

Оригинальная статья

УДК 616-097:616.9:577.15

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115>

## Клинико-иммунологическая характеристика среднетяжёлых форм COVID-19 при различных уровнях маркера тканевой деструкции (лактатдегидрогеназы)

Л. П. Сизякина<sup>1</sup>, В. Я. Закурская<sup>1</sup>, Н. А. Скрипкина<sup>2</sup>, Е. А. Антонова<sup>2</sup>, Д. В. Сизякин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Городская больница №1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Вита Яковлевна Закурская, [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru)

**Резюме.** Цель: изучение особенностей иммунного статуса у пациентов со среднетяжёлым вариантом течения COVID-19 в зависимости от разных уровней лактатдегидрогеназы крови. **Материалы и методы:** обследованы 24 пациента со среднетяжёлой формой инфекции COVID-19. Группа сравнения — 21 здоровый доброволец. Методы — клинический, параклинический (компьютерная томография лёгких; оценка общего анализа крови, биохимических показателей; иммунологические исследования), статистический. **Результаты:** изменения в общеклиническом и биохимическом анализе крови у больных среднетяжёлыми формами COVID-19 проявляются гранулоцитозом, лимфопенией, моноцитопенией и повышением уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы с одновременным снижением содержания общего белка. У пациентов с высоким уровнем лактатдегидрогеназы выявлено перераспределение популяций лимфоцитов в сторону В-лимфоцитов при снижении общего числа Т-клеток. При этом отмечено снижение антителопродукции иммуноглобулинов класса М и G и одновременное усиление синтеза IgA. **Выводы:** рост содержания ЛДГ в крови у больных COVID-19 ассоциирован со снижением содержания Т-лимфоцитов, обусловленным выраженной лимфопенией и одновременным ростом содержания В-лимфоцитов без адекватного усиления их функции антителопродукции.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, лактатдегидрогеназа, COVID-19

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сизякина Л.П., Закурская В.Я., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А., Сизякин Д.В. Клинико-иммунологическая характеристика среднетяжёлых форм COVID-19 при различных уровнях маркера тканевой деструкции — лактатдегидрогеназы. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):108-115. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115

## Clinical and immunological characteristics of moderate-to-severe forms of COVID-19 at different levels of the tissue damage marker (lactate dehydrogenase)

L. P. Sizyakina<sup>1</sup>, V.Ya. Zakurskaya<sup>1</sup>, N. A. Skripkina<sup>2</sup>, E. A. Antonova<sup>2</sup>, D. B. Sizyakin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Semashko City Hospital No.1, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Vita Y. Zakurskaya, e-mail: [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru)

**Abstract. Objective:** To study the features of the immune status in patients with a moderate-to-severe course of COVID-19, depending the levels of blood lactate dehydrogenase. **Materials and Methods:** A total of 24 patients with a moderate-to-severe form of COVID-19 were examined. The control group consisted of 21 healthy volunteers. Methods: clinical, paraclinical (computed tomography of the lungs; complete blood count, blood biochemistry; immunological studies), statistical. **Results:** Changes in complete blood count and blood biochemistry in patients with moderate-to-severe COVID-19 consist in granulocytosis, lymphopenia, monocytopenia, and an increase in the level of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, with a simultaneous decrease in the total protein content. In patients with high levels of lactate dehydrogenase, a redistribution of lymphocyte populations towards B-cells was revealed with a decrease in the total number of T-cells. At the same time, there was a decrease in the production of IgM and IgG and a simultaneous increase in the synthesis of IgA. **Conclusions:** The increase in blood LDH in COVID-19 patients is associated with a decrease in the content of T-cells due to severe lymphopenia, and a simultaneous increase in the content of B-cells without adequate enhancement of their antibody production function.

**Keywords:** coronavirus infection, lactate dehydrogenase, COVID-19

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Sizyakina L. P., Zakurskaya V. Ya., Skripkina N. A., Antonova E. A., Sizyakin D. B. Clinical and immunological characteristics of moderate-to-severe forms of COVID-19 at different levels of the tissue damage marker (lactate dehydrogenase). *Medical Herald of the South of Russia.* 2021; 12(4):108-115. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115

© Сизякина Л. П., Закурская В. Я., Скрипкина Н. А., Антонова Е. А., Сизякин Д. В., 2021

### Введение

Новый коронавирус SARS-CoV-2, обозначенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. как COVID-19, является одним из высокопатогенных  $\beta$ -коронавирусов, поражающих человека [1]. Регулярная смена как диагностических, так и терапевтических подходов в борьбе с ним обусловлена постепенным накоплением всё большего числа знаний об особенностях протекания данного заболевания. Однако контроль над течением пандемии по-прежнему не достигнут. Следовательно, требуется более тщательное изучение механизмов, лежащих в основе патогенеза COVID-19. Большинство работ, как отечественных, так и зарубежных, уделяет большое внимание изменениям в клиническом и биохимическом анализе крови, а также системе гемостаза и фибринолиза [2–4]. Одним из таких показателей, используемых в клинической практике, является лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Это цинк-содержащий внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. Он наиболее активен в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах [5]. При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей

и разрушением клеток, его активность в крови повышается. В связи с этим ЛДГ является важным маркером тканевой деструкции [6]. Увеличение его на фоне инфекции COVID-19 свидетельствует о нарастающей гибели клеток и может по данным ряда авторов свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания и увеличении его тяжести [7–10]. Однако до сих пор неясно, насколько стабилен характер взаимосвязи между содержанием ЛДГ и сложными дисрегуляторными процессами в иммунной системе. Какие именно иммунные клетки являются мишенями атакующей активности SARS-Cov-2, что происходит во врожденном и адаптивном звеньях иммунной системы, в чём заключаются особенности дисрегуляторных процессов, ведущих к утяжелению инфекционного процесса и — в ряде случаев — к его неблагоприятному исходу. Между тем, именно выявление характера этой взаимосвязи может способствовать расшифровке основных патогенетических механизмов этого взаимодействия, а следовательно, и поиску возможных путей терапевтического воздействия.

Цель исследования — изучение особенностей иммунного статуса у пациентов со среднетяжёлым вариантом течения COVID-19 в зависимости от разных уровней ЛДГ.

Таблица 1 / Table 1

### Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 и контрольной группы

*Comparative characteristics of blood biochemical parameters in patients with moderate form of COVID-19 and the control group*

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты со среднетяжёлым течением COVID-19 <i>Patients with moderate form COVID-19</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/l</i>	34,85 [32,6; 35,5]	38 [34; 41]	p>0,05
АЛТ, Ед/л <i>ALT, Unit /l</i>	49,4* [29; 96]	22,4 [17,5; 44,3]	p<0,05
АСТ, Ед/л <i>AST, Unit /l</i>	45,7* [32,4; 57,4]	30 [19,7; 41,6]	p<0,05
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/l</i>	8,2 [6,8; 10,9]	5,9 [3,1; 7,4]	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, mmol/l</i>	90,5 [77; 95,5]	84 [61; 101]	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/l</i>	6,25* [4,95; 10]	5,6 [4,8; 6,0]	p<0,05
СРБ, мг/мл <i>CRP, mg/ml</i>	43,5* [8,3; 85,2]	1,5 [0,2; 5]	p<0,05
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/l</i>	62,6* [57,95; 67,5]	71,6 [64,7; 78,5]	p<0,05
Амилаза, Ед/л <i>Amylase, Unit /l</i>	38 [32; 48]	45 [20; 78,4]	p>0,05
Билирубин, мкмоль/л <i>Bilirubin, mmol/l</i>	7,2 [4,95; 9,05]	9,4 [5,7; 14,9]	p>0,05
ЛДГ, Ед/л <i>LDG, Unit/l</i>	606* [392; 859]	191 [154; 310]	p<0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

Таблица 2/ Table 2

**Сравнительная характеристика иммунологических показателей крови у пациентов  
со среднетяжёлой формой COVID-19 и контрольной группы**

*Comparative characteristics of blood immunological parameters in patients with moderate COVID-19 and the control group*

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты со среднетяжёлым течением COVID-19 <i>Patients with moderate form COVID-19</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
CD3+, % <i>CD3+, %</i>	73 [63,8; 77]	71 [61; 74]	p>0,05
CD3+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,6* [0,4; 0,82]	1.6 [0.9; 1.8]	p<0,05
CD3+CD4+, % <i>CD3+CD4+, %</i>	43 [39; 47,8]	42 [36; 44]	p>0,05
CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+CD4+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,43* [0,24; 0,52]	0.8 [0.6; 1]	p<0,05
CD3+CD8+, % <i>CD3+CD8+, %</i>	20 [16,3; 31,8]	25 [22; 31]	p>0,05
CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+CD8+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,16* [0,13; 0,31]	0.46 [0.3; 0.7]	p<0,05
ИРИ <i>IRI</i>	2,18 [1,33; 2,71]	1.8 [1.3; 2.3]	p>0,05
CD16+, % <i>CD16+, %</i>	10,5 [6; 16]	12 [8; 15.4]	p>0,05
CD16+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD16+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,1* [0,038; 0,148]	0.22 [0.19; 0.34]	p<0,05
CD19+, % <i>CD19+, %</i>	15 [9,75; 19,8]	14 [9; 17.9]	p>0,05
CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD19+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,131* [0,09; 0,19]	0.28 [0.12; 0.31]	p<0,05
IgA, г/л <i>IgA, g/l</i>	2,6* [1,6; 3,4]	2 [1.4; 2.5]	p<0,05
IgM, г/л <i>IgM, g/l</i>	0,96 [0,79; 1,18]	1.1 [0.89; 1.4]	p>0,05
IgG, г/л <i>IgG, g/l</i>	10 [8,9; 12]	11 [9.5; 12.5]	p>0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

**Материалы и методы**

В исследование было включено 24 больных среднетяжёлой формой инфекции COVID-19, госпитализированных в моноинфекционный госпиталь центральной городской больницы им. Н. А. Семашко с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая), среднетяжёлая форма». Средний возраст обследуемых составил 65 лет [51,5; 68,5]. Распределение внутри группы по половой принадлежности — 10 мужчин и 14 женщин. В качестве группы сравнения были взяты практически здоровые добровольцы сопоставимые по возрасту (21 человек). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование носило ретроспективный характер и было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki

— Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Проводился анализ истории болезни с выявлением основных жалоб пациента и характера протекания болезни. Степень поражения лёгочной ткани оценивалась с помощью метода компьютерной томографии (КТ). При поступлении на госпитализацию производился забор крови для проведения общеклинического анализа крови (ОАК), включавшего оценку содержания эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, а также общего количества лейкоцитов с лейкоцитарной формулой. Среди биохимических показателей определяли содержание С-реактивного белка (СРБ), АлТ, АсТ, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, ЛДГ, общего белка, амилазы и билирубина. Экспрессию видовых маркеров на поверхности лимфоцитов определяли методами проточной цитофлюориметрии. Для Т-клеток оценивали

**Сравнительная характеристика показателей ОАК у пациентов  
со среднетяжёлой формой COVID-19 в группах с высоким и нормальным уровнем ЛДГ**

*Comparative characteristics of UAC indicators in patients with moderate COVID-19 in groups with high and normal LDH levels*

Показатель <i>Parameter</i>	Группа с высоким уровнем ЛДГ <i>High level LDG group</i>	Группа с нормальным уровнем ЛДГ <i>Normal level LDG group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leukocytes, <math>\times 10^9/\text{l}</math></i>	7,6 [5,6; 9,5]	7,3 [4,35; 8,3]	$p > 0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Erythrocyte, <math>\times 10^{12}/\text{l}</math></i>	4,03 [3,7; 4,4]	4,6 [4,39; 4,75]	$p > 0,05$
Hb, г/л <i>Hb, g/l</i>	125,5 [120,5; 146,5]	143 [126,5; 147,5]	$p > 0,05$
Гематокрит, % <i>Hematocrit, %</i>	35,5 [32,33; 40,25]	36,5 [32,5; 39,5]	$p > 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, <math>\times 10^9/\text{l}</math></i>	185,5 [162,5; 291]	174 [156; 220]	$p > 0,05$
Гранулоциты, % <i>Granulocytes, %</i>	89,95* [86,4; 91]	76,6 [70; 82]	$p < 0,05$
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	8,9* [6,95; 12]	19 [15; 27]	$p < 0,05$
Моноциты, % <i>Monocytes, %</i>	1,7* [1,1; 1,8]	2,7 [1,7; 3,4]	$p < 0,05$

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами ( $p < 0,05$ ), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups ( $p < 0.05$ ) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

количество кластеров дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, для В-клеток — CD19+ и для клеток натуральных киллеров — CD16+. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G выявляли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методике Манчини. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы и межквартильного размаха (25 и 75 перцентили), в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью U-критерия Вилкинсона. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты**

В отделение пациенты поступали в среднем на 5–6-е сутки с момента начала заболевания и находились в отделении  $18,4 \pm 5,5$  дней. При оценке результатов общеклинического анализа крови у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 изменения характеризовались значительной лимфопенией 10,75% [8; 18,6], а также гранулоцитозом 86,85% [75; 90] и моноцитопенией 1,7% [1,3; 2,6]. Значимые изменения в биохимических показателях крови больных выражались в повышении уровня СРБ, ЛДГ с одновременным снижением содержания общего белка (табл. 1 на стр. 99). Кроме того отмечался рост уровня трансаминаз и глюкозы крови.

При сравнении показателей в клеточном звене адаптивного иммунитета относительные показатели находятся в пределах нормы, однако при пересчёте в абсолютные значения были значительно ниже аналогичных

показателей у здоровых доноров. Подобные изменения объясняются выраженной лимфопенией, сопровождающей инфекцию COVID-19. В гуморальном звене значимые отличия выражались в более высоком содержании сывороточного IgA у больных COVID-19 (табл. 2).

Несмотря на то, что все пациенты поступили в отделение с одинаковой степенью тяжести заболевания, согласно сформулированному диагнозу, их лабораторные показатели значительно различались, равно как и общий срок нахождения в стационаре. В первую очередь обращала на себя внимание разность между уровнями ЛДГ крови, который у одних пациентов был значительно выше нормы, у других же оставался в пределах референсных значений. Учитывая доказанную роль ЛДГ как предиктора тяжёлого течения COVID-19, исследуемые лица были разделены на две группы — с высоким содержанием ЛДГ (799 Ед/л [624; 898], 14 человек) и с нормальным его содержанием (247 Ед/л [117; 392], 10 человек).

Анализ клинического течения COVID-19 у пациентов с высоким уровнем ЛДГ выявил, что длительность госпитализации у них в среднем была больше на четыре дня. В показателях общеклинического анализа крови значимые изменения заключались в большей лимфопении и выраженном гранулоцитозе у пациентов из группы с высоким содержанием ЛДГ. Следует отметить моноцитопению, одинаково характерную для больных в обеих группах, что может свидетельствовать о выраженных дисрегуляторных процессах в системе врождённого иммунитета (табл. 3).

При оценке биохимических показателей крови значимые различия между двумя группами заключались в содержании СРБ (выше в группе с высоким уровнем

Таблица 4/ Table 4

**Сравнительная характеристика биохимических показателей у пациентов  
со среднетяжёлой формой COVID-19 в группах с высоким и нормальным уровнем ЛДГ**

*Comparative characteristics of biochemical parameters in patients with moderate COVID-19 in groups with high and normal LDH levels*

Показатель <i>Parameter</i>	Группа с высоким уровнем ЛДГ <i>High level LDH group</i>	Группа с нормальным уровнем ЛДГ <i>Normal level LDH group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/l</i>	34,8 [ 32,3; 35,2]	35,6 [ 35; 38,4]	p>0,05
АЛТ, Ед/л <i>ALT, Unit /l</i>	*69,5 [36,8; 103]	42,7 [14,9; 62,5]	p<0,05
АСТ, Ед/л <i>AST, Unit /l</i>	48,3 [37,9; 57,4]	35,4 [19,2; 61,9]	p>0,05
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/l</i>	8,25 [6,9; 9,6]	8 [6,5; 13,8]	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, mmol/l</i>	91 [81,5; 103,5]	71,5 [7,4; 91,8]	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/l</i>	6,4 [5,25; 9,05]	5,75 [4,2; 29]	p>0,05
СРБ, мг/мл <i>CRP, mg/ml</i>	*64,55 [22,43; 104,6]	11,8 [6; 41]	p<0,05
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/l</i>	*59,3 [57,8; 66,4]	67,2 [64; 70]	p<0,05
Амилаза, Ед/л <i>Amylase, Unit /l</i>	*35 [33,5; 36,5]	48 [37; 53,5]	p<0,05
Билирубин, мкмоль/л <i>Bilirubin, mmol/l</i>	*5,95 [4,9; 8,65]	17 [13; 18]	p<0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

ЛДГ в 6 раз). Кроме того в этой же группе была отмечена значительная гипопроотеинемия (табл. 4).

Интересными оказались результаты при сравнении показателей иммунного статуса. Так, было выявлено, что среднетяжёлые формы COVID-19 у пациентов с нормальным содержанием ЛДГ определяются сохранением процессов созревания и дифференцировки клеточного звена и характеризуются более высоким содержанием CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов как в относительных, так и в абсолютных значениях, что объясняется более высоким содержанием лимфоцитов в крови. Довольно интересны полученные результаты в гуморальном звене адаптивного иммунного ответа. Так, относительное содержание В-лимфоцитов вдвое выше в группе с высоким содержанием ЛДГ. И при абсолютных значениях его уровень достоверно превышает аналогичный у больных из второй группы. Данные изменения особенно интересны, если принимать во внимание более выраженную лимфопению, наблюдаемую у этих пациентов. Кроме того в содержании сывороточных иммуноглобулинов отмечались разнонаправленные изменения, такие как более высокий уровень IgA и более низкий группе с высоким уровнем ЛДГ (табл. 5).

### Обсуждение

Поскольку текущие усилия по разработке внедрению вакцины от SARS-CoV-2 в настоящее время

продвигаются вперёд, существует острая необходимость в характеристике иммунных реакций в ответ на инфекцию COVID-19, особенно в отношении адаптивного иммунитета. Разработка патогенетических подходов к терапии новой коронавирусной инфекции также невозможна без понимания механизмов взаимодействия между вирусом и иммунными клетками. Раскрытие ключевого механизма патогенеза и оценка характера взаимосвязи между биохимическими изменениями и дисрегуляторными процессами в иммунной системе позволят не только успешно лечить, но и предсказывать вероятный исход уже на ранних этапах заболевания. В результате проведённого исследования выявленные биохимические сдвиги, такие как рост содержания ЛДГ, СРБ и одновременное снижение уровня общего белка при утяжелении состояния больных COVID-19, полностью согласуются с ранее опубликованными работами [11]. Характеризуя изменения в адаптивном звене иммунитета при росте содержания ЛДГ, у этих пациентов можно отметить общее угнетение Т-клеточных механизмов защиты, проявляющееся в снижении как относительного, так и абсолютного содержания CD4+ Т-хелперов и CD8+ цитотоксических лимфоцитов на фоне общей лимфопении. Возможно, данные клетки являются мишенью для атакующей активности вируса SARS-Cov-2. В этом контексте недавно появившиеся отчеты, в которых подробно описывается

Таблица 5/ Table 5

Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в группах с высоким и нормальным уровнем ЛДГ

Comparative characteristics of immunological parameters in patients with moderate COVID-19 in groups with high and normal LDH levels

Показатель Parameter	Группа с высоким уровнем ЛДГ High level LDH group	Группа с нормальным уровнем ЛДГ Normal level LDH group	U-критерий U-criteria
CD3+, % CD3+, %	*68[55,3; 74]	76,5[75,8; 77,3]	p<0,05
CD3+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+, ×10 <sup>9</sup> /л	*0,42 [0,34; 0,6]	1,04 [0,79; 1,13]	p<0,05
CD3+CD4+, % CD3+CD4+, %	*41,5 [33; 45,5]	48,5 [40,8; 55]	p<0,05
CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л	*0,28[0,21; 0,42]	0,58[0,52; 0,69]	p<0,05
CD3+CD8+, % CD3+CD8+, %	*19 [13; 30]	23 [18,8; 32,8]	p<0,05
CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л	*0,14[0,1; 0,17]	0,32[0,25; 0,42]	p<0,05
ИРИ IRI	1,95[1,44; 2,7]	2,3 [1,23; 2,66]	p>0,05
CD16+, % CD16+, %	10,5 [4,5; 15,75]	10 [6; 17]	p>0,05
CD16+, ×10 <sup>9</sup> /л CD16+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,1[0,036; 0,14]	0,12[0,1; 0,18]	p>0,05
CD19+, % CD19+, %	*19 [13,5; 22]	11,5[6; 14,25]	p<0,05
CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л	*0,14[0,11; 0,21]	0,1[0,08; 0,16]	p<0,05
IgA, г\л IgA, g\l	*2,8 [2,1; 3,4]	1,9 [1,4; 3,6]	p<0,05
IgM, г\л IgM, g\l	0,98 [0,76; 1,18]	0,89[0,83; 1,11]	p>0,05
IgG, г\л IgG, g\l	*10 [8,9; 12]	12 [11; 13]	p<0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

вклад Т-клеток в борьбу с SARS-CoV-2, подтверждают важность выявленных изменений как предиктора более тяжёлого течения инфекции COVID-19 [12–14]. В гуморальном звене, однако, отмечена противоположная динамика. Так, с ростом содержания ЛДГ растёт и содержание В-лимфоцитов как в относительных, так и абсолютных значениях. Однако ожидаемого роста содержания сывороточных IgG класса М и G как маркера активной работы гуморального звена иммунитета не наблюдается. Напротив, уровень IgG достоверно падает в сравнении с пациентами с более низким уровнем ЛДГ. При этом отмечен рост содержания сывороточного IgA у тяжёлых пациентов. Вероятно, данные изменения ассоциированы с дисбалансом между разными субпопуляциями В-лимфоцитов, что отражено в несоответствии между растущим числом клеток без адекватного усиления их функции антителопродукции.

Выявленные сдвиги свидетельствуют о выраженных дисрегуляторных процессах в иммунной системе, приводящих к утяжелению течения инфекционного процесса COVID-19.

#### Заключение

Рост содержания ЛДГ в крови у больных COVID-19 ассоциирован с изменениями в иммунной системе, проявляющимися в значимом снижении как относительного, так и абсолютного числа Т-лимфоцитов, обусловленным выраженной лимфопенией. И характеризуется одновременным ростом содержания В-лимфоцитов без адекватного усиления их функции антителопродукции. Данные изменения, по видимому, обусловлены влиянием SARS-CoV-2 на механизмы иммунорегуляции, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). *Детские инфекции*. 2020;19(1):5-6. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6
2. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
3. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):1965-1969. DOI: 10.1515/cclm-2020-1415
4. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
5. Кислый Н. Д., Омельчук Н. Н., Куваева О. Ф. Лактатдегидрогеназа и ее изоферменты у больных циррозом печени алкогольного генеза. *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина. 2001;(2):109-110. eLIBRARY ID: 9989930
6. *Биологическая химия с упражнениями и задачами*. Под ред. С. Е. Северина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
7. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.001
8. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
10. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270. Epub ahead of print.
11. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146
12. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
13. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
14. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020;127:104361. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104361

REFERENCES

1. New Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Children infections*. 2020;19(1):5-6. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6
2. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
3. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):1965-1969. DOI: 10.1515/cclm-2020-1415
4. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
5. Kisly N. D., Omelchuk N. N., Kuvaeva O. F. Lactic dehydrogenase and lactic dehydrogenase isoenzymes in patients with alcoholic liver cirrhosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2001;(2):109-110. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9989930
6. Severin S. E., eds. *Biological chemistry with exercises and tasks*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
7. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.001
8. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
10. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270. Epub ahead of print.
11. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146
12. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
13. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
14. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020;127:104361. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104361

#### Информация об авторах

**Сизякина Людмила Петровна**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Закурская Вита Яковлевна**, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0837-1538>

**Скрипкина Надежда Анатольевна**, врач-инфекционист моноинфекционного госпиталя № 1, Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия, [pers\\_348@mail.ru](mailto:pers_348@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0165-6805>

**Антонова Елена Алексеевна**, начальник отдела качества лабораторных исследований, Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия, [antonova.lab@gb-1.ru](mailto:antonova.lab@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4580-0020>

**Сизякин Дмитрий Владимирович**, д.м.н., проф., профессор кафедры урологии, Ростовский государственный медицинский университет; главный врач Городской больницы № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия, [center@gb-1.ru](mailto:center@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>

#### Вклад авторов

Сизякина Л. П. — разработка дизайна исследования;  
Скрипкина Н. А., Антонова Е. А., Сизякин Д. В. — получение данных;

Закурская В. Я. — анализ данных;

Сизякина Л. П., Закурская В. Я. — написание текста рукописи;

Сизякина Л. П., Закурская В. Я. — обзор публикаций по теме статьи.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Lyudmila P. Sizyakina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [msiziakina@mail.ru](mailto:msiziakina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Vita Ya. Zakurskaya**, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0837-1538>

**Nadezhda A. Skripkina**, Infectious Disease Specialist at the monoinfective Hospital № 1 of the Semashko City Hospital 1, Rostov-on-Don, Russia, [pers\\_348@mail.ru](mailto:pers_348@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0165-6805>

**Elena A. Antonova**, Head of the Laboratory Research Quality Department of the Semashko City Hospital № 1, Rostov-on-Don, Russia, [antonova.lab@gb-1.ru](mailto:antonova.lab@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4580-0020>

**Dmitry V. Sizyakin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of urology, Rostov State Medical University; head of the Semashko City Hospital № 1, Rostov-on-Don, Russia, [center@gb-1.ru](mailto:center@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>

#### Author's contribution

Sizyakina L. P. — research design development;  
Skripkina N. A., Antonova E. A., Sizyakin D. V. — obtaining of the data;

Zakurskaya V.Ya. — analysis of the data;

Sizyakina L. P., Zakurskaya V.Ya. — writing the text of the manuscript;

Sizyakina L. P., Zakurskaya V.Ya. — review of publications on the topic of the article.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 01.07.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 17.09.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 05.10.2021*