-19 наблюдалась печёночная дисфункция, особенно у тяжёлых и критических пациентов. По данным Li и соавт., у 424 тяжёлых больных COVID-19 снижалась концентрация общего холестерина, ХСЛПВП, ХСЛПНП и Апо А1 [4]. По мнению Sorokin и соавт., нарушение регуляции транспорта липидов может способствовать возникновению осложнений COVID-19. Выдвинута гипотеза о том, что изменения в количестве и составе ХСЛПВП, которые возникают при COVID-19, могут значительно снизить противовоспалительное действие и антиоксидантные функции ХСЛПВП и усугубить воспаление в лёгких. Кроме того, авторы предполагают, что липопротеиды с окисленными фосфолипидами могут привести к вирус-ассоциированному повреждению органов из-за чрезмерной активации рецепторов врожденного иммунитета [5]. Xingzhong и соавт. выявили связь между снижением показателей ОХ, ХСЛПВП, ХСЛПНП и тяжестью COVID-19 [6, 7]. Особый интерес представляет изучение развития острого инфекционного процесса, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с хроническим поражением печени, вызванным вирусом гепатита С. Хронический гепатит С (ХГС) также ассоциирован с нарушением метаболизма липидов и вторичной иммунной дисфункцией [8]. Нарушения липидного обмена (ЛО) у пациентов с сочетанной патологией COVID-19 и ХГС остаются практически неизученными. Это определило цель данного исследования.

Цель исследования:

оценить отдельные показатели липидного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне хронического гепатита С в зависимости от степени тяжести COVID-19 и выраженности фиброза печени.

Объект и методы

Проведён анализ результатов лабораторного и инструментального обследования 228 пациентов с COVID-19, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении Клиник СамГМУ, из которых у 147 лиц сопутствующим заболеванием являлся ХГС. Контрольную группу составили 94 пациента с ХГС не болевших НКИ COVID-19. В свою очередь, пациенты каждой группы были разделены на две подгруппы с учётом степени тяжести НКИ: со средней степенью тяжести (А) и с тяжёлым течением (Б). По выраженности фиброза печени пациенты с COVID-19 с ХГС распределены на 3 подгруппы: F1 (слабый фиброз), F2 (умеренный фиброз), F3 (тяжёлый фиброз). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Степень тяжести НКИ определялась согласно действующим методическим рекомендациям [9]. Всем пациентам проводились следующие лабораторные исследования крови: общий анализ, биохимический, включающий липидный профиль. Все исследования проводились по стандартным методикам. Диагноз ХГС выставлялся согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ [10]. Для оценки фиброза печени использовали аппарат «FibroScan» FS 502 Touch ECHOSENS (Франция).

Составление массива данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы IBM.SPSS.Statistics.26. Наше исследование является ретроспективным и включало всех госпитализированных пациентов с COVID-19 в период с 15 марта 2020 года по 30 мая 2021 года.

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемых группах
Table 1. Characteristics of patients in the study groups

Признак		Группы сравнения					p
		COVID-19 и ХГС (1), n = 147		COVID-19 (2), n = 81		ХГС (3), n = 94	
		(А1)	(Б1)	(А2)	(Б2)		
Пол	Мужчины, абс. (%)	31 (53,45)	27 (46,55)	18 (58,06)	13 (41,94)	49	0,995
	Женщины, абс. (%)	48 (53,93)	41 (46,07)	29 (58,00)	21 (42,00)	45	
Возраст (годы)		57,0 (45,0; 63,0)		61,0 (50,0; 66,0)		56,55 (38,0; 62,0)	p ₁₋₂ = 0,088 p ₁₋₃ = 0,076 p ₂₋₃ = 0,096
ИМТ		25,97 (24,13–28,39)		27,06 (24,21–32,98)		20,54 (17,87–25,37)	0,029
F1, %		43 (29,25%)		–		32 (34,04%)	0,731
F2, %		58 (39,46%)		–		34 (36,17%)	
F3, %		46 (31,29%)		–		28 (29,79%)	
ПЦР РНК HCV, Мг/мл		4530000 (38000; 6720000)		–		5100000 (37500; 7100000)	0,985

Примечание: А1 – COVID-19 + ХГС среднетяжёлая, Б1 – COVID-19 + ХГС тяжёлая; А2 – COVID-19 среднетяжёлая; Б2 – COVID-19 тяжёлая; статистическая значимость различий (p): p₁₋₂ – между группами COVID-19 + ХГС и COVID-19, p₁₋₃ – между группами COVID-19 + ХГС и ХГС, p₂₋₃ – между группами COVID-19 и ХГС.

Результаты

Данные сравнительного анализа результатов общеклинических и инструментальных методов обследования пациентов представлены в таблице 2.

Пациенты с COVID-19 + ХГС по сравнению с группой COVID-19 имели более низкие показатели лейкоцитов ($p = 0,008$), тромбоцитов ($p = 0,008$) и более высокие

АЛТ ($p = 0,000$), СРБ ($p = 0,000$). Показатели КФК и ферритин статистически значимо были повышены у пациентов двух основных групп (COVID-19 + ХГС и COVID-19) по сравнению с контрольной группой ХГС ($p = 0,000$ и $p = 0,000$).

Для оценки состояния ЛО был проведен сравнительный анализ полученных данных у пациентов обследуемых групп. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 2. Характеристика результатов общеклинического и инструментального обследования пациентов
Table 2. Characteristics of the results of general clinical and instrumental examination of patients

Признак	Группы сравнения			p
	COVID-19 и ХГС (1), n = 147	COVID-19 (2), n = 81	ХГС (3), n = 94	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,62 (4,26; 7,24)	6,5 (5,0; 8,5)	6,30 (5,22; 7,76)	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,762$
Лимфоциты, %	30,0 (20,0; 37,2)	27,1 (12,9)	27,3 (5,2)	$p = 0,193$
Моноциты, %	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)	8,0 (5,0; 9,0)	$p = 0,808$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	255,0 (195,0; 342,0)	321,1 (233,5; 370,5)	280,0 (212,0; 349,0)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,429$ $p_{2-3} = 0,012$
АЛТ, Е/л	82,12 (48,00; 117,65)	35,50 (27,44; 56,54)	50,3 (30,8; 115,6)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,100$ $p_{2-3} = 0,000$
СРБ, мг/мл	140,6 (97,8; 186,6)	98,6 (48,9; 147,0)	4,0 (3,6; 4,2)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
КФК, Е/л	638,4 (470,0; 1115,0)	610,5 (449,5; 833,8)	98,6 (40,9; 125,6)	$p_{1-2} = 0,994$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
Ферритин, нг/мл	1103,1 (402,3)	924,0 (678,9; 1193,0)	140,6 (68,8; 267,0)	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
КТ1 (< 25 % объема)	9 (6,12%)	4 (4,94%)	-	$p = 0,013$
КТ2 (25–50 % объема)	131 (89,12%)	65 (80,25%)	-	
КТ3 (50–75 % объема)	5 (3,40%)	12 (14,81%)	-	
КТ4 (75+ % объема)	2 (1,36%)	0 (0%)	-	

Таблица 3. Отдельные показатели липидного профиля у пациентов исследуемых групп
Table 3. Individual indicators of the lipid profile in patients of the examined groups

Показатели	Значения показателей			p
	COVID-19 + ХГС (1), n = 147	COVID-19 (2), n = 81	ХГС (3), n = 94	
ОХ, ммоль/л	3,91 (3,59; 3,98)	3,85 (0,40)	5,89 (5,20; 6,20)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ТГ, ммоль/л	1,75 (1,16; 2,20)	1,31 (1,09; 2,07)	2,73 (2,60; 2,96)	$p_{1-2} = 0,146$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ХСЛПВП, ммоль/л	1,01 (0,62; 1,48)	1,06 (0,87; 1,26)	0,87 (0,69; 0,95)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,000$
ХСЛПНП, ммоль/л	1,68 (1,36; 2,45)	2,20 (0,52)	3,65 (3,54; 3,74)	$p_{1-2} = 0,098$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ИА	2,75 (1,39; 4,89)	3,17 (2,48; 3,95)	5,85 (5,29; 6,54)	$p_{1-2} = 0,548$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
Апо А1, г/л	0,86 (0,67; 1,10)	1,16 (0,99; 1,28)	0,92 (0,78; 1,34)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,093$
Апо В, г/л	1,21 (1,16; 1,59)	0,80 (0,07)	1,59 (1,17; 1,69)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,000$
Апо В/Апо А1	1,33 (1,08; 2,38)	0,72 (0,09)	1,86 (0,88; 2,23)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,235$ $p_{2-3} = 0,000$

Во всех группах пациентов показатели липидного спектра (ЛС) сыворотки крови были изменены, что видно из данных таблицы 3. Концентрация ОХ была повышена только в группе больных ХГС ($p = 0,000$). В группах пациентов с COVID-19 + ХГС и COVID-19 аналогичный показатель был в пределах нормы ($p = 0,000$). Значения ХСЛПНП были ниже, а уровень ХСЛПВП выше у пациентов 1-й группы относительно лиц с ХГС ($p = 0,002$, $p = 0,000$ соответственно). Достоверное повышение концентрации ХСЛПВП обусловило достоверное снижение интегрального показателя нарушений ЛО – индекса атерогенности (ИА) ($p = 0,000$) у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению с контрольной группой. Исследование ЛС сыворотки крови выявило снижение Апо А1 у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению с группой обследованных с COVID-19 и контрольной группой ($p = 0,000$, $p = 0,001$ соответственно). Апо В были повышены у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению со 2-й группой ($p = 0,000$), но были ниже относительно контрольной группы ($p = 0,009$). Соотношение апобелков, участвующих в направленном транспорте холестерина (ХС), характеризовалось повышением коэффициента соотношения Апо В/Апо А1 у пациентов с COVID-19 + ХГС по сравнению с пациентами COVID-19 без сопутствующего ХГС ($p = 0,000$).

Был также проведён сравнительный анализ показателей ЛО у пациентов с COVID-19 + ХГС и COVID-19 различной степени тяжести. Характеристика показателей ЛС у пациентов с COVID-19 + ХГС с учётом степени тяжести представлена в таблице 4.

В подгруппе Б COVID-19 + ХГС наблюдались более низкие показатели ТГ ($p = 0,000$), ХСЛПНП ($p = 0,000$), Апо А1 ($p = 0,000$), тогда как уровень ХСЛПВП ($p = 0,000$) был выше, чем в подгруппе А. В подгруппе Б COVID-19 наблюдались более низкие показатели ОХ ($p = 0,005$), ХСЛПНП ($p = 0,000$), ХСЛПВП ($p = 0,000$), Апо А1 ($p = 0,000$), Апо В ($p = 0,000$), более высокие показатели ТГ ($p = 0,000$) по сравнению с пациентами подгруппы А. Уровни ТГ ($p = 0,035$), ХСЛПНП ($p = 0,000$), Апо В ($p = 0,000$) были выше в подгруппе А1, чем у пациентов подгруппы Б. Показатели Апо А1 ($p = 0,000$) у пациентов с COVID-19 подгруппы Б были выше по сравнению с пациентами COVID-19 + ХГС.

Для выявления особенностей нарушения ЛО при сочетании НКИ с ХГС среднетяжёлые и тяжёлые пациенты были распределены на подгруппы по степени фиброза печени. Сравнение показателей ЛС в подгруппе пациентов с COVID-19 + ХГС средней степени тяжести с различной стадией фиброза печени представлено в таблице 5.

Таблица 4. Отдельные показатели липидного профиля у пациентов обследуемых групп в зависимости от степени тяжести
Table 4. Individual indicators of the lipid profile in patients of the examined groups, depending on the severity

Показатели	Значения показателей				p
	COVID-19 + ХГС (1)		COVID-19 (2)		
	A1	B1	A2	B2	
ОХ, ммоль/л	3,93 (3,83; 3,98)	3,69 (3,54; 4,16)	3,99 (3,81; 4,15)	3,69 (0,54)	p _{A1-B1} = 0,448 p _{A1-A2} = 0,018 p _{A2-B2} = 0,005 p _{B1-B2} = 0,215
ТГ, ммоль/л	1,17 (1,13; 1,20)	2,18 (2,12; 2,47)	1,14 (0,98; 1,27)	2,12 (2,01; 2,24)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,102 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,035
ХСЛПНП, ммоль/л	2,44 (1,45; 2,58)	0,70 (0,54; 1,15)	1,23 (1,06; 1,44)	0,68 (0,40; 0,96)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,044 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000
ХСЛПВП, ммоль/л	1,13 (0,84; 2,20)	1,50 (1,27; 1,72)	2,55 (2,14; 2,78)	1,98 (1,38; 2,15)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,461 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,181
ИА	2,47 (0,76; 2,87)	4,78 (2,22; 6,32)	2,92 (2,42; 3,50)	4,59 (2,72; 7,91)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,002 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,282
Апо А1, г/л	1,07 (0,70; 1,22)	0,84 (0,67; 0,88)	1,27 (1,19; 1,31)	0,98 (0,92; 1,00)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,000 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000
Апо В, г/л	1,26 (1,18; 1,59)	1,19 (1,15; 1,57)	0,83 (0,06)	0,78 (0,69; 0,82)	p _{A1-B1} = 0,168 p _{A1-A2} = 0,000 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000
Апо В/Апо А1	1,09 (0,96; 2,19)	1,39 (1,32; 2,55)	0,66 (0,06)	0,79 (0,07)	p _{A1-B1} = 0,000 p _{A1-A2} = 0,000 p _{A2-B2} = 0,000 p _{B1-B2} = 0,000

Примечание. Здесь и далее: А1 – COVID-19 + ХГС средней степени тяжести; Б1 – COVID-19 + ХГС тяжёлой степени тяжести; А2 – COVID-19 средней степени тяжести; Б2 – COVID-19 тяжёлой степени тяжести; статистическая значимость различий (p): p_{A1-B1} – между подгруппами со средним и тяжёлым течением COVID-19 + ХГС, p_{A1-A2} – между подгруппами COVID-19 + ХГС и COVID-19 при среднетяжёлом течении, p_{A2-B2} – между подгруппами со средним и тяжёлым течением COVID-19, p_{B1-B2} – между подгруппами COVID-19 + ХГС и COVID-19 при тяжёлом течении.

Таблица 5. Сравнение показателей липидного спектра в подгруппе пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 + ХГС с различной выраженностью фиброза печени**Table 5.** Comparison of lipid spectrum parameters in a subgroup of patients with moderate COVID-19 + HCV with varying severity of liver fibrosis

Показатели	F1	F2	F3	p
	n = 26	n = 31	n = 22	
ОХ, ммоль/л	3,92 (3,85; 3,96)	3,64 (3,30; 4,17)	3,17 (2,83; 3,99)	p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,014 p ₂₋₃ = 0,004
ТГ, ммоль/л	1,17 (1,15; 1,19)	2,12 (2,01; 2,24)	1,57 (1,15; 2,45)	p ₁₋₂ = 0,496 p ₁₋₃ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,007
ХСЛПНП, ммоль/л	2,52 (2,20; 2,71)	0,68 (0,40; 0,96)	0,74 (0,52; 0,79)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,34; 1,45)	1,98 (1,38; 2,15)	3,26 (2,69; 4,32)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ИА	0,54 (0,43; 0,78)	4,59 (2,72; 7,91)	3,94 (3,02; 4,67)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо А1, г/л	1,14 (0,72; 1,75)	0,98 (0,92; 1,00)	0,65 (0,55; 0,71)	p ₁₋₂ = 0,854 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В, г/л	0,90 (0,66; 1,37)	0,78 (0,69; 0,82)	1,68 (1,59; 1,88)	p ₁₋₂ = 0,017 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В/Апо А1	0,82 (0,66; 1,07)	0,78 (0,75; 0,83)	2,60 (2,36; 3,46)	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000

В группе среднетяжёлых пациентов с COVID-19 + ХГС показатели ОХ статистически значимо отличались только между подгруппами с F2 и F3 ($p < 0,001$). Следует отметить, что значения ОХ ($p < 0,001$), ХСЛПНП ($p < 0,001$) и ИА ($p < 0,001$) были ниже у пациентов с выраженным фиброзом печени, чем у лиц с умеренным фиброзом. Уровень ХСЛПВП ($p < 0,001$) был максимальным у пациентов с выраженным фиброзом печени. Концентрация Апо А1

($p < 0,001$) уменьшалась, а значения Апо В ($p < 0,001$), Апо В/Апо А1 ($p < 0,001$) увеличивались по мере прогрессирования фиброза печени.

Сравнение показателей ЛС в подгруппе пациентов с COVID-19 + ХГС тяжёлой степени течения с различной стадией фиброза печени представлено в таблице 6.

Таблица 6. Сравнение показателей липидного спектра в подгруппе пациентов тяжёлого течения COVID-19 + ХГС в зависимости от степени фиброза печени**Table 6.** Comparison of lipid spectrum parameters in a subgroup of patients with severe COVID-19 + HCV depending on the degree of liver fibrosis

Показатели	F1	F2	F3	p
	COVID 19 + ХГС, n = 43	COVID 19+ХГС n = 58	COVID 19+ХГС n = 46	
ОХ, ммоль/л	3,92 (3,85; 3,96)	3,64 (3,30; 4,17)	3,17 (2,83; 3,99)	0,056
ТГ, ммоль/л	1,17 (1,15; 1,19)	2,12 (2,01; 2,24)	1,57 (1,15; 2,45)	p ₁₋₂ = 0,923 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,058
ХСЛПНП, ммоль/л	2,52 (2,20; 2,71)	0,68 (0,40; 0,96)	0,74 (0,52; 0,79)	p ₁₋₂ = 0,971 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,34; 1,45)	1,98 (1,38; 2,15)	3,26 (2,69; 4,32)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,084
ИА	0,54 (0,43; 0,78)	4,59 (2,72; 7,91)	3,94 (3,02; 4,67)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,224
Апо А1, г/л	1,14 (0,72; 1,75)	0,98 (0,92; 1,00)	0,65 (0,55; 0,71)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В, г/л	0,90 (0,66; 1,37)	0,78 (0,69; 0,82)	1,68 (1,59; 1,88)	p ₁₋₂ = 0,074 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
Апо В/Апо А1	0,82 (0,66; 1,07)	0,78 (0,75; 0,83)	2,60 (2,36; 3,46)	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000

В группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 + ХГС у лиц выраженным фиброзом печени были выявлены статистически значимые изменения показателей ЛС, проявляющиеся более низкими уровнями ХСЛПНП ($p < 0,001$), Апо-А1 ($p < 0,001$), чем у пациентов с минимальным фиброзом. Показатели ТГ ($p = 0,004$), ХСЛПВП ($p < 0,001$), ИА ($p < 0,001$), Апо В ($p < 0,001$), Апо В/Апо А1 ($p < 0,001$) были выше у тяжёлых пациентов в группе COVID-19 + ХГС с выраженным фиброзом печени, чем у пациентов с минимальным фиброзом.

Обсуждение

В настоящее время известно, что тяжесть течения вирусных инфекций ассоциирована с изменением показателей ЛС. Так, у пациентов с острой инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн – Барр, установлено снижение уровней ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ, Апо А1 и Апо В [11]. Получены данные, что цитомегаловирусная инфекция ассоциировалась со снижением уровня ХСЛПВП у женщин [12]. У пациентов с лихорадкой Денге наблюдались более низкие концентрации ХСЛПВП и ХСЛПНП [13]. У пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом (ТОРС) наблюдалась более низкая концентрация Апо А-1 [14].

Вирусиндуцированное воспаление печени ведёт к снижению её функциональной активности, что отражается на сложных процессах преобразования, накопления и синтеза различных форм белков, жиров, углеводов, пигментов и биологически активных веществ [15]. ХГС ассоциирован с нарушением метаболизма липидов, что может приводить к развитию стеатоза печени. Путём экспрессии соге протеина вирус гепатита С подавляет активность микросомального белка, участвующего в секреции ТГ и липопротеидов очень низкой плотности, а также уменьшает синтез аполипопротеинов, участвующих в выведении липидов из печени, что приводит к их аккумуляции в гепатоцитах [16]. В настоящее время доказано, что нарушение ЛО при ХГС является одной из причин формирования и прогрессирования фиброза печени.

Вирус SARS-CoV-2, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 через спайковый белок, проникает в клетку, вызывая изменение концентрации ЛПВП-связанных аполипопротеидов в виде снижения Апо А1, Апо Е и повышения сывороточного амилоидного белка А. Это отрицательно влияет на противовоспалительную, антиоксидантную и иммуномодулирующую функцию ЛПВП. Избыточное образование окисленных ЛПНП и ЛПВП приводит к изменению транспорта липопротеидов и наруше-

нию пути обратного транспорта холестерина на макрофагах и снижению этерификации холестерина. Низкие уровни Апо Е и Апо С-III на ЛПВП приводят к снижению активности липопротеинлипазы, что, в свою очередь, приводит к накоплению ЛПОНП и ТГ [17].

В настоящее время гиперхолестеринемия не может быть основным показателем нарушения обмена липидов, большее значение имеет содержание холестерина в различных фракциях липопротеидов [18]. Данные нашего исследования показали, что у пациентов при сочетании НКИ COVID-19 и ХГС регистрируются нарушения в ЛО, проявляющиеся снижением Апо А1, повышением Апо В и Апо В/Апо А1. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 + ХГС и выраженным фиброзом печени были выявлены статистически значимые изменения показателей ЛС по большинству показателей, а при среднетяжёлом течении COVID-19 + ХГС было выявлено снижение Апо А1 и повышение Апо В, Апо В/Апо А1 по мере прогрессирования фиброза печени. У пациентов с выраженным фиброзом печени наблюдались более низкие уровни ХСЛПНП, Апо А1, чем с минимальным фиброзом. Уровень ТГ, ХСЛПВП, ИА, Апо В, Апо В/Апо А1 был максимально изменён в группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 + ХГС с выраженным фиброзом печени.

Таким образом, наше исследование подтверждает значимость отдельных показателей ЛС, определяющих тяжесть повреждения печени у пациентов с COVID-19 + ХГС.

Выводы

У 100 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с хроническим гепатитом С выявлено снижение аполипопротеинов Апо А1 и повышение аполипопротеинов Апо В, соотношения Апо В/Апо А1 независимо от степени тяжести течения заболевания.

У пациентов с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 с хроническим гепатитом С регистрировались выраженные изменения липидного спектра: повышение показателей триглицеридов, индекса атерогенности, аполипопротеина В, соотношения Апо В/Апо А1 и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина А1.

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени наблюдалось снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина А1 и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина В, соотношения Апо В/Апо А1.

Литература [References]

- 1 Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- 2 Fan Y., Li X., Zhang L., Wan S., Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:141. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00997-x>
- 3 WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
- 4 Li Y., Zhang Y., Lu R., Dai M., Shen M., Zhang J. et al. Lipid metabolism changes in patients with severe COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2021;517:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.02.011>
- 5 Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.-H., Freeman L., Kotani K., Remaley A.T. COVID-19-associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34(8):9843–53. <https://doi.org/10.1096/fj.202001451>
- 6 Xingzhong H., Dong C., Lianpeng W., Guiqing H., Wei Y. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. *Lancet.* 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544826>

- 7 Fan J., Wang H., Ye G. et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243.
- 8 Liou J.W., Mani H., Yen J.H. Viral Hepatitis, Cholesterol Metabolism, and Cholesterol-Lowering Natural Compounds. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3897. <https://doi.org/10.3390/ijms23073897>. PMID: 35409259; PMCID: PMC8999150
- 9 Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 15 (22.02.2022). [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 15 (02/22/2022) (In Russ)].
- 10 Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С» Министерство здравоохранения РФ. Год утверждения: 2021. [Clinical recommendations "Chronic viral hepatitis C" Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2021 (In Russ)].
- 11 Арутюнов Г.П. и соавт. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5042> [Arutyunov G.P. et al. Analysis of lipid spectrum parameters in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of the acute period of infection according to the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5042> (In Russ)].
- 12 Fleck-Derderian S., McClellan W., Wojcicki J.M. The association between cytomegalovirus infection, obesity, and metabolic syndrome in U.S. adult females. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25:626–633.
- 13 Biswas H.H., Gordon A., Nuñez A., Perez M.A., Balmaseda A., Harris E. Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations Are Associated with Severe Dengue Outcome. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2015;9:e3904.
- 14 Wan J., Sun W., Li X. et al. Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *Proteomics*. 2006;6:2886–2894.
- 15 Vercauteren K., Mesalam A.A., Leroux-Roels G., Meuleman P. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15975–15991. PMID: 25473151, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.15975>
- 16 Sylvia Drazilova, Jakub Gazda, Martin Janicko, Peter Jarcuska, "Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy". *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018:11. <https://doi.org/10.1155/2018/6150861>
- 17 Yi Li, Yan Zhang, Rongli Lu, Minhui Dai, Minxue Shen, Jianchu Zhang et al. Lipid metabolism changes in patients with severe COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2021;517:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.02.011>
- 18 Chemello K., Chan D.C., Lambert G., Watts G.F. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2022 May;349:82–91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.002>; PMID: 35606080

Авторская справка**Темник Елизавета Игоревна**

Ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0002-4283-1481; elizabeth_temnik@outlook.com
Вклад автора: сбор материала, анализ и обработка данных.

Константинов Дмитрий Юрьевич

Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных.

Попова Лариса Леонидовна

Д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0003-0549-361; l.l.popova@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных.

Author's reference**Elizaveta I. Temnik**

Assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Author's contribution: data capture and processing, data analysis.

Dmitriy Y. Konstantinov

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Author's contribution: research concept development, data analysis.

Larisa L. Popova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
ORCID 0000-0003-0549-361X; l.l.popova@samsmu.ru
Author's contribution: research concept development, data analysis.