

COVID-19: вчені визначали нові біомаркери прогресуючого перебігу захворювання

Анна Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Резюме. Наведено огляд наявних даних, в якому узагальнені всі відомі на сьогодні біомаркери COVID-19, з фокусом на нові показники, які можуть прогнозувати більш ускладнений перебіг захворювання і ризик летального кінця.

Ключові слова: COVID-19, гострий респіраторний дистрес-синдром, SARS-CoV-2, цитокиновий шторм, біомаркери, маркери запалення, С-реактивний білок, гомоцистеїн, прокальцитонін, креатинкіназа, аламандин.

Актуальність

COVID-19 становить наукову, медичну і соціальну проблему. Складність коронавірусного захворювання, викликаного SARS-CoV-2, полягає в непередбачуваному клінічному перебігу захворювання, яке може швидко прогресувати, викликаючи тяжкі та смертельні ускладнення. Висока швидкість поширення інфекції викликає необхідність розподілу пацієнтів на групи ризику з метою призначення своєчасної терапії. Для вирішення цього питання важливим є знання біомаркерів, які дозволяють визначити ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів. Так, знання біомаркерів дозволило б виявляти пацієнтів із наявним ризиком розвитку серйозних ускладнень та летального кінця. Ідентифікація біомаркерів COVID-19 має тісну асоціацію з розумінням патогенезу захворювання, а також механізмів ураження клітин та органів SARS-CoV-2.

Результати попередніх досліджень свідчили, що причиною ураження органів у тяжкохворих із COVID-19 є процеси запалення стінок судин, викликані активацією каскаду прозапальних реакцій, активацією системи комплементу та прозапальних цитокінів, так званим цитокиновим штормом [1]. Подальші дослідження продемонстрували, що ураження, пов'язані з васкулітом, призводять до ураження легень та розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що відіграє важливу роль в подальшому ураженні серцево-судинної системи (ССС), головного мозку (емболія), тяжкість яких неможливо спрогнозувати за допомогою стандартних лабораторних досліджень, зокрема визначенням D-димера, протромбінового часу (ПЧ) тощо [2, 3]. Відповідно до сучасних даних, ураження CCC у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, асоційоване із супутньою кардіоваскулярною патологією — зокрема ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія є предикторами ускладненого перебігу та/або летального кінця COVID-19.

Відповідно до сучасних міжнародних гайдлайнів щодо менеджменту пацієнтів із COVID-19, на додаток до стандартних лабораторних досліджень пацієнтам також показане визначення інтерлейкіну (ІЛ)-6, D-димера, лактатдегідрогенази та рівнів трансаміназ, з метою виявлення осіб з наявним підвищеним ризиком розвитку ускладнень. Оскільки дороговартісні лабораторні аналізи на визначення рівня цих показників в більшості лабораторій не виконують, з метою прогнозування ризику COVID-19 все більший інтерес в науковій спільноті становлять сурогатні маркери запалення, зокрема феритин і С-реактивний білок (СРБ), пов'язані з ІЛ-6.

Відповідно до останніх опублікованих міжнародних гайдлайнів, пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, прийнято класифікувати відповідно до клінічного перебігу на три групи: легка, помірна (середньотяжка) і тяжка форма. Однак, крім D-димера, ПЧ і продуктів деградації фібрину, не існує специфічних показників прогнозування тяжких ішемічних або тромбоемболічних ускладнень, що ускладнює і класифікацію пацієнтів за групами, що, відповідно, несе й складність щодо призначення профілактичної антикоагулянтної чи фібринолітичної терапії.

Що стосується нових рекомендованих показників прогнозування ризику ураження CCC, то за останніми даними, гомоцистеїн (разом із віком пацієнта, індексом моноцитів/лімфоцитів (ІМЛ) і часом, що минув з моменту початку захворювання до госпіталізації) може стати специфічним показником прогнозування розвитку тяжкої пневмонії, яку виявляють під час комп'ютерно-томографічної діагностики ураження легень на першому тижні перебігу COVID-19; проте згідно з цими спостереженнями, не виявлено ураження інших органів та систем. Тож, групою вчених на чолі з професором Джованні Понті (Giovanni Pontia) з кафедри хірургічних, медичних, стоматологічних та морфологічних наук з акцентом на трансплантологічну, онкологічну і регенеративну медицину, відділу Клінічної патології Університету Модени та Реджо-Емілії, Модена, Італія (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia | UNIMO Department of Laboratory, Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Division of Clinical Pathology, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, University of Modena and Reggio Emilia), проведено огляд наявних даних, в якому вони узагальнили всі відомі на сьогодні біомаркери COVID-19, приділяючи основну увагу біомаркерам, які можуть прогнозувати ураження органів та систем у пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання і ризиком летального кінця [4].

Механізми дії COVID-19

Патогенетичні шляхи ураження клітин SARS-CoV-2 необхідні для визначення імовірних методів ефективної фармакологічної терапії та виявлення біомаркерів для прогнозування серйозного ураження CCC та смертності пацієнтів. Як відомо, основний механізм інфікування SARS-CoV-2 полягає у зв'язуванні вірусу з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2). Останній містить глікопротеїн та металопротеазу, яка існує у двох формах: зв'язану з мембраною та розчинною [5]. АПФ-2 розщеплює ангіотензин II до ангіотензину (1-7) і викликає ефекти, протилежні до дії ангіотензину II. Таким чином, функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) здебільшого базується на взаємодії АПФ-1 та АПФ-2: АПФ-1 генерує ангіотензин II, який активує відповідні рецептори 1-, 2- та 3-го типів. Рівень експресії рецептора 1 ангіотензину II регулює запалення, апоптоз, профібротичні ефекти в легенях та CCC [6]. SARS-CoV-2 використовує АПФ-2 і серинову протеазу TMPRSS2 з метою потрапляння до клітини. Відомо, що АПФ-2 і TMPRSS2 експресуються не лише в легенях, але також в епітелії тонкого кишечника, стравоході, печінці, в органах, що беруть участь у регулюванні артеріального тиску (кровоносних судинах, серці, нирках), а також в яєчниках і яєчках. Так, результати нещодавнього дослідження продемонстрували, що андрогени здатні регулювати рівень рецепторів SARS-CoV-2. Таким чином, SARS-CoV-2 може викликати в деяких інфікованих організмах надмірну і пролонговану цитокинову/хемокінову відповідь, відому як цитокиновий шторм, що врешті призводить до розвитку ГРДС або поліорганної недостатності, і спричиняє фізіологічне виснаження організму та смерть [7]. Відповідно, своєчасне ви-

явлення ризику більш ускладненого перебігу захворювання за допомогою біомаркерів може бути корисним при здійсненні менеджменту пацієнтів та знизити частоту летальних випадків внаслідок інфікування SARS-CoV-2.

Біомаркери COVID-19

Дані літератури свідчать, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 відзначається схожий шаблон патологічних змін гематологічних, біохімічних, запальних та імунних біомаркерів порівняно з пацієнтами з помірним або легким перебігом захворювання (таблиця). Крім цього, результати деяких досліджень також свідчать, що у пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19 значно підвищений рівень гомоцистеїну.

До гематологічних маркерів, за якими виділяють групи ризику серед пацієнтів із COVID-19, відносять кількість лейкоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів, ІНЛ, кількість тромбоцитів, еозинофілів і рівень гемоглобіну. Так, у дослідженні X. Yang та співавторів (2020) повідомляли про те, що у 80% пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 відзначається лімфопенія [8]. Результати іншого дослідження — С. Qin та співавторів (2020), в якому проаналізовані ймовірні біомаркери, асоційовані з дисрегуляцією імунної системи в когорті 450 пацієнтів із підтвердженим інфікуванням COVID-19, продемонстрували, що для тяжкого перебігу захворювання характерним є знижений рівень лімфоцитів, підвищена кількість лейкоцитів і високе ІНЛ, а також низький вміст моноцитів, еозинофілів і базофілів порівняно з пацієнтами з помірним перебігом захворювання. Аналогічні результати щодо зниженого рівня лімфоцитів продемонстровані й у інших дослідженнях. Зміни в популяції лімфоцитів у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 включали низький рівень Т-клітин, підвищення інтактних Т-хелперів. Крім того, спостерігалось істотне зниження рівня НК, Т-клітин та В-клітин.

Основні зміни в лабораторних показниках у тяжкохворих, інфікованих COVID-19, продемонстровані у результатах метааналізу. У померлих пацієнтів виявлено значне підвищення рівня загального білірубину і КК, феритину в сироватці крові, кількості лейкоцитів і ІЛ-6 порівняно зі здоровими пацієнтами [9]. Крім того, з огляду на міцний зв'язок між тромбоемболією і COVID-19 і меншою мірою — пошкодженням міокарда, D-димери і кардіомаркери відіграють ключову роль у спостереженні за станом здоров'я пацієнтів із COVID-19. Результати інших досліджень також свідчать, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 спостерігалось підвищення рівня кардіального тропоніну I, що свідчить про ураження міокарда. У дослідженні T. Chen та співавторів (2020) спостерігали на когорті з 799 пацієнтів (113 померли, а 161 одужали) помітне підвищення концентрацій АлАТ, АсАТ, креатиніну, КК, ЛДГ, кардіоспецифічного тропоніну I, N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду та D-димера у померлих пацієнтів внаслідок тяжкого перебігу COVID-19 порівняно зі здоровими пацієнтами [10].

Печінкові проби також є важливим фактором ризику летального кінця при COVID-19. У ході недавнього дослідження припустили, що вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо зв'язуватися з АПФ-2-позитивними холангіоцитами, і внаслідок цього — порушувати роботу печінки у пацієнтів із COVID-19 [11]. Що стосується специфічного і динамічного характеру параметрів ураження печінки, F. Lei та співавтори (2020) в ході великого ретроспективного мультицентрового дослідження за участю даних 5 771 пацієнта, інфікованого COVID-19, повідомили, що АсАТ має асоціацію з ризиком смертельного кінця порівняно з іншими параметрами, вказуючи на ураження печінки [12].

Підвищення рівня маркерів запалення є критичним моментом, який лежить в основі системних процесів васкуліту і патологій процесу згортання крові, які викликають значну частину пошкоджень паренхіми життєво важливих органів у пацієнтів, інфікованих COVID-19. Основні імунні маркери і маркери запалення, пов'язані з COVID-19, — див. таблицю.

ПКТ — пропептид, позбавлений гормональної активності, який при нормальних умовах виробляється С-клітинами щитоподібної залози. У здорових людей ПКТ не виявляється (<0,1 нг/мл), але у разі тяжкої інфекції (бактеріальна, паразитарна та грибова) із системними проявами рівень ПКТ може підвищуватися в рази та становити >100 нг/мл. Незважаючи на те що біологічний механізм дії ПКТ здебільшого не вивчений, наявність асоціації між ПКТ і людськими цитокинами, наприклад сімейством фактора некрозу пухлини (ФНО)- α , ІЛ-6 тощо, підтверджує гіпотезу про те, що ПКТ є медіатором запалення. Що стосується пацієнтів, інфікованих COVID-19, результати деяких досліджень свідчили про те, що при тяжкому перебігу захворювання спостерігалось більш помітне підвищення рівня ПКТ, порівняно з легкими формами хвороби. Незначне підвищення рівня ПКТ (0,5 нг/мл) є важливим індикатором відмінності пацієнтів із SARS-CoV-2, оскільки рівень ПКТ асоційований із підвищеним ризиком розвитку тяжкої форми. Рівень ПКТ залишається в рамках діапазону референсних значень у пацієнтів із неускладненим перебігом SARS-CoV-2, однак будь-яке суттєве підвищення ПКТ вказує на розвиток бактеріальної інфекції, ризик тяжкої форми захворювання і складну клінічну картину.

Показники порушення згортання крові корелюють із несприятливим прогнозом захворювання, зокрема підвищення D-димера, що може бути пов'язано з тяжкими ускладненнями і летальним кінцем. Те ж саме стосується і тропонінів, оскільки їх діапазон не завжди відповідає гострій ішемії серця.

Потенційно нові біомаркери COVID-19

Гомоцистеїн

Гомоцистеїн — амінокислота, яка утворюється у процесі розпаду метіоніну, що надходить в організм людини з білковою їжею (м'ясом, рибою, яйцями тощо). Дані літератури свідчать про те, що підвищення рівня гомоцистеїну в крові асоціюється з підви-

Таблиця Патологічні зміни в біомаркерах у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та нові потенційні біомаркери

Біомаркери у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19							
Гематологічні		Біохімічні		Біомолекули коагуляції		Нові біомаркери	
↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Лейкоцити	Лімфоцити	АлАТ	Альбумін	ПЧ	ШОЕ	Гомоцистеїн	Ангіотензин (1–7)
Нейтрофіли	Тромбоцити	АсАТ		D-димер	СРБ	Ангіотензин II	Ангіотензин (1–9)
	Еозинофіли	Загальний білірубін			Феритин у сироватці крові	ІНЛ	Аламандин
	Т-клітини	Азот сечовини у крові			ПКТ	ІМЛ	
	В-клітини	КК			ІЛ-2		
	НК	ЛДГ			ІЛ-6		
		Міоглобін			ІЛ-8		
		КК МВ			ІЛ-10		
		Кардіальний тропонін I					
		Креатинін					

НК — натуральні кілери; АлАТ — аланінамінотрансфераза; АсАТ — аспаратамінотрансфераза; КК — креатиніназа; ЛДГ — лактатдегідрогеназа; ПКТ — прокальцитонін; ІНЛ — індекс нейтрофілів/лімфоцити.

ченим ризиком ураження як малих, так і великих судин, а його концентрація >90% пов'язана з підвищеним ризиком дегенеративних і атеросклеротичних процесів у системах коронарного, мозкового та периферичного кровообігу. І хоча гомоцистеїн є відомим маркером ураження ССС, а серцево-судинні ускладнення, як відомо, відіграють критичну роль у госпіталізованих пацієнтів, інфікованих COVID-19, цей показник досі не вивчений і не прийнятий для використання у клінічній практиці, і досі в жодному з досліджень цьому питанню не приділялася увага. Результати попередніх досліджень свідчать, що підвищений рівень гомоцистеїну, так звана гіпергомоцистеїнемія (>15 мкмоль/л), асоційований з серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок та стеатозом печінки [13]. Згідно з останніми даними, деякі дослідники визначають гіпергомоцистеїнемію разом із віком та моментом появи перших проявів захворювання як предиктор тяжкої пневмонії у пацієнтів, інфікованих COVID-19 [14].

Ангіотензин II, ангіотензин (1–7), ангіотензин (1–9) та аламандин

Гіпотеза патогенезу COVID-19 свідчить, що вірус проникає до організму шляхом зв'язування з АПФ-2, який виступає в ролі регулятора РААС, модулюючи рівні ангіотензину I та ангіотензину II. Результати попередніх досліджень свідчать, що рівень ангіотензину II підвищений у пацієнтів із тяжкими проявами інфекційних захворювань, зокрема вірусу пташиного грипу, що вказує на те, що ангіотензин II є біомаркером летальності від інфекцій, викликаних вірусом грипу [15, 16]. Дані інших досліджень демонстрували, що рівень ангіотензину в плазмі крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, був помітно підвищеним і лінійно пов'язаний з вірусним навантаженням і пошкодженням легень [17]. Дані щодо асоціації між перебігом COVID-19 та рівнями ангіотензину (1–7), ангіотензину (1–9) і аламандину в плазмі крові у пацієнтів поки відсутні. Однак деякі дослідники припускають, що після припинення виконання АПФ-2 певної функції (ролі центру зв'язування з вірусом SARS-CoV-2) очікується підвищення рівня ангіотензину II і зниження рівня ангіотензину (1–7), ангіотензину (1–9) і аламандину у пацієнтів із тяжкою формою захворювання.

Висновки

При аналізі опублікованих досліджень, вчені дійшли висновку, що гематологічні (кількість лімфоцитів, нейтрофілів і ІНЛ), запальні (СРБ, ШОЕ, ІЛ-6) і деякі біохімічні (D-димер, тропоніни, КК) параметри корелюють із прогнозом тяжкого перебігу або летального кінця у пацієнтів, інфікованих COVID-19, і тому можуть використовуватися як прогностичні біомаркери. Крім того, після огляду сучасних даних щодо поширення, патогенезу та клініч-

ного перебігу COVID-19, дослідники дійшли висновку, що визначення рівня гомоцистеїну, ангіотензину та аламандину може бути важливим у виявленні пацієнтів із ризиком ускладненого перебігу коронавірусного захворювання.

Список використаної літератури:

1. Ye Q, Wang B., Mao J. et al. (2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.*, pii: S0163-4453(20)30165-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. (2020) Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 57(6): 389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
5. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. (2000) A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.*, 87(5): E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
6. Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D. et al. (2018) Angiotensin II signal transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 98(3): 1627–1738 (<https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>).
7. Ye Q, Wang B., Mao J. et al. (2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.*, pii: S0163-4453(20)30165-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
8. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 8(5): 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 46(5): 846–848.
10. Chen T., Wu D., Chen H. et al. (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 368: m1091.
11. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. (2020) Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. Feb. 4.
12. Lei F., Liu Y.-M., Zhou F. et al. (2020) Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*, 72(2): 389–398. doi: 10.1002/hep.31301.
13. Baszczuk A., Koczyński Z. (2014) Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 68: 579–589.
14. Yang Z., Shi J., He Z. et al. (2020) Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*, 12: 6037–6048.
15. Zou Z., Yan Y., Shu Y. et al. (2014) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat. Commun.*, 5: 3594.
16. Huang F., Guo J., Zou Z. et al. (2014) Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients. *Nat. Commun.*, 5: 1–7.
17. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. (2020) Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.*, 63(3): 364–374.