

повреждения кишечного эпителия, либо следствием возникающей антибиотик-ассоциированной диареи, не связанной с *Cl. difficile*, а также другими неочевидными факторами. У части пациентов 3 группы было выявлено незначительное увеличение толщины кишечной стенки, что ранее описано не было, и причины чего на сегодня не до конца прозрачны.

#### **Выводы.**

1. Увеличение толщины стенки толстой кишки более 3 мм выявлено у 88 (98%) пациентов с псевдомембранозным колитом и COVID-19, у 26 (37%) – с COVID-19 и диареей, не связанной с *Cl. difficile*, у 17 (20%) – с COVID-19 без диареи.

2. Толщина кишечной стенки у пациентов с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*, на фоне COVID-19 значительно превышает аналогичные показатели у пациентов, имеющих диарею на фоне COVID-19 и без нее, и в контрольной группе.

3. Динамическое ультразвуковое обследование пациентов с псевдомембранозным колитом, позволяет оценить степень тяжести заболевания, вероятность развития его осложнений, оценить эффективность проводимой терапии, предполагать о возможности развития рецидива в дальнейшем.

#### **Литература:**

1. Pan, L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study / L Pan, M Mu, P Yang // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115. – P. 766–773.

2. Пиманов, С.И. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения / С.И. Пиманов, Е.А. Дикарева // *Клинический разбор в общей медицине.* – 2020. – № 1. – С. 6–13.

3. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* – 2021. – Vol. 131, № 2. – P. 121–127.

4. Руцкая, И. А. Эхографическая характеристика ободочной кишки у пациентов с псевдомембранозным колитом при COVID-19 / И. А. Руцкая, С. И. Пиманов // *Вестн. ВГМУ.* – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 56–66.

5. Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // *Вестн. ВГМУ.* – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 6–19.

**УДК 616.24-091:578.834.1**

### **ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ANTI-MACROPHAGE ANTIBODY MAC387 И CD34 В ПАРЕНХИМЕ ЛЁГКИХ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19**

**Самсонова И.В., Пелипей З.В., Клопова В.А., Лесничая О.В., Малашенко С.В., Медведев М.Н., Голубцов В.В., Шевченко И.С., Голипад В.В.**

Витебский государственный медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, – имеет разные формы течения, с развитием в тяжелых случаях острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности с высокой летальностью [1,2]. При этом внезапное и быстро прогрессирующее клиническое обострение связывают с цитокиновым штормом [6].

В связи с появлением новых штаммов вируса клиническая картина отличается вариабельностью, однако среди всех тяжелых осложнений на первый план выходит поражение легких. При этом главной причиной смерти пациентов с COVID-19 остается острый респираторный дистресс синдром, фундаментальную роль в развитии которого наряду с цитокиновым штормом играет местное повреждение тканей [5,6].

Первой противовирусной защитой при респираторных инфекциях слизистых оболочек являются альвеолярные макрофаги, что опосредуется продукцией интерферона (IF) типа I [6]. Моноциты и макрофаги известны своим широким спектром иммунологических функций, которые могут способствовать распространению вирусной инфекции в организме или ограничивать активность патогенов. Именно моноциты/макрофаги привлекаются в альвеолярное пространство в начальной реакции на респираторную вирусную инфекцию [6].

Несмотря на многочисленные исследования в литературе точные данные о длительности

и напряженности клеточного иммунитета, о характере и выраженности макрофагальной реакции в ткани легких пациентов с COVID-19 неоднозначны.

**Цель.** Изучить изменение уровня экспрессии маркера Anti-Macrophage antibody MAC387 и CD34 в паренхиме лёгких при инфекции, вызванной COVID-19.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 25 аутопсийных образцах легких от умерших в разные сроки от начала заболевания с прижизненно и посмертно диагностированным SARS-CoV-2. Из аутопсийных образцов легких после фиксации в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и стандартной гистологической проводки готовили серийные срезы, которые окрашивали общегистологическими методами и иммуногистохимически с использованием моноклональных антител Anti-Macrophage antibody MAC387 (Abcam, UK) и к CD34 (Leica, US).

С помощью световой микроскопии при увеличении x100, x200, x400, оценивали изменения в ткани легких. При проведении исследования использовали компьютерную систему анализа изображений (микроскоп Leica DM 2000 с цифровой камерой и лицензионной программой Leica Application Suite, Version 3.6.0).

**Результаты и обсуждение.** Исследование легочной ткани выявило в большинстве случаев характерное морфологическое проявление вирусного поражения легких в виде наличия в альвеолах, альвеолярных ходах и бронхиолах ШИК-позитивных гиалиновых мембран, выстилающих их внутреннюю поверхность. При этом сопоставление гистологической картины в серийных срезах образцов легочной ткани с данными иммуногистохимического окрашивания показало, что при более выраженной сохранности гистоструктуры паренхимы легкого отмечалась более выраженная инфильтрация MAC387-позитивными клетками. Пациенты с резко выраженным повреждением паренхимы, но менее выраженной инфильтрацией MAC387-позитивными клетками переживали 10-дневный рубеж.

Антимакрофагальное антитело MAC387 иммуногистохимически распознает молекулу кальпротектина – внутрицитоплазматического антигена, экспрессируемого гранулоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами.

Показано, что моноциты и макрофаги могут быть напрямую инфицированы SARS-CoV-2 через ангиотензин-превращающий фермент (ACE2-зависимый процесс) или косвенно через ACE2-независимые пути с использованием мембранных белков (L-SIGN, DC-SIGN, CD147) антителозависимое усиление инфекции и фагоцитоза вирус-содержащих апоптотических телец. SARS-CoV-2 может эффективно подавлять противовирусный ответ IF в моноцитах и макрофагах [3,4]. Поскольку дендритные клетки, моноциты и макрофаги могут действовать как антиген-представляющие клетки, инфекция этих клеток SARS-CoV-2 нарушает противовирусные адаптивные иммунные ответы. После заражения моноциты мигрируют в ткани, где становятся инфицированными резидентными макрофагами, позволяя вирусам распространяться по всем органам и тканям. И инфицированные, и неинфицированные макрофаги могут быть обнаружены в легких пациентов с COVID-19. Моноциты и макрофаги могут связываться с другими типами клеток через прямые межклеточные контакты, что приводит к распространению вируса. Низкая экспрессия ACE2 моноцитами/макрофагами пациентов с COVID-19 также может способствовать патологическим реакциям из-за провоспалительных свойств ангиотензина II и дисфункции ренин-ангиотензиновой системы [6].

Имуногистохимическое исследование CD34 в настоящем исследовании показало, что у всех пациентов в ранние сроки экспрессия CD34 в легочной ткани повышалась преимущественно в эндотелиальной выстилке капилляров в стенках респираторных отделов легких и в меньшей степени – в эндотелии более крупных сосудов по сравнению с контрольной группой. С увеличением сроков от начала заболевания уровень экспрессии CD34 несколько снижался, однако оставался выше контрольных значений. При этом отмечалась выраженная его экспрессия в зонах фиброзирования.

Поверхностный клеточный маркер CD34 – мембранный белок, молекула межклеточной адгезии. Проведенные многочисленные исследования показывают, что CD34 присутствует на поверхности многих клеток: стволовых гемопоэтических клеток, эндотелия кровеносных сосудов, а также клетках-предшественниках стромы костного мозга, некоторых клетках нервной ткани, эндотелия некоторых лимфатических сосудов, дендритных клетках вокруг интерстициальных сосудов, нервов, волосяных фолликулов, фибробластах, фиброцитах и некоторых других. Известно также, что кластер дифференцировки CD34 – эндотелиальный маркер воспаления, являющийся лигандом для L-селектина нейтрофилов.

Макрофаги или дендритные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, могут потенциально продуцировать множество провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин (IL) 6, IL-8, фактор некроза опухоли (TNF) и IF-10, способствуя местному повреждению тканей и развитию системных воспалительных реакций (цитокиновый шторм). Индукция провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8 и IF типа I и III) среди прочего, усиливает активацию, опосредованную фактором транскрипции NF-κB, и, возможно, иммунную дисфункцию, что приводит, в конечном итоге, к полиорганной недостаточности при тяжелой форме COVID [7]. Надо полагать, выявленные изменения экспрессии CD34 в легочной ткани при COVID также являются следствием лейкоцитарной агрессии и лежат в основе дальнейшего прогрессирования заболевания и его осложнений.

**Выводы.** Таким образом, в наших исследованиях резко выраженное повреждение легочной паренхимы сочеталось с чрезмерной активацией макрофагального звена иммунного ответа и повышением экспрессии CD 34, что надо полагать, являлось одним из ключевых патогенетических механизмов респираторного дистресс-синдрома и смерти пациентов с COVID-19.

#### **Литература:**

1. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview / Ali A. Rabaan [et al.] // *Le Infezioni in Medicina*. – 2020. – № 2. – P. 174–184.
2. Патологическая анатомия COVID-19 : атлас / О.В. Зайратьянц [и др.] ; под общ. ред. О. В. Зайратьянца. – М. : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с.
3. Molecular pathology in the lungs of severe acute respiratory syndrome patients. / Y. Juxiang [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2007. – Vol. 170, № 2. – P. 538–45. doi:10.2353/ajpath.2007.060469
4. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes / S. Meidaninikjeh [et al.] // *Life Sciences*. – 2021. – Vol. 269, № 4. – P. 119010. doi: 10.1016/j.lfs.2020.119010
5. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection / L. Prieto-Pérez [et al.] // *Modern pathology*. – 2020. – Vol. 33, № 11. – P. 2139–2146. doi: 10.1038/s41379-020-0613-1
6. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев [и др.] // *Клин. практика*. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 21–37.
7. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions / A. Jafarzadeh [et al.] // *Life Sciences*. – 2020. – Vol. 257. – P. 118102. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118102
8. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Immune Activation and Death of Monocyte-Derived Human Macrophages and Dendritic Cells / J. Zheng [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 223, № 5. – P. 785–795. doi: 10.1093/infdis/jiaa753

**УДК 616.921.5:579**

### **ДНК ТТV В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ТЯЖЕЛОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

**Семёнов В.М., Егоров С.К., Лятос И.А., Зенькова С.К., Дмитраченко Т.И., Кизименко А.Н., Марченко А.А., Кубраков К.М.**

Витебский государственный медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

Широкое распространение, стойкая пожизненная персистенция torque teno virus (TTV), взаимодействие с различными типами клеток макроорганизма при отсутствии прямых доказательств причинной роли данного вируса в патологии может служить свидетельством комменсальных отношений вируса с инфицированным хозяином, при этом предполагается, что сам вирус является частью человеческого вирома [1, 2]. В настоящее время не было установлено связи прямого действия ТТV ни с одним заболеванием человека, при этом у здоровых лиц вирусная нагрузка может варьировать от  $10^2$  до  $10^8$  коп/мл плазмы. В последние