

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, являющейся 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 виroma [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