

- ✓ Берёза повислая (бородавчатая) – *Betula pendula*
- ✓ Липасердцевидная- *Tiliacordata* Mill

Фармакогностический анализ исследуемых растений показал, что они соответствуют требованиям нормативной документации и могут применяться в качестве лекарственного растительного сырья.

\*\*\*

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ГФ РФ XIV изд., Том II, Москва 2018. ОФС 1.4.1.0001.15 Вводится впервые. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ГФ РФ XIV изд., Том III, Москва 2018. ФС 2.1.0049.18 Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0213-07. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
3. Фармакогнозия. Атлас. Учебное пособие. В 3-х томах. Том 3. Самылина И.А., Ермакова В.А., Аносова О.Г., Бобкова Н.В., ГЭОТАР-Медиа, 2010г.-488 с.
4. Фармакология. Учебник и практикум для вузов. Е.В. Коноплева. Москва. ООО «Издательство Юрайт» 2018

**Зерчанинова Е.И., Капралов А.И., Ковлягин Д.Е., Кожевникова А.К., Маклакова И.Ю., Мелькова А.В., Мокрецова М.А.**

### **Изменение биохимических показателей крови у пациентов с COVID-19**

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
(Россия, Екатеринбург)*

*doi: 10.18411/trnio-06-2022-103*

#### **Аннотация**

Введение. В декабре 2019 года в городе Ухань была выявлена вспышка заболеваемости вирусной инфекции COVID-19. В марте 2020 года заболевание приобрело характер пандемии. Цель исследования. Изучить и проанализировать результаты биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение. Материалы и методы. Материалом исследования послужили результаты биохимических показателей крови. Применен метод статистического анализа с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Результаты. Отмечено увеличение активности АЛТ и АСТ, С-реактивного белка, выявлены случаи гипергликемии, а также отклонение от нормы ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^+$ . Обсуждение. Данные исследований показывают, что при SARS-CoV-2 инфекции увеличиваются маркеры воспаления, начиная от С-реактивного белка до фактора некроза опухоли альфа. Выводы. В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание, повреждающее жизненно важные органы.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, биохимические показатели.

#### **Abstract**

Introduction. In December 2019, an outbreak of COVID-19 virus infection was detected in Wuhan. In March 2020, the disease acquired the character of a pandemic. The aim of study. To study and analyze the results of biochemical parameters of blood serum in patients with COVID-19 undergoing inpatient treatment. Materials and methods. The research material was the results of biochemical blood parameters. The method of statistical analysis using Microsoft Excel software is applied. Results. An increase in the activity of ALT and AST, C-reactive protein was noted, cases of hyperglycemia were detected, as well as deviations from the norm of  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^+$  ions. Discussion. Research data show that with SARS-CoV-2 infection, markers of inflammation increase, ranging from C-reactive protein to tumor necrosis factor alpha. Conclusions. Currently, COVID-19 is considered as a systemic disease that damages vital organs.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, biochemical parameters.

## **Введение**

В декабре 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй КНР была выявлена вспышка заболеваемости вирусной инфекцией, которая впоследствии получила название COVID-19. Вирус, вызывающий данное заболевание, был назван SARS-CoV-2. 11 марта 2020 года глава ВОЗ объявил о том, что новое заболевание приобрело характер пандемии.

Вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2 инфекционное заболевание COVID-19 кроме клинических симптомов сопровождается также изменениями в биохимических показателях крови. Хотя клинические особенности COVID-19 широко описаны, оценка изменений наиболее распространенных биохимических маркеров у пациентов с данным диагнозом имеет такое же важное значение при оценке состояния больных.

Задачей данного исследования было продемонстрировать оценку некоторых биохимических показателей у пациентов с COVID-19, а также сравнить полученные результаты с данными, имеющимися в литературных источниках. Все пациенты были госпитализированы в ГАУЗ СО ЦГКБ №24 города Екатеринбург. В качестве подтверждения инфекции SARS-CoV-2 был использован метод ПЦР в реальном времени.

## **Цель исследования**

Изучить и проанализировать результаты биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение, выявить отклонения от нормы.

## **Материалы и методы**

Критерии включения в исследование были следующими: диагноз коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), код МКБ-10 U07.1.; пациент проходил стационарное лечение в ГАУЗ СО ЦГКБ №24; возраст пациента на момент лечения в стационаре от 18 до 70 лет; в исследование не были взяты к учету пациенты, скончавшиеся в результате неблагоприятного течения заболевания.

Данные пациентов с инфекцией COVID-19 были проанализированы при помощи ретроспективного метода, в результате чего были собраны данные о возрасте, поле и биохимических показателях крови. В исследовании приняли участие 100 пациентов, проходивших стационарное лечение в ГАУЗ СО ЦГКБ №24 город Екатеринбург (период январь-февраль 2021 года), в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 58,53 года), с диагнозом COVID-19. Нами рассматривались показатели крови пациентов, полученные на седьмые сутки пребывания в стационаре. Среди исследуемых пациентов было 50 мужчин и 50 женщин. Исследуемые параметры биохимического анализа крови: уровень глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, креатинин, СРБ, альбумин, калий ( $K^+$ ), натрий ( $Na^+$ ), хлор ( $Cl^-$ ). В ходе исследования применялся метод статистического анализа с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

## **Результаты**

Показатели биохимических анализов крови сравнивались с нормой, указанной в референсных значениях клиничко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО ЦГКБ №24.

У 64 исследованных пациентов было выявлено несоответствие норме значения С-реактивного белка (СРБ), из них у 100% значение было выше нормы. При этом повышение СРБ чаще отмечалось у мужчин: из 64 пациентов с повышенным уровнем СРБ 37 мужчин и 27 женщин. Также стоит отметить, что чаще всего повышенное значение СРБ наблюдалось в возрастной группе 60-70 лет (37 пациентов). Среднее значение показателя СРБ у исследуемых составляет 51.2 мг/л (референтный интервал 0.0–10.0 мг/л).

При исследовании было выявлено 55 случаев гипергликемии у пациентов с COVID-19, в то время как гипогликемия была выявлена только в 3 случаях из 100. Несоответствие норме было выявлено у 31 женщины и 27 мужчин. Гипергликемия была также выявлена чаще в возрастной группе 60-70 лет (34 пациента). Среднее значение уровня глюкозы в сыворотке крови у исследуемых составляет 6.7 ммоль/л (референтный интервал 3.9–6.1 ммоль/л).

При анализе биохимических показателей было отмечено увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) у 38 пациентов, аспартатаминотрансферазы (АСТ) у 31 пациента. При этом увеличение активности АЛТ чаще отмечалось у мужчин (из 38 пациентов было 23 мужчины и 15 женщин), а увеличение активности АСТ у женщин (из 31 пациента - 17 женщин и 14 мужчин). Среднее значение АЛТ - 53.3 ед./л (референтный интервал 5.0–40.0 ед./л), среднее значение АСТ - 47.1 ед./л (референтный интервал 5.0–40.0 ед./л). Стоит отметить, что у двух пациентов было отмечено критическое снижение уровня АСТ (2 и 2.8 ед/л), оба случая также сопровождались гипербилирубинемией.

Несоответствие норме также отмечено среди показателей общего билирубина (21 случай выше нормы, 2 – ниже), креатинина (11 случаев выше нормы, 4 – ниже) и альбумина (21 случай выше нормы).

Среди показателей калия, натрия и хлора было также отмечено отклонение от референтных интервалов. У 10 пациентов было повышено содержание калия, у 6 – понижено. У 8 пациентов из 10 с гиперкалиемией была также выявлена гипергликемия, а у 5 было также повышено содержание креатинина. Из 23 случаев несоответствия норме показателя натрия 22 было ниже нормы, 1 – выше. Также у 26 пациентов наблюдается отклонение от нормы в показателе хлора: 11 выше нормы, 15 – ниже.

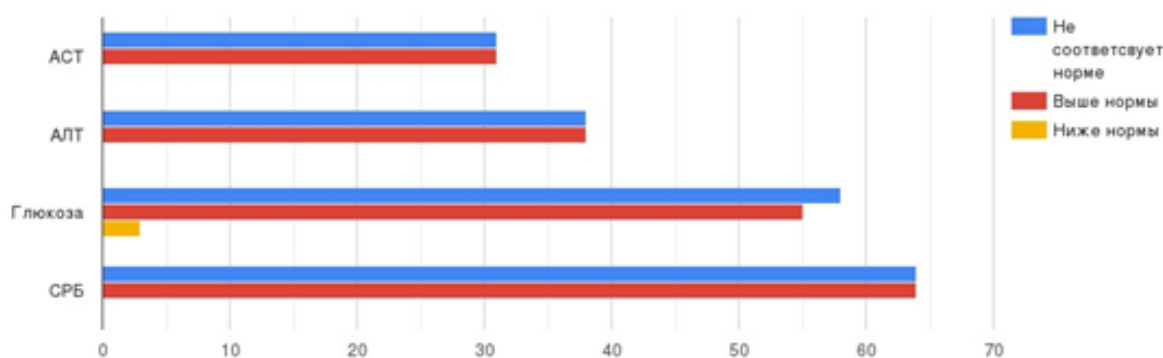


Рисунок 1. Отклонение от нормы показателей АСТ, АЛТ, глюкозы и СРБ.

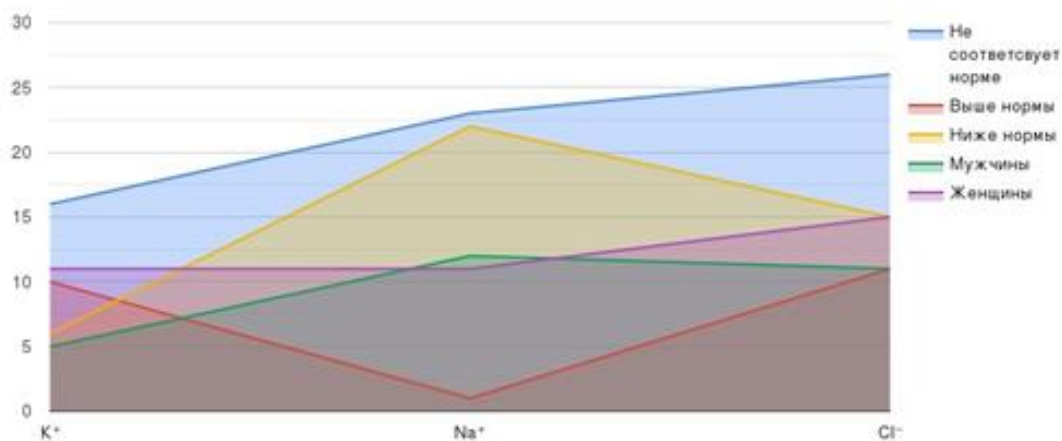


Рисунок 2. Отклонение от нормы показателей K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>.

### Обсуждение

Коронавирус (CoV) представляет собой вирионы среднего размера (80-220нм) округлой формы. Геном представлен однонитевой плюс-РНК. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) делит CoV на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) относится к роду Betacoronavirus.

SARS-CoV-2 может сохранять жизнеспособность вне организма до 7 дней. Новая коронавирусная инфекция чаще всего передается воздушно-капельным и контактным путями, реже воздушно-пылевым и фекально-оральным. Клиническая симптоматика COVID-2019: лихорадка, обычно субфебрильная температура (до 37,5 °С у 56,2%); респираторные симптомы: кашель, в тяжелых случаях – одышка и симптомы интоксикации: усталость и слабость, головная боль, диспепсия и диарея. Наиболее частые проявления тяжелых случаев – пневмония и гипоксия.

Первый этап жизненного цикла вируса - рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени, происходящая в результате связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 — это ангиотензинпревращающий энзим 2 (ACE2). Вторым этапом жизненного цикла вируса, является рецептор-опосредованный эндоцитоз, который завершается проникновением вирусного нуклеокапсида в цитоплазму клетки хозяина. Внутри данной клетки вирионная РНК выступает в роли мРНК для синтеза двух протяженных полипротеинов (pp1a и pp1ab), которые нарезаются протеазами на 16 неструктурных белков. Одним из важнейших неструктурных белков является РНК-зависимая РНК-полимераза, которая синтезирует комплементарную вирионной нить РНК отрицательной полярности, выступающую в качестве матрицы для синтеза геномных РНК, впоследствии входящих в дочерние вирионы. Сборка дочерних вирионов происходит в ЭПР. После этого вирионы покидают клетку-хозяина путем экзоцитоза.

Входными воротами возбудителя SARS-CoV-2 являются эпителиоциты верхних дыхательных путей, а также эпителий желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2 (клетки дыхательных путей, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы). Патогенез коронавирусной инфекции начинается с колонизации и разрушения вирусными асцитами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. Быстрая репликация вируса и повреждение клеток, вызванные вирусом, регуляция ACE2 и нарастание антител ответственны за агрессивное неконтролируемое воспаление легких, вызванное SARS-CoV-2. Начало быстрой репликации вируса приводит к массовой гибели эпителиальных и эндотелиальных клеток. Данные исследований показывают, что при SARS-CoV-2 инфекции увеличиваются маркеры воспаления, начиная от С-реактивного белка до фактора некроза опухоли альфа, чему, как предполагается, способствует устойчивый воспалительный ответ и «цитокиновый шторм».

С-реактивный белок при воспалительных реакциях, вызванных инвазией вируса в эпителиоциты. Данный белок является лабораторным маркером активности процессов воспаления в легких при COVID-19. Повышение уровня С-реактивного белка коррелирует с объемом поражения ткани легкого и является основанием для начала противовоспалительной терапии. СРБ играет огромную роль в диагностике заболевания и ведении пациентов с COVID-19. В результате нашего исследования мы получили данные о том, что в большинстве случаев у пациентов с COVID-19 отмечается повышение уровня СРБ. Полученные данные подтверждают авторы нескольких литературных источников, изученных нами.

Вследствие иммунного повреждения, вызванного воспалительным ответом на воздействие вируса, происходит резкое повышение почечных и печеночных ферментов – АСТ и АЛТ. Также, повышение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы

может быть обусловлено вирусным цитопатическим действием. Все больше фактов свидетельствует о тесной взаимосвязи аномальных биохимических процессов в печени с серьезностью COVID-2019. Уровни АЛТ и АСТ в крови пациентов в тяжелых и критических случаях были значительно выше, чем в легких и умеренных случаях и в других исследованиях. В результате нашего исследования также было отмечено увеличение активности АЛТ и АСТ у ряда пациентов, что подтверждает данные о том, что у пациентов с COVID-19 выявляется повышение данных показателей сыворотки крови. Причинами гипертрансаминаземии при COVID-19 могут быть наличие у пациентов исходной болезни печени, токсического влияния лекарственных препаратов, «цитокинового шторма», а также прямого повреждающего действия вируса на печень. Стоит также сказать о пациентах, у которых отмечено снижение значения АСТ. Снижение АСТ не является специфичным, так как в норме активность фермента низкая, однако в некоторых случаях снижение может сигнализировать об отклонении. Такое явление может наблюдаться при тяжелых некротических процессах и стойком недостатке витамина В6. АСТ образуется в клетках внутренних органов и скелетных мышц при участии витамина В6. Витамин В6 считают кофактором синтеза трансаминаз. Пожилые люди могут быть особенно восприимчивы к низким уровням АСТ, так как они часто подвержены повышенному риску недостаточности питания.

Так же при COVID-19 в крови значительно повышается глюкоза и формируется устойчивая гипергликемия. Это может объясняться тем, что при COVID-19 усугубляется течение сахарного диабета, а также повреждаются бета-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин и повреждается печень, усугубляя инсулинорезистентность. В результате нашего исследования гипергликемия была отмечена у 55 пациентов, при этом среднее значение уровня глюкозы в сыворотке крови у исследуемых составляет 6,7 ммоль/л.

Согласно литературным источникам, содержание общего билирубина в сыворотке крови повышалось у 9,9 (легкое течение заболевания) и 13,3% (тяжелое течение заболевания), креатинина – соответственно у 1,0 и 4,3% больных. Содержание натрия и хлора в обеих группах в пределах вариантов нормы, и достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдали.

В ходе нашего исследования мы отметили у 10% пациентов гиперкалиемию, в то время как гипокалиемию отмечается только 6%, что противоречит литературным источникам. Согласно данному источнику, у госпитализированных пациентов с COVID-19 в качестве частого электролитного нарушения выявляется гипокалиемию, распространенность которой достигает 20%. Ее вероятные причины: увеличение экскреции калия почками, потери калия с диареей и рвотными массами, повышенное потоотделение при лихорадке, ведущее к потере электролитов, в т. ч. и калия. Гипокалиемию может стать причиной развития резистентных к лекарственной терапии нарушений ритма, особенно у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку в условиях дефицита АТФ и нарушения функции калий-натриевого насоса при дистрессе отмечается избыточное проникновение в кардиомиоциты ионов натрия и кальция. Гипокалиемию также может сопровождаться функциональным и морфологическим повреждением почек с кистозно-фиброзной дегенерацией почечной паренхимы и снижением концентрационной функции.

Гиперкалиемию – это практически всегда полиэтиологическое состояние, т.е. она развивается при одновременном влиянии нескольких факторов, воздействующих на разные этапы калиевого метаболизма. Возможные причины повышения калия: снижение выведения макроэлемента вследствие замедления кровотока в почечных клубочках происходит при острой и хронической почечной недостаточности; переход калия внутрь клетки из межклеточного пространства нарушается при метаболическом ацидозе, дефиците инсулина (сахарный диабет I типа). Также к факторам риска можно отнести заболевания, требующие

лечения препаратами, вызывающими повышение калия – артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность. В результате нашего исследования было выявлено, что у 8 пациентов из 10 с гиперкалиемией была также выявлена гипергликемия. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что у данных, исследуемых повышение содержания калия возможно связано с наличием у пациента также сахарного диабета. У 5 пациентов с гиперкалиемией было также повышено содержание креатинина, что является характерным признаком нарушения фильтрационной и выделительной функций почек и является своеобразным маркером почечной недостаточности.

### Выводы

1. Несмотря на то, что легкое является основным органом, поражаемым вирусом, в настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание, воздействующее на другие жизненно важные органы, такие как сердце, печень и почки.
2. У некоторых пациентов была отмечена гиперкалиемия. Вероятнее всего повышение содержания калия в крови у некоторых больных ассоциировано с гипергликемией (сахарный диабет), а у других – с почечной недостаточностью (т.к. повышено содержание креатинина).
3. В ходе исследования было выявлено повышение С-реактивного белка у большинства пациентов с COVID-19.
4. Было отмечено увеличение активности АЛТ и АСТ. Данные показатели были значительно выше у больных с тяжелым течением заболевания, чем у пациентов с легким и умеренным течением.
5. При COVID-19 у большинства пациентов наблюдается повышение уровня глюкозы, что приводит к устойчивой гипергликемии.

\*\*\*

1. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019 / Е. В. Каштанова, Е. В. Шахтшнейдер, М. В. Кручинина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 20(1). – С. 147-157.
2. Романов Б. К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 / Б. К. Романов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – № 8(1). – С. 3-8.
3. Абдуллаев Р. Ю. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Consilium Medicum. – 2020. – № 22(11). – С. 51-55.
4. Сравнительная оценка степени выраженности гипергликемии у пациентов с COVID-19 / А. О. Хороших, Ю. О. Главатских, Л. А. Уточкина [и др.] // Forcipe. – 2021. – № 4(S1). – С. 611.
5. Дефицит электролитов на фоне новой коронавирусной инфекции и постковидного астенического синдрома / Е. Ю. Эбзеева, О. Д. Остроумова, И. Ф. Кроткова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 5. – С. 245-251.
6. Оценка функции органов у пациентов с тяжелыми инфекциями, вызванными COVID-19 / З. Бингйие, Д. Зикуанг, З. Янфанг [и др.] // Мед Клин (). – 2020. – № 155(5). – С. 191-196. doi: 10.1016/j.medcle.2020.05.015
7. Патологические проявления COVID-19, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом / З. Ху, Л. Ши, Й. Ванг [и др.] // Ланцет. Респир. Мед. – 2020. – № 8(4). – С. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
8. Вирусология, эпидемиология, патогенез и борьба с COVID-19 / Й. Джин, Х. Янг, В. Джи [и др.] // Вайрусис. – 2020. – № 12(4). – С. 372. doi: 10.3390/v12040372
9. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане, Китай / Ц. Хуфнг, Й. Ванг, Х. Ли Li [и др.] // Ланцет. – 2020. – № 395(10223). – С. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Гипертрансаминаземия при заражении SARS-CoV-2: частота встречаемости и патогенетическая гипотеза / М. Зиппи, С. Фиорино, Г. Оккигресси, В. Хонг // Ворлд Дж Клин Кейсес. – 2020. – № 8. – С. 1385-1390