

## РОЛЬ ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-CoV-2

Курмаева А.Ш., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: prokofeva-730@inbox.ru*

Выявление ранних предикторов развития пульмональных осложнений является важной общемедицинской задачей. Одним из универсальных механизмов поддержания гомеостаза в организме является апоптоз. Аннексин А5 (ANXA5) – протени, позволяющий делать вывод об уровне клеток на ранней стадии апоптоза. Целью исследования явилось: установить роль гипераннексинемии в развитии пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Обследованы 90 жителей Астраханского региона с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)» в возрасте 47 [39; 57] лет. У 46 человек при выписке на КТ ОГК выявлены пульмональные осложнения: диффузный пневмосклероз – 30 (33,3%), экссудативный плеврит – 3 (3,3%) и их сочетание – 13 (11,1%) человек. Определение уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия). Статистический анализ произведен с помощью SPSS 26.0. При поступлении в стационар у большинства пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень ANXA5 был статистически значимо выше значений в контрольной группе, а у подавляющего большинства пациентов отмечалась гипераннексинемия. При выписке из стационара уровень SARS-CoV-2 статистически значимо снижался, однако не достигал значений в группе контроля. Гипераннексинемия по-прежнему наблюдалась у большинства пациентов. Установлено, что при положительной динамике ANXA5 (снижении уровня на 10% и более относительно исходных значений) вероятность выявления пульмональных осложнений (таких как диффузный пневмосклероз, экссудативный плеврит и их сочетание) на КТ ОГК при выписке в 5 раз ниже по сравнению с пациентами с недостаточной динамикой уровня ANXA5.

Ключевые слова: аннексин А5, ANXA5, гипераннексинемия, COVID-19, пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, пульмональные осложнения.

## ROLE OF HYPERANENEXINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF PULMONAL DISEASES IN PERSONS WITH SNEVMONIA ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2

Kurmaeva A.Sh., Prokofyeva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A.

*FGBOU VO "Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia", Astrakhan, e-mail: prokofeva-730@inbox.ru*

Identification of early predictors of the development of pulmonary complications is an important general medical task. One of the universal mechanisms of homeostasis maintenance in the body is apoptosis. Annexin A5 (ANXA5) is a protein that allows inferring the level of cells at the early stage of apoptosis. The aim of the study was: To determine the role of hyperanexinemia in the development of pulmonary complications in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2. We examined 90 residents of the Astrakhan region with the diagnosis: «Coronavirus infection COVID-19 (virus identified)» at the age of 47 [39; 57] years. Pulmonary complications were detected in 46 people at discharge on computed tomography: diffuse pneumosclerosis - 30 (33.3%), exudative pleuritic – 3 (3.3%) and their combination - 13 (11.1%) people. ANXA5 level (ng/ml) in serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Uniplan AIFR-01 enzyme-linked immunosorbent reaction analyzer (Company Picon, Russia). Statistical analysis was performed using SPSS 26.0. On admission to the hospital, most patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia had statistically significantly higher ANXA5 levels than the control group, and the vast majority of patients had hyperannexinemia. At hospital discharge, the level of SARS-CoV-2 statistically significantly decreased, but did not reach the values in the control group. Hyperanexinemia was still observed in the majority of patients. It was found that with positive ANXA5 dynamics (10% decrease in the level more than the initial values) the probability of detection of pulmonary complications (diffuse pneumosclerosis, exudative pleuritis and their combination) on computed tomography at discharge is 5 times lower compared to patients with insufficient dynamics of ANXA5 level.

Keywords: annexin A5, ANXA5, hyperanexinemia, COVID-19, SARS-CoV-2-associated pneumonia, pulmonary complications.

Второе десятилетие XXI века ознаменовалось появлением нового инфекционного заболевания – COVID-19. Его отличительными особенностями стали высокая контагиозность, преимущественное поражение бронхолегочной системы и высокая частота развития полиорганной недостаточности, что характеризует процесс как системный [1, 2]. Наиболее характерным клиническим проявлением COVID-19 является пневмония, которая рассматривается на сегодняшний день как вирусное альвеолярное повреждение с микроангиопатией [3].

Пулмональные осложнения после перенесенной пневмонии развиваются не у каждого больного с COVID-19, однако их наличие ухудшает самочувствие, социальную адаптацию и прогноз, а также наносит существенный экономический ущерб государству. Именно поэтому выявление ранних предикторов развития пулмональных осложнений является важной общемедицинской и социально-экономической задачей [4].

Одним из универсальных механизмов поддержания гомеостаза в организме является апоптоз. Его интенсификация в условиях патологического процесса может приводить к снижению иммунореактивности, что обуславливает тяжелое течение заболевания и развитие осложнений [5]. Белок аннексин A5 (ANXA5) является маркером раннего апоптоза. Он связывается с фосфолипидом фосфатидилсерином, появляющимся на наружной поверхности клеточной мембраны на начальной стадии апоптотического процесса [6]. Работы по изучению ANXA5 при COVID-19 немногочисленны, что свидетельствует об актуальности настоящего исследования.

Цель исследования: установить роль гипераннексинемии в развитии пулмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

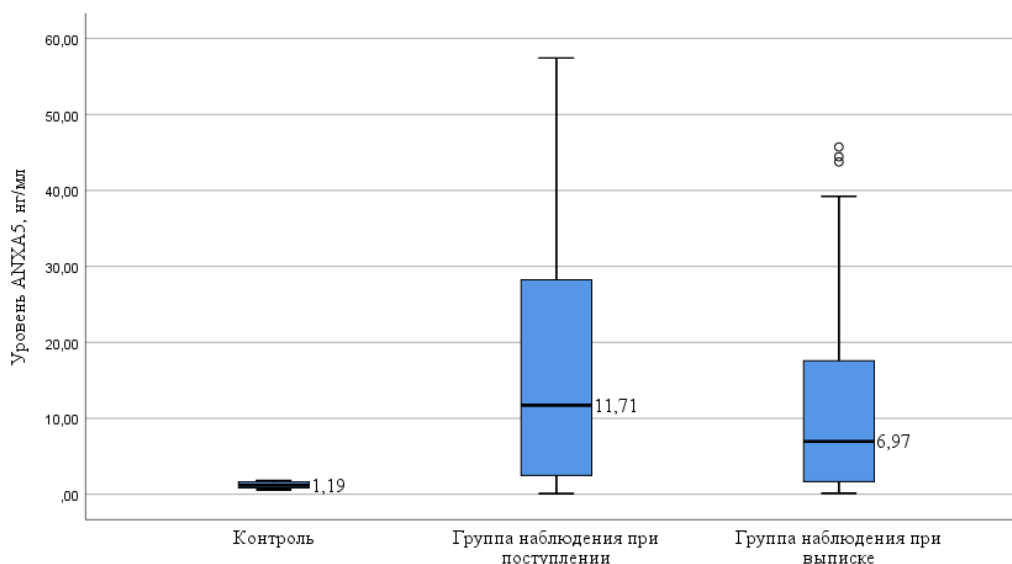
**Материал и методы исследования.** В качестве группы наблюдения выступили 90 лиц, жителей Астраханского региона, получавших лечение в условиях инфекционного госпиталя в 2020–2021 гг. с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)». Лечение осуществлялось в соответствии с «Временными методическими рекомендациями...» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение данного исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 3 от 30.12.2021). Все участники исследования дали документированное согласие на участие в исследовании.

Соотношение мужчин и женщин было 47:43. Медиана возраста пациентов группы наблюдения составила 47 [39; 57] лет. При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении в стационар у 76 (84,4%) пациентов обнаружена среднетяжелая форма пневмонии (III степень), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (IV степень).

Из 90 (100%) пациентов, обследуемых при выписке их стационара, у 46 (51,1%) были выявлены пульмональные осложнения по КТ ОГК: диффузный пневмосклероз – 30 пациентов (33,3%), экссудативный плеврит – 3 человека (3,3%) и их сочетание – 13 человек (11,1%).

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц, проходивших диспансеризацию в поликлиниках города. Лица группы контроля были сопоставимы с обследуемыми по возрасту и полу. Уровень ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия). Статистическую обработку данных проводили посредством программы SPSS 26.0. Распределение числовых показателей было непараметрическим. Числовые значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественные – в виде частот и процентов. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применен критерий Манна–Уитни, в зависимых выборках – критерий Вилкоксона. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** На рисунке 1 представлены данные о динамике уровня ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.



*Рис. 1. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике*

При поступлении в стационар уровень ANXA5 у пациентов наблюдаемой группы составил 11,71 нг/мл, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше значения данного показателя в группе контроля – 1,19 нг/мл. За время лечения уровень ANXA5 статистически

значимо ( $p < 0,001$ ) снижался, составив 6,97 нг/мл, однако не достигал значений в группе контроля.

Среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, преобладали лица с гипераннексинемией, в то время как среди лиц группы контроля пациенты с гипераннексинемией отсутствовали (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике

Показатели	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении (n=90)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке (n=90)
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	30 (100)	21 (23,3)	23 (25,6)
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	0 (0)	69 (76,7)	67 (64,4)

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

За время пребывания в стационаре только у двух пациентов уровень ANXA5 снизился до референсных значений, и количество лиц с гипераннексинемией при поступлении и выписке составило 69 (76,7%) и 67 (74,4%) человек соответственно.

Авторами была проанализирована взаимосвязь гипераннексинемии и развития пульмональных осложнений (таких как диффузный пневмосклероз, экссудативный плеврит и их сочетание) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

На рисунке 2 представлен уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке.

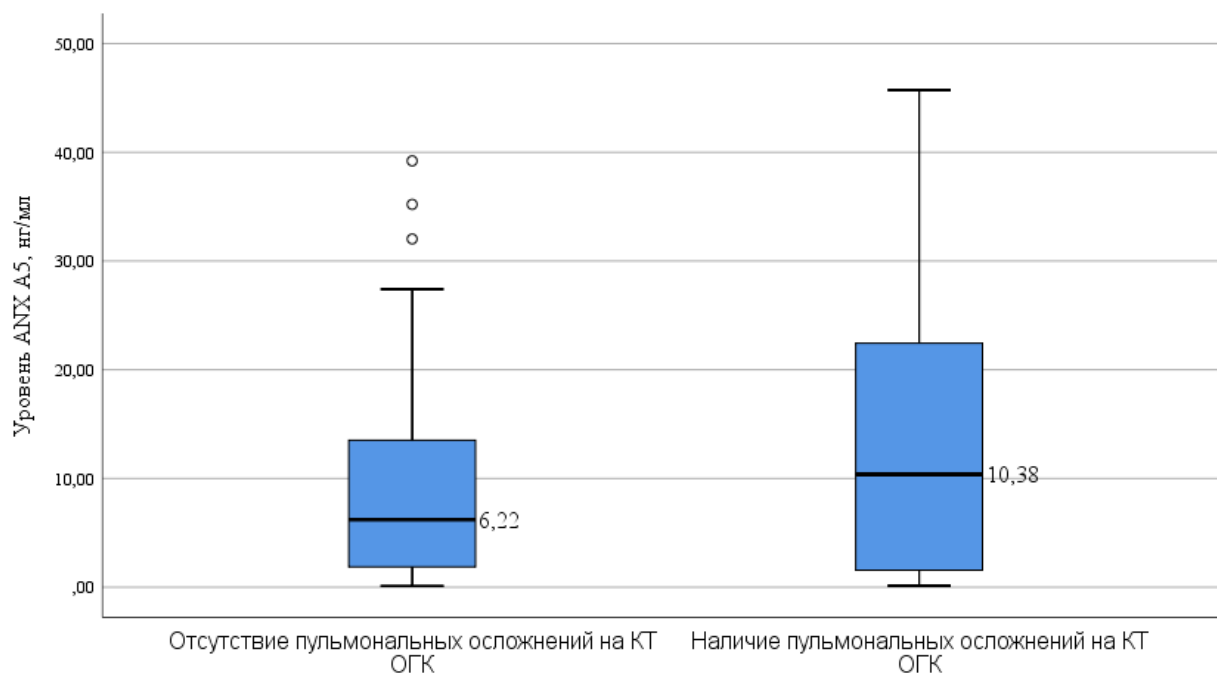


Рис. 2. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

В группе пациентов с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК при выписке из стационара медиана ANXA5 составила 10,38 нг/мл, а у пациентов без пульмональных осложнений – 6,22 нг/мл ( $p=0,119$ ).

Также авторами была сопоставлена частота выявления гипераннексинемии среди пациентов с наличием и отсутствием пульмональных осложнений при выписке из стационара (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара в зависимости от наличия осложнений

	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p
	Отсутствуют (n=44)	Имеются (n=46)	
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	11 (25)	12 (26,1)	0,549
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	33 (75,0)	34 (73,9)	

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Частота выявления гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке была сопоставима ( $p=0,549$ ) в подгруппах с наличием и отсутствием пульмональных осложнений, составив 73,9% и 75% соответственно.

Авторы предприняли попытку оценить взаимосвязь динамики уровня ANXA5 в стационаре с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке из стационара у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

За время госпитализации уровень ANXA5 у 81 человека снизился, у 9 – повысился или не изменился. При этом у 51 человека снижение уровня ANXA5 произошло на 10% и более. Такая динамика уровня ANXA5 расценивалась как положительная. При снижении уровня ANXA5 менее чем на 10%, отсутствии изменений или повышении уровня ANXA5 на протяжении госпитализации динамика расценивалась как недостаточная.

Таблица 3

Взаимосвязь динамики уровня ANXA5 в стационаре с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке у пациентов с организуемой пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке	Динамика уровня ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в стационаре		р	ОШ; 95% ДИ
	Положительная	Недостаточная		
Имеются	9 (19,6)	37 (80,4)	0,03	5,0; 1,04–25,0
Отсутствуют	42 (95,5)	2 (4,5)		

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Как следует из таблицы 3, шанс выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке при недостаточной динамике уровня ANXA5 в стационаре у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был выше в 5 раз по сравнению с пациентами, у которых наблюдалась положительная динамике ANXA5 (ОШ 5,0, 95% ДИ 1,04–25,0).

В литературе имеется немало исследований, направленных на выявление предикторов осложненного течения COVID-19, развития постковидных осложнений и остаточных явлений. В качестве возможных факторов, влияющих на исход COVID-19, рассматриваются гендерно-возрастные характеристики [3], рутинные лабораторные показатели [7] и ряд более «тонких» маркеров. Установлено, что повышение уровня креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, цистатина С, N-концевого предшественника натрийуретического пептида, тропонина I, Д-димера на стационарном этапе могут выступать в качестве маркеров органичных дисфункций в дальнейшем [4].

В исследовании S. André с соавт. (2022) предпринята попытка объяснить механизм развития лимфопении, характерной для пациентов с COVID-19, через активацию апоптоза. Авторами была обнаружена положительная корреляция между уровнем растворимого лиганда «рецептора смерти» (Fas CD95-L) в плазме и экспрессией Fas/CD95 на поверхности Т-клеток

со склонностью Т-клеток к гибели и количеством CD4 Т-клеток. Авторы также установили, что в Т-клетках больных COVID-19 модулированы члены семейства Bcl-2, которые являются внутриклеточными белковыми регуляторами апоптоза. Это позволило заключить, что именно апоптоз Т-клеток является причиной Т-лимфопении у лиц с тяжелой формой COVID-19. Поэтому стратегия, направленная на инактивацию каспаз, является перспективной для предотвращения иммунодефицита у больных COVID-19 [8].

Аналогичного мнения придерживаются и С. Yuan с соавт. (2023). Именно апоптоз является причиной изменения численности и функциональной активности Т-клеток с последующим формированием разбалансировки иммунного ответа [9].

**Заключение.** При поступлении в стационар у большинства пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень ANXA5 был статистически значимо выше значений в контрольной группе, а у подавляющего большинства пациентов отмечалась гипераннексинемия. При выписке из стационара уровень ANXA5 статистически значимо снижался, однако не достигал значений в группе контроля. Гипераннексинемия по-прежнему наблюдалась у большинства пациентов – количество лиц с гипераннексинемией уменьшилось только на 2 человек. Установлено, что при положительной динамике ANXA5 (снижении уровня на 10% и более относительно исходных значений) вероятность выявления пульмональных осложнений (таких как диффузный пневмосклероз, экссудативный плеврит и их сочетание) на КТ ОГК при выписке в 5 раз ниже по сравнению с пациентами с недостаточной динамикой уровня ANXA5. Динамика уровня ANXA5 может стать предиктором развития пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

### Список литературы

1. Дворецкий Л.И., Комарова И.С., Мухина Н.В., Черкасова Н.А., Дятлов Н.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17, № 3. С. 335-341.
2. Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 4. С. 334-342.
3. Грицкевич А.А., Прохорова Я.Д., Байтман Т.П., Грицкевич Е.Ю., Костин А.А. Андрогены и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции // Исследования и практика в медицине. 2022. Т. 9, № 2. С. 143-156. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-2-13.

4. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Кудайбергенова И.О., Маанаев Т.И., Сабиров И.С., Юсупов Ф.А. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): течение и отдаленные последствия // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7, № 9. С. 271-291. DOI: [10.33619/2414-2948/70/24](https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/24).
5. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy // Cell biology international. 2019. Vol. 43, № 6. P. 582-592.
6. Kupcho K., Shultz J., Hurst R. et al. A real-time, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis // Apoptosis. 2019. Vol. 24, № 1. P. 184-197.
7. Карнаушкина М.А., Тополянская С.В., Антонова Е.В., Мацюк Н.В., Васильева И.С., Струтынская А.Д., Тюрин И.Е. Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, № 1. С. 50-58. DOI: [10.20538/1682-0363-2021-1-50-58](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-50-58).
8. André S., Picard M., Cezar R., Roux-Dalvai F., Alleaume-Butaux A., Soundaramourty C., Cruz A.S., Mendes-Frias A., Gotti C., Leclercq M., Nicolas A., Tauzin A., Carvalho A., Capela C., Pedrosa J., Castro A.G., Kundura L., Loubet P., Sotto A., Muller L., Lefrant J.Y., Roger C., Claret P.G., Duvnjak S., Tran T.A., Racine G., Zghidi-Abouzid O., Nioche P., Silvestre R., Droit A., Mammano F., Corbeau P., Estaquier J. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease // Cell Death Differ. 2022. Vol. 29, № 8. P. 1486-1499. DOI: [10.1038/s41418-022-00936-x](https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x).
9. Yuan C., Ma Z., Xie J., Li W., Su L., Zhang G., Xu J., Wu Y., Zhang M., Liu W. The role of cell death in SARS-CoV-2 infection // Signal Transduct Target Ther. 2023. Vol. 8, № 1. P. 357. DOI: [10.1038/s41392-023-01580-8](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01580-8).