

sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Подзолков В.И., Покровская А.Е.*, Ванина Д.Д., Шведов И.И.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить связь уровня маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов с COVID-19, которые в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) были разделены на 3 группы: группа КТ 1 – 29 человек, группа КТ 2 – 61 человек и группа КТ 3 – 10 человек. Помимо стандартного комплекса обследований, выполняемых при новой коронавирусной инфекции, всем пациентам также были проведены ультразвуковая доплерография сонных артерий, изучение индексов сосудистой жесткости (CAVI, ABI) с помощью аппарата VaSera, определение концентрации sVCAM-1 в плазме крови методом ИФА.

Результаты. В группах пациентов со среднетяжелым (КТ 2) и тяжелым (КТ 3) поражением легочной ткани плазменная концентрация sVCAM-1 оказалась значимо выше, чем у больных с легкой степенью поражения (КТ 1). По данным корреляционного анализа в общей группе пациентов выявлены значимые взаимосвязи между плазменной концентрацией sVCAM-1 и уровнем сатурации кислорода ($r=-0,39$, $p=0,032$), длительностью госпитализации ($r=0,24$, $p=0,026$), значениями С-реактивного белка ($r=0,25$, $p=0,042$), ферритина ($r=0,38$, $p=0,021$), ЛДГ ($r=0,52$, $p=0,015$), а также процентом поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении ($r=0,41$, $p=0,019$) и на момент выписки ($r=0,35$, $p=0,022$). По данным многофакторного регрессионного анализа sVCAM-1 является независимым от пола, возраста, индекса массы тела, наличия сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и гипертонической болезни маркером, ассоциированным с развитием цитокинового шторма, промежуточной отрицательной динамики по данным КТ, потребности в респираторной поддержке. Наличие СД 2 типа, а также повышенных концентраций sVCAM-1 ассоциировано с высоким риском необходимости терапии высокими дозами глюкокортикоидных препаратов. С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения данного маркера для каждого изучаемого события. Корреляционная взаимосвязь выявлена между концентрацией sVCAM-1 и толщиной комплекса интима-медиа в общей группе больных ($r=0,25$, $p=0,036$).

Заключение. Повышение концентрации sVCAM-1 в плазме крови отражает прогрессирование эндотелиальной дисфункции – одного из ключевых звеньев в патогенезе COVID-19. Последнее диктует необходимость назначения эндотелиопротективной терапии этим больным. Определение sVCAM-1 в плазме крови представляет диагностическую ценность в отношении прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 и ее отдаленных последствий.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эндотелиальная дисфункция, sVCAM-1, маркер.

Для цитирования: Подзолков В. И., Покровская А. Е., Ванина Д. Д., Шведов И. И. sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):134-142. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-08. EDN RBRUVV



sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19)

Podzolkov V. I., Pokrovskaya A. E.*, Vanina D. D., Shvedov I. I.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the association of the level of endothelial dysfunction marker sVCAM-1 with the severe course of COVID-19.

Material and methods. The study included 100 patients with COVID-19, who were divided into 3 groups depending on the degree of lung damage based on the results of computed tomography (CT): group CT 1 – 29 patients, group CT 2 – 61 patients and the group CT 3 – 10 patients. In addition to the standard examination performed for coronavirus infection, all patients underwent carotid Doppler ultrasound, analysis of arterial stiffness indices (CAVI, ABI) using the VaSera device, and evaluation of the plasma sVCAM-1 concentration by ELISA.

Results. The plasma sVCAM-1 concentration was significantly higher in the groups of patients with moderately severe (CT 2) and severe (CT 3) lung lesions than in patients with mild lesions (CT 1). In the general group of patients significant correlations were found between the plasma sVCAM-1 concentration and the level of oxygen saturation ($r=-0,39$, $p=0,032$), hospital length of stay ($r=0,24$, $p=0,026$), values of C-reactive protein ($r=0,25$, $p=0,042$), ferritin ($r=0,38$, $p=0,021$), LDH ($r=0,52$, $p=0,015$), as well as the percentage of pulmonary involvement according to CT data at admission ($r=0,41$, $p=0,019$) and on the day of discharge ($r=0,35$, $p=0,022$). According to multivariate regression analysis, sVCAM-1 does not depend upon gender, age, body mass index (BMI), the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension, and is a marker associated with cytokine storm progression, intermediate negative dynamics according to CT data, and need for respiratory support. The presence of type 2 diabetes, as well as elevated sVCAM-1 concentrations, is associated with an increased risk of high-dose glucocorticosteroid therapy. The threshold levels of this marker were calculated for each of the above events. We revealed a correlation between the sVCAM-1 concentration and the carotid intimal medial thickness in the general group of patients ($r=0,25$, $p=0,036$).

Conclusion. An increase in the plasma sVCAM-1 concentration reflects the progression of endothelial dysfunction, one of the key factors in the pathogenesis of COVID-19. The latter necessitates the need for endothelium protective therapy for these patients. The evaluation of sVCAM-1 in blood plasma is a promising diagnostic technique aimed at predicting the risk of a severe course of COVID-19 and its long-term health hazards.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, endothelial dysfunction, sVCAM-1, marker.

For citation: Podzolkov V. I., Pokrovskaya A. E., Vanina D. D., Shvedov I. I. sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):134-142. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-08. EDN RBRUVV

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.e.pokrovskaya@mail.ru

Received/Поступила: 27.01.2023

Review received/Рецензия получена: 07.02.2023

Accepted/Принята в печать: 14.02.2023

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время остается глобальной медико-социальной проблемой: волнообразные подъемы заболеваемости регистрируются с той или иной частотой во всех странах мира. С течением времени все больше внимания уделяется и последствиям перенесенной COVID-19 – постковидному синдрому, проявлениями которого являются дестабилизация уровня артериального давления (АД), ощущение сердцебиения, одышка, общая слабость, когнитивные и иные расстройства, сохраняющиеся на протяжении ≥ 12 нед. [1].

Ключевую роль в патогенезе острого заболевания COVID-19 и его последствий играет повреждение и дисфункция эндотелия, обуславливающие столь разнообразные мультисистемные проявления, отличающие COVID-19, и сердечно-сосудистые осложнения, в частности. Так, по данным крупного популяционного исследования, проведенного в Швеции, COVID-19 является независимым фактором риска возникновения острого инфаркта миокарда [отношение шансов (ОШ) 6,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,56-12,20] и инсульта (ОШ 6,74, 95% ДИ 3,71-12,20) [2]. Частота венозных тромботических осложнений различной локализации, по данным ряда метаанализов, также повышена у пациентов с коронавирусной инфекцией и составляет около 20%, а у реанимационных больных – превышает 50% [3].

Актуальной задачей является поиск маркеров повреждения эндотелия, ассоциированных с тяжелым течением и неблагоприятными исходами COVID-19. Одним из наиболее известных таких маркеров является Д-димер, однако диагностическая его ценность ограничивается в большей степени определением риска тромботических осложнений. Учитывая воспалительный характер поражения эндотелия (эндотелиит), перспективным маркером, взаимосвязанным с тяжелым течением COVID-19, является молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1). Указанная молекула экспрессируется на поверхности эндотелия только в ответ на действие воспалительных цитокинов [интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа и др.], обеспечивая адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в подлежащую ткань, и практически отсутствует на «покоящемся» эндотелии.

В плазме крови выявляется растворимая форма VCAM-1 (sVCAM-1), образующаяся при слущивании с поверхности эндотелия. Повышенные значения sVCAM-1 отмечены при некоторых системных аутоиммунных заболеваниях (язвенный колит, ревматоидный артрит), сепсисе, атеросклеротическом поражении сосудов, в патогенезе которых ведущую роль играет воспаление [4, 5]. Изучение данной биомолекулы как возможного маркера Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, взаимосвязанного с тяжелым течением данной инфекции, представляет научно-практический интерес.

Цель исследования – изучить связь уровня маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 с тяжелым течением COVID-19.

Материал и методы

В одномоментное исследование было включено 100 пациентов, которые были госпитализированы в госпиталь COVID-19 УКБ №4 Сеченовского Университета. Критерии включения: положительный ПЦР тест на РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носо- и ротоглотки, возраст старше 18 лет. Критерии невключения: хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса $< 50\%$, фибрилляция предсердий, симптоматическая артериальная гипертензия, наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца, стеноз брахиоцефальных артерий более 50% по данным ультразвуковой доплерографии, хронические заболевания бронхолегочной системы, онкопатология, тяжелые заболевания печени, почек. Пациенты, имеющие по данным компьютерной томографии (КТ) степень поражения легочной ткани КТ-4 и находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии, в исследование не включались, что было обусловлено этическими и техническими сложностями их обследования в рамках научной работы. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты перед участием в нем подписывали информированное добровольное согласие.

Спектр исследований включал стандартно проводимые всем больным с COVID-19 клинический и био-

химический анализ крови, коагулограмму, электрокардиограмму (ЭКГ), КТ органов грудной клетки, а также такие дополнительные методы, как определение концентрации sVCAM-1 в плазме крови методом иммуноферментного анализа в первые сутки от момента поступления, ультразвуковая доплерография сонных артерий и изучение сосудистой жесткости с помощью аппарата VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония). Данный метод предназначен для измерения следующих параметров сосудистой жесткости: сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI) магистральных артерий справа и слева. Значение CAVI >9 свидетельствует о наличии повышенной сосудистой жесткости.

Тяжесть течения COVID-19 оценивалась на основании степени поражения легочной ткани по данным КТ, клиническим признакам: насыщение кислорода в крови (SpO₂), необходимость в респираторной поддержке (инсуффляции кислорода), стартовой терапии глюкокортикоидами (ГК) в высокой дозе (метилпреднизолон 250 мг/сут.), длительности госпитализации и такими лабораторными показателями воспаления, как: С-реактивный белок (СРБ), количество лимфоцитов, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Д-димер. Ввиду отсутствия в клинических рекомендациях по ведению больных COVID-19 стандартизованных критериев цитокинового шторма, для диагностики последнего использовались критерии REPROGRAM [6]. У некоторых пациентов на 5-7 сут. от момента госпитализации при контрольном КТ исследовании отмечалось увеличение степени поражения легочной ткани, что нами было определено как промежуточная отрицательная динамика.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Бельгия). Анализ типа распределения количе-

ственных переменных проводился с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении числовые данные были представлены в виде средней арифметической (М) и ее среднеквадратичного отклонения (σ), в случае распределения, отличного от нормального – с использованием медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q25%; Q75%). Наличие межгрупповых различий устанавливалось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных переменных и критерия хи-квадрат – для качественных. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. С целью установления взаимосвязи между концентрацией sVCAM-1 и признаками неблагоприятного течения COVID-19 был применен многофакторный регрессионный анализ. Пороговые значения данного биомаркера определялись путем проведения ROC-анализа. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от степени поражения легочной ткани по данным КТ всех пациентов разделили на 3 группы: КТ-1 (n=29), КТ-2 (n=61) и КТ-3 (n=10). Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1, клинико-лабораторные и инструментальные признаки, характеризующие тяжесть течения COVID-19 – в табл. 2.

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Однако в группе КТ-3 доля больных, имеющих ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), гипертоническую болезнь и сахарный диабет (СД) 2 типа в анамнезе было значимо больше, чем в группе КТ-1.

При анализе клинических, лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих тяжесть течения COVID-19, в группах КТ-2 и КТ-3 ожидаемо больше была доля больных с развившимся цитоки-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	КТ 1 (n=29)	КТ 2 (n=61)	p	КТ 3 (n=10)	p
Возраст, лет	61±14,1	64,4±14,1	-	58±10,1	-
Мужчины, n (%)	10 (34,5)	32 (52,5)	-	6 (60,0)	-
ИМТ, кг/м ²	27,8 (25,6; 31,2)	29,5 (26,1; 32,9)	0,228	30,1 (27,2; 37,5)	0,123
Ожирение, n (%)	13 (44,8)	32 (52,5)	0,175	7 (70,0)	0,046
ГБ, n (%)	19 (65,5)	45 (73,8)	0,641	9 (90,0)	0,049
СД 2 типа, n (%)	3 (10,3)	13 (21,3)	0,139	4 (40,0)	0,043
Курение, n (%)	6 (20,7)	8 (13,1)	0,833	1 (10,0)	0,187
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±σ, если не указано иное					
p – значимость различий по сравнению с группой КТ-1 (для количественных переменных – критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий хи-квадрат).					
ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет					

Table 2. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the severity of COVID-19 in groups with varying degrees of lung tissue damage

Таблица 2. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика тяжести течения COVID-19 в группах с разной степенью поражения легочной ткани

Параметр	КТ 1 (n=29)	КТ 2 (n=61)	p	КТ 3 (n=10)	p
SpO ₂ на воздухе, %	94 (93; 96)	91 (90; 93)	<0,001*	86,0 (76; 89)	<0,001* <0,001†
Длительность госпитализации, дни	10 (8; 13)	12 (10; 15)	0,049*	15 (13; 21)	0,005* 0,024†
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,95 (4,3; 7,4)	5,5 (4,2; 6,8)	0,714*	5,9 (4,3; 7,7)	0,741* 0,611†
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,3 (2,7; 5,2)	4,1 (2,7; 5,8)	0,615*	5,0 (3,3; 6,4)	0,186* 0,351†
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,7 (1,1; 2,2)	1,25 (1,0; 1,7)	0,030*	0,7 (0,6; 0,9)	0,020* 0,100†
СРБ, мг/л	14,4 (3,8; 20,2)	41,8 (23; 71,9)	<0,001*	84,0 (45,5; 153,3)	<0,001* 0,049†
D-димер, мкг/мл	0,44 (0,32; 0,70)	0,65 (0,40; 1,09)	0,020*	1,27 (0,91; 1,89)	0,003* 0,237†
Ферритин, нг/мл	233 (155; 467)	562 (342; 876)	<0,001*	1030 (374; 1266)	0,004* 0,109†
ЛДГ, ед/л	248 (207; 271)	293 (250; 349)	<0,001*	564 (313; 569)	<0,001* 0,004†
АСТ, ед/л	27,2 (19,1; 31,7)	32,7 (25,1; 40,7)	0,008*	30,4 (26,5; 57,5)	0,209* 0,949†
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80 (66; 86)	74 (66; 89)	0,670*	85 (78; 88)	0,428* 0,244†
% поражения легких при поступлении, n (%)	15 (7;20)	35 (30; 40)	<0,001*	65 (55; 75)	<0,001* <0,001†
% поражения легких при выписке, n (%)	10 (5;15)	27,5 (20; 35)	<0,001*	50 (20; 70)	<0,001* <0,001†
Промежуточная отрицательная КТ (динамика), n (%)	3 (10,3)	23 (37,7)	0,014*	7 (70)	<0,001* 0,089†
Цитокиновый шторм, n (%)	9 (31)	46 (75,4)	<0,001*	8 (80)	0,009* 0,559†
Необходимость в респираторной поддержке, n (%)	14 (48,3)	46 (75,4)	0,007*	10 (100)	0,010* 0,142†
Необходимость в высоких дозах ГК, n (%)	1 (3,5)	16 (26,2)	0,017*	7 (70)	<0,001* 0,014†
Применение ГИБП (левилимаб), n (%)	9 (31)	46 (75,4)	<0,001*	8 (80)	0,009* 0,559†
sVCAM-1, нг/мл	120,0 (75,3; 189,2)	212,5 (90,3; 335,6)	0,015*	272,7 (267,4; 342,6)	0,008* 0,313†

Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±σ, если не указано иное.

* – значимость различий по сравнению с группой КТ-1 (для количественных переменных – критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий хи-квадрат).

† – значимость различий по сравнению с группой КТ-2 (для количественных переменных – критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий хи-квадрат).

SpO₂ – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

новым штормом, в лечении этих пациентов закономерно чаще требовалось применение генно-инженерных биологических препаратов, ГК в высоких дозах, кислородотерапии. При межгрупповом сравнении концентрация sVCAM-1 в плазме крови оказалась статистически значимо выше в группах КТ-2 [212,5 (90,3;

335,6) нг/мл] и КТ-3 [272,7 (267,4; 342,6) нг/мл], чем в группе КТ-1 [120,0 (75,3; 189,2) нг/мл].

При проведении корреляционного анализа (табл. 3) в общей группе пациентов были получены статистически значимые связи между плазменной концентрацией sVCAM-1 и клиническими, лабораторными,

Table 3. Results of correlation analysis of sVCAM-1 concentration with clinical, laboratory and instrumental characteristics of the severity of COVID-19

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа концентрации sVCAM-1 с клинико-лабораторными и инструментальными показателями тяжести течения COVID-19

Параметр	Коэффициент корреляции (r)	p
SpO ₂ на воздухе	-0,39	0,032
Длительность госпитализации	0,24	0,026
СРБ	0,25	0,042
Ферритин	0,38	0,021
ЛДГ	0,52	0,015
% поражения легких при поступлении	0,41	0,019
% поражения легких при выписке	0,35	0,022
r – коэффициент корреляции Спирмена.		
SpO ₂ – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.		

а также инструментальными показателями тяжести течения коронавирусной инфекции.

Диагностическая значимость sVCAM-1 как маркера, ассоциированного с тяжелым течением и неблаго-

приятным прогнозом COVID-19, была изучена путем построения многофакторной логистической регрессионной модели (табл. 4).

Таким образом, согласно представленным данным взаимосвязь sVCAM-1 с развитием неблагоприятного течения COVID-19 (наличием цитокинового шторма, промежуточной отрицательной КТ-динамики; потребностью в респираторной поддержке) оказалась значимой и независимой от пола, возраста пациентов, ИМТ и наличия в анамнезе гипертонической болезни и СД 2 типа. Необходимость в стартовой терапии высокими дозами ГК возрастала при наличии у пациентов СД 2 типа в анамнезе и также при повышении уровня sVCAM-1 в плазме крови. С помощью построения ROC-кривой нами были рассчитаны пороговые значения изучаемого маркера sVCAM-1 для вышеперечисленных событий, что представлено на рис. 1.

Для полученных с помощью ROC-анализа пороговых значений sVCAM-1 также было рассчитано ОШ для каждого изучаемого события (табл. 5). При концентрации sVCAM-1 в плазме крови > 120,03 нг/мл риск развития цитокинового шторма возрастал в 4,4 раза, > 237,6 нг/мл – вероятность развития отрицательной динамики по данным КТ увеличивалась в 6,9 раз; значения sVCAM-1 > 168,24 нг/мл и > 235,87 нг/мл были сопряжены с повышенным риском необходимости

Table 4. Results of multivariate logistic regression analysis conducted in the general group of patients with COVID-19

Таблица 4. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного в общей группе пациентов с COVID-19

Неблагоприятное течение COVID-19	Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Цитокиновый шторм	Пол	0,83	0,26-2,67	0,341
	Возраст	1,02	0,97-1,08	0,295
	ИМТ	1,04	0,92-1,18	0,510
	СД 2 типа	0,83	0,21-3,24	0,596
	ГБ	0,29	0,05-1,5	0,781
	sVCAM-1	1,006	1,001-1,01	0,020
Промежуточная отрицательная КТ-динамика	Пол	1,29	0,35-4,65	0,483
	Возраст	0,98	0,93-1,03	0,734
	ИМТ	1,04	0,91-1,19	0,600
	СД 2 типа	1,61	0,39-6,57	0,520
	ГБ	0,71	0,13-3,87	0,397
	sVCAM-1	1,009	1,003-1,02	<0,001
Необходимость в респираторной поддержке	Пол	1,47	0,44-4,89	0,206
	Возраст	1,02	0,96-1,07	0,332
	ИМТ	1,00	0,88-1,14	0,459
	СД 2 типа	1,67	0,39-7,13	0,241
	ГБ	0,59	0,12-2,92	0,122
	sVCAM-1	1,006	1,001-1,01	0,016
Необходимость в высоких дозах ГК	Пол	0,56	0,12-2,7	0,533
	Возраст	0,98	0,93-1,05	0,490
	ИМТ	0,96	0,8-1,16	0,100
	СД 2 типа	11,9	2,16-65,6	0,004
	ГБ	0,87	0,12-6,44	0,192
	sVCAM-1	1,006	1,001-1,011	0,030
ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ГК – глюкокортикоиды, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.				

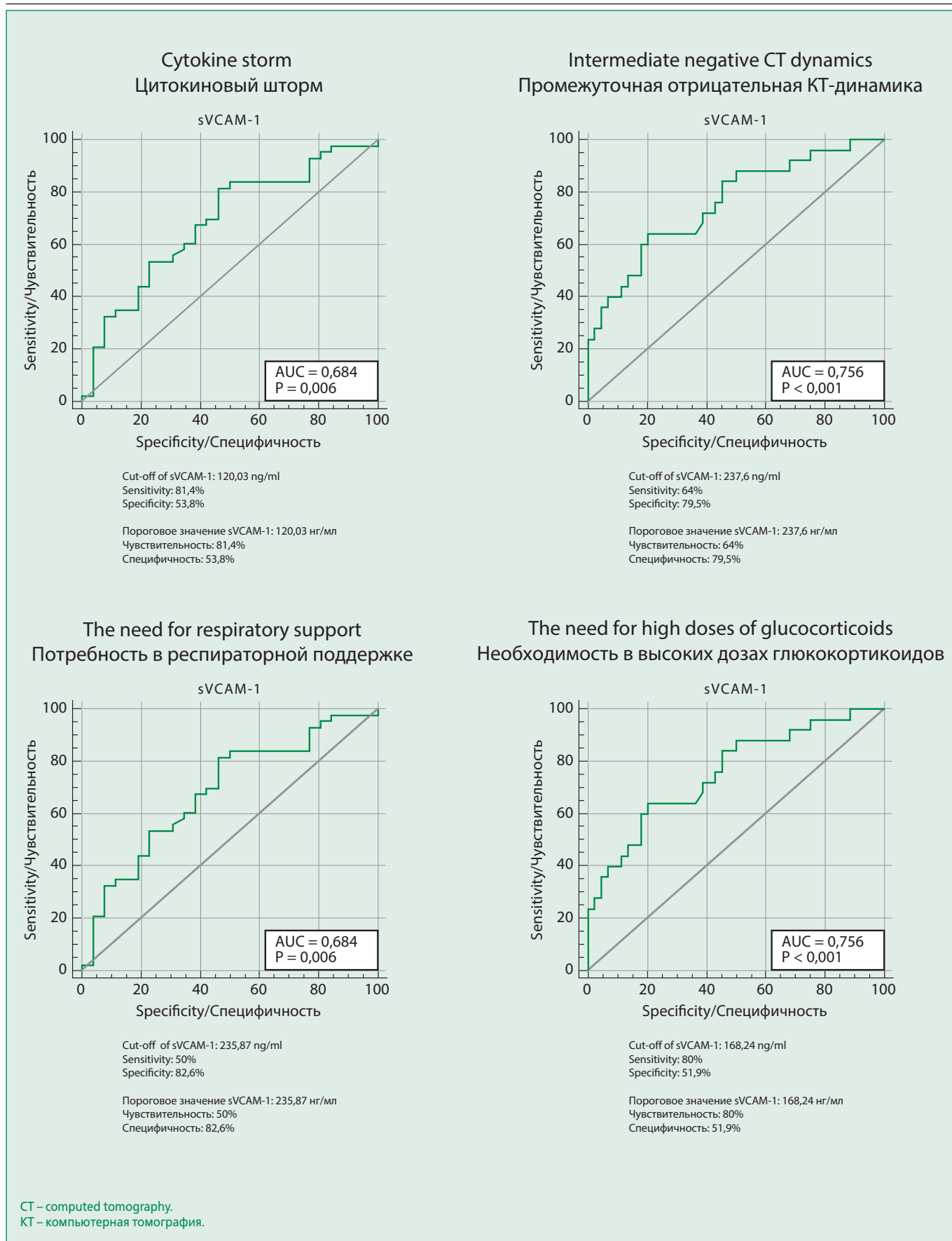


Figure 1. ROC curves of significance of sVCAM-1 for predicting the risk of an unfavorable course of COVID-19.

Рисунок 1. ROC-кривые предиктивной значимости sVCAM-1 для прогнозирования риска неблагоприятного течения COVID-19.

Table 5. The results of regression analysis for sVCAM-1 in relation to the signs of an unfavorable course of COVID-19
Таблица 5. Результаты регрессионного анализа для sVCAM-1 в отношении признаков неблагоприятного течения COVID-19

Неблагоприятное течение COVID-19	sVCAM-1 (нг/мл)	ОШ	95% ДИ	p
Цитокиновый шторм	120,03	4,4	1,5-12,9	0,008
Промежуточная отрицательная КТ-динамика	237,6	6,9	2,3-20,7	<0,001
Необходимость в высоких дозах ГК	168,24	4,3	1,09-17,1	0,020
Необходимость в респираторной поддержке	235,87	4,75	1,39-16,1	0,012

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ГК – глюкокортикоиды.

Table 6. Indicators of vascular remodeling in groups with varying degrees of lung damage in patients with COVID-19
Таблица 6. Показатели сосудистого ремоделирования в группах с разной степенью поражения легких у больных с COVID-19

Параметр	КТ 1 (n=29)	КТ 2 (n=61)	p	КТ 3 (n=10)	p
ТКИМ, мм	0,69 (0,52; 0,77)	0,62 (0,53; 0,73)	0,716*	0,57 (0,47; 0,67)	0,337* 0,576†
CAVI	8,40 (7,27; 9,60)	8,75 (7,45; 10,15)	0,505*	8,20 (7,32; 9,27)	0,895* 0,585†
ABI	1,09 (1,06; 1,16)	1,10 (1,03; 1,14)	0,526*	1,17 (1,12; 1,20)	0,131* 0,064†

Данные представлены в виде Me (25%; 75%).

* значимость различий по сравнению с группой КТ-1 (критерий Манна-Уитни).

† значимость различий по сравнению с группой КТ-2 (критерий Манна-Уитни).

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ABI – лодыжечно-плечевой индекс.

применения высоких стартовых доз ГК (в 4,3 раза) и респираторной поддержки (в 4,75 раз), соответственно.

При анализе показателей сосудистого ремоделирования (табл. 6) не было выявлено статистически значимого различия по таким показателям как толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), CAVI и ABI между группами с разной степенью поражения легких. Показатели сосудистой жесткости не соответствовали диапазону патологических значений.

В ходе корреляционного анализа была выявлена значимая связь плазменной концентрации sVCAM-1 и ТКИМ в общей выборке пациентов ($r=0,25$; $p=0,036$).

Обсуждение

С начала пандемии COVID-19 стало понятно, что эндотелиальная дисфункция является универсальным и центральным механизмом патогенеза данной инфекции, определяющим тяжесть ее течения. В исследовании С. Guervilly и соавт. было продемонстрировано, что количество циркулирующих в крови (слущенных) эндотелиальных клеток, отражающих степень повреждения эндотелия, является предиктором поступления

в отделения интенсивной терапии пациентов с COVID-19, независимо от их сопутствующей патологии [7].

Понятие эндотелиальной дисфункции является комплексным и включает в себя нарушение сосудистого тонуса, склонность к тромбообразованию, повышение сосудистой жесткости (сосудистое старение), а также воспаление эндотелия и лейкоцитарную адгезию. Последняя реализуется посредством экспрессии на эндотелии молекул адгезии, в частности VCAM-1, плазменную концентрацию которой (sVCAM-1) можно рассматривать как маркер воспалительной дисфункции эндотелия [8]. При изучении данного маркера у больных с COVID-19 мы отметили нарастание плазменной концентрации sVCAM-1 по мере увеличения тяжести поражения легочной ткани, а также наличие корреляционных взаимосвязей между данным маркером и клиническими, лабораторными, а также инструментальными показателями тяжести течения заболевания. Подобные результаты были получены в исследовании М. Tong и соавт.: уровень sVCAM-1 был значимо больше у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, увеличивался по мере нарастания тяжести заболевания и снижался при выздоровлении

[9]. Полученные данные подтверждаются и результатами метаанализа S. Lampsas и соавт., в котором выявлено значимое различие между содержанием sVCAM-1 у больных в критическом состоянии и стабильными пациентами с COVID-19 [10].

Одним из механизмов повреждения эндотелия является прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2: эндотелий в большом количестве экспрессирует АПФ2, который и служит рецептором для внедрения коронавируса внутрь эндотелиальных клеток, что приводит к их апоптозу. Немаловажное повреждающее действие оказывают и медиаторы цитокинового шторма, характеризующего тяжелое течение COVID-19. Известно, что ИЛ-6 способствует повышенной экспрессии VCAM-1 на поверхности эндотелия [11]. Нами были получены данные, позволяющие рассматривать sVCAM-1 не только как маркер, ассоциированный с развитием цитокинового шторма, но и промежуточной отрицательной КТ-динамики, необходимости в высоких дозах ГК и респираторной поддержке, что повышает его диагностическую ценность.

sVCAM-1 традиционно рассматривается как индикатор атеросклеротического поражения сосудов. Еще в 1993 г. M. G. Davies и соавт. установили наличие VCAM-1 в атеросклеротических бляшках [12]. Повышенные значения данного маркера в крови обнаруживаются у пациентов с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда или ишемическим инсультом [4]. В работе С. Г. Касаткиной и соавт. была продемонстрирована значимая прямая корреляция между ТКМ сонной артерии и уровнем sVCAM-1 в крови у больных с СД 2 типа ($r=0,54$, $p<0,05$) [13]. Мы также отметили наличие подобной корреляции у больных с COVID-19, однако более слабой силы ($r=0,25$; $p=0,036$), что, вероятно, объясняется участием данной молекулы в системном воспалении в рамках COVID-19 и отсутствием значимых признаков атеросклероза по данным проведенного обследования.

При изучении параметров сосудистой жесткости (индекса CAVI) мы не обнаружили значимых различий между группами с разной степенью поражения легочной ткани. Однако повышенные значения sVCAM-1 в группах пациентов с более тяжелым поражением легочной ткани, характеризующие воспалительную активацию эндотелия, могут представлять повышенный риск развития атеросклероза в будущем. Исследования, свидетельствующие о таком риске, стали появляться в мировой литературе. Так, в работе S. M. Ratchford и соавт. были получены более высокие показатели сосудистой жесткости у молодых пациентов спустя 3-4

недели после положительного результата ПЦР-тестирования на COVID-19 по сравнению с группой здоровых добровольцев сопоставимого возраста [14]. Согласно данным P. Ambrosino и соавт. у пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих двух месяцев были отмечены более низкие значения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии, характеризующие наличие эндотелиальной дисфункции, чем в группе контроля [15]. Учитывая сосудистое повреждение, характерное для COVID-19, Европейским обществом кардиологов рекомендована оценка эндотелиальной функции у всех пациентов, перенесших данное заболевание, с целью ранней диагностики долгосрочных кардиоваскулярных последствий COVID-19 [11].

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Следует признать относительно небольшой размер выборки пациентов, включенных в исследование; отсутствие сопоставимой по возрасту, полу и коморбидной патологии группы сравнения без COVID-19, позволяющей оценить содержание sVCAM-1 в плазме крови пациентов без системного воспаления, а также одномоментный характер наблюдения пациентов, который не позволяет оценить причинно-следственные связи.

Заключение

Проведенное нами исследование активности маркера эндотелиального воспаления и дисфункции – sVCAM-1 подчеркивает одну из ключевых ролей патологии эндотелия в патогенезе COVID-19. Определение данного биомаркера в плазме крови представляет диагностическую ценность в отношении прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 и отдаленных, прежде всего сердечно-сосудистых его последствий, что требует дальнейшего углубленного изучения. Актуальной становится необходимость назначения не только упреждающей противовоспалительной терапии, но и вазопротективной, а также мониторингирования эндотелиальной функции у пациентов, перенесших COVID-19.

Отношения и Деятельность. Нет. Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Relationships and Activities. None. The study was performed with the support of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

References / Литература

1. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):256-62 (In Russ.) [Подзолков В. И., Брагина А.Е., Тарзиманова А. И. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):256-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
2. Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
3. Giacca M, Shah AM. The pathological maelstrom of COVID-19 and cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1(3):200-10. DOI:10.1038/s44161-022-00029-5.
4. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 2021;1867(9):166170. DOI:10.1016/j.bbdis.2021.166170.
5. Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:21-5 (In Russ.) [Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(2):21-5]. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
6. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648. DOI:10.3389/fimmu.2020.01648.
7. Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1789-93. DOI:10.1093/infdis/jiaa528.
8. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0.
9. Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis*. 2020;222(6):894-8. DOI:10.1093/infdis/jiaa349.
10. Lampasas S, Tsaplaris P, Pantelidis P, et al. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2022;29(21):3790-805. DOI:10.2174/0929867328666211026124033.
11. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines*. 2022;10(4):1-16. DOI:10.3390/biomedicines10040812.
12. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J. Pathol*. 1993;(171):223-9.
13. Kasatkina SG, Panova TN. Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus: clinical and diagnostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(3):47-50 (In Russ.) [Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(3):47-50].
14. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H404-10. DOI:10.1152/ajpheart.00897.2020.
15. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021;9(8):957. DOI:10.3390/biomedicines9080957.

Сведения об Авторax/About the Authors:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]

ORCID 0000-0002-0758-5609

Покровская Анна Евгеньевна [Anna E. Pokrovskaya]

ORCID 0000-0002-8875-9032

Ванина Дарья Дмитриевна [Daria D. Vanina]

ORCID 0000-0003-1959-370X

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]

ORCID 0000-0001-9722-6097