

МАНИФЕСТНЫЙ ХАРАКТЕР БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ПРИ ТЕЧЕНИИ COVID-19 С УЧЕТОМ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ

Гайдабура Е.А.¹, Золотавина М.Л.¹, Братова А.В.²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, Краснодар, e-mail: zolotavina_m@mail.ru;

²ГБУЗ «НИИ - ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава России, Краснодар

Для исследования динамики изменений биохимических показателей сыворотки крови при новой коронавирусной инфекции были рассмотрены четыре степени поражения легких по показаниям компьютерной томографии, коррелирующим с тяжестью заболевания COVID-19. Для создания более полной биохимической картины сыворотки крови, соответствующей четырем стадиям поражения легких у пациентов, исследовались следующие биохимические показатели: концентрация СРБ, концентрация ферритина, концентрация ИЛ-6, концентрация лактата, активность ЛДГ, концентрация ионов калия, концентрация ТГ, концентрация альбумина. В результате исследования была определена биохимическая картина крови больных на разных этапах развития COVID-19, выделены пики роста концентраций биомаркеров воспаления с учетом этапов воспалительного процесса при новой коронавирусной инфекции. В ходе работы был выделен спектр исследований при COVID-19, позволяющий оценить тяжесть заболевания и риск развития четвертой стадии поражения легочной ткани. Определены манифестации биохимических показателей: первая степень поражения легких при COVID-19 характеризуется подъемом концентрации СРБ и ферритина; при развитии второй стадии поражения легких продолжается повышение концентраций в крови ферритина, активности ЛДГ и понижение концентрации СРБ, манифестация в концентрации ИЛ-6; третья степень повреждения легочной ткани сопровождается манифестацией в повышении концентрации ферритина, ЛДГ, манифестацией в понижении концентрации калия и продолжением повышения концентрации лактата; для четвертой степени поражения легочной ткани характерны манифестный характер в повышении концентрации ферритина, ИЛ-6, лактата, повышение активности ЛДГ и понижение концентрации калия.

Ключевые слова: концентрация СРБ, концентрация ферритина, концентрация ИЛ-6, концентрация альбумина, концентрация лактата, активность ЛДГ, концентрация триглицеридов, концентрация ионов калия, степени поражения легких при COVID-19.

MANIFEST NATURE OF BIOCHEMICAL PARAMETERS INVOLVED IN THE METABOLISM OF THE PATHOLOGICAL PROCESS DURING COVID-19, TAKING INTO ACCOUNT THE SEVERITY OF LUNG DAMAGE

Gaidabura E.A.¹, Zolotavina M.L.¹, Bratova A.V.²

¹Kuban State University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zolotavina_m@mail.ru;

²Research Institute - KB No. 1 prof. S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

To study the dynamics of changes in biochemical parameters of blood serum during a new coronavirus infection, four degrees of lung damage were considered according to computed tomography indications, which correlate with the severity of COVID-19 disease. To create a more complete biochemical picture of blood serum corresponding to the four stages of lung damage in patients, the following biochemical parameters of blood serum were studied: concentration of CRP, concentration of ferritin, concentration of IL-6, concentration of lactate, activity of LDH, concentration of potassium ion, concentration of TG, concentration of albumin. As a result of the study, the biochemical picture of the blood of patients at different stages of the development of COVID-19 was determined, peaks in the growth of concentrations of inflammatory biomarkers were identified, taking into account the stages of the inflammatory process in a new coronavirus infection together. In the course of the work, a range of studies was identified for COVID-19, which allows assessing the severity of the disease and the risk of developing the fourth stage of lung tissue damage. Manifestations of biochemical parameters were determined: the first degree of lung damage in COVID-19 is characterized by an increase in the concentration of CRP and ferritin; with the development of the second stage of lung damage, an increase in blood concentrations of ferritin, activity LDH and a decrease in the concentration of CRP, manifestation in the concentration of IL-6; the third degree of lung tissue damage is accompanied by a manifestation in an increase in the concentration of ferritin, LDH, manifestation in a decrease in potassium concentration and continued increase in lactate concentration; for

the fourth degree of lung tissue damage, a manifest character is characteristic in an increase in the concentration of ferritin, IL-6, lactate, an increase in activity LDH and a decrease in potassium concentration.

Keywords: concentration of CRP, concentration of ferritin, concentration of IL-6, concentration of albumin, concentration of lactate, activity of LDH, concentration of triglyceride, concentration of potassium ions, degree of lung damage in COVID-19.

Распространение по всему миру и высокий уровень заболеваемости ставит проблему изучения изменения метаболизма в развитии патологических процессов при заболевании COVID-19 в центр внимания ученых и медицинских работников. По данным ВОЗ, в 2021 году в России уровень смертности от новой коронавирусной инфекции составил 6,88%, расположив страну на 18-й позиции. В отличие от других коронавирусов, вызывающих сезонные острые респираторные заболевания, вирус SARS-COV-2 реплицируется в верхних дыхательных путях, что приводит к отсутствию у заболевших выраженной отличной клинической картины [1]. Заболевание характеризуется запоздалым иммунным ответом, перерастающим в дальнейшем в мощную иммунную реакцию, влекущую за собой патологические изменения во внеклеточных и внутриклеточных метаболических процессах [2; 3], что приводит к нарушению в процессах гемостаза, к развитию полиорганной недостаточности, ацидозу и росту риска летальности. Поэтому определение диагностической значимости биомаркеров в прогнозе развития течения COVID-19 и изучение изменений в метаболизме клеток является актуальной проблемой.

Цель исследования: определить диагностическую значимость биомаркеров крови и их манифестный характер в метаболизме патологического процесса при течении COVID-19 с учетом тяжести поражения лёгких.

Материал и методы исследования

Сбор материала для исследования проводился с октября 2020 по январь 2022 года на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» в городе Краснодар. В качестве материала исследования (четыре экспериментальные группы) была выбрана сыворотка крови больных в возрасте от 49 до 68 лет с диагностированным COVID-19 с поражением лёгких разных степеней тяжести: легкая степень поражения (24% поражения) соответствовала результатам компьютерной томографии КТ-1 (97 человек), вторая степень поражения отмечала от 25 до 50% поврежденных участков паренхимы легких (125 человек) – КТ-2, в третью группу исследуемых из 130 человек входили пациенты с поражением легких от 50 до 75% (КТ-3), в четвертую, экспериментальную, вошли сыворотки 136 человек с поражением легочной ткани свыше 75% (КТ-4). Всего было исследовано 488 сывороток больных (все больные в процессе исследования находились в пострепродуктивном периоде, потому не были разделены на группы по половому признаку, и

отличиями показателей в референтных значениях можно пренебречь) с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией.

В контрольную группу вошла 21 сыворотка крови больных пневмонией, вызванной вирусом гриппа группы А, сопровождающаяся высоким процентом поражения легких (свыше 50%). Данный выбор группы контроля обосновывался необходимостью определения специфичности изменения биохимических маркеров крови при пневмонии, вызванной вирусом COVID-19, в сравнении с биохимическими показателями крови при пневмонии, вызванной вирусом группы А.

В ходе исследования использовались оригинальные реагенты производителей Siemens (Германия), Werfen (Испания), Abbott (США) для определения следующих биохимических показателей в сыворотке крови больных: концентрация СРБ (метод иммунотурбидиметрии с использованием латексных частиц, $\lambda = 571$ нм), концентрация ферритина (иммунотурбидиметрический метод, $\lambda = 580$ нм), концентрация ИЛ-6 (иммунохемилюминесцентный метод); концентрация альбумина (BCG-метод) [4], концентрация лактата (колориметрический метод, $\lambda = 505$ нм); активность ЛДГ (УФ-кинетический метод, $\lambda = 340$ нм); концентрация ТГ (фотоколориметрический метод); концентрация ионов калия (ионселективный метод).

Для статистической обработки результатов исследования были использованы методы математической статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013, программного комплекса Statistica v. 13.0 и онлайн-калькулятора planetcalc.ru. В результате работы были вычислены показатели среднего арифметического (\bar{X}), стандартной ошибки среднего арифметического ($\pm m$), а также была определена значимость различий между показателями сравниваемых групп с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе исследования динамики изменения концентрации биохимических показателей сыворотки крови больных имели следующие особенности: наибольшая концентрация СРБ в крови пациентов была отмечена при развитии стадии, соответствующей КТ-1, и составляла $178,2 \pm 0,34$ мг/л, что, возможно, связано с запуском в клетках факторов системы комплемента и активации процессов в иммунных клетках, активно вырабатывающих неспецифический белок острой фазы, призванный оказывать провоспалительный эффект. В сыворотке крови контрольной группы было отмечено повышение концентрации уровня СРБ до $98,46 \pm 0,45$ мг/л. Степень поражения легких менее 25% (КТ-1) характеризовалась более высокими значениями концентрации СРБ в крови, что, вероятно, обосновывалось запоздалой, но более мощной иммунной реакцией организма на вторжение патогена. Обращает внимание то, что к четвертой стадии развития

новой коронавирусной инфекции концентрация СРБ снижалась до значений $44,1 \pm 0,3$ мг/л, возвращаясь в рамки референсных значений [5] или оставаясь незначительно повышенной. Такая тенденция к снижению, вероятнее всего, происходит в ответ на повышение других показателей сыворотки крови (табл.).

Биохимические показатели крови больных экспериментальных и контрольной групп

Группы (n – число пациентов в группах, чел.)		Биохимические показатели сыворотки крови (референсные значения)							
		СРБ (0,0- 5,0 мг/л)	Ферритин (30,0- 300,0 мкг/л)	ИЛ-6 (0,0- 5,9 пг/мл)	Альбумин (30,0- 50,0 г/л)	Лактат (0,6-2,2 ммоль/ л)	ЛДГ (130,0- 250,0 Ед/л)	ТГ (0,5-1,7 ммоль/ л)	Калий (3,5-6,5 ммоль/ л)
Контрольная группа (n=21)		98,46 $\pm 0,45^{\#}$	458,20 $\pm 0,52^{\#\#}$	1,23 $\pm 0,25^{\#}$	29,10 $\pm 0,26^{*\#\#}$	1,20 $\pm 0,28$	364,08 $\pm 0,35^{*\#\#}$	1,76 $\pm 0,28$	4,11 $\pm 0,88^{\#\#}$
Экспери- ментальн ые группы (n=488)	КТ-1 (n=97)	178,20 $\pm 0,34^{\#\#}$	233,02 $\pm 0,53^{*\#\#}$	0,23 $\pm 0,07^{**}$	45,10 $\pm 0,32^{**}$	3,12 $\pm 0,13^{**}$	270,30 $\pm 0,44^{**}$	1,77 $\pm 0,26$	3,90 $\pm 0,20^*$
	КТ-2 (n=125)	82,35 $\pm 0,62$	638,00 $\pm 0,48^{**}$	17,50 $\pm 0,22^{**}$	40,60 $\pm 0,51$	4,20 $\pm 0,21$	305,70 $\pm 0,58$	1,97 $\pm 0,15^{**}$	4,40 $\pm 0,37$
	КТ-3 (n=130)	47,70 $\pm 0,55$	980,70 $\pm 0,72$	338,70 $\pm 0,21^{**}$	34,20 $\pm 0,47^{**}$	4,20 $\pm 0,21$	572,90 $\pm 0,37^{\#\#}$	1,80 $\pm 0,12$	4,50 $\pm 0,19^*$
	КТ-4 (n=136)	44,10 $\pm 0,30^*$	1720,00 $\pm 0,65^{\#\#}$	1001,3 $\pm 0,6^{*\#\#}$	29,70 $\pm 0,42^{*\#\#}$	6,43 $\pm 0,19^{**}$	1953,6 $\pm 0,62^{**}$	1,53 $\pm 0,13^{**}$	3,10 $\pm 0,22^{\#\#}$

* $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,05$ – уровень значимости различий концентрации биохимических показателей в сыворотках крови пациентов первой экспериментальной группы и последующей экспериментальной группы;
$p \leq 0,01$, ## $p \leq 0,05$ – уровень значимости различий концентрации биохимических показателей в сыворотках крови пациентов экспериментальной группы и контрольной группы.

Рост концентрации ферритина был отмечен в сыворотке крови пациентов группы КТ-2 ($638,00 \pm 0,48$ мкг/л) в сравнении с концентрацией ферритина в сыворотке крови группы пациентов группы КТ-1 ($p \leq 0,05$), и значительные концентрации ферритина были отмечены в сыворотках крови больных с поражениями легочной ткани групп КТ-3 и КТ-4. На наш взгляд, такое изменение свидетельствовало о начавшемся процессе увеличения проницаемости сосудов [6], выходе иммунных клеток к месту воспаления и дальнейшей активной выработке ИЛ-6, концентрация которого стремительно значимо возрастала от невысоких значений ($0,23 \pm 0,07$ пг/мл) в сыворотке крови пациентов группы КТ-1 до значительных в сыворотках крови пациентов КТ-3 ($338,70 \pm 0,21$ пг/мл, $p \leq 0,05$), демонстрируя сформировавшийся «цитокиновый шторм» [7; 8], при котором уровень ИЛ-6 в крови больных группы КТ-4 достигал значений $1001,30 \pm 0,6$ пг/мл ($p \leq 0,05$).

Концентрация альбумина сыворотки крови больных по мере развития заболевания медленно уменьшалась, однако выход концентрации за пределы нормы [6] был отмечен в сыворотке больных в терминальной стадии развития заболевания в организме (КТ-4) и

составил $29,70 \pm 0,42$ г/л, возможно, этот факт связан с белковым истощением организма на фоне вовлечения в процесс белков острой фазы.

Быстрый подъем и значительное повышение концентрации лактата отмечались в крови группы с поражением легких, соответствующей КТ-3, и в крови пациентов с терминальной стадией развития COVID-19 (КТ-4), свидетельствуя о быстром развитии септического процесса и наличии в организме большого количества разрушенных клеток ($p \leq 0,05$). Активность ЛДГ в сыворотке крови превышала референсные пределы в два раза у пациентов с третьей стадией (КТ-3) и составила $572,90 \pm 0,37$ Ед/л, превышала в 7 раз у группы больных КТ-4 ($1953,60 \pm 0,62$ Ед/л), значимость различий показателей составила $p \leq 0,05$. При исследовании сывороток крови контрольной группы не наблюдалось повышения концентрации лактата. Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, по нашему мнению, связано с прогрессирующим деструктивным влиянием вируса на клетки организма, в том числе на клетки паренхимы лёгких. Уровень активности ЛДГ, в отличие от концентрации лактата, находящейся в пределах допустимых значений, в сыворотках крови контрольной группы возрастал, достигая уровня $364,08 \pm 0,35$ Ед/л. Уровень значимости различий показателей активности ЛДГ в крови контрольной группы и группы с COVID-19 третьей степени поражения легких составил $p \leq 0,05$.

Концентрация ТГ в крови больных отклонялась от нормальных значений в 2 раза в терминальной стадии развития заболевания (КТ-4), достигая значений в $1,53 \pm 0,13$ ммоль/л, то время как в сыворотке крови больных с меньшими повреждениями легочной ткани уровень ТГ не изменялся и не выходил за пределы референсных значений ($p \leq 0,05$). При сравнении значений показателя в крови групп контроля и экспериментальных групп значимости различий не было обнаружено, а уровень ТГ в крови больных контрольной группы исследования оставался в пределах референсных значений. Значительные отклонения концентрации ионов калия от референсных значений наблюдались в сыворотке крови больных, входивших в группу КТ-4 ($3,1 \pm 0,22$ ммоль/л). В ходе исследования была обнаружена значимость различий между концентрацией в сыворотке крови контрольной группы и группе больных с терминальной стадией развития COVID-19 ($4,11 \pm 0,88$ ммоль/л, $p \leq 0,05$) [9].

Таким образом, было определено, что диагностической значимостью обладали показатели концентраций ферритина, ИЛ-6, лактата, альбумина и активности ЛДГ в сыворотке крови больных COVID-19. Уровень этих показателей достоверно отличался от биохимической картины крови у больных с пневмонией, вызванной вирусом группы А, что делает их прогностическими биомаркерами тяжелой формы заболевания.

В ходе исследования были отмечены некоторые тенденции в проявлении биохимических маркеров воспаления в крови при новой коронавирусной инфекции на разных

этапах развития заболевания, что позволило определить манифестный характер биомаркеров в кровеносном русле и выявить последовательности включения адаптационных процессов в регулирование нарастающего патологического воспалительного процесса (от первой стадии к четвертой), вызванного COVID-19 (рис. 1, 2). При развитии первой степени поражения легких при COVID-19 в первую очередь отмечалось повышение уровня СРБ в крови больных, что свидетельствует о возможном начале включения метаболических процессов, характерных для острой фазы воспаления, как включение иммунного ответа на проникший антиген.

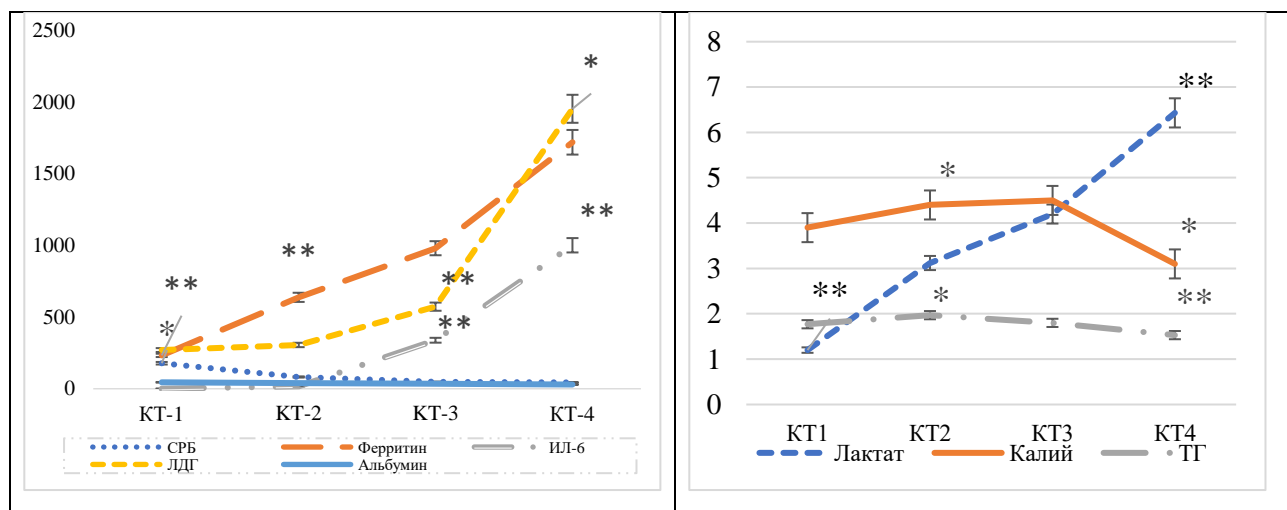


Рис. 1. Изменения концентрации биохимических показателей сыворотки крови на разных стадиях развития новой коронавирусной инфекции ($p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,05$ – уровень значимости различий концентрации биохимических показателей между экспериментальными группами)*

Рис. 2. Изменения концентрации лактата, калия и ТГ в сыворотке крови на разных стадиях развития новой коронавирусной инфекции ($p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,05$ – уровень значимости различий концентрации биохимических показателей между экспериментальными группами)*

Изменение уровня данного биохимического показателя, предположительно, оказывало сильное провоспалительное неспецифическое действие, что вызывало увеличение проницаемости стенок сосудов [10] и рост уровня другого белка острой фазы – ферритина, значительное повышение концентрации которого было отмечено также в начале развивающегося воспалительного процесса. Уровень ИЛ-6 в крови оставался в пределах референсных значений и на данном этапе не изменялся, как и уровень альбумина. В развитии первой стадии воспалительного процесса, на наш взгляд, большинство клеток легочной ткани оставались вне зоны поражения вирусом и продолжали свое нормальное функционирование, обеспечивая организм достаточным количеством веществ, в том числе кислородом. Буферные системы крови справлялись с возникшими патологическим процессами, не подключая еще адаптационные процессы, связанные с формированием гипоксии, способные «переключить» организм с окислительного

фосфорилирования на путь гликолиза с образованием излишка кислых продуктов обмена веществ. Потому активность ЛДГ и концентрация лактата не превышали норму.

Концентрации ТГ и калия в крови оставались в пределах допустимых значений.

При увеличении площади поражения легочной ткани возбудителем SARS-COV-2 и при формировании второй степени поражения легких (КТ-2), мы предполагаем, происходило включение в механизм воспаления других биохимических процессов, препятствующих развитию воспалительной реакции, что отмечено в росте концентрации биомаркеров. Биохимическая картина отражала постепенное снижение концентрации СРБ в 2 раза, при том что концентрация ферритина в крови больных COVID-19 продолжала повышаться, это, возможно, повлияло на миграцию макрофагов и лейкоцитов в место очага воспаления с последующим началом активной выработки ИЛ-6 [11]. Такие изменения в концентрациях белков острой фазы, как мы предполагаем, связаны с местом локализации ферритина, который, в отличие от СРБ (синтез происходит в основном в гепатоцитах), синтезируется в организме как в печени – месте выработки всех основных белков воспаления, так и в легких, в связи с чем при повреждении альвеол атакой ИЛ-6 его концентрация повышалась дополнительно, помимо стимуляции его выработки интерлейкинами (повышение в 3 раза) [12; 13]. Рост уровня белков острой фазы в крови стал причиной увеличения синтетических процессов, протекающих в клетке с использованием аминокислот, в связи с чем в организме наблюдалась диспротеинемия. На фоне увеличения концентрации белков воспаления происходит снижение синтеза транспортных белков, что проявляется в исследовании в первую очередь в виде постепенного понижения концентрации альбумина в крови.

Очевидно, процессы, происходящие в клетках, приводят к более значительным повреждениям легочной паренхимы, где мишенью оказывались как пораженные вирусом, так и здоровые клетки. Гибель клеток и выделение продуктов их обмена веществ в кровь влекли понижение уровня альбумина и повышение уровней лактата и активности ЛДГ, что говорит о нарушении белкового обмена, а также развитии ацидотических процессов. Для компенсации формирующегося ацидоза в организме включаются буферные системы гомеостаза, приводящие к незначительному временному повышению уровня калия в крови, покидающего клетку взамен на ионы водорода, и, таким образом, возвращающего рН в пределы нормы. Уровни ТГ и калия в сыворотке крови больных, так же как и в первую стадию заболевания, оставались в пределах референсных значений.

Третья стадия поражения легочной ткани при COVID-19 характеризовалась ухудшением состояния больного, что проявляется в резком и манифестном поведении концентраций исследуемых биохимических показателей, кроме концентрации СРБ. На наш взгляд, такая картина была связана с тем, что СРБ являлся неспецифическим белком и

манифестировал только в начале заболевания, как белок первой иммунной неспецифической реакции. Рост уровня ИЛ-6 продолжался, что, возможно, стало причиной начала «цитокинового шторма», запускающего глубокие механизмы повреждения, и свидетельствовал о начале процесса аутоагрессии организма. Повышение концентрации ИЛ-6 в крови в свою очередь провоцировало еще более значительное повышение концентрации ферритина, уровень которого в крови достигал манифестации, возрастая в 4 раза в сравнении с началом заболевания и в 20-40 раз по сравнению с нижней границей референсных значений. «Цитокиновый шторм» приводил к массовой гибели клеток, что, возможно, становилось одной из причин высвобождения ферритина из внутриклеточного пространства, в первую очередь пневмоцитов и гепатоцитов, что отразилось на содержании белка острой фазы в крови. Кроме этого, продолжался активный синтез ферритина, стимулирующего выработку ИЛ-6, в качестве белка острой фазы. Клетка находилась в условиях избытка белков острой фазы, что отмечалось в продолжении снижения концентрации альбумина в крови вплоть до уровня нижней границы референсных значений.

Причиной повышения активности ЛДГ в 2-2,5 раза и концентрации лактата в 2-3 раза становилась сформированная гипоксемия на фоне замедления в митохондриях энергетических процессов и переключения организма на субстратное фосфорилирование, продукты которого при гибели клеток оказывались в кровеносном русле. Развивающееся метаболическое нарушение провоцировало дальнейшее понижение уровня ТГ.

Динамика изменения концентрации калия в сыворотке крови больных группы КТ-3 демонстрировала тенденцию к повышению.

Четвертая стадия поражения легких (КТ-4), свидетельствующая о тяжелом течении новой коронавирусной инфекции [14], характеризовалась манифестами концентрации ферритина (более чем в 10 раз), ИЛ-6 (более чем в 150 раз). На фоне повышения концентраций большинства биохимических показателей было отмечено понижение уровня альбумина. Возможно, такое поведение связано с нарушением синтетических процессов в клетках и использованием необходимых для альбумина аминокислот для синтеза белков воспаления. Уровень альбумина в крови оказался почти в два раза ниже нормы. Происходило повышение активности ЛДГ (в среднем в 10 раз) и концентрации лактата (в 3,6 раза), которые становятся предикторами необратимого адаптационного процесса.

Избыточное цитотоксическое действие ИЛ-6 влияло на нарушения энергетических процессов в клетках, так как воспалительный процесс – это обычно энергетически затратный процесс [15]. Вероятнее всего, происходило истощение запасов глюкозы, в связи с чем мы можем наблюдать отклонения в концентрации ТГ. Возможно, для компенсации гипогликемии в организме задействовались процессы глюконеогенеза, и в качестве источника энергии на

более поздних этапах повреждения легких использовались ТГ, чья концентрация медленно снижалась в крови больных. Понижение концентрации ионов калия в сыворотке крови больных новой коронавирусной инфекцией, вероятно, было связано с его истощением в результате использования в процессах свертывания крови, значительно активирующихся при COVID-19, а также в процессах, компенсирующих возникающий в организме ацидоз. Концентрация калия в крови больных в терминальной стадии заболевания достигала $3,10 \pm 0,22$ ммоль/л, что почти в 2 раза ниже референсных значений.

Заключение

Таким образом, диагностической значимостью обладают тесты на определение концентраций ферритина, ИЛ-6, лактата, альбумина и активности ЛДГ в сыворотке крови больных COVID-19.

Первая степень поражения легких при COVID-19 характеризуется подъемом концентрации СРБ и ферритина; при развитии второй стадии поражения легких продолжается повышение концентраций в крови ферритина, активности ЛДГ и понижение концентрации СРБ, манифестация в концентрации ИЛ-6; третья степень повреждения легочной ткани сопровождается манифестацией в повышении концентрации ферритина, ЛДГ, манифестацией в понижении концентрации калия и продолжением повышения концентрации лактата; для четвертой степени поражения легочной ткани характерны манифестный характер в повышении концентрации ферритина, ИЛ-6, лактата, повышение активности ЛДГ и понижение концентрации калия.

Список литературы

1. Bajaj A., Purohit H.J. Understanding SARS-CoV-2: genetic diversity, transmission and cure in human. *Indian J. Microbiol.* 2020. no. 60. P. 398-401. DOI: 10.1007/s12088-020-00869-4.
2. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020. vol. 181. no. 2. P. 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
3. Mousavizadeh, L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. vol. 182. no. 20. P. 382-387.
4. Горбунов А.А., Сорокина Л.Е., Чегодарь Д.В. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Диагностика COVID-19: Современное состояние проблемы и перспективы в отрасли // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. № 10 (2). С. 69-77. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-69-77.
5. Крючкова Н.Ю., Филиппова Е.А., Ноздрякова ЛС. Референтные пределы лабораторных показателей. Сборник справочных материалов. Омск. БУ ДПО ОО ЦПК РЗ. 2016. 28 с.

6. Киселева В.В., Ячменев К.С., Зайцева ЛЮ. Маркеры острого воспаления у пациентов с COVID-19 в сочетании с гипертонической болезнью // *Инфекционные болезни*. 2021. № 10 (4). С. 22-28. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-4-22-28.
7. Zhang T., Huang W.S., Guan W., Hong Z., Gao J., Gao G., Wu G. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J. Thorac Dis.* 2020. vol. 12. no. 12. P. 7429-7441. DOI: 10.21037/jtd-20-1743.
8. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020. vol. 39. no. 7. P. 2085-2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5.
9. Tomson G. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020. vol. 26. no. 5. P. 499-501. DOI: 10.1111/cns.13372.
10. Михайлова Н.А. Гиперкалиемия при ХБП: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия // *Урология и нефрология*. 2022. № 18 (3). С. 30-39. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-3-30-39.
11. Marcolino M.S., Ziegelmann P.K., Souza-Silva M.V.R., Nascimendo I.S.B., Oliveira L. M., Monteiro L. S., Dos Santos V. B. Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infection Diseases.* 2021. vol. 107. P. 300-310. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.
12. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021. № 18 (4). С. 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
13. Rossi J.F., Lu Z.Y., Jourdan M., Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2015. vol. 21. no. 6. P. 1248-1257.
14. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020. vol. 11. P. 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.
15. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med Virol.* 2020. vol. 10. P. 1002. DOI: 10.1002/jmv.26232.