



Плешко А.А.^{1,2} ✉, Колядко М.Г.², Русских И.И.², Григоренко Е.А.^{1,2}, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Некоторые аспекты воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и острым тромбозом коронарных артерий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Плешко А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста; Колядко М.Г. – анализ полученных данных, редактирование; Русских И.И. – статистическая обработка данных; Григоренко Е.А. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Митьковская Н.П. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование, общее руководство.

Подана: 24.07.2022

Принята: 29.08.2022

Контакты: andybo747@gmail.com

Резюме

Цель. Выявить особенности показателей системного воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 на фоне острого коронарного синдрома и тромбоза коронарных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 48 лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска, у которых на момент госпитализации был диагностирован острый коронарный синдром (ОКС) и которым в последующем выполнена коронароангиография (КАГ). Медиана возраста составила 68,0 (38,0–89,0) года, удельный вес лиц мужского пола – 83,3% (40), женского – 16,7% (8). В исследуемую группу были включены лица с SARS-CoV-2 и признаками тромбоза коронарных артерий (КА) (n=18), в группу сравнения – пациенты с SARS-CoV-2, у которых по данным КАГ не было выявлено признаков тромбоза КА (n=20). Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сахарного диабета, вредных привычек, степени артериальной гипертензии, тяжести течения COVID-19. Содержание фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β), большого эндотелина-1 (Big ET-1), гомоцистеина, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) в сыворотке крови определяли при поступлении пациентов в стационар методом иммуноферментного анализа (ИФА). Дополнительно были проанализированы значения уровня D-димера на момент госпитализации.

Результаты. В группе лиц с коронавирусной инфекцией и тромбозом КА среднegrupповые значения ИЛ-6, ИЛ-1β, Лп-ФЛА2 были достоверно выше таковых в группе инфицированных пациентов без тромбоза КА: 39,48 (23,91–56,93) против 19,47

(9,49–33,20) пг/мл ($U=96,5$, $p<0,05$); 2,80 (2,36–8,02) против 2,33 (1,48–3,22) пг/мл ($U=109,5$, $p<0,05$); 3,67 (0,89–5,68) против 1,23 (0,45–2,58) нг/мл ($U=100$, $p<0,05$) соответственно. В группе пациентов с тромбозом КА и COVID-19 установлена прямая умеренной силы корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и ИЛ-1 β ($\rho=0,66$; $p<0,05$), Лп-ФЛА2 ($\rho=0,57$; $p<0,05$), D-димера ($\rho=0,47$; $p<0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц с COVID-19 и ОКС тромбоз коронарной артерии развивается на фоне более высоких показателей ИЛ-6, ИЛ-1 β , Лп-ФЛА2. Выявленная у лиц с коронавирусной инфекцией связь между значениями ИЛ-6 и ИЛ-1 β , Лп-ФЛА2, D-димера свидетельствует об ассоциации между маркерами системного воспаления и тромбозом.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острый коронарный синдром, артериальный тромбоз, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление

Pleshko A.^{1,2}✉, Kolyadko M.², Russkih I.², Grigorenko E.^{1,2}, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Certain Features of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Persons with Confirmed New Coronavirus Infection SARS-CoV-2 and Acute Coronary Artery Thrombosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pleshko A. – study conception and design, data collection, statistical data processing, data analysis, text preparation; Kolyadko M. – data analysis, editing; Russkih I. – statistical data processing; Grigorenko E. – data analysis, text preparation, editing; Mitkovskaya N. – study conception and design, data analysis, editing, general management.

Submitted: 24.07.2022

Accepted: 29.08.2022

Contacts: andybo747@gmail.com

Abstract

Purpose. To identify the distinctive features of systemic inflammation indices and endothelial dysfunction markers in persons with confirmed novel coronavirus infection SARS-CoV-2 against the background of acute coronary syndrome and coronary artery thrombosis.

Materials and methods. The study enrolled 48 patients with confirmed coronavirus infection who were treated at the institution of health care "4-th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko" of Minsk, who were diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) and subsequently underwent coronary angiography (CAG) at the time of hospitalization. The median age was 68.0 (38.0–89.0) years, and the proportion of males was 83.3% (40) and females – 16.7% (8). The study group included patients with SARS-CoV-2 and signs of coronary artery (CA) thrombosis ($n=18$) and the comparison group included patients with SARS-CoV-2 who did not have signs of CA thrombosis according to CAG ($n=20$). The formed groups were comparable by gender, age, presence of diabetes mellitus, bad habits, degree of arterial hypertension, and severity of course of COVID-19. The serum

levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 beta (IL-1 β), big endothelin-1 (Big ET-1), homocysteine, and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) were determined on admission to hospital by enzyme immunoassay (EIA). A level of D-dimer at the time of hospitalization was additionally analyzed.

Results. In the group of persons with coronavirus infection and CA thrombosis, mean group values of IL-6, IL-1 β , and Lp-FLA2 were significantly higher than those in the group of infected patients without CA thrombosis: 39.48 (23.91–56.93) versus 19.47 (9.49–33.20) pg/mL (U=96.5, $p<0.05$); 2.80 (2.36–8.02) versus 2.33 (1.48–3.22) pg/mL (U=109.5, $p<0.05$); 3.67 (0.89–5.68) versus 1.23 (0.45–2.58) ng/mL (U=100, $p<0.05$) respectively. In the group of patients with CA thrombosis and COVID-19 values of IL-6 and IL-1 β ($\rho=0.66$; $p<0.05$); and Lp-FLA2 ($\rho=0.57$; $p<0.05$); and D-dimer ($\rho=0.47$; $p<0.05$) were moderately positively correlated.

Conclusion. The findings indicate that in persons with COVID-19 and ACS the coronary artery thrombosis develops against the background of higher values of IL-6, IL-1 β , Lp-PLA2. The correlation between values of IL-6 and IL-1 β , Lp-FLA2, D-dimer in persons with coronavirus infection reveals indicates an association between markers of systemic inflammation and thrombosis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute coronary syndrome, arterial thrombosis, endothelial dysfunction, systemic inflammation

■ ВВЕДЕНИЕ

Независимо от степени вовлечения в патологический процесс легких, SARS-CoV-2 может поражать сердечно-сосудистую систему, печень, центральную нервную систему, вызывать нарушения углеводного обмена, дислипидемию, атеротромбоз; многие из перечисленных осложнений остаются незамеченными при рутинном обследовании инфицированных лиц [1, 2]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с макроорганизмом и последующий патогенетический каскад инициируют неблагоприятное течение имеющихся болезней системы кровообращения (БСК), а также приводят к одному из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – острому коронарному синдрому (ОКС) [3].

Оптимистичные данные об уменьшении более чем на 40% госпитализаций пациентов с ОКС в эпоху пандемии обусловлены страхом многих пациентов заразиться коронавирусной инфекцией и снижением обращаемости за медицинской помощью, что несомненно влияет на статистические показатели. Данную тенденцию вполне можно считать признаком потенциального увеличения частоты внезапной сердечной смерти, неблагоприятного течения инфаркта миокарда и увеличения количества БСК в будущем [4, 5].

Патофизиология ОКС при COVID-19 в настоящее время продолжает изучаться ввиду множества возможных механизмов, которые включают в себя прямую вирусную токсичность, чрезмерный системный воспалительный ответ, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дисфункцию эндотелия и тромбоз [1, 6, 7].

Системный воспалительный ответ является ключевым звеном, обуславливающим тяжесть течения COVID-19 [4]. Неконтролируемое воспаление делает коронарные

бляшки «нестабильными» и уязвимыми к разрыву или эрозии, что приводит к коронарному тромбозу и инфаркту миокарда. Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) стимулирует выработку других провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [8]. Согласно литературным данным, применение ингибитора ИЛ-1 β канакинумаба значительно снижает риск развития последующего серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда [9]. В свою очередь, повышенные уровни воспалительных маркеров – ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) – являются факторами риска развития ОКС у пациентов с SARS-CoV-2 [4, 10, 11].

Как макро-, так и микротромботические осложнения вызывают серьезную озабоченность у врачей, занимающихся лечением пациентов с COVID-19. Данные о частоте артериальных тромбозов представлены не так широко, как данные о венозных тромботических событиях. Публикации до начала пандемии COVID-19 наглядно продемонстрировали, что пациенты с внебольничной пневмонией имеют высокий риск развития ОКС, превышающий 5% [12]. По данным одного из наиболее убедительных метаанализов, где были представлены данные по частоте как венозных, так и артериальных событий среди лиц, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, частота венозных тромбозов у госпитализированных пациентов составляла в среднем 14,7%, а артериальных – 4,0%, включая в себя острый инфаркт миокарда / ОКС – 1,1%, ишемический инсульт – 1,6% и другие артериальные тромботические события [13].

Понимание потенциальных механизмов, лежащих в основе патофизиологии воздействия SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему, необходимо для стратификации кардиоваскулярного риска и оказания комплексной медицинской помощи пациентам с БСК и COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности показателей системного воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 на фоне острого коронарного синдрома и тромбоза коронарных артерий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 48 лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска, у которых на момент госпитализации был диагностирован ОКС и которым в последующем выполнена коронароангиография (КАГ). Медиана возраста составила 68,0 (38,0–89,0) года, удельный вес лиц мужского пола – 83,3% (40), женского – 16,7% (8). Критерии невключения / исключения из исследования: отказ от выполнения КАГ, длительность инфекции более 21 дня на момент госпитализации, онкологическая патология, отягощенный анамнез по употреблению психоактивных веществ, иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция, ревматические болезни, хронические заболевания почек, печени и легких в фазе декомпенсации, лица с наследственными тромбофилиями.

Исследуемую группу составили лица с SARS-CoV-2 и признаками тромбоза коронарных артерий (КА) по данным КАГ (n=18), в группу сравнения были включены лица с SARS-CoV-2, у которых отсутствовал тромбоз КА (n=20). Сформированные группы

были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сахарного диабета, вредных привычек, степени артериальной гипертензии, тяжести течения COVID-19.

Биоматериал (сыворотку крови) для исследования забирали при поступлении пациентов в стационар. Содержание исследуемых показателей в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для определения содержания фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-БЕСТ», Россия), интерлейкина-6 (Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-БЕСТ», Россия), интерлейкина-1 бета (Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-БЕСТ», Россия), большого эндотелина-1 (Big Endothelin-1, DRG Instruments GmbH, Германия), гомоцистеина (Homocysteine ELISA, Demeditec Diagnostics GmbH, Германия), липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) (Human LpPLA2 (Lipoprotein-associated Phospholipase A2), Elabscience Biotechnology Inc., США). Дополнительно были проанализированы показатели уровня D-димера на момент госпитализации.

Обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, STATISTICA 10. Для сравнения количественных показателей двух выборок использовался U-тест Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), для корреляционного анализа был выполнен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе лиц с коронавирусной инфекцией и тромбозом КА среднегрупповые значения ИЛ-6 были достоверно выше таковых в группе пациентов с ОКС, не имевших тромбоза КА (39,48 (23,91–56,93) против 19,47 (9,49–33,20) пг/мл ($U = 96,5$, $p < 0,05$), рис. 1).

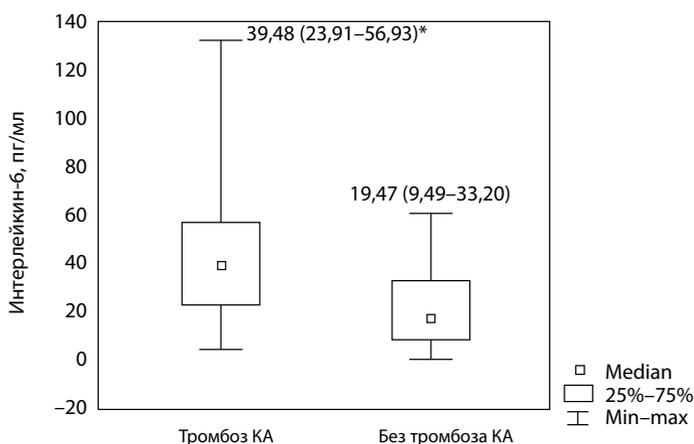


Рис. 1. Среднегрупповые значения интерлейкина-6 в исследуемых группах

Примечания: КА – коронарные артерии; * достоверные различия при $p < 0,05$.

Fig. 1. Mean group values of interleukin-6 in the studied groups

Note: * significant differences at $p < 0.05$.



Рис. 2. Среднегрупповые значения интерлейкина-1 бета в исследуемых группах

Примечания: КА – коронарные артерии; * достоверные различия при $p < 0,05$.

Fig. 2. Mean group values of interleukin-1 beta in the studied groups

Note: * significant differences at $p < 0.05$.

Также у пациентов с COVID-19 и тромбозом КА среднегрупповые значения ИЛ-1 β были достоверно выше таковых в группе сравнения (2,80 (2,36–8,02) против 2,33 (1,48–3,22) пг/мл ($U=109,5$, $p < 0,05$)) (рис. 2).

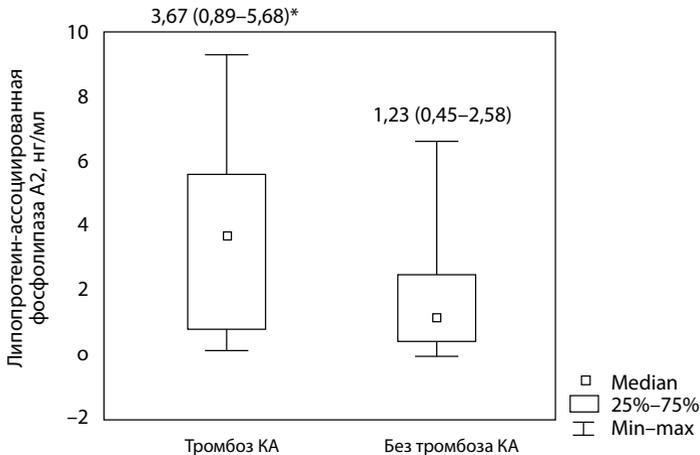


Рис. 3. Среднегрупповые значения липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в исследуемых группах

Примечания: КА – коронарные артерии; * достоверные различия при $p < 0,05$.

Fig. 3. Mean group values of Lipoprotein-associated Phospholipase A2 in the studied groups

Note: * significant differences at $p < 0.05$.

Среднегрупповые значения Лп-ФЛА2 в группе лиц с коронавирусной инфекцией и тромбозом КА были достоверно выше таковых в группе без тромбоза КА (3,67 (0,89–5,68) против 1,23 (0,45–2,58) нг/мл ($U=100$, $p<0,05$)) (рис. 3).

Достоверных различий между среднегрупповыми показателями ФНО- α , большого эндотелина-1, гомоцистеина, D-димера в группе лиц с коронавирусной инфекцией на фоне тромбоза КА и группе сравнения без тромбоза КА выявлено не было.

В группе пациентов с тромбозом КА и COVID-19 установлена прямая умеренной силы корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и ИЛ-1 β ($\rho=0,66$; $p<0,05$), Лп-ФЛА2 ($\rho=0,57$; $p<0,05$), D-димера ($\rho=0,47$; $p<0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез COVID-19 неразрывно связан с распространенным цитопатическим действием SARS-CoV-2, развитием патологического неконтролируемого иммунного ответа, который обуславливает системное воспаление и прокоагулянтную активацию системы гемостаза. У пациентов с COVID-19, наряду с атеросклеротическим процессом, данные механизмы значительно повышают риск развития ОКС и могут ухудшать его течение на госпитальном этапе.

В группе лиц с коронавирусной инфекцией и тромбозом КА среднегрупповые значения ИЛ-6, ИЛ-1 β , Лп-ФЛА2 были достоверно выше таковых в группе инфицированных пациентов без тромбоза КА: 39,48 (23,91–56,93) против 19,47 (9,49–33,20) пг/мл ($U=96,5$, $p<0,05$); 2,80 (2,36–8,02) против 2,33 (1,48–3,22) пг/мл ($U=109,5$, $p<0,05$); 3,67 (0,89–5,68) против 1,23 (0,45–2,58) нг/мл ($U=100$, $p<0,05$) соответственно.

В исследовании, проведенном в Китае, у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в крови выявлялось выраженное увеличение провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, γ -интерферона, β -хемокинов, фактора некроза опухоли альфа, фактора роста фибробластов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора роста эндотелия сосудов. Кроме того, было показано, что высокий уровень ИЛ-6 коррелировал с повышенной летальностью [7]. В других исследованиях указывают на наличие неспецифической цитокин-опосредованной кардиотоксичности и прямой корреляции уровня сердечного тропонина I и D-димера с тяжестью течения заболевания [9, 14].

В проведенном исследовании не было выявлено достоверных различий между маркерами эндотелиальной дисфункции (Big ET-1, уровень гомоцистеина) в группах лиц с тромбозом коронарных артерий и без него, что согласуется с данными J.E. Johnson et al., исследовавших маркеры эндотелиальной дисфункции у умерших лиц с коронарным тромбозом, которые пришли к выводу о том, что изменения в пуле циркулирующих нейтрофилов на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов (рекрутинг нейтрофилов в очаг поражения, развитие внеклеточных нейтрофильных ловушек) способствуют повышению риска развития тромбоза в коронарных артериях пациентов с COVID-19, не оказывая влияния на функцию эндотелиоцитов [14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц с COVID-19 и ОКС тромбоз коронарной артерии развивается на фоне более высоких показателей ИЛ-6, ИЛ-1 β , Лп-ФЛА2. Выявленная у лиц с коронавирусной инфекцией связь между значениями

ИЛ-6 и ИЛ-1 β , Лп-ФЛА2, D-димера свидетельствует об ассоциации между маркерами системного воспаления и тромбозом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitkovskaya N.P. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(1):784–815. (in Russian)
2. Belarusian State Medical University. Coronavirus infection COVID-19 and comorbidity. *S&I*. 2020;7(209):50–60. (in Russian)
3. Pleshko A. Cardiovascular Events in Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Cardiology in Belarus*. 13(4):580–595. (in Russian)
4. Chashchin M.G., Gorshkov A.Yu., Drapkina O.M. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovasc Ther Prev*. 2021;20(5):2806. (in Russian)
5. Braiteh N. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *Am Heart J*. 2020;226:147–151.
6. Dou Q. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020;31(12):893–904.
7. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020;126(10):1443–1455.
8. Angiolillo D.J. Inflammation in Acute Coronary Syndromes: Mechanisms and Clinical Implications. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004;57(5):433–446.
9. Ridker P.M. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *American Heart Journal*. 2011;162(4):597–605.
10. Anderson D.R. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Cytokine*. 2013;62(3):395–400.
11. Reynoso-Villalpando G.L. Relationship Between C-Reactive Protein Serum Concentration and the 1846 C>T (rs1205) Polymorphism in Patients with Acute Coronary Syndrome from Western Mexico. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017;21(5):334–340.
12. Corrales-Medina V.F. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS Med*. 2011;8(6):e1001048.
13. Tan B.K. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021;76(10):970–979.
14. Johnson J.E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Coronary Vascular Thrombosis: Correlation with Neutrophil but Not Endothelial Activation. *The American Journal of Pathology*. 2022;192(1):112–120.