

Из таблицы 2 видно, что в исследуемых группах пациентов отмечается активация образования нейтрофилами внеклеточных ловушек. Так в период клинической ремиссии пациенты с СКВ и РА демонстрировали схожие изменения: показатели «витального» и «суицидального» нетозов превышали аналогичные параметры здоровых лиц ( $p_{\text{NETСП30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} < 0,0001$  для СКВ и  $p_{\text{NETСП30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} < 0,0001$  для РА соответственно). В период обострения активация нетотической активности также отмечена в обеих группах пациентов ( $p_{\text{NETСП30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} < 0,0001$  для СКВ и  $p_{\text{NETСП30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСП150}} < 0,0001$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} < 0,0001$  для РА соответственно) относительно группы доноров.

Примечательно, что характер экструзии внеклеточных ловушек НГ в периоде обострения отличается в группах пациентов по степени выраженности и по отношению к периоду клинической ремиссии. Так, мониторинг изучаемых параметров у пациентов с РА установил более значимую активацию NET-образования ( $p_{\text{NETСП30}} = 0,001$ ;  $p_{\text{NETСТ30}} = 0,009$ ;  $p_{\text{NETСП150}} = 0,02$ ;  $p_{\text{NETСТ150}} = 0,007$ ), тогда как у пациентов с СКВ изменения нетоза менее выраженные ( $p_{\text{NETСП30}} = 0,01$  и  $p_{\text{NETСП150}} = 0,06$ ) в сравнении с периодом клинической ремиссии.

#### **Выводы**

1. Активация нетоза была отмечена у пациентов с РА и СКВ как в периоде клинической ремиссии, так и в периоде обострения.

2. Сравнительный анализ нетотической активности установил, что в период обострения у пациентов с РА отмечалась более выраженная активация NET-образования, а у пациентов с СКВ снижение показателей экструзии внеклеточных сетей относительно клинической ремиссии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Neutrophil extracellular traps in cancer: not only catching microbes / Livia Ronchetti [et al.] // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. — 2021. — Vol 40. — P. 231.
2. Neutrophil Extracellular Traps: Current Perspectives in the Eye / Gibrán Alejandro Estúa-Acosta [et al.] // Cells. — 2019. — Vol. 8(9). — P. 979.
3. Kristof Van Avondt. Mechanisms and disease relevance of neutrophil extracellular trap formation / Kristof Van Avondt, Dominik Hartl // Eur J Clin Invest. — 2018. — Vol. 48, Suppl. 2. — P. e12919.
4. Железко, В. В. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом / В. В. Железко, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 3 (45). — С. 50–54.

**УДК [616.98:578.834.1]-052-008.852/.853.2**

### **ТРОМБОЦИТАРНО-ЛИМФОЦИТАРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

**Железко В. В.<sup>1</sup>, Гусакова Н. В.<sup>2</sup>, Петренко Т. С.<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»,**

**<sup>2</sup>Учреждение**

**«Гомельская областная клиническая больница»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Тромбоциты — полифункциональные клетки, которым принадлежит ключевая роль в сопряжении тромбоза и иммуновоспалительных реакций. Активированные тромбоциты взаимодействуют с эндотелием и циркулирующими лейкоцитами, высвобождая растворимые регуляторные молекулы, которые могут действовать как на местном, так и на системном уровне. В настоящее время тромбовоспаление, или иммуотромбоз, рассматривается как универсальный патогенетический механизм при различных острых и хронических заболеваниях.

ях и является важным направлением фундаментальных и клинических исследований. Несмотря на относительную неполноту и противоречивость существующих данных, можно утверждать, что при инфекции COVID-19 наблюдается процесс тромбовоспаления, оказывающий влияние как на тромбоциты, так и на систему плазменного гемостаза, при этом вызывая гиперактивацию иммунной системы [1, 2]. Особого внимания в развитии тромбовоспаления и его осложнений заслуживает взаимодействие тромбоцитов с иммунными клетками. Установлено, что тромбоциты посредством экспрессии Toll-рецепторов, специфических молекул адгезии, секреции цитокинов и хемокинов, могут взаимодействовать с нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами и лимфоцитами, обеспечивая, таким образом, миграцию лейкоцитов в зону повреждения с развитием там иммунных реакций и репаративных процессов. Одним из примеров такого взаимодействия является формирование тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов (ЛТК), что обусловило цель нашего исследования.

### **Цель**

Оценка количества тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов в крови у пациентов с инфекцией COVID-19.

### **Материал и методы исследования**

В исследование включены 26 пациентов (15 женщин и 11 мужчин, в возрасте 37 лет (31; 44) с тяжелым течением инфекции COVID-19, которым проводилась интенсивная терапия в отделении анестезиологии и реанимации Учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Верификация инфекции COVID-19 проводилась методом ПЦР или определением антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках. В контрольную группу были включены 30 сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых лиц.

Определение тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов у пациентов проводилось однократно в первые сутки госпитализации по методике Ю. А. Витковского [3]. Для выделения лимфоцитов использовали градиент плотности фиколл-верографина ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ). Микроскопировали в камере Горяева, подсчитывая число тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов на 200 клеток, которое выражали в процентах. Количественное определение тромбоцитов и лимфоцитов периферической крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Micros-60 (ABX, Франция). Рассчитывали тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), как отношение числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов в крови.

Статистический анализ проводился с использованием описательных и непараметрических методов на базе программы «Statistica» 6.3. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Для оценки различий в двух независимых группах использовали ранговый U-критерий Манна — Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты исследования представлены в таблице 1.

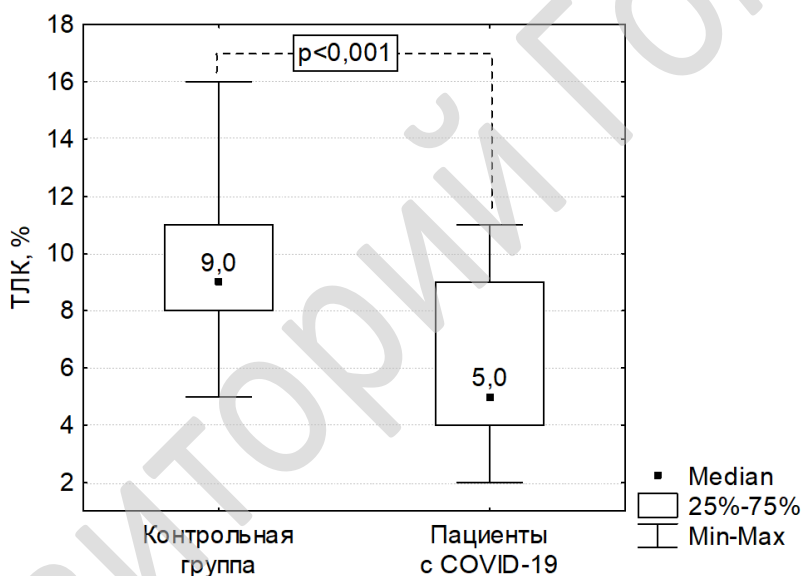
Таблица 1 — Показатели тромбоцитов, лимфоцитов и ТЛИ у пациентов с инфекцией COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	Здоровые лица, n = 30	Пациенты с инфекцией COVID-19, n = 26
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	256,0 (202,0; 304,0)	188,0 (163,0; 270,0)*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,75 (1,42; 2,27)	0,84 (0,47; 1,11)*
ТЛИ, ед.	151,2 (113,8; 194,8)	209,3 (159,2; 274,0)*

Примечание: \* — различия значимы относительно группы здоровых лиц ( $p < 0,050$ )

Как видно из таблицы 1, у пациентов с инфекцией COVID-19 отмечалось значимое снижение количества тромбоцитов ( $p = 0,001$ ) и абсолютного числа лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой контроля. При этом уровень ТЛК у пациентов был значимо выше показателя контрольной группы ( $p = 0,001$ ), что свидетельствует о преобладании снижения лимфоцитов над снижением тромбоцитов при COVID-19. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и могут быть следствием как тромбин-зависимой тромбоцитопении потребления, так и возникновения вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, опосредованного активацией иммунокомпетентных клеток и гиперцитокинемией при тяжелом течении COVID-19 [1, 4]. Кроме того, имеются сообщения о том, что наименее благоприятными изменениями общего анализа крови при коронавирусной инфекции является развитие лейкоцитоза на фоне лимфо- и тромбоцитопении, выраженность которых коррелирует с прогнозом заболевания [4, 5]. Следует отметить, что при сопоставлении общего количества лейкоцитов в периферической крови пациентов с инфекцией COVID-19 и здоровых лиц различий выявлено не было (данные не приведены).

Количество ТАК у пациентов с инфекцией COVID-19 было значимо снижено в сравнении с группой контроля (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Уровень ТАК у пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольной группой**

При этом обращает на себя внимание отсутствие корреляций между уровнем ТАК и числом тромбоцитов, лимфоцитов, значением ТЛК у пациентов с коронавирусной инфекцией, что позволяет рассматривать данные комплексы в качестве объективного теста, одновременно характеризующего как состояние иммунитета, так и гемостаза. По-видимому, тромбоциты могут служить рецепторным мостом, направляющим лимфоциты к эндотелию, облегчая их экстравазацию и миграцию в очаг воспаления с развитием там иммунных и репаративных процессов, на что указывают некоторые авторы [2].

### **Заключение**

Таким образом, у пациентов с инфекцией COVID-19 тяжелого течения на фоне тромбо- и лимфоцитопении наблюдается снижение количества тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов, которые можно рассматривать как интегральный показатель, одновременно отображающий изменения в системе гемостаза и системе иммунитета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // Clinica Chimica Acta. — 2020. — Vol. 506. — P. 145–148.
2. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета / Е. А. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2020. — № 4 (58). — С. 353–367.
3. Витковский, Ю. А. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Иммунология. — 1999. — № 4. — С. 35–37.
4. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2020. — Vol. 18, № 6. — P. 1469–1472.
5. Тромбоциты при COVID-19: «случайные прохожие» или соучастники? / С. П. Свиридова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2020. — № 1 (20). — С. 184–191.

УДК 615.356:577.161.2:578.834.1

### ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Михно С. П., Соловьева О. А., Ярец Ю. И.*

**Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Пандемия COVID-19 выявила уязвимость широких слоев населения к этому инфекционному заболеванию, определяющуюся отсутствием иммунитета к новому коронавирусу SARS-CoV-2 и цитокиновым штормом при тяжелом течении. Одной из важнейших причин этой уязвимости является широчайшее распространение микронутриентных дефицитов и, прежде всего, дефицита витамина D.

Витамин D является одним из важнейших регуляторов иммунитета. Адекватная обеспеченность организма витамином D — одна из основ противовирусного иммунитета, в т. ч. против вируса гриппа. Метаанализы подтвердили, что дотации витамина D облегчают течение ОРВИ, вызванных вирусом гриппа, и других инфекций респираторного тракта у взрослых и детей. Иммунорегулирующий эффект активной формы витамина D (кальцитриол 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) обусловлен широким спектром воздействия кальцитриола на метаболизм и активность макрофагов, Т- и В-клеток. Кальцитриол способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-альфа, CXCL8, CXCL10, стимулирует синтез антимикробных пептидов (кателицидин, дефенсин), которые также проявляют противовирусные свойства. Наличие рецептора витамина D (VDR) и витамин-D<sub>3</sub>-метаболизирующих ферментов (CYP27B1 и др.) в моноцитах, макрофагах, В- и Т-клетках указывает на то, что клетки иммунной системы могут синтезировать и использовать активную форму витамина 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> для поддержания клеточного иммунитета. В случае с инфекцией COVID-19 витамин D важен тем, что активизирует описанные выше системы врожденного противовирусного иммунитета. Коронавирус SARS-CoV-2 (геном NC\_045512.2 в базе данных NCBI) — вирус с одноцепочечной РНК, вирион которого содержит специальные спайк-белки (от англ. — spike — шип, острое, острый выступ), посредством которых вирус активно взаимодействует с тканями организма человека. РНК-вирусы характеризуются высокой степенью мутаций по сравнению с ДНК-содержащими вирусами, так как вирусные РНК-полимеразы характеризуются низкой степенью исправления ошибок копирования РНК. Быстрая разработка эффективной и безопасной вакцины к SARS-CoV-2 маловероятна. Поэтому для борьбы с COVID-19 важно использовать все возможные способы повышения противовирусного иммунитета и, прежде всего, повышение обеспеченности организма витамином D среди широких слоев населения.