

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.11
DOI: 10.26456/vtbio302

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

Е.А. Белякова, Д.В. Павлова
Тверской государственной университет, Тверь

Представлены данные об особенностях изменения биохимических показателей крови у мужчин и женщин Тверской области, которые находились на амбулаторном лечении с подтвержденным диагнозом COVID-19. Установлено превышение уровня маркеров системного воспалительного ответа и активности печеночных ферментов в начале развития заболевания. Отмечено достоверное снижение уровня С-реактивного белка, общего белка и повышение активности аланинаминотрансферазы к концу первой недели терапевтического лечения. Описаны индивидуальные и гендерные особенности изменения уровня биомаркеров в остром периоде заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, тяжесть заболевания, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, ферритин.

Введение. COVID-19 проявляется как локальной (поражение органов дыхания), так и системной (повреждение нервной системы, кишечника) симптоматикой. При развитии вирусного сепсиса и непосредственной вирусной инвазии в патологический процесс вовлекаются многие органы и ткани (Хирманов, 2021). В связи с чем для пациентов с подозрением на COVID-19 и с подтвержденным диагнозом на вирус SARS-CoV-2 рекомендуются лабораторные исследования крови (Временные методические рекомендации..., 2022). Обнаруживаемые отклонения биохимических показателей крови от референтных значений указывают не только на наличие органной дисфункции, но и декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, что имеет определенное прогностическое значение (Baig, 2020) и способствует своевременному оказанию интенсивной терапии.

Во многих работах отечественных и зарубежных авторов достаточно широко описаны изменения клинических и биохимических показателей крови у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.),

а также в зависимости от тяжести течения COVID-19. В частности, по рекомендациям многих стран, в числе которых и Россия, пересмотрена и дополнена диагностическая значимость С-реактивного белка как маркера воспаления при COVID-19, изменение концентрации которого позволяет оценивать тяжесть течения и прогноз исхода пневмонии, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома активации макрофагов и сердечно-сосудистых осложнений. Снижение уровня С-реактивного белка более чем на 25% относительно исходного значения на момент выписки являются критериями качества специализированной медицинской помощи взрослым при пневмонии (Андреева, 2021).

Однако, данных о взаимосвязанных изменениях невирусологических лабораторных маркеров крови у пациентов с коронавирусной инфекцией в остром периоде заболевания в условиях лечения на дому недостаточно.

В связи с этим целью работы явилось изучение динамики показателей биохимического анализа крови у амбулаторных больных в остром периоде COVID-19.

Методика. Работа выполнена на базе клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центра специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева» города Твери.

Материалом для исследования послужили данные биохимического анализа крови 120 пациентов в возрасте от 25 до 85 лет с COVID-19, которые находились на лечении в амбулаторных условиях. Лабораторные исследования крови осуществлены в период с сентября 2021 года по февраль 2022 года. Проанализированы результаты биохимического анализа крови пациентов на начальном этапе заболевания и в ходе лечения коронавирусной инфекции. Проведены сравнения показателей среди мужчин (71 человек) и женщин (49 человек).

С помощью модульной платформы Roche Cobas 8000 (производитель Hitachi) установлены уровни прогностических биомаркеров крови: С-реактивного белка (мг/л), ферритина (мкг/л), общего белка (г/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, е/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, е/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ, е/л). Содержание общего белка в сыворотке крови и активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и ЛДГ) определены фотометрическим методом. Уровень ферритина и С-реактивного белка – иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением.

О тяжести течения заболевания судили по уровню С-реактивного белка в сыворотке крови:

≤ 10 мг/л – легкое течение,

- >10 мг/л – среднетяжелое и тяжелое течение,
- > 75 мг/л – крайне тяжёлое течение COVID-19.

Статистическая обработка данных об изменении биохимических показателей крови, включающая подсчет средней арифметической величины значений (\bar{X}) и стандартную ошибку ($\pm m$) в каждой группе, степень частоты признаков, коэффициенты парной линейной корреляции (r), осуществлялась с помощью программы Microsoft Office Excel. Достоверность различий средних величин биохимических показателей между группами пациентов оценивали по критерию Стьюдента. Для проверки достоверности отклонения параметров от границ нормальных значений использовался одновыборочный критерий Стьюдента (Харькова, Гржибовский, 2014). Определение значимых гендерных различий по частоте встречаемости соответствующих изменений биохимических показателей проведены с использованием χ^2 -критерия Фишера углового преобразования (Петров, 2013).

Результаты и обсуждение. Анализ результатов биохимического исследования крови пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 показал превышение уровня маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивного белка и ферритина) и активности ферментов, за исключением уровня общего белка (табл. 1). Содержание общего белка было в пределах нормы.

Таблица 1

Средние значения показателей биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 на начальном этапе заболевания (1) и в ходе лечения (2) ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	СРБ, мг/л	Ферритин мкг/л	ЛДГ, е/л	АЛТ, е/л	АСТ, е/л	Общий белок, г/л
n	113	30	101	120	120	80
1	40,10 $\pm 4,39$	1013,68 $\pm 125,53$	512,57 $\pm 33,37$	43,15 $\pm 3,98$	45,12 $\pm 8,2$	64,92 $\pm 0,99$
2	23,15 $\pm 4,01$	1005,85 $\pm 117,56$	510,66 $\pm 34,22$	59,49 $\pm 6,78$	54,43 $\pm 14,39$	61,14 $\pm 0,99$
P	<0,01	-	-	<0,05	-	<0,01

Примечание. Жирный шрифт – значения, превышающие верхние референтные пределы

Выявлено, что на начальном этапе развития заболевания уровень С-реактивного белка и ферритина превышал референтные значения в 84,07% и 86,67% случаев соответственно. Активность лактатдегидрогеназы была повышена у 47,06% больных и только в 5% случаев имела значения ниже референтных. Увеличение уровня

активности АЛТ и АСТ выше верхней границы нормы установлено у 40,83% и 37,5% пациентов соответственно. Уровень общего белка крови у 46,25% пациентов был меньше нижнего предела величин. Таким образом, в большинстве случаев обнаруживается повышение уровней С-реактивного белка и ферритина, что согласуется с результатами аналитического обзора Р. Ю. Абдуллаева и О.Г. Комиссарова (2020).

К концу первой недели лечения больных в амбулаторных условиях отмечено достоверное ($P < 0,01$) снижение уровня С-реактивного белка на фоне незначительного понижения ферритина и активности ЛДГ. При этом, значения показателей оставались значительно выше верхних границ нормы. Уровень общего белка достоверно ($P < 0,01$) снизился и вышел за границы нормальных значений, что указывает на белковое истощение организма пациентов за счет увеличения синтетических процессов клетки. При этом обнаружена тенденция к повышению активности АСТ и достоверное ($P < 0,05$) увеличение активности АЛТ (табл. 1). Зависимость между показателями крови не обнаружена.

Изменения уровней маркеров системного воспалительного ответа и активности ферментов крови к концу первой недели терапевтического лечения пациентов с COVID-19 неоднозначны, на что указывают высокие значения внутригрупповых дисперсий по каждому показателю. Например, в одних случаях отмечалось снижения С-реактивного белка и ферритина до референтного уровня к концу первой недели заболевания. В других случаях при снижении С-реактивного белка до уровня нормальных величин к десятому дню лечения больного отмечалось последующее увеличение уровня ферритина с 1571,8 до 1960,9 мкг/л. Следовательно, определение уровня ферритина, имеет наибольшее прогностическое значение в отличие от уровня С-реактивного белка, значения которого уже на третий день могут соответствовать нормальным величинам. Именно поэтому необходим длительный контроль за уровнем ферритина при данной инфекции, поскольку гиперферритинемия свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса и, возможно, продолжающейся экспрессии цитокинов (Полушин и др., 2021).

Выявлены особенности изменения показателей крови у мужчин и женщин. В начале заболевания коронавирусной инфекцией отмечено превышение уровня С-реактивного белка в среднем в 8 раз, а уровня ферритина в 6,5 раз как в группе мужчин, так и в группе женщин. К концу первой недели лечения уровень С-реактивного белка, по которому не было половых различий, значительно ($P < 0,05$) снизился у женщин. Значения С-реактивного белка и ферритина имели достоверные ($P < 0,05$) отклонения от границ нормальных величин

(табл. 2). При этом случаев снижения уровня С-реактивного белка и повышения уровня ферритина было значительно ($\varphi=1,83$; $P<0,05$ и $\varphi=2,51$; $P<0,01$) больше у мужчин по сравнению с женщинами.

Уровень общего белка в крови, находился в пределах референтных величин в начале заболевания и у мужчин, и у женщин. К концу первой недели лечения значения показателя вышли за нижнюю границу нормы в обеих группах. Случаев снижения уровня общего белка было значительно ($\varphi=2,24$; $P<0,05$) больше у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у мужчин и женщин с COVID-19 на начальном этапе заболевания и в ходе лечения ($X \pm m$)

Показатели	Начало заболевания		Конец первой недели		
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Pst
	1	2	3	4	
СРБ, мг/л	39,50 $\pm 5,24^*$	40,96 $\pm 5,24^*$	24,16 $\pm 6,08^*$	21,67 $\pm 4,38^*$	$P_{2,4}<0,05$
Ферритин, мкг/л	1033,84 $\pm 158,17^*$	966,62 $\pm 209,91^*$	1097,75 $\pm 135,06^*$	791,43 $\pm 228,84^*$	-
Общий белок, г/л	64,83 $\pm 1,09$	65,05 $\pm 1,79$	61,75 $\pm 1,13$	60,37 $\pm 1,74^{**}$	-
ЛДГ, е/л	475,44 $\pm 31,34$	570,32 $\pm 66,59$	486,43 $\pm 37,51$	542,69 $\pm 65,35$	-
АЛТ, е/л	48,41 $\pm 6,05$	35,53 $\pm 4,12$	56,26 $\pm 6,27$	64,18 $\pm 13,97^*$	-
АСТ, е/л	52,88 $\pm 13,49$	33,87 $\pm 2,85$	41,81 $\pm 5,16$	72,72 $\pm 34,47$	-

Примечание. Жирный шрифт – значения, превышающие верхние референтные пределы; * – достоверное отклонение значений от верхних референтных пределов; ** – достоверное отклонение значения от нижнего референтного предела

Уровень активности печеночных ферментов превышал верхние границы нормы на всех этапах заболевания. У женщин рост уровня активности АСТ и АЛТ выражен больше по сравнению с мужчинами, однако достоверных различий активности печеночных ферментов по половому признаку не обнаружено.

Анализ степени тяжести подтвержденных случаев COVID-19 показал, что как у мужчин, так и у женщин, находящихся на амбулаторном лечении, преобладали случаи среднетяжелого и тяжелого течения заболевания (рис. 1). Корреляционная зависимость

между СРБ и остальными биохимическими показателями крови в обеих группах отсутствовала.

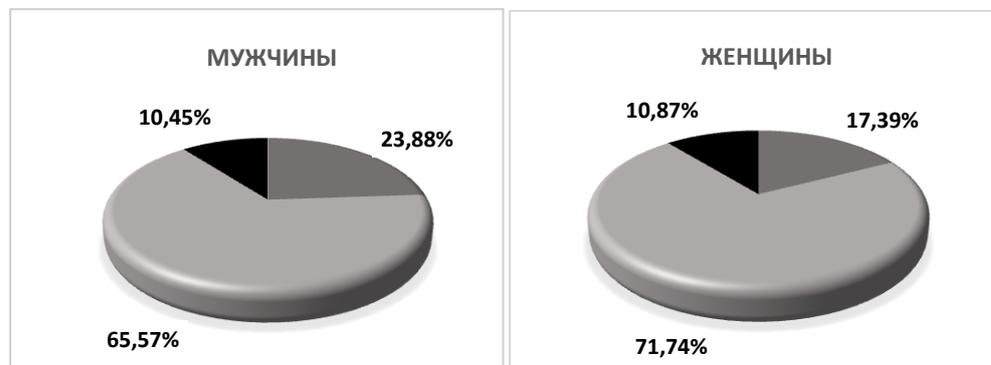


Рис. 1. Распределение случаев COVID-19 по степени тяжести среди мужчин и женщин:

серый сектор – легкая степень, светло-серый сектор – среднетяжелая и тяжелая степень, черный сектор –крайне тяжёлая степень заболевания

Заключение. В ходе исследования установлено, что у пациентов с инфекцией COVID-19 на начальном этапе заболевания отмечается увеличение уровня С-реактивного белка и ферритина как острофазных белков. Повышение уровня С-реактивного белка является индикатором иммунного ответа организма на проникновение антигена, приводящего к увеличению проницаемости стенок кровеносных сосудов и повышению содержания ферритина в крови, который как известно, синтезируется клетками печени, легких и сердца. На фоне терапевтического лечения уровень быстрого индикатора воспаления С-реактивного белка снижается, в то время как уровень ферритина в сыворотке крови остается прежним в группе мужчин или имеет тенденцию к незначительному понижению в группе женщин. Не исключено, что отмечаемая динамика уровня ферритина, а также повышенная активность внутриклеточных ферментов – аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз – обусловлена деструкцией тканей сердечной мышцы, печени, скелетной мускулатуры при воспалении (Полушин и др., 2021).

Таким образом, значения биохимических показателей крови пациентов указывают на выраженные изменения в метаболизме клеток в острый период течения COVID-19 и имеют важное прогностическое значение. При этом следует отметить достаточно высокий уровень показателей белков острой фазы, а также активности клеточных ферментов у больных с инфекцией COVID-19 по сравнению с пациентами, у которых диагностирована внебольничная пневмония

при гриппе A(H1N1)pdm09 (Сергеева и др., 2017). В связи с чем, полученные нами результаты указывают на необходимость проведение динамического мониторинга биохимических показателей крови пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, для своевременного предотвращения развития сопутствующих патологических изменений в организме.

Список литературы

- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г.* 2020. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / *Consilium Medicum*. Т. 22. № 11. С. 51-55.
- Андреева Е.А.* 2021. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *Русский медицинский журнал*. №6. С. 14-17.
- Петров П.К.* 2013. Математико-статистическая обработка и графическое представление результатов педагогических исследований с использованием информационных технологий: учеб. пособие. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет». С. 36-39.
- Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М.* 2021. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. Т. 18. №4. С. 20-28.
- Сергеева И.В., Демко И.В., Корчагин Е.Е.* 2017. Клинико-лабораторная характеристика больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа A(H1N1)pdm09. Красноярск: Сибирское медицинское обозрение. № 5. С. 47-53.
- Судебные и нормативные акты РФ.* 2022. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (утв. Минздравом России). URL: <https://sudact.ru/law/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie/>
- Харькова О.А., Гржибовский А.М.* Сравнение одной и двух несвязанных выборок с помощью пакета статистических программ STATA: параметрические критерии // *Экология человека*. 2014. №3. С. 57-61.
- Хирманов В.Н.* COVID-19 как системное заболевание // *Клиническая фармакология и терапия*. 2021. № 1. С.5-15.
- Baig A.M.* 2020. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV. *CNS Neurosci Ther.* V. 26(5): P. 499-501.

CHANGES IN INDICATORS OF BIOCHEMICAL BLOOD ANALYSIS IN OUTPATIENT PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19

E.A. Belyakova, D.V. Pavlova

Tver State University, Tver

Data on changes in biochemical blood parameters in men and women of the Tver region who were on outpatient treatment with a confirmed diagnosis of COVID-19 are presented. An excess of the level of markers of systemic inflammatory response and activity of liver enzymes at the beginning of the development of the disease was found. There was a significant decrease in the level of C-reactive protein, total protein and an increase in the activity of alanine aminotransferase by the end of the first week of therapeutic treatment. Individual and gender characteristics of changes in the level of biomarkers in the acute period of the disease are described.

Keywords: *COVID-19, disease severity, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, ferritin.*

Об авторах:

БЕЛЯКОВА Евгения Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры зоологии и физиологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: jeene4ka@yandex.ru.

ПАВЛОВА Дарья Валерьевна – студентка 4 курса биологического факультета по направлению Биология, ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: darya.p01@mail.ru.

Белякова Е.А. Изменения показателей биохимического анализа крови у амбулаторных больных в остром периоде Covid-19 / Е.А. Белякова, Д.В. Павлова // Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология. 2023. № 2(70). С. 7-14

Дата поступления рукописи в редакцию: 24.11.22

Дата подписания рукописи в печать: 03.06.23