



УДК: 616. 24.-616.9.614.45/46

## ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРА VEGF - А ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID - 19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Туйчиев Лазиз Надирович<sup>1,2</sup>, Таджиева Нигора Убайдуллаевна<sup>1,2</sup>, Ахмедова Халида Юлдашевна<sup>1,2</sup>, Ярмухамедова Наргиза Анваровна<sup>3</sup>, Самibaева Умида Хуршидовна<sup>3</sup>

1 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

## VEGF-A MARKERINING AXAMIYATI YANGI KORONAVIRUSLI INFEKTSIYASI COVID-19 BILAN BOGLIQ PNEVMONIYADAGI KON TOMIR ENDOTELIAL OSHISH OMIILI

Туйчиев Лазиз Надирович<sup>1,2</sup>, Таджиева Нигора Убайдуллаевна<sup>1,2</sup>, Ахмедова Халида Юлдашевна<sup>1,2</sup>, Ярмухамедова Наргиза Анваровна<sup>3</sup>, Самibaева Умида Хуршидовна<sup>3</sup>

1 - Тошкент тиббиет академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиет маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Самарканд давлат тиббиет университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

## THE SIGNIFICANCE OF THE VEGF MARKER - A VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID -19 ASSOCIATED PNEUMONIA

Tuychiev Laziz Nadirovich<sup>1,2</sup>, Tajieva Nigora Ubaidullaevna<sup>1,2</sup>, Akhmedova Khalida Yuldashevna<sup>1,2</sup>, Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna<sup>3</sup>, Samibaeva Umida Khurshidovna<sup>3</sup>

1 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [tmainfection@mail.ru](mailto:tmainfection@mail.ru)

**Резюме.** Эндотелиал дисфункция кўплаб касалликлар ва ҳолатлар, жумладан, янги коронавирус инфекцияси COVID-19 ва постковид синдромининг фаол босқичининг патогенезида муҳим бўғиндир. Маълумки, гипоксия VEGF-A ишлаб чиқаришини рағбатлантиради. Тадқиқот мақсади VEGF-A нинг (томир эндотелиал ўсиши омили) COVID-19 билан боғлиқ пневмониядаги ролини ўрганиш эди. Тадқиқот объекти беморлар (84 эркак ва 126 аёл, 47% (n= 98) - ўртача оғирликдаги беморлар, 53% (n= 112) - оғир беморлар, ўртача ёши 56,0 ± 14,2 йил). COVID-19 билан боғлиқ пневмониянинг лаборатория ва клиник ва эпидемиологик жиҳатдан тасдиқланган таъхиси. Тадқиқот натижаларига кўра, нафас олиши етишмовчилиги белгилари бўлган беморларда VEGF-A нинг сезиларли даражада юқори даражаси кузатишган ( $P>0,05$ ). Тадқиқот периферик қон  $SaO_2$  даражасининг пасайиши жиддийлиги ва VEGF-A даражасининг ўсиши даражаси ўртасидаги яқин муносабатни кўрсатишга муваффақ бўлди. Гуруҳдаги нафас етишмовчилиги белгилари бўлган беморларда сезиларли даражада юқори даражалар кузатилди, оғир беморлар ва  $SaO_2$  даражаси 90% дан паст бўлган.

**Калит сўзлар:** VEGF-A, COVID-19, пневмония, эндотелий, қон томир эндотелиал ўсиши омили.

**Abstract.** Endothelial dysfunction is a significant link in the pathogenesis of many diseases and conditions, including the active phase of the new coronavirus infection COVID-19 and post-COVID syndrome. Hypoxia is known to stimulate the production of VEGF-A. The aim of the study was to study the role of VEGF-A (vascular endothelial growth factor) in COVID-19-associated pneumonia. The object of the study were patients (84 men and 126 women, 47% (n= 98) - patients with a moderate form, 53% (n= 112) - patients with a severe course, mean age 56.0 ± 14.2 years) with laboratory and clinically and epidemiologically confirmed diagnosis of COVID-19 associated pneumonia. From the results of the study, significantly high levels of VEGF-A were observed among patients with signs of respiratory failure ( $P>0.05$ ). The study was able to demonstrate a close relationship between the severity of the decrease in the level of peripheral blood  $SaO_2$  and the degree of increase in the level of VEGF-A. Significantly high levels were observed among patients with signs of respiratory failure in the group with severe course and  $SaO_2$  levels below 90%.

**Keywords:** VEGF-A, COVID-19, pneumonia, endothelium, vascular endothelial growth factor.

**Актуальность исследования.** Пандемия COVID-19, начавшаяся в Ухане (Китай) в конце 2019 года, стала вызовом для всего медицинского сообщества, заняв первенство по уровню контагиозности, числу летальных исходов (6,62 млн к ноябрю 2022 г.) и количеству осложнений среди заболевших [1]. Эндотелиальные клетки образуют внутреннюю оболочку сосудов и играют важную

роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Дисфункция эндотелия - ключевое звено в ряде патологических состояний, а также осложнений COVID-19 [2]. Вместе с этим, вирус SARS-CoV-2 обладает тропностью к бокаловидным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей. В основе прогрессирования COVID-19 лежит диффузное альвеолярное повреждение с образо-

ванием гиалиновых мембран, возникновением отека легких. Повреждение респираторного тракта обусловлено поражением вирусом SARS-CoV-2 клеток альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток и иммунологическим повреждением, включая периваскулярное воспаление, которые совместно способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера и экстравазации богатого белками экссудата в альвеолярное пространство [3]. Несмотря на нормализацию основных лабораторных параметров, характерных для воспаления, негативные эффекты, вызванные вирусом, не элиминируются. Это может служить причиной возникновения так называемого постковидного синдрома, который поражает людей, переболевших COVID-19. VEGF играет центральную роль в регуляции ангиогенеза. VEGF экспрессируется в альвеолярных клетках II типа, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах и активированных Т-клетках. Проращение сосудов возникает в результате увеличивающейся потребности тканей в кислороде, что стимулирует выработку факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), факторов роста фибробластов и других проангиогенных факторов. VEGF стимулируют рецепторы на поверхности эндотелия, в результате чего развивается локальная релаксация сосуда, происходит разрушение контактов между эндотелиоцитами, отделение перicyтов и разрушение базальной мембраны [4]. В данное время исследования, обнаружившие взаимосвязь уровней VEGF в сыворотке с развитием ОРДС и бактериальных осложнений остаются открытыми, так как роль VEGF как маркера воспаления при COVID-19, ассоциированного с пневмонией изучено недостаточно.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 210 пациентов (1-я группа 47 % (n=98) - пациенты со среднетяжелой формой COVID-

19; 2-я группа 53 % (n= 112) - больные с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Пациенты женского пола составили 126 пациентов и мужского пола 84 пациента с COVID-19, ассоциированной пневмонией. Средний возраст тяжелых больных составлял 56,0±14,2 года. Средний возраст средне - тяжелых больных составлял 48,52±1,25 года. В верификации диагноза использовали эпидемиологические, клинические и лабораторные данные. Случаи пневмонии были диагностированы с помощью компьютерной томографии легких. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 проводилось в реальном времени при поступлении в стационар методом амплификации нуклеиновых кислот на анализаторе открытого типа амплификаторе Real-time Rotor-Gene QIAGEN США). Уровень интерлейкин-1β (IL-1β) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы компании ООО "Цитокин" (РФ) и АО "Вектор Бест" (Новосибирск, РФ), согласно прилагаемой инструкции.

**Результаты исследования:** Большое клиническое значение имели изменения лабораторных показателей, которые позволяли не только судить о тяжести воспалительного процесса, но и корректировать проводимую терапию. Медианное значение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в группах не выходило за референсный интервал, в то время как для группы с тяжелым течением были характерны лимфопения и повышенное СОЭ (17,79±1,62, 22,95±1,49 соответственно) (табл.1). По изменениям лейкоцитарной формулы в комбинации с другими показателями можно судить о степени эндогенной интоксикации, обусловленной воспалительным процессом и проводимой терапией. Острый период коронавирусной инфекции характеризовался значительным увеличением уровня СРБ.

**Таблица 1.** Показатели общего анализа крови у пациентов в группах по тяжести состояния обследованных больных

Общий анализ крови	тяжелая	средней тяжести
Гемоглобин (110-160 г/л)	102,13±1,99	108,14±2,31
Лейкоциты 4-9 тыс/куб мм	7,49±0,31	7,01±0,24
Эритроциты (3,9-5,3 млн/куб.мм)	4,80±0,10	4,75±0,12
Тромбоциты (150-390 тыс/куб мм)	231,58±5,43	222,42±18,92
Остаточный азот 14,3-28,6 ммоль/л	27,39±1,27	26,0±1,70
Лимфоциты (19-37%)	17,79±1,62	19,47±1,60
СОЭ (1-15 мм/ч)	22,95±1,49	17,68±1,19

**Таблица 2.** Показатели физикальных обследований больных различной формой тяжести больных коронавирусной инфекцией

Показатели	Среднетяжелая форма n= 98	Тяжелая форма n=112
А/Д мм.рт.ст.	118,6/72,6	136,4/82,8
Пульс уд/мин.	84,91±0,75	96,41±1,00*
Частота дыхания, уд.в мин.	22,17±0,32	23,30±0,51
SpO <sub>2</sub> , %	90,02±0,27	87,60±0,67*
VGEGF-A -129,50 ± 18,29	371,56±34,86	390,92±55,05

Примечание: \* -  $P > 0,05$  достоверна разница показателей относительно тяжелого течения заболевания

**Таблица 3.** Иммунологические показатели крови у больных коронавирусной инфекцией

	тяжелый		средней тяжести	
Прокальцитонин 0,5-2 нг/мл	1,06±0,28		1,46±0,46	
IL-6 0-7,0 pg/ml	27,59±10,0		46,09±15,41*	
IL-1 до 4,9 pg/ml	36,18±5,57	44,57±9,40	49,18±10,01	19,02±1,86
VEGF-A -129,50 ± 18,29	371,56±34,86	453,61±44,79	390,92±55,05	337,55±50,02

Примечание: \* -  $P > 0,05$  достоверна разница показателей относительно тяжелого течения заболевания

Среднее значение у пациентов с тяжелым течением (29,30±1,88), со средне - тяжелым значением (18,86±1,37). В обеих группах наблюдается увеличение концентрации СРБ, при этом в группе с тяжелым течением его медианное значение почти в 1,5 раза выше, чем в группе со средне - тяжелым течением ( $P > 0,05$ ). Это наиболее чувствительный показатель повреждения тканей при воспалении. К основным маркерам воспаления относят IL-6, IL-1, IL-7, TNF- $\alpha$ , СРБ, прокальцитонин и ферритин. В нашей работе в качестве провоспалительных интерлейкинов было исследовано показатели VEGF-A (табл. 2). Достоверно высокие уровни VEGF-A наблюдались среди наших пациентов имеющих признаки дыхательной недостаточности ( $P > 0,05$ ) (табл. 2). Это послужило основанием для проведения анализа, показавшего, что между концентрацией VEGF - A в сыворотке крови и маркерами воспаления регистрировалась взаимосвязь (371,56±34,86; 390,92±55,05) (табл. 3). В исследовании удалось продемонстрировать тесную взаимосвязь между выраженностью снижения уровня SaO<sub>2</sub> периферической крови и степенью повышения уровня VEGF-A (371,56±34,86; 390,92±55,05), где достоверно высокие уровни его наблюдались среди пациентов, имеющих признаки дыхательной недостаточности (в группе с тяжелым течением уровнем SaO<sub>2</sub> ниже 90% - 371,56±34,86 пг/мл против 390,92±55,05 пг/мл в группе со средне - тяжелым течением с уровнем SaO<sub>2</sub> выше 90%). В представленном исследовании (табл. 1) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 содержание Hb были ниже (102,13±1,99) относительно средне - тяжелого течения (108,14±2,31). Это может привести к усилению воспалительных процессов в легких, окислительному стрессу, гипоксемии, гипоксии [4].

**Выводы:** У пациентов с COVID-19 повышенный уровень VEGF-A может служить лабораторным индикатором тяжести заболевания. Этот показатель связан с уровнем насыщения кислородом, количеством лимфоцитов, СОЭ, прокальцитонин, ферритин и СРБ в крови. Исследования показывают наличие определенной связи между уровнем VEGF и маркерами воспаления в крови, что подтверждает его роль как биомаркера воспаления и, возможно, признака ОРДС.

### Литература:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [онлайновая база данных]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 г.
2. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. РМЖ. 2022;3:20-23.
3. Ackermann M, Verleden YUV, Künel M and others. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. New English J Med 2020; 383:120–128.
4. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Curr Opin Cell Biol. 2011; 23(6):676–685. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.10.002.
5. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архивв внутренней медицины. 2020; 10(3): 188–197. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>

### **ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРА VEGF - А ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID - 19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Ахмедова Х.Ю., Ярмухамедова Н.А., Самибаева У.Х.

**Резюме.** Эндотелиальная дисфункция является значимым звеном патогенеза многих заболеваний и состояний, включая активную фазу новой коронавирусной инфекции COVID-19 и постковидный синдром. Известно, что гипоксия стимулирует продукцию VEGF-A. Целью исследования явилось изучение роли VEGF - A (фактора роста эндотелия сосудов) при COVID-19- ассоциированной пневмонией. Объектом исследования были пациенты (84 мужчин и 126 женщин, 47 % (n= 98) - пациенты со среднетяжелой формой, 53 % (n= 112) - больные с тяжелым течением, средний возраст 56,0±14,2 года) с лабораторно и клинико-эпидемиологически подтвержденным диагнозом COVID-19 ассоциированной пневмонией. Из результатов исследования наблюдались достоверно высокие уровни VEGF-A среди пациентов имеющих признаки дыхательной недостаточности ( $P > 0,05$ ). В исследовании удалось продемонстрировать тесную взаимосвязь между выраженностью снижения уровня SaO<sub>2</sub> периферической крови и степенью повышения уровня VEGF-A достоверно высокие уровни его наблюдались среди пациентов, имеющих признаки дыхательной недостаточности в группе с тяжелым течением и уровнем SaO<sub>2</sub> ниже 90%.

**Ключевые слова:** VEGF-A, COVID-19, пневмония, эндотелий, фактор роста эндотелия сосудов.