



## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ АННЕКСИНА A5 В ДИНАМИКЕ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-CoV-2

А.Ш. КУРМАЕВА, Т.В. ПРОКОФЬЕВА, О.С. ПОЛУНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА

*Астраханский государственный медицинский университет,  
ул. Бакинская, 121, г. Астрахань, 414000, Россия*

**Аннотация. Цель исследования** – оценить клиническую значимость исследования уровня аннексина A5 в динамике у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 90 больных с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), находившихся на стационарном лечении в условиях инфекционного госпиталя. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки у 76 (84,4%) пациентов имела место III степень поражения легких, у 14 (15,6%) – IV степень. При выписке у 5 человек (5,6%) отсутствовали изменения на КТ ОГК (КТ ОГК 0), 41 человек (45,6%) выписан с КТ ОГК I, 42 человека (46,7%) – с КТ ОГК II, 2 человека (2,1%) – с КТ ОГК III. Группу контроля составили 30 соматически здоровых лиц. Исследование уровня аннексина A5 (нг/мл) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон», Россия. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0. **Результаты и их обсуждение.** Авторами был выявлен статистически значимо более высокий уровень аннексина A5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар по сравнению с контролем. Уровень исследуемого маркера был наиболее высоким в группах пациентов старше 50 лет и с тяжелым поражением легких (КТ ОГК IV). На протяжении стационарного лечения происходило снижение уровня аннексина A5. Отмечалась тенденция к более высоким значениям уровня аннексина A5 у пациентов с большим объемом поражения легочной ткани при выписке, однако эти различия не были статистически значимыми. **Заключение.** Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что определение уровня аннексина A5 может помочь в оценке тяжести течения заболевания у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, а данного маркера в динамике позволяет сделать вывод о характере регресса патологического процесса.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, аннексин A5, ANXA5.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANNEXIN A5 LEVEL DYNAMICS IN PATIENTS WITH SARS-CoV-2 ASSOCIATED PNEUMONIA

A.Sh. KURMAEVA, T.V. PROKOFYEVA, O.S. POLUNINA, E.A. POLUNINA

*Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia*

**Abstract. Purpose** of the study was to evaluate the clinical significance of the study of annexin A5 level dynamics in patients with SARS-CoV-2 associated pneumonia. **Materials and methods of the research.** We examined 90 patients diagnosed with coronavirus infection COVID-19 (virus identified) who were under inpatient treatment in an infectious disease hospital. According to the results of chest organs computed tomography, 76 (84.4%) patients had III degree of lung lesions, whereas IV degree was found in 14 patients (15.6%). At discharge, 5 patients (5.6%) had no changes on chest CT (chest CT was 0), 41 patients (45.6%) were discharged with chest CT I, 42 patients (46.7%) with chest CT II and 2 patients (2.1%) with chest CT III. The control group consisted of 30 somatically healthy individuals. The annexin A5 level (ng/ml) in blood serum was studied by enzyme immunoassay method using a "Uniplan" AIFR-01 [enzyme immunoassay analyser] enzyme immunoassay analyser, manufactured by CJSC "Picon", Russia. Statistical processing of the data was carried out using SPSS 26.0 software package. **Results and their discussion.** The authors found statistically significantly higher annexin A5 level in patients with SARS-CoV-2 associated pneumonia on admission to hospital compared with the control group. The level of the investigated marker was the highest in patients older than 50 and with severe lung damage (chest CT IV). There was a decrease in the level of annexin A5 during inpatient treatment. A tendency for higher values of annexin A5 levels was marked in patients with larger lung tissue lesion volume at discharge but these differences were not statistically significant. **Conclusion.** Based on the obtained data, we can conclude that determination of annexin A5 level can help to assess the severity of the disease course in patients

with SARS-CoV-2 associated pneumonia, and this marker in dynamics allows to draw a conclusion about the nature of the pathological process regression.

**Key words:** coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2 associated pneumonia, annexin A5, ANXA5.

**Введение.** Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) была впервые выявлена в Китае в декабре 2019 г., а уже в марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия [4, 5, 7]. Пандемия COVID-19 привела к перегрузке системы здравоохранения и нанесла глобальный экономический урон большинству стран мира. Заболевание проявлялось респираторными симптомами и поражением легочной ткани, которое было обозначено как вирусная пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2. Хотя у большинства пациентов COVID-19 протекало в легкой форме, у ряда заболевших развивалось полиорганное поражение и тяжелая гипоксия, требующая госпитализации и механической вентиляции легких. В связи с высокой контагиозностью возбудителя, неоднозначностью патогенеза заболевания, системностью поражения и отсутствием информации об отдаленных последствиях, вопросы диагностики, оценки тяжести пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 и ведения пациентов на всех этапах являются актуальными и сегодня.

Одним из патогенетических звеньев COVID-19 является интенсификация апоптотических процессов и развитие лимфопении с иммунодефицитом и имунотромбозом [2, 8]. Убедительным маркером апоптоза на сегодняшний день признан *аннексин А5* (ANXA5). Он относится к семейству белков-аннексинов, принимающих активное участие в противовоспалительных процессах, адаптивном иммунитете, модуляции коагуляции и фибринолиза, а также в защите клеток от фагоцитоза [1, 3]. Несмотря на то, что в литературе имеются работы по изучению ANXA5 у пациентов с COVID-19 [6], изучение данного протеина находится на стадии накопления данных и требует совершенствования и углубления.

**Цель исследования** – оценить клиническую значимость исследования уровня аннексина А5 в динамике у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 90 больных с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)», находившихся на лечении в условиях инфекционного госпиталя ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань) в 2020-21 гг. Лечение осуществлялось согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность стационарного лечения составила 13 [19-16] койко-дней. Среди обследованных данной группы было 47 мужчин и 43 женщины. Медиана возраста пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, составила 47 [39; 57] лет. Обследуемые пациенты были разделены на возрастные группы: 20-30 лет – 4 человека (4,4%), 31-40 лет – 11 человек (12,2%), 41-50 лет – 25 человек (27,8%), 51-60 лет – 46 человек (51,1%), 61-70 лет – 4 человека (4,4%).

При анализе результатов *компьютерной томографии органов грудной клетки* (КТ ОГК) при поступлении в стационар у 76 (84,4%) пациентов обнаружена среднетяжелая форма пневмонии (КТ ОГК III), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (КТ ОГК IV).

При выписке у 5 человек (5,6%) отсутствовали изменения на КТ ОГК (КТ ОГК 0), 41 человек (45,6%) выписан с КТ ОГК I, 42 человека (46,7%) – с КТ ОГК II, 2 человека (2,1%) – с КТ ОГК III.

Группу контроля составили 30 соматически здоровых лиц, проходивших диспансеризацию в поликлиниках города. Лица группы контроля были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам с обследуемыми больными.

Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 30.12.2021, протокол № 3).

**Критерии включения:** верифицированный диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)», наличие информированного согласия на участие в исследовании. **Критерии исключения:** регулярное употребление алкоголя или наркотических средств в течение последних 12 месяцев перед включением в исследование; психические заболевания; значительное снижение когнитивных способностей, делающее невозможным правильное выполнение рекомендаций лечащего врача; нежелание/невозможность соблюдать комплайнс; отказ пациента от участия в исследовании.

Определение содержания уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон», Россия.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и подгруппах осуществлялась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку во всех случаях распределение данных было непараметрическим, количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для выявления статистической значимости различий количественных показателей в 2-х группах применялся критерий Манна-Уитни, в 3-х и более группах наблюдения –

Краскела-Уоллиса. Сравнение количественных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось при помощи критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости составил 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходил уровень соответствующего показателя в группе соматически здоровых лиц (рис. 1).

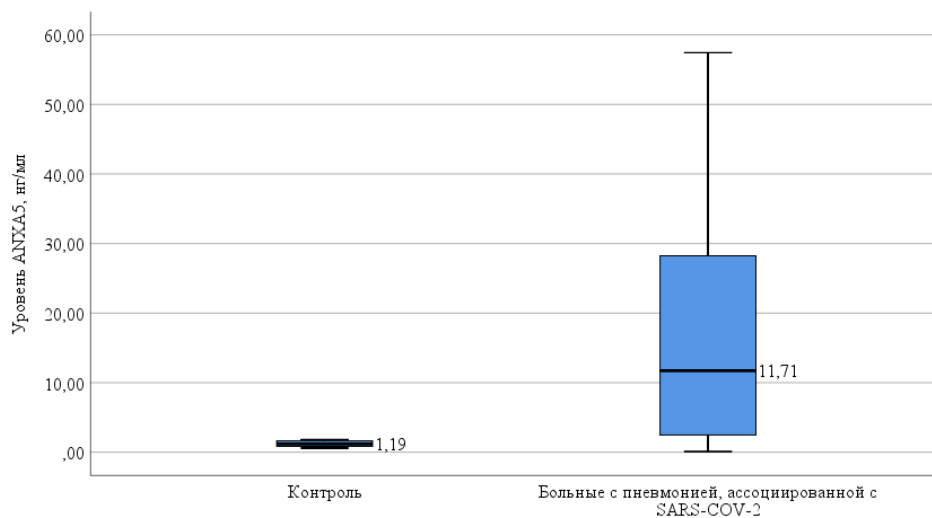


Рис. 1 Уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар

Авторами была предпринята попытка определить клиничко-anamnestические характеристики, влияющие на уровень изучаемого показателя. Для этого производилось сопоставление уровня ANXA5 у пациентов в зависимости от пола, возраста и степени поражения легких по данным КТ ОГК.

Как видно из табл. 1, ни в группе контроля, ни у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар статистически значимых различий уровня ANXA5 в зависимости от пола не выявлялось.

Таблица 1

**Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от пола**

Показатель	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Контроль, (n=30)	1,29 [0,73; 1,62]	1,15 [0,89; 1,44]	0,862
Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, (n=90)	11,15 [2,82; 23,35]	12,87 [2,17; 30,92]	0,654

Примечание: *p* – уровень статистической значимости по сравнению с противоположным полом в данной группе

Среди пациентов мужского пола в группе наблюдения уровень ANXA5 составил 11,15 [2,82; 23,35] нг/мл, среди лиц женского пола – 12,87 [2,17; 30,92] нг/мл ( $p=0,654$ ). В группе контроля уровень ANXA5 достигал 1,29 [0,73; 1,62] нг/мл у мужчин и 1,15 [0,89; 1,44] нг/мл – у женщин ( $p=0,862$ ).

Уровень ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был статистически значимо более высоким у пациентов старших возрастных групп (51-60 и 61-70 лет) по сравнению с пациентами возрастной группы 20-30 лет ( $p=0,011$  и  $p=0,012$  соответственно) (рисунок 2). Между значениями уровня ANXA5 в отдельных возрастных группах у пациентов младше 50-и лет статистически значимых различий не обнаружено.

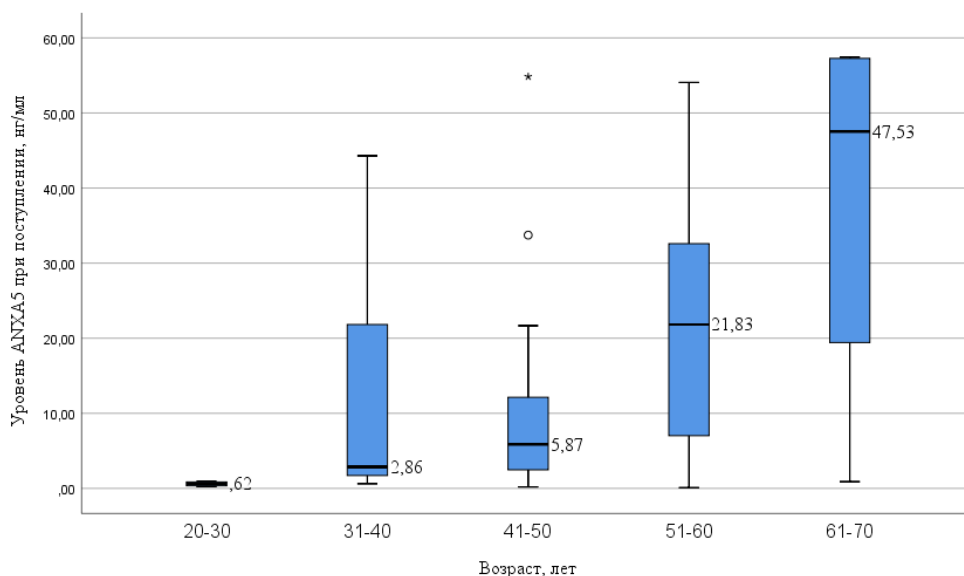


Рис. 2 Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от возраста

Также было произведено сопоставление уровня ANXA5 у пациентов с различной площадью поражения легких (рис. 3).

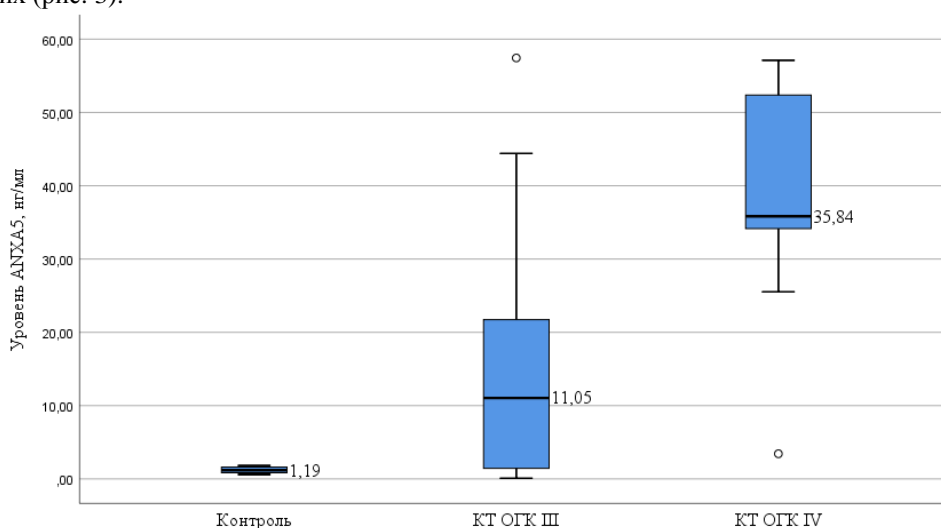


Рис. 3. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от КТ ОГК при поступлении в стационар

Медиана ANXA5 в группе больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и выраженностью изменений КТ ОГК IV, составила 35,84 [34,15; 52,37] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов со степенью изменений КТ ОГК III – 11,05 [1,44; 21,72] ( $p < 0,001$ ), а также в группе контроля ( $p < 0,001$ )

В дальнейшем был определен уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике при стационарном лечении (при поступлении и при выписке)

Показатели	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2		p
	При поступлении в стационар	При выписке из стационара	
ANXA5, нг/мл	11,71 [2,48; 28,24]	6,97 [1,66; 17,57]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с данными при поступлении (критерий Вилкоксона)

За время стационарного лечения происходило снижение уровня ANXA5. Так, при выписке из стационара уровень ANXA5 составил 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, что было статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с уровнем ANXA5 у больных данной группы при поступлении в стационар – 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл.

Авторами было произведено сопоставление уровня ANXA5 у пациентов с различной степенью поражения легких по данным КТ ОГК при выписке их стационара (табл. 3).

Таблица 3

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

Показатели	Выраженность изменений на КТ ОГК при выписке				p
	0 (n=5)	I (n=41)	II (n=42)	III (n=2)	
ANXA5, нг/мл	2,52 [0,88; 10,93]	5,94 [1,23; 11,95]	10,49 [2,62; 23,61]	18,99 [15,54; 22,44]	0,058

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)

Как видно из табл. 3, у больных с организуемой пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень ANXA5 при КТ ОГК 0 при выписке составил 2,52 [0,88; 10,93] нг/мл, при КТ ОГК I степени – 5,94 [1,23; 11,95] нг/мл, при КТ ОГК II – 10,49 [2,62; 23,61] нг/мл, при КТ ОГК III – 18,99 [15,54; 22,44] нг/мл. Несмотря на то что уровень ANXA5 был выше у больных с большей площадью поражения, полученные различия не были статистически значимыми ( $p = 0,058$ ).

**Заключение.** Авторами был выявлен статистически значимо более высокий уровень ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар по сравнению с контролем. Уровень исследуемого маркера был наиболее высоким в группах пациентов старше 50 лет и с тяжелым поражением легких (КТ ОГК IV). На протяжении стационарного лечения происходило снижение уровня ANXA5. Отмечалась тенденция к более высоким значениям уровня ANXA5 у пациентов с большим объемом поражения легочной ткани при выписке, однако эти различия не были статистически значимыми.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что определение уровня ANXA5 может помочь в оценке тяжести течения заболевания у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, а определение данного маркера в динамике позволяет сделать вывод о характере регресса патологического процесса.

### Литература

1. Дикарева Л.В., Уханова Ю.Ю., Малышева И.П., Белявская С.А., Гаджиева П.Х. Значение фетальной макросомии, ожирения и маркера апоптоза trail как ранних предикторов формирования миомы матки // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, №1. С. 66-73.
2. 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. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease // Estaquier J. Cell Death Differ. 2022. V. 29, №8. P. 1486-1499. doi: 10.1038/s41418-022-00936-x.
3. De Souza Ferreira L.P., da Silva R.A., Gil C.D., Geisow M. J. Annexin A1, A2, A5, and A6 involvement in human pathologies // Proteins. 2023. V. 91, №9. P. 1191-1204. doi: 10.1002/prot.26512.

4. Habas K., Nganwuchu C., Shahzad F., Gopalan R., Haque M., Rahman S., Majumder A.A., Nasim T. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020. V. 18, №1. P. 1201-1211. doi: 10.1080/14787210.2020.1797487.
5. Liu X., Liu C., Liu G., Luo W., Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination // *Theranostics* // 2020. V. 10, №17. P. 7821-7835. doi: 10.7150/thno.47987.
6. Mui L., Martin C.M., Tschirhart B.J., Feng Q. Therapeutic Potential of Annexins in Sepsis and COVID-19 // *Front Pharmacol.* 2021. 12:735472. doi: 10.3389/fphar.2021.735472.
7. Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S., Sohail M.R., Mahmood S.F., Ochani R., Hussham Arshad M., Kumar A., Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management // *Infez Med.* 2021. V. 29, №1. P. 20-36
8. Zhu L., Yang P., Zhao Y., Zhuang Z., Wang Z., Song R., Zhang J., Liu C., Gao Q., Xu Q., Wei X., Sun H.X., Ye B., Wu Y., Zhang N., Lei G., Yu L., Yan J., Diao G., Meng F., Bai C., Mao P., Yu Y., Wang M., Yuan Y., Deng Q., Li Z., Huang Y., Hu G., Liu Y., Wang X., Xu Z., Liu P., Bi Y., Shi Y., Zhang S., Chen Z., Wang J., Xu X., Wu G., Wang F.S., Gao G.F., Liu L., Liu W. Single-Cell Sequencing of Peripheral Mononuclear Cells Reveals Distinct Immune Response Landscapes of COVID-19 and Influenza Patients // *J. Immunity.* 2020. V. 53, №3. P. 685-696.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.009.

### References

1. Dikareva LV, Uhanova YY, Malysheva IP, Belyavskaya SA, Gadzhieva PH Znachenie fetal'noj makrosomii, ozhireniya i markera apoptoza trail kak rannih prediktorov formirovaniya miomy matki [The significance of fetal macrosomia, obesity and the apoptosis marker trail as early predictors of uterine myoma formation]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* 2021;16(1):66-73. Russian.
2. André S, Picard M, Cezar R, Roux-Dalvai F, Alleaume-Butaux A, Soundaramourty C, Cruz AS, Mendes-Frias A, Gotti C, Leclercq M, Nicolas A, Tauzin A, Carvalho A, Capela C, Pedrosa J, Castro AG, Kundura L, Loubet P, Sotto A, Muller L, Lefrant JY, Roger C, Claret PG, Duvnjak S, Tran TA, Racine G, Zghidi-Abouzid O, Nioche P, Silvestre R, Droit A, Mammano F, Corbeau P. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Estaquier J. Cell Death Differ.* 2022;29(8):1486-1499. doi: 10.1038/s41418-022-00936-x.
3. De Souza Ferreira LP, da Silva RA Gil CD Geisow M J. Annexin A1, A2, A5, and A6 involvement in human pathologies. *Proteins.* 2023;91(9):1191-1204. doi: 10.1002/prot.26512.
4. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, Majumder AA Nasim T. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(1):1201-1211. doi: 10.1080/14787210.2020.1797487.
5. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics.* 2020;10(17):7821-7835. doi: 10.7150/thno.47987.
6. Mui L, Martin CM, Tschirhart BJ, Feng Q. Therapeutic Potential of Annexins in Sepsis and COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:735472. doi: 10.3389/fphar.2021.735472.
7. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36
8. Zhu L, Yang P, Zhao Y, Zhuang Z, et al. Single-Cell Sequencing of Peripheral Mononuclear Cells Reveals Distinct Immune Response Landscapes of COVID-19 and Influenza Patients. *J. Immunity.* 2020;53(3):685-696.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.009.

---

### Библиографическая ссылка:

Курмаева А.Ш., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Клиническая значимость исследования уровня аннексина А5 в динамике у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-COV-2 // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2024. №2. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-5.pdf> (дата обращения: 18.03.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-5. EDN OQNYPC\*

### Bibliographic reference:

Kurmaeva ASH, Prokofyeva TV, Polunina OS, Polunina EA. Klinicheskaja znachimost' issledovanija urovnja anneksina A5 v dinamike u bol'nyh s pnevmonej, associirovannoj s SARS-COV-2 [Clinical significance of annexin A5 level dynamics in patients with SARS-COV-2 associated pneumonia]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2024 [cited 2024 Mar 18];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-5. EDN OQNYPC

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/e2024-2.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY