

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© Ю.В. Наточин, О.Б. Чернышев, 2022
УДК 544.6.018.4-06 : 578.834.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-27-33

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРЕДВЕСТНИК ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Юрий Викторович Наточин^{1✉}, Олег Борисович Чернышев²

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия;

² Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

¹ natochin1@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2075-5403>

² holger_tch@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4874-9964>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Исследование ключевых гомеостатических физико-химических параметров сыворотки крови, характеризующих состояние пациента при COVID-19 разной степени тяжести. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 94 пациента с COVID-19, возраст от 24 до 102 лет, медиана – 67 лет, мужчин – 43, женщин – 51. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я – 40 пациентов с относительно легким течением, 2-я – 22 пациента с тяжелым течением заболевания, после лечения они выписаны из клиники, 3-я – 32 пациента с очень тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом. В сыворотке крови концентрация ионов измерена на Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, США), клинический анализ выполнен на гематологическом анализаторе BC-5380c Mindray («Mindray», Китай), биохимические исследования – на анализаторе Architect c4000 (Abbott Laboratories, США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Предвестниками тяжелого состояния у пациентов с COVID-19 было увеличение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови с $32,7 \pm 0,6$ (легкое течение) до $44,7 \pm 2,1$ ($p < 0,01$), снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} при средней тяжести болезни с $1,08 \pm 0,01$ до $0,9 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,01$) при тяжелом течении, резкое увеличение концентрации С-реактивного белка с $44 \pm 8,6$ до $175 \pm 14,7$ мг/л ($p < 0,01$) на пике болезни. В пределах референтных значений при COVID-19 в сыворотке крови сохранялась концентрация билирубина и креатинина; концентрация общего белка была у нижних границ нормы, уровень глюкозы был несколько выше нормы, содержание ферритина возрастало по сравнению с референтными значениями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предвестниками резкого ухудшения состояния пациентов при COVID-19 служат увеличение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} , резкое увеличение концентрации С-реактивного белка.

Ключевые слова: COVID-19, Na^+/K^+ -отношение, креатинин, сыворотка крови, ионизированный Ca^{2+} , С-реактивный белок, почка

Источник финансирования. Работа выполнена по госзаданию №075-00776-19-02.

Для цитирования: Наточин Ю.В., Чернышев О.Б. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19. *Нефрология* 2022;26(1):27-33. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-27-33

ELECTROLYTE CONCENTRATION IN BLOOD SERUM AS PROGNOSTIC OF SEVERE COURSE COVID-19

Yuri V. Natochin^{1✉}, Oleg B. Chernyshev²

¹ I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

² City Hospital of the Holy Great Martyr George, Saint-Petersburg, Russia

¹ natochin1@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2075-5403>

² holger_tch@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4874-9964>

ABSTRACT

THE AIM. To study the key homeostatic physicochemical parameters of blood serum characterizing the patient's state with COVID-19 of varying severity. **Patients and methods.** The study involved 94 patients with COVID-19, age from 24 to 102 years, median – 67 years, men – 43, women – 51. Patients were divided into 3 groups: 1st – 40 patients with a relatively mild course, 2nd – 22 patients with a severe course of the disease, after treatment they were discharged from the clinic, the 3rd – 32 patients with a very severe course of COVID-19 and a fatal outcome. The concentration of ions in blood serum was measured

on a Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, USA), clinical analysis was performed on a BC-5380c Mindray hematology analyzer (Mindray, China), biochemical studies were performed on an Architect c4000 analyzer (Abbott Laboratories, USA). *RESULTS.* The harbingers of a serious impairment in patients with COVID-19 were an increase in the Na^+/K^+ ratio in blood serum from $32,7 \pm 0,8$ to $44,7 \pm 2,1$ ($p < 0,01$), a decrease in the concentration of ionized Ca^{2+} from $1,08 \pm 0,01$ to $0,9 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,01$), a sharp increase in the concentration of C-reactive protein from $43,6 \pm 8,6$ to $175 \pm 14,7$ mg/l ($p < 0,01$). Within the reference values with COVID-19 the concentration of bilirubin and creatinine in the blood serum remained normal; the concentration of total protein was at the lower limits of the normal range, the glucose level was slightly higher than normal, and ferritin was increased compared to the reference values. *CONCLUSION.* Harbingers of a sharp impairment in COVID-19 are an increase in the Na^+/K^+ ratio in the blood serum, a decrease of the of ionized Ca^{2+} concentration, a sharp increase in C-reactive protein concentration.

Keywords: COVID-19, Na^+/K^+ ratio, creatinine, blood serum, ionized Ca^{2+} , C-reactive protein, kidney

Source of financing. The work was carried out according to the state assignment No. 075-00776-19-02.

Для цитирования: Natochin Yu.V., Chernyshev O.B. Electrolyte concentration in blood serum as prognostic of severe course COVID-19. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):27-33 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-27-33

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 (SARS-CoV-2, COVID-19) привлекла внимание клиницистов, иммунологов, микробиологов, специалистов различных направлений биомедицины для глубокого изучения патогенеза заболевания и поиска рациональных и эффективных способов лечения [1–4]. Проведенные исследования COVID-19 показывают необходимость изучения не только источника болезни, но и реакции макроорганизма при развитии этого многоликого патологического процесса. Изучение локусов, вовлеченных в развитие заболевания, выявило патологические изменения в системе дыхания, свертывания крови [5], функции желудочно-кишечного тракта [6, 7] и др. Изучение электролитного обмена показало развитие гипокалиемии [8–10]. Имеются данные о биомаркерах, изменении концентрации С-реактивного белка при COVID-19 [11–13]. Опубликованы результаты системного анализа этого заболевания [14]. Однако мало внимания обращается на исследование состояния организма как целого, особенностей состояния физико-химических параметров жидкостей внутренней среды пациента, гомеостаза в динамике при разных вариантах течения болезни, где почки играют ключевую роль. Этот подход имеет решающее значение в расшифровке общих реакций, диагностике, динамике изменения разных систем организма, что необходимо для разработки оптимальных методов терапии. К базовым параметрам организма, от которых зависит любая физиологическая функция при развитии патологического процесса, можно отнести объем каждой клетки тела, ее мембранный потенциал, внутриклеточную передачу информации (вторичные мессенджеры), реакцию на развитие воспаления. Исходя из такого подхода, нами были выбраны критерии изучения физико-химических параме-

тров в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в разной степени тяжести: Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови, концентрация ионизированного Ca^{2+} и концентрация СРБ. Решению этих задач посвящено настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились 94 пациента, госпитализированных по поводу COVID-19. Возраст обследованных составлял от 24 до 102 лет, медиана – 67 лет, число мужчин составило – 43, женщин – 51 человек. Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й из них было 40 пациентов с относительно легким течением болезни. Во 2-й группе были 22 пациента с тяжелым течением заболевания, которые после лечения выписаны из клиники. В 3-ю группу включены 32 пациента с очень тяжелым течением заболевания и летальным исходом.

Лабораторные методы исследования: изучение ионного состава крови проводилось на аппарате «Gem Premier 3000» («Instrumentation Laboratory», США), клинический анализ крови – на гематологическом анализаторе «BC-5380c Mindray» (Mindray, Китай), биохимическое изучение сыворотки крови – на анализаторе «Architech c4000» («Abbott Laboratories», США).

Комплексное лечение проводилось в зависимости от тяжести состояния пациентов в соответствии с рекомендациями МЗ РФ (версии 1-11) по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 [15].

Для оценки результатов исследования использовали электронные таблицы «Microsoft Excel 2017» («Microsoft Corp.», США) с статистической надстройкой «AtteStat». Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ ошибка среднего). Сравнение между группами проводили

с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа и теста Холм–Шидака для попарного сравнения средних значений. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование биохимических параметров сыворотке крови позволило дать общую оценку состояния разных видов обмена веществ в зависимости от тяжести течения заболевания. Критерием метаболизма белков и углеводов было изучение концентрации общего белка и глюкозы. Концентрация общего белка была у нижних границ референтных значений, уровень глюкозы при среднем и тяжелом течении COVID-19 превышал верхнюю границу референтных величин. Концентрация общего билирубина оставалась в границах нормы (табл. 1).

Сопоставление концентрации этих веществ при поступлении в стационар и при выписке после лечения, а в крайне тяжелых случаях в дни, предшествующие летальному исходу, не только не выявило резких изменений этих показателей, во многих случаях не было значительных отклонений от референтных значений (табл. 1). Изучение концентрации билирубина, креатинина и ферритина в сыворотке крови позволило в определенной степени оценить функциональ-

ную способность печени и почек. Концентрация креатинина находилась в границах нормы, что свидетельствует о достаточной эффективности деятельности почек, сохранности гломерулярной фильтрации, а тем самым и почечного кровотока. Концентрация ферритина возрастала в сыворотке крови во всех группах COVID-19, особенно была увеличена при средней тяжести болезни (см. табл. 1). При различных вариантах течения, судя по данным о концентрации общего белка, билирубина, глюкозы и ферритина, остается эффективной деятельность печени, реакция на эндогенный инсулин, в конечном счете, поддержание многих физико-химических показателей сыворотки крови (см. табл. 1).

Концентрация С-реактивного белка. Концентрация этого маркера воспалительного процесса была резко увеличена как при тяжелом течении COVID-19, так и у пациентов со средней тяжестью течения COVID-19. Обращает внимание, что изменение СОЭ было менее выражено, чем сдвиги концентрации СРБ (табл. 2), а при легком течении заболевания происходила его нормализация ко времени выписки из клиники.

Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови. Измерение концентрации катионов проводилось как в пробах сыворотки венозной, так и артериальной крови в зависимости от того находился пациент в обычной палате или в отделении реанимации, что

Таблица 1 / Table 1

Концентрация органических веществ в сыворотке венозной крови у пациентов с COVID-19 Organic substances concentration in the serum of venous blood in patients with COVID-19

Параметр, течение COVID-19	Белок общий, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Ферритин, мкг/л
Норма	65-85	62-115	5-21	4,2-6,1	10-250
Легкое	67,1±0,9	90,4±3,2	12,4±1,1	6,5±0,4	428±100
Среднее	65,4±1,2	97,2±5,8	14,3±2,4	7,8±0,7	893±154*
Тяжелое	62,5±1,2**	107±6,8	16,3±2,6	7,0±0,6	715±110

Примечание к табл. 1 – 3. В графе «Параметр» (норма) приведены референтные данные клинической лаборатории при использовании аппаратуры, указанной в разделе «Методы». Достоверность отличий рассчитана по отношению к группе с легким течением COVID-19: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (к табл. 1, 2, 3).

Таблица 2 / Table 2

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с COVID-19 Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein concentration (CRP) in patients with COVID-19

Параметр, течение COVID-19	СОЭ, мм/ч	СРБ max, мг/л	СРБ исх., мг/л	СРБ вып., мг/л
Норма	0-30	0-10	0-10	0-10
Легкое	15±2	61±11,9	44±8,6	7±1,1
Среднее	20±3,1	128±16,7**	101±16,4**	24±5,8**
Тяжелое	15±2,8	175±14,7**	111±13,9**	128±15,6**

Примечание к табл. 2 и 3. Исх. – при поступлении; вып. – при выписке или в конце периода наблюдения; сыворотка венозной крови – вен.; сыворотка артериальной – арт., max – максимальное значение показателя у пациента.

Таблица 3 / Table 3

Концентрация катионов в сыворотке крови
Blood serum cations concentration

Параметр		Течение COVID-19		
		легкое n=40	среднее n=22	тяжелое n=32
Na, 135–145 ммоль/л	вен. исх.	138,0±0,7	137,0±1,2	138,0±1,1
	вен. вып.	138,7±1,2	138,4±0,9	139,7±1,5
	арт. исх.	–	133,6±1,3	135,7±1,6
	арт. вып.	–	135,2±0,9	135,7±1,6
K, 3,5–5,1 ммоль/л	вен. исх.	4,3±0,1	4,0±0,1	4,5±0,2
	вен. вып.	4,3±0,1	4,2±0,1	4,8±0,1
	арт. исх.	–	3,6±0,1	3,9±0,2
	арт. вып.	–	3,9±0,1	5,2±0,3**

указано в таблицах и на рисунках. Изучение концентрации катионов выявило изменения, которые диагностически оказались предвестниками крайне тяжелого течения болезни. Измерение концентрации основного катиона внеклеточной жидкости, сыворотке крови Na^+ и основного внутриклеточного катиона K^+ у пациентов всех групп показало, что они находились в пределах признанных границ нормы (табл. 3). В данном исследовании при изучении COVID-19 нами был использован еще один критерий – расчет соотношения между концентрацией Na^+ и K^+ у пациентов на разных стадиях заболевания. Он оказался чрезвычайно информативен – чем тяжелее протекало заболевание, тем выше было значение этого коэффициента, особенно возрастало в случаях, завершившихся летальным исходом (рис. 1).

Анализ результатов обследования пациентов 2-й и 3-й группы, находившихся в отделении реанимации, подтвердил, что для оценки электролитного обмена необходимо изучать динамику изменения каждого из этих показателей. Прежде всего, это касается ионов Ca^{2+} и K^+ , концентрация Na^+ поддерживается относительно стабильно. Концентрация K^+ в сыворотке крови вначале снижается, достигая нижних границ нормы, затем наступает кратковременная гипокалиемия (рис. 2, табл. 3). В этот период времени Na^+/K^+ -отношение превышает у многих пациентов величину 41, а в некоторых случаях достигает 58, а затем через несколько дней ситуация меняется, и отмечается нормализация этого параметра, благодаря повышению концентрации K^+ . Это может быть результатом компенсаторной реакции, лечения либо следствием усиления утечки ионов калия из клеток различных органов. Выраженная гипокалиемия (ниже 3,5 ммоль/л) была выявлена у 20 из 47 обследованных в отделении реанимации, хотя снижение концентрации K^+ на-

блюдалось практически у всех пациентов, а затем наступало возвращение в зону референтных значений.

Концентрация ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови. Этот катион участвует в осуществлении различных функций клетки, он имеет особенное значение в передаче внутриклеточной информации. По мере ухудшения состояния пациентов при COVID-19 достоверно снижается кон-

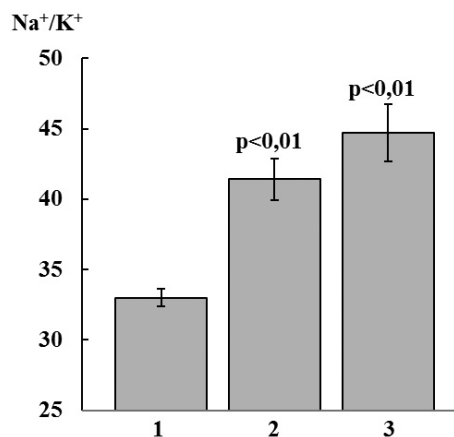


Рисунок 1. Na^+/K^+ отношение в сыворотке артериальной крови при COVID-19 разной степени тяжести.

1 – COVID-19, легкое течение (n=39); 2 – COVID-19, течение средней степени тяжести (n=18); 3 – тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом (n=15). Достоверность отличий к группе с легким течением заболевания. По оси ордината – Na^+/K^+ отношение.

Figure 1. Na^+/K^+ ratio in blood serum with COVID-19 of varying severity.

Note. Vertical – Na^+/K^+ ratio. 1 – control, 2 – COVID-19 of moderate severity, 3 – severe course of COVID-19 with a fatal outcome. Significance of differences to the group with mild course of the disease.

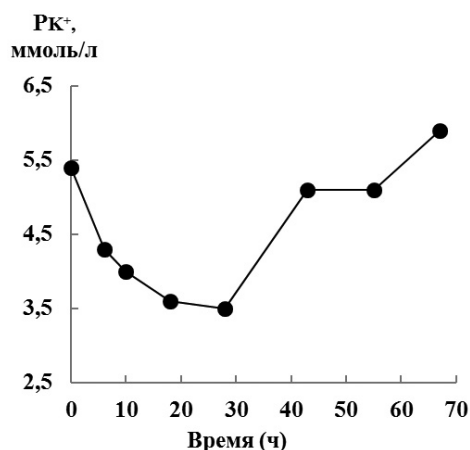


Рисунок 2. Динамика концентрации K^+ в сыворотке артериальной крови у пациента при COVID-19.

По оси абсцисса – время исследования, ч; по оси ордината – концентрация K^+ , ммоль/л в сыворотке крови.

Figure 2. Dynamics of K^+ in arterial blood serum concentration in COVID-19.

Note. Abscissa – research time, h; ordinate – serum K^+ concentration, mmol

центрация ионизированного кальция в сыворотке крови (рис. 3); эта картина наблюдалась у 87% обследованных с тяжелым течением, находившихся в отделении реанимации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволили выявить 3 критерия, предшествующие ухудшению состояния пациентов с COVID-19: 1) увеличение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, 2) возрастание концентрации СРБ, 3) уменьшение концентрации ионизированного Ca^{2+} . Это не только симптомы тяжелого течения болезни, но они могут быть индикаторами при поиске путей лечения, чтобы начать его на более ранних этапах болезни, когда симптомы уже выявлены, но еще не резко выражены и необходимо искать способы предотвращения трагического исхода. Концентрация ионов Na и K в сыворотке крови человека регулируется при участии почек эндокринными факторами и вегетативной нервной системы, что обеспечивает водно-солевой гомеостаз [16]. Имеются ряд патологических состояний, при которых выявляется гипо- или гиперкалиемия, гипо- или гипернатриемия, гипо- или гиперкальциемия [17]. В настоящем исследовании впервые показано важное значение расчета Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови в диагностике течения COVID-19. Использование этого показателя, а не только данных о концентрации Na^+ или K^+ , состояло в том, чтобы оценить диагностическое значение исходных параметров, если наступает разнонаправленное или небольшое изменение концентрации каждого из этих ионов. Когда речь идет о мембранном потенциале, то ключевое значение имеет соотношение концентрации K^+ в цитоплазме клетки и Na^+ во внеклеточной жидкости. В нашей работе проанализирован иной параметр Na^+/K^+ -отношение в сыворотке крови, как самостоятельный показатель, чтобы выяснить его диагностическое значение, понять, как он меняется у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести.

В норме колебания концентрации K^+ в сыворотке, согласно референтным данным клинического лабораторного анализа, составляют – 1,6 ммоль/л, а Na^+ – 10 ммоль/л (см. табл. 3). Для вычисления среднего значения нами была использована медиана референтного значения концентрации Na^+ , которая находится в зоне от 135 до 145–140 ммоль/л, что равно среднему значению разности между максимальной и минимальной его концентрацией у здорового человека, в случае концентрации K^+ подобный расчет даёт величину

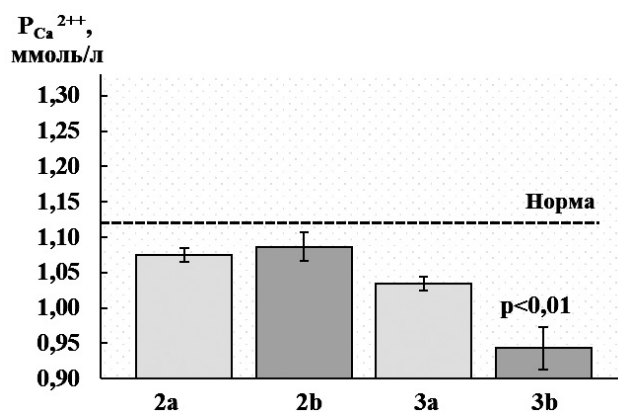


Рисунок 3. Концентрация Ca^{2+} в сыворотке артериальной крови у пациентов с COVID-19 при поступлении (а) и выписке (б).
Figure 3. Concentration of Ca^{2+} in arterial blood serum in patients with COVID-19 at admission (a) and discharge (b).

Примечание. 2 – пациенты с COVID-19 средней тяжести (n=22), 3 – пациенты с COVID-19 – тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом. Достоверность отличий в группе с тяжелым течением заболевания (n=32): 3b – p<0,01.

Note. 2 – patients with COVID-19 of moderate severity (n=22), 3 – patients with COVID-19 – severe course of COVID-19 with a fatal outcome (n=32). Significant difference: 3b – p<0,01.

ну 3,5–5,1=4,3 ммоль/л. Следовательно, Na^+/K^+ -отношение в норме 140:4,3=32,6. Это нашло подтверждение при обследовании пациентов с легкой формой COVID-19, когда найдено практически такое же значение этого показателя (см. рис. 1).

Нарушение проницаемости плазматической мембраны для K^+ в любой клетке, включая эритроцит, приведет к утечке калия из клеток и повышение его концентрации во внеклеточной жидкости, а затем в сыворотке крови. В обычных условиях система регуляции водно-солевого обмена у человека строго отслеживает этот показатель и поддерживает стабильные величины концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови. Na^+ является основным осмотически активным компонентом внеклеточной жидкости, от осмоляльности сыворотки крови зависит объем каждой клетки тела, включая нейроны и кардиомиоциты. Наши данные показывают, что важнейшее значение для гомеостаза и диагностики приобретает не просто однократное измерение концентрации каждого из этих катионов, а анализ динамики данного показателя у пациента (см. рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при длительном наблюдении у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сыворотке крови вначале отмечается постепенное снижение концентрации K^+ на фоне относительно стабильного уровня Na^+ , что выражается в драматическом увеличении Na^+/K^+ -соотношения (см. рис. 1). У отдельных пациентов было выявлено падение концентрации K^+ ниже 3,5 ммоль/л, а за-

тем шло повышение концентрации K^+ до более высоких значений. В связи с этим были проведены расчеты концентрации K^+ во всех пробах и статистическая обработка данных с выявлением минимального значения концентрации K^+ при многократном обследовании пациентов (см. табл. 3). Эти данные совпадают с описанной в литературе склонностью пациентов с COVID-19 к гипокалиемии [8]. Динамическое изучение этого показателя в нашей работе показало, что низкая концентрация K^+ сменяется его повышением (см. рис. 2). После снижения концентрации K^+ в сыворотке крови у некоторых пациентов наблюдается увеличение концентрации K^+ , хотя состояние пациента остается очень тяжелым. Это угрожающий симптом: одной из причин восстановления Na^+/K^+ -отношения может быть не истинный лечебный эффект, а начинающийся гемолиз либо увеличение проницаемости для K^+ плазматических мембран разных клеток организма, что обуславливает утечку K^+ из клеток и снижение Na^+/K^+ -отношения.

Концентрация K^+ в сыворотке крови зависит от многих факторов поддержания его баланса при участии почек, проницаемости плазматических мембран для калия, работе Na/K насоса, аккумуляция K^+ в клетке. Уменьшение объема клетки может служить стимулом для увеличения поступления K^+ в клетку, что должно обеспечить стабилизацию соотношения с внеклеточным Na^+ , восстановление её объема, мембранного потенциала. Наряду с этим, могут развиваться патологическое изменение ионной проницаемости мембран клеток, возрастание потери K^+ из клеток в сыворотку крови. Оценка проницаемости для K^+ мембран разных клеток в условиях целостного организма *in vivo* и в настоящее время технически неосуществима, а извлечение эритроцитов или иных клеток для измерения этого параметра *in vitro* не даст ответа. В клетках концентрация K^+ достигает 130 ммоль/л и выше, в сыворотке крови она составляет около 4–4,5 ммоль/л.

Сказанное выше свидетельствует о клиническом значении расчета показателя Na^+/K^+ -отношения, который при COVID-19 средней тяжести значительно растет (см. рис. 1), а при его тяжелом течении может достигать очень высоких значений – 57 и более. Полученные результаты показывают, что у части пациентов после достижения нижних значений концентрации K^+ в сыворотке крови начинается постепенное повышение этой величины, несмотря на тяжелое состояние пациента. Исключительно важно под-

черкнуть, что в таких случаях часто речь идет о пациентах с COVID-19, у которых через некоторое время после появления такого симптома наступал летальный исход. Из этого следует клинически важный вывод, что увеличение Na^+/K^+ -отношения при значениях более 40 требует экстренных мер по реабилитации пациента. В этих условиях последующее повышение уровня K^+ в сыворотке крови может не отражать истинной картины состояния пациента, если это увеличение концентрации K^+ обусловлено утечкой этого иона из клеток. Эти данные указывают на необходимость динамического измерения концентрации K^+ и Na^+ , а при падении уровня K^+ и нарастающем Na^+/K^+ -отношении разработке строго продуманной системы клинических действий по устранению стимула для гипокалиемии.

Симптомом резкого ухудшения состояния пациентов с COVID-19 было снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови, которое наблюдалось у 40 из 46 обследованных пациентов. Таким образом, ухудшение состояния пациентов с COVID-19 сопровождалось: 1) возрастанием Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, 2) уменьшением в ней концентрации ионизированного Ca^{2+} и 3) увеличением концентрации СРБ. Естественно, возникал вопрос, в какой степени эти высокодостоверные изменения коррелируют друг с другом, поскольку они отражают разные физиологические функции. Оказалось, что каждый из этих процессов имеет свою временную динамику. Перечисленные симптомы всегда выявлялись у пациентов с тяжелым течением COVID-19, но отсутствовал параллелизм их нарастания. Детально разработаны терапевтические подходы лечения COVID-19 [15, 18], а полученные нами результаты характеризуют изменения физико-химических параметров сыворотки при COVID-19 и могут служить новыми ориентирами при оценке состояния пациентов и поиске новых, патогенетически важных подходов к терапии. Эти данные могут стать основой разработки селективной лекарственной терапии на более ранних стадиях болезни, когда симптомы уже выражены, но еще сохранена возможность и надежда благоприятного варианта течения болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предвестниками резкого ухудшения состояния и возможного летального исхода при COVID-19 служат повышение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, снижение концентрации ионизиро-

ванного Ca^{2+} , резкое увеличение концентрации СРБ на фоне нормальных значений концентрации креатинина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Бобкова СС, Жуков АА Проценко ДН и др. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова* 2021; 1:57–68
- Bobkova SS, Zhukov AA Protsenko DN et al. Critical analysis of the “cytokine storm” concept in patients with novel coronavirus infection Covid-19. Literature review. *Bulletin of Intensive Care. A.I. Saltanova* 2021; 1:57–68 (in Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68
2. Machhi N, Herskovitz J, Senan AM et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; 15(3):359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
3. Добронравов ВА, Ватазин АВ, Смирнов АВ и др. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов). *Нефрология* 2021; 25(1):9–17
- Dobronravov VA, Vatazin AV, Smirnov AV et al. Renal service during the COVID-19 pandemic (Association of nephrologists position statement). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25(1):9–17 (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17>
4. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490):473–474. doi: 10.1126/science.abb8925
5. Perico L, Benigni A, Casiraghi F et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(1):46–64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4
6. Бахарева СД, Бауло ЕВ, Быкова СВ и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Тер арх* 2021; 93(3):343–347
- Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV et al. COVID-19 and the small intestine. *Ter arch* 2021; 93(3):343–347 (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.03.200662
7. Мнацаканян МГ, Погромов АП, Лишута АС и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Тер арх* 2021; 93(4):427–430
- Mnatsakanyan MG, Pogromov AP, Lishuta AS et al. Mechanisms of liver damage in COVID-19. *Ter arch* 2021; 93(4):427–430 (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.04.200733
8. Chen D, Li X, Song Q, Hu C et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
9. Mabillard H, Sayer JA. Electrolyte Disturbances in SARS-CoV-2 Infection. *F1000Research* 2020; 9:587(1-14). doi: 10.12688/f1000research.24441.2
10. Moreno-PO, Leon-Ramirez J-M, Fuertes-Kenneally L et al. Hypokalemia as a sensitive biomarker of disease severity and the requirement for invasive mechanical ventilation requirement in COVID-19 pneumonia: A case series of 306 Mediterranean patients. *Int J Infect Dis* 2020; 100:449–454. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.033
11. Huang I, Pranata R, Lim MA et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175
12. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci* 2020; 254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788

13. Mosquera Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, et al. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol* 2021; e2221. doi: 10.1002/rmv.2221

14. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(10): e0239802. doi: 10.1371/journal.pone.0239802

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Министерство здравоохранения РФ. Версия 11 (07.05.2021). 225 с

Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (Covid-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 11 (05/07/2021). 225 p (in Russian)]

16. Шейман Дж. Патофизиология почки. Пер. с англ. Бином, М., Невский диалект, СПб., 2019. 190 с.

Sheiman J. Pathophysiology of the kidney. / Per. from English. Binom, M., Nevsky dialect, St. Petersburg, 2019. 190 p. (in Russ.)

17. Наточин ЮВ, Мухин НА. Введение в нефрологию. ГЭОТАР-Медиа, М., 2007. 149 с. Natochin YuV, Mukhin NA. Introduction to Nephrology. GEOTAR-Media, M., 2007. 149 p (in Russ.)

18. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* 2021; 23(14):1–22. doi: 10.1208/s12248-020-00532-21

Сведения об авторах:

Проф. Наточин Юрий Викторович, академик РАН 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, д. 44. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологии почки. Тел.: (812)5523086; E-mail: natochin1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2075-5403

Чернышев Олег Борисович, канд. мед. наук 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия», врач. Тел.: (812)5765050; E-mail: holger_tch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4874-9964

About the authors:

Prof. Yuriy V. Natochin MD, PhD, Acad. RAS 194223, St. Petersburg, M. Thorez pr., 44. I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of Laboratory of Renal physiology. Phone: (812)5523086; E-mail: natochin1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2075-5403

Oleg B. Chernyshev MD, PhD, City Hospital of the Holy Great Martyr George, Tel.: 8(812)5765050; E-mail: holger_tch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4874-9964

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

Статья поступила в редакцию 30.09.2021;
одобрена после рецензирования 10.12.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 30.09.2021;
approved after reviewing 10.12.2021;
accepted for publication 01.02.2022.