Профилактическая медицина
2022, Т. 25, №5, с. 86-92
https://doi.org/10.17116/profmed20222505186

The Russian Journal of Preventive Medicine
2022, vol. 25, no 5, pp. 86-92
https://doi.org/10.17116/profmed20222505186

Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде

© О.В. КОСТИНА[1], Е.А. ГАЛОВА[1], Н.А. ЛЮБАВИНА[1], М.В. ПРЕСНЯКОВА[1], М.В. ВЕДУНОВА[2]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
[2]Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ изменений биохимических показателей крови в остром периоде COVID-19, в периоде ранней и поздней реконвалесценции при динамическом наблюдении пациентов.

Материал и методы. У 50 пациентов в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде исследовано содержание в сыворотке крови глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина, трансаминаз, С-реактивного белка.

Результаты. В остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде зафиксированы случаи гипергликемии (*n*=7 и *n*=6 соответственно), не связанные с наличием сахарного диабета в анамнезе. В течение COVID-19 уровень креатинина возрастал практически у каждого четвертого больного и нормализовался у большинства пациентов в периоде реконвалесценции. Повышенная активность трансаминаз за время болезни зафиксирована у 64% больных, у большинства пациентов в постковидном периоде показатели нормализовались. При госпитализации повышенное содержание общего билирубина определено у 1 пациента, через 10—14 дней — у 14% больных, в периоде реконвалесценции — у 6%. Течение болезни характеризовалось гипоальбуминемией и снижением концентрации общего белка на 19%. В периоде реконвалесценции регистрировали возрастание концентрации общего белка на 10%, через год после перенесенной инфекции отмечена нормализация уровня альбумина. Течение COVID-19 сопровождалось значительным увеличением уровня С-реактивного белка, снижавшемся в динамике наблюдений, через 2—3 мес повышение уровня сохранялось у 12%, через год — у 16% пациентов.

Заключение. Острый период COVID-19 характеризовался выраженными изменениями биохимических параметров крови. В постковидном периоде отклонения от нормы тех или иных показателей отмечены более чем у 30% пациентов. Это свидетельствует о необходимости динамического мониторинга лабораторных показателей, который может помочь предотвратить развитие сопутствующей патологии после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: *COVID-19, острый период, реконвалесценция, биохимические показатели сыворотки крови.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Костина О.В. — https://orcid.org/0000-0001-7529-2544
Галова Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-9574-2933
Любавина Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-8914-8268
Преснякова М.В. — https://orcid.org/0000-0002-3951-9403
Ведунова М.В. — https://orcid.org/0000-0001-9759-6477
Автор, ответственный за переписку: Костина О.В. — e-mail: olkosta@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Костина О.В., Галова Е.А., Любавина Н.А., Преснякова М.В., Ведунова М.В. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде. *Профилактическая медицина.* 2022;25(5):86–92. https://doi.org/10.17116/profmed20222505186

Characteristics of changes in blood biochemical parameters during dynamic observation in patients with COVID-19 and in the post-COVID period

© O.V. KOSTINA[1], E.A. GALOVA[1], N.A. LYUBAVINA[1], M.V. PRESNYAKOVA[1], M.V. VEDUNOVA[2]

[1]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia;
[2]National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze changes in blood biochemical parameters in the acute period of COVID-19, in the period of early and late convalescence during dynamic observation of patients.

Material and methods. In 50 patients in the acute period of COVID-19 and in the post-COVID period, the content of glucose, creatinine, urea, total protein, albumin, total bilirubin, transaminases, C-reactive protein in the blood serum was studied.

Results. In the acute period of COVID-19 and in the post-COVID period, cases of hyperglycemia were recorded (*n*=7 and *n*=6, respectively), not associated with a history of diabetes mellitus. During COVID-19, creatinine levels increased in almost every

fourth patient and returned to normal in most patients during the convalescence period. Increased activity of transaminases during the illness was recorded in 64% of patients, in most patients in the post-COVID period, the indicators returned to normal. During hospitalization, an increased content of total bilirubin was determined in 1 patient, after 10—14 days — in 14% of patients, during the period of convalescence — in 6%. The course of the disease was characterized by hypoalbuminemia and a decrease in the concentration of total protein by 19%. In the period of convalescence, an increase in the concentration of total protein by 10% was recorded; a year after the infection, normalization of the albumin level was noted. The course of COVID-19 was accompanied by a significant increase in the level of C-reactive protein, which decreased in the dynamics of observations; after 2—3 months, the increase in the level remained in 12%, after a year — in 16% of patients.

Conclusion. The acute period of COVID-19 was characterized by pronounced changes in the biochemical parameters of the blood. In the post-COVID period, deviations from the norm of certain indicators were noted in more than 30% of patients. This indicates the need for dynamic monitoring of laboratory parameters, which can help prevent the development of comorbidities after suffering COVID-19.

Keywords: *COVID-19, acute period, convalescence, biochemical parameters of blood serum.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kostina O.V. — https://orcid.org/0000-0001-7529-2544
Galova E.A. — https://orcid.org/0000-0002-9574-2933
Lyubavina N.A. — https://orcid.org/0000-0002-8914-8268
Presnyakova M.V. — https://orcid.org/0000-0002-3951-9403
Vedunova M.V. — https://orcid.org/0000-0001-9759-6477
Corresponding author: Kostina O.V. — e-mail: olkosta@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kostina OV, Galova EA, Lyubavina NA, Presnyakova MV, Vedunova MV. Characterization of changes in blood biochemical parameters during dynamic observation in patients with COVID-19 and in the post-COVID period. *The Russian Journal of Preventive medicine.* 2022;25(5):86–92. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20222505186

Введение

COVID-19 — это мультисистемное заболевание, при котором основным органом-мишенью вируса SARS-CoV-2 являются легкие, однако вирус атакует и другие органы и системы, приводя таким образом к развитию полиорганного поражения, сопровождающегося соответствующими клиническими проявлениями и изменениями биохимических показателей крови [1]. В настоящее время очевидным является тот факт, что у некоторых пациентов, перенесших COVID-19, вне зависимости от тяжести протекания инфекции в течение длительного времени сохраняются проявления осложнений этого заболевания [2]. Состояние, характеризующееся последствиями COVID-19, варьирующими от легких до изнуряющих, от постоянных до интерметтирующих, получило название длительный COVID, или постковидный синдром [3]. Наиболее типичные симптомы постковидного синдрома — это усталость и одышка, когнитивные и психические нарушения, потеря обоняния и вкуса, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные нарушения, головная боль, миалгия, боль в суставах и прочее [4]. Предполагается, что механизмы, лежащие в основе постковидного синдрома, включают в себя изменения иммунного ответа (дисрегуляцию иммунной системы, развитие аутоиммунных реакций), полиорганное поражение в остром периоде заболевания, коагулопатию, сохраняющуюся воспалительную реакцию, дисбиоз кишечника [5]. Кроме того, вирусная персистенция в тканях может способствовать длительному сохранению иммунологических изменений, хроническому воспалению в различных органах, вызывая проявления соответствующих симптомов и изменений биохимических параметров крови [6—8]. В связи с этим наблюдение за реконвалесцентами COVID-19 необходимо для понимания связи между проявлениями постковидного синдрома и перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 и для обоснования эффективной профилактики постковидных осложнений.

Цель исследования — провести анализ изменений биохимических показателей крови в остром периоде COVID-19, в периоде ранней и поздней реконвалесценции при динамическом наблюдении пациентов.

Материал и методы

Проведено обсервационное когортное продольное проспективное исследование, соответствующее положениям Хельсинкской декларации (2013) и одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №12 от 26.08.20). От каждого пациента получено информированное добровольное согласие на участие и обработку данных.

В исследуемую группу включены 50 пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, в возрасте от 30 до 74 лет (52,7±11,2 года), получавших лечение в условиях инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ и наблюдавшихся после выздоровления в кабинете диспансерного наблюдения на базе ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. Критериями включения в исследование являлись: диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, наличие письменного информированного добровольного согласия на забор биологического материала для исследования и участие в исследовании. *Критерии невключения*: отказ пациента от участия в исследовании, наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем или какими-либо другими веществами, наличие любого состояния/обстоятельства, которое могло существенно исказить результаты обследования и/или ограничить период наблюдения за пациентом. *Критерии исключения из исследования*: желание выйти из исследования без объяснения причины, отказ от проведения обследования, предусмотренного протоколом. В группе обследованных больных женщины преобладали над мужчинами: 68% (34 из 50) и 32% (16 из 50) соответственно. В структуре коморбидной пато-

Таблица 1. **Изменения биохимических показателей сыворотки крови у пациентов в остром периоде COVID-19 и в периоде реконвалесценции**

Table 1. **Changes in biochemical parameters of blood serum in patients in the acute period of COVID-19 and in the period of convalescence**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа			
		1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
Глюкоза, ммоль/л	4,83 [4,36; 5,22]	5,2 [4,6; 6,2]*	4,8 [4,1; 5,6]^	5,4 [5; 5,7]* #	5,2 [4,9; 6,0]* #
Мочевина, ммоль/л	4,57 [3,62; 5,35]	4,4 [3,6; 5,8]	4,6 [3,6; 6,05]	4,7 [4,1; 5,8]	5,05 [4,3; 5,9]*
Креатинин, мкмоль/л	84,1 [76,1; 93,9]	86 [72; 105]	89, [69,5; 105,5]	87,3 [82,5; 92,7]	90,4 [82,4; 95,2*
Общий белок, г/л	73,9 [71,5; 76]	74 [69; 76]	66 [61; 71]*,^	72,5 [64,4; 82,2* ^ #	72,7 [69,7; 73,8]* #
Альбумин, г/л	45,1 [42,8; 48]	35,2 [33,6; 38,1]*	31,2 [29,5; 36,65]*	34,8 [34; 36,7]*	44,2 [42,8; 45,9]^ # &
Общий билирубин, мкмоль/л	13,5 [9,39; 17,11]	8,4 [5,9; 12,8]	9,95 [7,5; 16,75]^	11,45 [8,13; 14,17]* ^	11, 17 [7,68; 15,77]* ^
АлАТ, Ед/л	14,2 [11,9; 18,8]	31,5 [21; 46]*	63,5 [31; 100]*,^	20,9 [16,5; 24,5]* ^ #	23,45 [18; 33,8]* #
АсАТ, Ед/л	18,1 [4,4; 22,5]	32 [26; 45]*	38 [25; 55]*	22 [19,1; 28,7]* ^ #	21,5 [18,4; 28,2]* ^ #
СРБ, мг/л	4,14 [3; 6]	42 [24; 94]*	5 [4; 6] ^	4 [2; 5]^	3,0 [2,0; 4,4]^ #

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; * — различия статистически значимы по сравнению с показателями здоровых людей; ^ — различия статистически значимы по сравнению с показателями на 1-м этапе исследований; # — различия статистически значимы по сравнению с показателями на 2-м этапе исследований; § — различия статистически значимы по сравнению с показателями на 3-м этапе исследований; $p<0,05$.

Note. AlAT — alanine aminotransferase; AsAT — aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; * — differences are statistically significant in comparison with indicators of healthy people; ^ — differences are statistically significant in comparison with the indicators at the 1st stage of the research; # — differences are statistically significant in comparison with the indicators at the 2nd stage of the research; § — the differences are statistically significant compared to the indicators at the 3rd stage of the research; $p<0.05$.

логии у пациентов до заболевания COVID-19 отмечены сахарный диабет 2-го типа (СД2) (17 пациентов), ожирение (27 пациентов), артериальная гипертензия (30 пациентов), ишемическая болезнь сердца (8 пациентов), заболевания органов дыхания (6 пациентов).

Для исследований (основная группа) венозную периферическую кровь забирали у больного при поступлении (1-й этап) в структурное подразделение для лечения COVID-19, оказывающее медицинскую помощь в стационарных условиях, и через 10—14 дней (2-й этап) лечения в стационаре. В дальнейшем кровь забирали в условиях диспансерного кабинета Университетской клиники в период 69,0 [60,0; 80,0] дней (в среднем через 2—3 мес) от начала манифестации заболевания (ранняя реконвалесценция — 3-й этап) и в период 356,8 [320,0; 386,0] дней (поздняя реконвалесценция — 4-й этап, в среднем через год). Контрольную группу составили 24 условно здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу с участниками основной группы.

В сыворотке крови анализировали уровень глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, общего билирубина, С-реактивного белка (СРБ), активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Исследования проводили на биохимическом анализаторе Indiko с использованием реагентов производителя (Thermo scientific, Финляндия).

Статистическую обработку данных выполнили с применением пакета прикладных программ Statistika 6.0. Проверку гипотезы о распределении данных по нормальному закону осуществляли с помощью критерия Шапиро—Уилка. При описании данных, распределение которых отличалось от нормального закона, рассчитывали медиану и границы межквартильного диапазона (25-й и 75-й процентили). Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]. Статистическую значимость различий между изучаемыми показателями вычисляли с использованием непараметрических критериев — *T*-критерия Вилкоксона и критерия Манна—Уитни. Интенсивность ассоциации между переменными оценивали коэффициентом γ-корреляции. Критическая величина уровня значимости (p) принята равной 0,05.

Таблица 2. **Корреляция уровня глюкозы и наличия сахарного диабета 2-го типа у пациентов в остром периоде COVID-19 и в периоде реконвалесценции**

Table 2. **Correlation of glucose levels and the presence of type 2 diabetes mellitus in patients in the acute period of COVID-19 and in the period of convalescence**

Этап исследования	Коэффициент корреляции γ	Коэффициент статистической значимости p
1-й	0,38	0,02
2-й	0,61	0,01
3-й	0,51	0,001
4-й	0,8	0,001

Результаты

Результаты сравнительного анализа динамики биохимических параметров сыворотки крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде и в периоде реконвалесценции представлены в **табл. 1**.

Среди всех обследованных больных до манифестации COVID-19 у 34% (17 из 50) выявлен в анамнезе СД2 в качестве сопутствующего заболевания. На всех этапах исследования отмечена корреляционная связь концентрации глюкозы с наличием СД2 в анамнезе, максимальное значение которой отмечено в конце периода наблюдений **(табл. 2)**.

Установлено, что в остром периоде COVID-19 у 13 (26%) пациентов выявлено повышение уровня глюкозы, причем у 7 из них не было сопутствующего СД2. На 10—14-е сутки пребывания в стационаре у обследованных пациентов отмечали снижение уровня гликемии (p=0,02), ни у одного из пациентов содержание глюкозы не выходило за пределы референсных значений. Сравнительная оценка динамики изменения уровня глюкозы выявила статистически значимое возрастание показателя на 3-м и 4-м этапах исследования по сравнению с показателем 2-го этапа — на 12% (p=0,001) и 8% (p=0,001) соответственно. Между показателями 3-го и 4-го этапов исследований не было статистически значимых различий. Детальный анализ концентрации глюкозы у пациентов

в постковидном периоде выявил превышение границ референсных значений в 14% случаев в периоде ранней реконвалесценции: у 5 человек увеличение уровня глюкозы ассоциировалось с СД2, у 2 пациентов отклонения содержания этого метаболита от диапазона нормы (6,4 и 6,6 ммоль/л) не связаны с СД. В периоде поздней реконвалесценции концентрация глюкозы превышала значения нормы уже у 12 (24%) человек, из которых у 4 человек уровень глюкозы варьировал от 6,8 до 7,5 ммоль/л и не был связан с выявленным ранее СД. Следует отметить, что у пациентов, у которых в периоде ранней реконвалесценции определен увеличенный уровень глюкозы, не связанный с СД, исследуемый показатель вернулся в пределы референсных значений.

Установлено, что острый период новой коронавирусной инфекции сопровождался небольшим, но статистически значимым повышением концентрации креатинина по сравнению со уровнем этого показателя у исследуемых контрольной группы (p=0,001). Частота выявления отклонений показателя от диапазона референсных значений составила 26%. На 10—14-е сутки пребывания в стационаре его концентрация превышала значения нормы у 11 (22%) человек, варьируя от 100 мкмоль/л до 162 мкмоль/л. В периоде ранней реконвалесценции уровень этого метаболита повышался у 2 пациенток (99,6 мкмоль/л и 112,5 мкмоль/л). В дальнейшем у одной из них концентрация креатинина нормализовалась, но отмечалось возрастание у еще 2 пациенток (98,8 мкмоль/л и 99,6 мкмоль/л). Проведение корреляционного анализа показало связь между уровнем креатинина и наличием в анамнезе у пациентов хронической сердечной недостаточности (γ=0,72, p=0,04) и острого коронарного синдрома (γ=0,51, p=0,009).

При поступлении в стационар концентрация мочевины была повышенной у 10% больных, однако статистически значимых различий по сравнению со значениями исследуемыми контрольной группы не было. Через 10—14 дней показатель остался практически на том же уровне. На 3-м этапе исследований отклонения концентрации мочевины зафиксированы у 2 пациентов — увеличение на 21% по сравнению с верхней границей диапазона референсных значений. В конце периода наблюдения уровень мочевины среди обследованных больных остался повышенным у 1 пациента (8,2 ммоль/л).

Увеличение активности аминотрансфераз за все время пребывания в стационаре зафиксировано в общей сложности у 64% (32 из 50) больных. При поступлении в стационар возрастание активности АлАТ в той или иной степени выявлено у 14 (28%) пациентов, у 4 из них отмечено превышение активности более чем в 2 раза по сравнению с верхним пределом диапазона референсных значений. Активность АсАТ увеличивалась у 16 (32%) пациентов в среднем в 1,3 раза по сравнению с верхней границей референсных значений. По мере течения болезни зафиксировано дальнейшее увеличение активности АлАТ и АсАТ у 26 (52%) и 20 (40%) человек соответственно. Сравнительная оценка изменений активности трансаминаз при госпитализации и на 2-м этапе исследований выявила увеличение активности АлАТ в 2 раза (p=0,001), АсАТ — в 1,2 раза (p>0,05). Наблюдение за пациентами в периоде реконвалесценции показало в целом нормализацию активности АлАТ и АсАТ. Тем не менее следует отметить сохраняющуюся повышенную активность трансаминаз у 4 (8%) пациентов на 3-м этапе исследований, однако в дальнейшем частота выявления отклонений активности ферментов возросла в 2 раза.

Установлено, что в течение всего периода наблюдения значения медианы и интерквартильного размаха концентрации общего билирубина не превышали таковые у исследуемых контрольной группы. Индивидуальный анализ изменений содержания данного показателя в остром периоде заболевания выявил превышение физиологической нормы только в одном случае (22,7 мкмоль/л). Через 10—14 дней концентрация этого метаболита увеличилась у 14% (7 из 50) больных (21,1—39 мкмоль/л). Содержание общего билирубина в сыворотке крови после перенесенного COVID-19 оказалось увеличенным у 6% (3 из 50) реконвалесцентов. Анализ полученных данных показал возрастание концентрации этого пигмента на 3-м и 4-м этапах исследования по сравнению с показателем 2-го этапа (на 15 и 12% соответственно, p>0,05) и статистически значимое увеличение по сравнению с его уровнем при поступлении в стационар (на 36 и 33% соответственно; 0,003<p<0,02). Детальный анализ изменений уровня общего билирубина в динамике выявил, что лишь у 1 из 3 пациентов сохранялось повышенное значение общего билирубина на протяжении всего периода реконвалесценции, причем изначально (при поступлении в стационар) концентрация пигмента была в пределах нормы. У 2 пациентов с повышенными значениями показателя на 3-м этапе исследований в дальнейшем произошла нормализация концентрации общего билирубина. Еще у 2 пациентов к концу периода наблюдений его содержание возросло практически в 2 раза по сравнению со значениями на 3-м этапе исследований (до 22,03 мкмоль/л и 25,76 мкмоль/л соответственно).

При поступлении в стационар содержание общего белка практически не отличалось от референсных значений, в то же время у 46% пациентов выявлена гипоальбуминемия (снижение в 1,3 раза по сравнению со значениями у исследуемых контрольной группы (p=0,001). По мере течения болезни наблюдалось снижение концентрации общего белка и альбумина к 10—14-м суткам наблюдения в стационаре на 19% (p=0,03) и на 13% (p>0,05) соответственно по сравнению с уровнем при поступлении в стационар. В период ранней реконвалесценции регистрировали возрастание концентрации общего белка на 10% (p=0,07), содержание альбумина менялось незначительно. Через год после перенесенной инфекции концентрация общего белка осталась на прежнем уровне, отмечена нормализация уровня альбумина по сравнению с предыдущим периодом исследований (p=0,005).

В начальном периоде исследований уровень такого маркера воспаления, как СРБ значительно повышался практически у всех больных за исключением 3 пациентов. Возрастание концентрации биомаркера варьировало в диапазоне от 7 до 189 мг/л. Несмотря на то что в дальнейшем медиана уровня СРБ и интерквартильный размах находились в пределах референсных значений, индивидуальный анализ выявил, что у 22% (11 из 50) больных концентрация этого показателя превышала значения нормы (7—89 мг/л). В периоде ранней реконвалесценции частота увеличения уровня СРБ снизилась практически в 2 раза, не превышая 16% (8 из 50): у 7 пациентов уровень СРБ варьировал от 7 мг/л до 18 мг/л, еще у 1 пациента значение показателя составило 53 мг/л. Такое увеличение концентрации носило транзиторный характер, и в дальнейшем у 5 пациентов концентрация СРБ нормализовалась, а у 7 пациентов

было вновь зарегистрировано увеличение концентрации этого биомаркера (7—29,6 мг/л), соответственно частота выявления повышенной концентрации СРБ составила 16% (8 из 50).

Оценивая в целом изменения параметров крови у пациентов, перенесших COVID-19, следует отметить, что в раннем и позднем постковидных периодах изученные биохимические показатели находились в пределах референсных значений почти у каждого второго больного (у 44 и 51% пациентов соответственно). Следует также отметить, что у 22 (44%) человек в постковидном периоде отмечалось обострение сопутствующей патологии, коррелировавшее с увеличением концентрации креатинина (γ=1, p=0,02). У 7 (14%) человек диагностированы ранее не выявленные нарушения и заболевания (снижение толерантности к глюкозе, заболевания сосудов нижних конечностей, заболевания легких), сопровождающиеся изменениями концентрации СРБ (γ=0,46, p=0,04), глюкозы (γ=0,58, p=0,04), креатинина (γ=0,78, p=0,01) и альбумина (γ= –0,52, p=0,04).

Обсуждение

За время пандемии COVID-19 установлено, что СД занимает второе место среди сопутствующей патологии после артериальной гипертензии и является предиктором тяжести течения и фактором риска неблагоприятного исхода заболевания [9, 10]. В результате проведенного исследования нами обнаружено, что в остром периоде новой коронавирусной инфекции у ряда пациентов повышенный уровень глюкозы не обусловлен наличием у них СД. Возможными причинами развития гипергликемии являются цитокиновый «шторм», стресс, гипоксия, нарушение микроциркуляции, усиление выработки глюкозы в печени, нарушение периферического усвоения глюкозы, развитие фиброза и амилоидоза островков Лангерганса, усиление апоптоза, что в итоге может привести к дисфункции β-клеток поджелудочной железы и нарушению синтеза инсулина [11]. Развитие воспаления в процессе COVID-19 может способствовать возникновению резистентности к инсулину [12]. Увеличение уровня глюкозы чревато, во-первых, тем, что сопровождается значительным выбросом провоспалительных медиаторов. Во-вторых, гипергликемия увеличивает экспрессию ангиотензинпревращающего фермента, усиливает его гликозилирование, способствуя тем самым проникновению в клетки вируса SARS-CoV-2. Гипергликемия вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента СД может ухудшить прогноз заболевания, повышая риск необходимости искусственной вентиляции легких, развития шока и полиорганной недостаточности, обусловливающие лечение в отделении интенсивной терапии, а также увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания [13].

Необходимо отметить сохранившуюся гипергликемию у 8% пациентов в позднем постковидном периоде. Согласно данным литературы, вызванная стрессом гипергликемия, связанная с инфекцией, как правило, носит временный характер, и только у пациентов, предрасположенных к развитию СД 1-го типа, интеркуррентное вирусное заболевание, вероятно, наносит окончательный удар по нарушению функции β-клеток [12]. Принимая во внимание гипотезу о потенциальном диабетогенном эффекте COVID-19, выходящем за рамки реакции на стресс [14], необходимо учитывать вероятность развития СД как одного из долгосрочных осложнений COVID-19. В связи с этим пациенты с впервые выявленной гипергликемией как во время заболевания, так и в период реконвалесценции нуждаются в динамическом мониторинге и должны быть внесены в группу риска развития СД вследствие перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Обнаруженная нами у ряда пациентов дисфункция почек, которую оценивали по уровню креатинина и мочевины в сыворотке крови, может быть обусловлена повреждением клеток почек вирусом SARS-CoV-2, нарушением баланса в ренин-ангиотензиновой системе, активацией воспалительных процессов, свертывания крови, повреждением эндотелия почечных сосудов, гемодинамической нестабильностью, гипоксемией, окислительным стрессом, снижением уровня вазодилататоров [15].

Период реконвалесценции характеризовался нормализацией функции почек практически у всех пациентов, за исключением 2 (4%) человек, у которых сохранялось небольшое увеличение концентрации креатинина. Данные литературы, касающиеся проспективных исследований функции почек после перенесенного COVID-19, немногочисленны. Исследование, проведенное L. Chan и соавт., показало, что примерно у 30% пациентов функция почек не восстанавливалась в течение месяца после COVID-19 [16]. M. Zhou и соавт. в своей работе показали, что у 77,5% пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, через 3 мес после выписки из стационара отмечалось нарушение скорости клубочковой фильтрации [17]. В другом исследовании [18] отмечено, что у 13% обследованных пациентов, находившихся в стационаре с новой коронавирусной инфекцией, не осложненной острой почечной недостаточностью, в течение 6 мес после выздоровления наблюдалась почечная дисфункция. Принимая во внимание установленный факт корреляции между повышенным уровнем креатинина через год и наличием в анамнезе у пациентов хронической сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома, следует отметить отсутствие этих сопутствующих заболеваний у одной из пациенток с сохраняющимся в период реконвалесценции повышенным уровнем креатинина, что на фоне имеющейся у нее артериальной гипертензии и сахарного диабета свидетельствует о риске развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений в будущем [19].

Выявленные нами у пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции, а также наблюдавшиеся у отдельных пациентов в реконвалесцентном периоде изменения уровня общего белка, альбумина, общего билирубина, активности АлАТ и АсАТ, обусловлены высоким тропизмом вируса SARS-CoV-2 к гепатоцитам [20], затрагивающим тем самым функционирование печени как самого важного метаболического органа в организме [21]. Механизмы поражения печени при новой коронавирусной инфекции разнообразны и включают непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом SARS-CoV-2, иммунный дисбаланс, обусловленный цитокиновым «штормом», развитие гипоксии, нарушение микроциркуляции [22]. Среди факторов, оказывающих влияние на функцию печени, выделяют также гепатотоксичность препаратов, используемых в лечении новой коронавирусной инфекции, таких как ремдесивир, тоцилизумаб, хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин [23]. Кроме того, дисфункция печени может быть связана с микроангиопатией и микротромбозами в печеночных синусоидах [24]. Снижение содержания общего белка и гипоальбуминемия могут быть также обусловле-

ны нарушением работы желудочно-кишечного тракта в результате вирусного поражения клеток и, как следствие, нарушения всасывания [25, 26]. P. Boraschi и соавт. в своей работе отмечают, что поражение печени при COVID-19, сопровождающееся повышенными ферментативной активностью и уровнем билирубина, в большинстве случаев проявляется легкими и преходящими клиническими симптомами [27]. Указано, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 показатели функции печени постепенно возвращаются к норме в процессе выздоровления, а повреждение печени у пациентов с COVID-19 легкой степени, как правило, носит временный характер и может быть восстановлено до нормального состояния без какого-либо специального лечения [28].

Наше исследование показало, что восстановительный период после перенесенного COVID-19 сопровождался в большинстве случаев нормализацией показателей, характеризующих функцию печени. Тем не менее выявленные нами у ряда пациентов сохраняющиеся и обнаруженные вновь изменения лабораторных параметров свидетельствовали о дисфункции печени и указывали на целесообразность применения гепатопротекторов после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Девиации биохимических показателей крови в остром периоде новой коронавирусной инфекции происходили на фоне закономерного развития воспалительной реакции, обусловленной цитокиновым «штормом», лежащим в основе заболевания [29], о чем говорит увеличенный уровень СРБ, отражающий тяжесть течения болезни. Сохранение повышенной концентрации этого биомаркера у некоторых пациентов в периоде реконвалесценции свидетельствовало о наличии у них персистирующего воспалительного процесса.

Выявленные корреляционные связи отдельных биохимических показателей с развитием новых и обострением имеющихся сопутствующих заболеваний указывают на возможность использования этих показателей в качестве прогностических маркеров нарушений функции отдельных органов и систем при динамическом контроле за состоянием пациентов в постковидном периоде.

Заключение

Острый период COVID-19 характеризуется выраженной воспалительной реакцией, сопровождаемой изменениями биохимических показателей крови. Проведенные краткосрочные и долгосрочные исследования динамики изменений биохимических параметров крови после перенесенной новой коронавирусной инфекции обнаружили те или иные отклонения у каждого второго пациента. Выявленные изменения (увеличение концентрации глюкозы, повышенный уровень креатинина, С-реактивного белка, активности трансаминаз) свидетельствуют о необходимости периодического наблюдения за пациентами и мониторинга лабораторных показателей, которые могут помочь в дальнейшем предупредить развитие сопутствующей патологии после перенесенного COVID-19.

Исследование выполнено в рамках реализации соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с п.4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации № 075-15-2020-808 от 05.10.2020 на выполнение научного проекта по теме «Надежный и логически прозрачный искусственный интеллект: технология, верификация и применение при социально-значимых и инфекционных заболеваниях».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Е.А. Галова; сбор и обработка материала — О.В. Костина, Н.А. Любавина, М.В. Преснякова, М.В. Ведунова; статистический анализ данных — О.В. Костина, Н.А. Любавина; написание текста — О.В. Костина; редактирование — Е.А. Галова.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 2021;44(1):13-34. https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3
2. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021;53(10):737-754. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397
3. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Social Science and Medicine (1982)*. 2021;268:113426. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426
4. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and Chronic Fatigue Syndrome: An Endocrine Perspective [published online ahead of print, 2021 Dec 3]. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2021;100284. https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100284
5. Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, García-Hernández JL, González-Bernal JJ, Seco-Calvo J. Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic? *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5799. https://doi.org/10.3390/jcm10245799
6. Guerrero Caballero S, Bilbao Fernández S. [Persistence of SARS-CoV-2 virus as an etiologic cause of long-lasting symptomatology in patients with persistent COVID-19]. *Medicina General y de Familia*. 2021;10:85-90. https://doi.org/10.24038/mgyf.2021.027
7. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Breton G, Hägglöf T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shimeliovich I, Robbiani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Mehandru S, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639-644. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid — mechanisms, risk factors, and management. *British Medical Journal*. 2021;374:n1648. https://doi.org/10.1136/bmj.n1648
9. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2021;33(3):151-157. https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017

11. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of β-Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells*. 2020;9(11):2475. https://doi.org/10.3390/cells9112475
12. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature Metabolism*. 2021;3(2): 123-125. https://doi.org/10.1038/s42255-020-00339-7
13. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Paolisso G, Marfella R. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-1415. https://doi.org/10.2337/dc20-0723
14. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-Onset Diabetes in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):789-790. https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688
15. Mohamadi Yarijani Z, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;142:111966. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111966
16. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, Paranjpe I, Somani S, Richter F, Miotto R, Lala A, Kia A, Timsina P, Li L, Freeman R, Chen R, Narula J, Just AC, Horowitz C, Fayad Z, Cordon-Cardo C, Schadt E, Levin MA, Reich DL, Fuster V, Murphy B, He JC, Charney AW, Böttinger EP, Glicksberg BS, Coca SG, Nadkarni GN; Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2021;32(1):151-160. https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615
17. Zhou M, Tan X, Luo P, Xu J, Yin Z, Liao T, Wang S, Wang Z, Jin Y. Changes in glomerular filtration rate and metabolomic differences in severely ill coronavirus disease survivors 3 months after discharge. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. 2021;1868(1):166289. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166289
18. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270): 220-232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8
19. Schytz PA, Nissen AB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Nelveg-Kristensen KE, Hommel K, Gerds TA, Carlson N. Creatinine increase following initiation of antihypertensives is associated with cardiovascular risk: a nationwide cohort study. *Journal of Hypertension*. 2020;38(12):2519-2526. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002573
20. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020;40(5):998-1004. https://doi.org/10.1111/liv.14435
21. Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential Effects of Coronaviruses on the Liver: An Update. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:651658. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.651658
22. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*. 2021;41(1):20-32. https://doi.org/10.1111/liv.14730
23. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, Pratt DS, Russo MW, Schilsky ML, Verna EC, Loomba R, Cohen DE, Bezerra JA, Reddy KR, Chung RT. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020;72(1):287-304. https://doi.org/10.1002/hep.31281
24. McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, Sonzogni A, Licini L, Valle C, Bonaffini PA, Sironi S, Alessio MG, Previtali G, Seghezzi M, Zhang X, Lee AI, Pine AB, Chun HJ, Zhang X, Fernandez-Hernando C, Qing H, Wang A, Price C, Sun Z, Utsumi T, Hwa J, Strazzabosco M, Iwakiri Y. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *Journal of Hepatology*. 2021;75(3):647-658. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.050
25. Zarifian A, Zamiri Bidary M, Arekhi S, Rafiee M, Gholamalizadeh H, Amiriani A, Ghaderi MS, Khadem-Rezaiyan M, Amini M, Ganji A.Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(1):336-350. https://doi.org/10.1002/jmv.26314
26. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 2021;67(3):255-266. https://doi.org/10.1159/000513400
27. Boraschi P, Giugliano L, Mercogliano G, Donati F, Romano S, Neri E. Abdominal and gastrointestinal manifestations in COVID-19 patients: Is imaging useful? *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(26):4143-4159. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4143
28. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы поражения печени при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;1(19):39-46. Pinchuk TV, Orlova NV, Suranova TG, Bonkalo TI. Mechanisms of liver damage in COVID 19. *Medicinskij alfavit*. 2020;1(19):39-46. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-39-46
29. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*. 2021;42(23):2270-2279. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103

Поступила 27.01.2022
Received 27.01.2022
Принята к печати 23.03.2022
Accepted 23.03.2022