



О. М. Клімова,
Ю. В. Калашникова,
Л. А. Дроздова,
О. С. Мережко,
О. В. Лавінська,
А. В. Сідоряк

ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева НАМН
України», м. Харків

© Колектив авторів

ТРИВАЛІ ІМУНОЗАПАЛЬНІ РЕАКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ COVID-19-АСОЦІЙОВАНОЮ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Резюме. *Вступ.* Поєднання на тлі інфекції SARS-Cov-2 патогенетичних чинників основної хірургічної патології, поліорганної дисфункції, гострого респіраторного дистрес-синдрому й цитокінового шторму обґрунтовує актуальність даного дослідження.

Матеріали та методи. Обстежено 13 пацієнтів з гострим COVID-19 і 29 пацієнтів з SARS-Cov-2-асоційованою невідкладною хірургічною патологією. Досліджували концентрацію С-реактивного білка (СРБ) методом латексної аглютинації, С3 і С4 компонентів комплементу методом імунотурбідиметрії, вміст інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-18 методом ІФА, визначення автоантитіл методом люмінесцентної мікроскопії.

Результати. У хворих з SARS-Cov-2-асоційованою невідкладною хірургічною патологією виявлено певні закономірності зміни досліджуваних маркерів: у всіх обстежених групах пацієнтів спостерігали підвищену концентрацію С-реактивного білка, що свідчило про системну запальну відповідь як в гострому, так і в постковідному періоді. У постковідному періоді вірусної інфекції найбільш значущими є висока частота зустрічальності максимального збільшення концентрації СРБ, С3 і С4 компонентів комплементу, і значне або помірне підвищення вмісту інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-18, більш виражене, ніж в гострому періоді інфекції. Максимальне підвищення прозапальних цитокінів виявлено у пацієнтів з абдомінальною хірургічною патологією на тлі COVID-19 (постковідний період), тоді як в гострому періоді COVID-19 підвищення концентрації ІЛ-6 не мало діагностичної цінності. Цитокіновий шторм, який виникав за рахунок активації Толл-подібних рецепторів імунокомпетентних клітин, виявлено у 20,5% обстежених пацієнтів з COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією.

Висновки. Для COVID-19-асоційованої хірургічної патології характерно формування автоімунних станів, що виражається в наявності широкого спектра автоантитіл до ядерних структур. Для профілактики і комплексного лікування COVID-19-асоційованої невідкладної хірургічної патології доцільно використання персоналізованої поетапної імунотропної терапії.

Ключові слова: імунозапальні реакції, COVID-19, хірургічна патологія

Вступ

У хворих з невідкладною хірургічною патологією спостерігаються загроzoneбезпечні стани, для яких характерна висока гетерогенність клінічних проявів, в тому числі розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності, навіть поза інфікування SARS-Cov-2. Раніше ми виявили, що розвиток імунопатологічних реакцій у вигляді цитокінового шторму в тій чи іншій мірі присутній у значної кількості хворих із загроzoneбезпечними станами, які надходять в клініку Інституту з хірургічною патологією (судинною, серцевою, абдомінальною), наприклад, у 65,4% пацієнтів з гострими шлунково-кишковими кровотечами [1].

За даними Н.А. Бархатової (2009), при різних гнійно-некротичних захворюваннях м'яких тканин у 42,3% хворих спостерігаються ознаки синдрому системної запальної відповіді [2].

Формування поліорганної дисфункції вважають одним з факторів розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому і цитокінового шторму у пацієнтів з інфекцією SARS-Cov-2. Поєднання на тлі інфекції SARS-Cov-2 патогенетичних чинників основної хірургічної патології, поліорганної дисфункції, гострого респіраторного дистрес-синдрому і цитокінового шторму й обґрунтовує актуальність даного дослідження.

Клінічна гетерогенність проявів при COVID-19-асоційованій хірургічній патології пов'язана з гетерогенністю шляхів проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітинні-мішені. Проведений Qi F. і співавторами в 2020 р. аналіз транскриптому клітин 119 типів з 13 різних тканин людини показав, що молекулами-рецепторами для SARS-CoV-2 є ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), пептидази ANPEP, ENPEP, DPP4R і Толл-рецептори (TLR) [3]. Вірус SARS-CoV-2 проникає в організм через слизову носоглотки, зв'язуючись з рецептором ACE2, а потім уражає інші органи: легені, серце, шлунково-кишковий тракт, нирки [4].

Під час інфікування клітин вірусом SARS-CoV-2 протеїновий клітинний рецептор ACE2 розщеплюється сериною протеазою в області амінокислотних залишків 697-716, а S-білок вірусу розщеплюється цистеїною протеазою – катепсином L, що призводить до утворення пори в стінці ендосоми і вивільнення РНК вірусу в цитоплазму клітини [5].

Деякі типи клітин, які не мають рецепторів ACE2, можуть бути інфіковані SARS-CoV-2, який проникає в клітину-мішень через інші найважливіші сенсори. Рецепторний глікопротеїн – шиповидний S-білок (spike protein) цього коронавірусу – може взаємодіяти через рецептори TLR. За допомогою цих рецепторів відбувається активація фагоцитуючих клітин вродженого імунітету (нейтрофілів і макрофагів). Імунопатологічні реакції при SARS-CoV-2 відбуваються через ініціацію сигнальних шляхів за допомогою TLR4 і TLR5 і подальшу активацію мітоген-активованих протеїназ і транскрибуючих факторів хемокінів і цитокінів. Активація TLR2 і TLR4 індукуює продукцію ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- β (бета) макрофагами і епітеліальними клітинами. Нагромаджені в інфламмосомі цитокіни 1 класу і білок MCP-1 вивільняються, в зв'язку з чим в уражені тканини рекрутуються нейтрофіли і там активують моноцити. Нейтрофіли інтенсивно генерують активні форми кисню (АФК), а ферменти їх гранул викликають деструкцію тканин [6].

Мета роботи

Дослідження особливостей зміни гуморальних факторів імунітету (гострофазових білків – С-реактивного білка, С3 і С4 компонентів системи комплементу), прозапальних цитокінів і формування аутоімунних реакцій при COVID-19-асоційованій хірургічній патології.

Матеріали та методи досліджень

Обстежено 13 пацієнтів з гострим COVID-19 (з них 4 пацієнта із судинною, 5 – із серцевою, 4 – з абдомінальною), і 29 пацієнтів з SARS-

Cov-2-асоційованою невідкладною хірургічною патологією (з них 9 пацієнтів із судинною, 12 – із серцевою, 8 – з абдомінальною), які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» з 04.11.2020 по 30.04.2021.

Вміст С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові визначали за реакцією аглютинації з антитілами до СРБ, адсорбованими на нейтральних частинках латексу (латекс-тест) із застосуванням набору реактивів «Гранум» (Україна).

Визначення концентрації С3 і С4 компонентів комплементу проводили імунотурбидиметричним методом за допомогою наборів Dialab (Австрія) на біохімічному аналізаторі STATFAX 1904 (США).

Концентрацію інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-18 визначали методом ІФА з використанням наборів «Вектор Бест Україна» на автоматичному фотометрі для мікропланшетів STATFAX 3200 (США).

Для виявлення сироваткових специфічних антиядерних антитіл (ANA) використовували непряму реакцію імунофлуоресценції із застосуванням моноклональних антитіл, мічених FITC, і стекел з біочіповими реакційними зонами, поверхня яких покрита субстратом: Нер-2 (епітеліальні клітини раку гортані людини) і зрізів печінки приматів (набір реактивів EUROIMMUN, Німеччина). Специфічність світіння оцінювали за допомогою мікроскопа Olympus BX53 (збільшення $\times 400$).

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх обстежених групах пацієнтів з COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією спостерігали підвищену концентрацію С-реактивного білка (СРБ), що свідчило про системну запальну відповідь. Концентрація СРБ в гострому періоді захворювання COVID-19 при судинній патології була підвищена у 19 разів у порівнянні з референтним інтервалом, при серцевій – у 18,4 рази, при абдомінальній – у 8 разів (рис. 1).

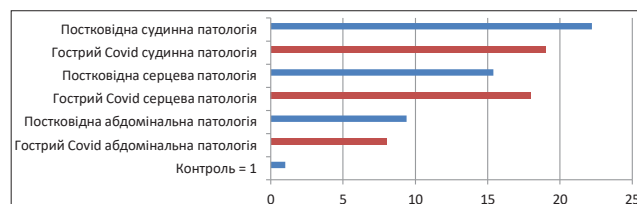


Рис. 1. Концентрація СРБ у гострому періоді захворювання COVID-19 і у постковідному періоді захворювання у пацієнтів з COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією

Звертає на себе увагу значне підвищення концентрації СРБ у хворих з хірургічною патологією в постковідному періоді. Так, макси-



мальне підвищення у 22,2 рази спостерігали при судинній патології, у 15,4 рази – при серцевій патології, у 9,4 рази – при постковідній абдомінальній хірургічній патології. У гострому періоді захворювання COVID-19 і у постковідному періоді захворювання у пацієнтів з COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією виявлено активацію білків системи комплементу (рис. 2).

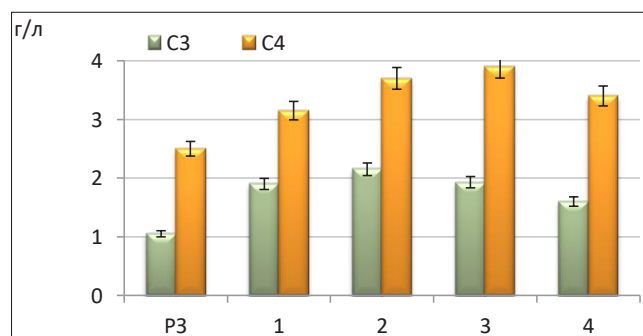


Рис. 2 Концентрація С3 і С4 компонентів комплементу в гострому періоді захворювання COVID-19 та в постковідному періоді захворювання у пацієнтів із COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією: 1 – постковідна судинна патологія; 2 – постковідна серцева патологія; 3 – постковідна абдомінальна патологія; 4 – гострий період COVID-19

В гострому періоді COVID-19 виявлено підвищення концентрації С3-компонента комплементу в 1,6 рази при судинній та серцевій патології на фоні лейкоцитозу та лімфопенії. У постковідному періоді підвищення концентрації С3-компонента комплементу було 2-кратним при судинній патології, підвищеним в 2,2 разу – при серцевій патології, у 1,8 разу – при абдомінальній патології. Таким чином, максимальний рівень С3-компонента комплементу виявлено у пацієнтів із серцевою та абдомінальною невідкладною хірургічною патологією в постковідному періоді.

У гострому періоді COVID-19 виявлено підвищення концентрації С4-компонента комплементу в 3,4 рази при судинній та серцевій патології. В постковідному періоді підвищення концентрації С4-компонента комплементу спостерігали в 3,2 рази, при серцевій патології – в 3,6 рази, при абдомінальній патології – в 3,9 рази. Таким чином, максимальне підвищення рівня С4-компонента комплементу – у 3,9 разу – спостерігали у пацієнтів з абдомінальною невідкладною хірургічною патологією в постковідному періоді.

Виявлено багаторазове підвищення продукції прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-18 у групах пацієнтів із SARS-Cov-2-інфекцією на фоні серцевої, судинної та абдомінальної хірургічної патології (рис. 3, 4). В гострому періоді виявлено підвищення концентрації ІЛ-6 у 1,5 разу

за судинної патології, в 2,6 разу – за серцевої патології (рис. 3).

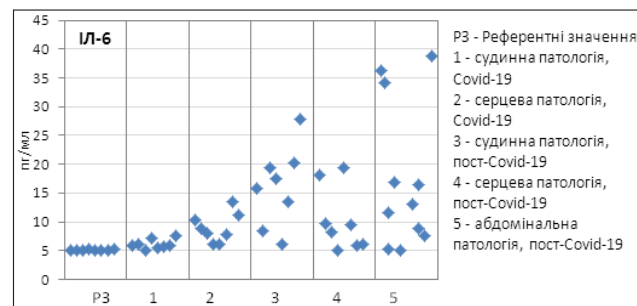


Рис. 3. Паттерни сироваткового вмісту прозапального інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у хворих із коморбідними станами (із хірургічною патологією на фоні COVID-19 та у постковідному періоді)

У постковідному періоді підвищення концентрації ІЛ-6 було 3-6 – разовим при судинній патології, 2-4 – разовим при серцевій патології. Максимальне підвищення концентрації ІЛ-6 у 3,5- 8 разів виявлено у пацієнтів з абдомінальною хірургічною патологією в пост-COVID-19-періоді, тоді як у гострому періоді COVID-19 підвищення концентрації ІЛ-6 не мало діагностичної цінності.

ІЛ-18 – член сімейства інтерлейкіну 1. Індукція секреції ІЛ-18 відбувається подібним ІЛ-1-продукції чином [7]. Після секреції він зв'язується або з ІЛ-18-рецепторним антагоністом, який інактивує його, або з комплексом, який складається із рецептора ІЛ-1R5 та ІЛ-18-доповнюючого білка (ІЛ-1R7). Після формування ліганд-рецепторного з'єднання до нього прикріплюються цитозольні білки MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) та IRAK-1 (interleukin-1 receptor associated kinase 1), які активують транскрипційний фактор NF-κB [8].

У гострому періоді виявили підвищення концентрації ІЛ-18 у 2-3 рази при судинній патології, у 2 рази – при серцевій патології (рис. 4).

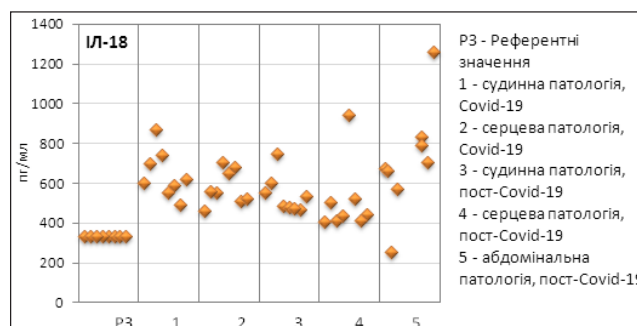


Рис. 4. Паттерни сироваткового вмісту прозапального інтерлейкіну ІЛ-18 у хворих із коморбідними станами (із хірургічною патологією на фоні COVID-19 та у постковідному періоді)

У постковідному періоді підвищення концентрації ІЛ-18 було 2-3 –разовим при судин-



ній патології, 4-разовим при серцевій патології. Як і концентрація ІЛ-6, концентрація ІЛ-18 максимально була підвищеною в групі пацієнтів з абдомінальною хірургічною патологією в постковідному періоді – в 6-7 разів. Але на відміну від ІЛ-6, у пацієнтів всіх груп, в тому числі в гострому періоді COVID-19, концентрація ІЛ-18 була значно підвищеною, очевидно, за рахунок інфекції SARS-CoV-2, і, не дивлячись на те, що в даній роботі не розглядається динаміка зміни показників, значення ІЛ-18 зберігалися підвищеними протягом тривалого часу.

У гострому і віддаленому періодах інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів з Covid-19-асоційованою хірургічною патологією візуалізований широкий спектр антитіл. Дослідження антиядерних антитіл у пацієнтів з хірургічною патологією на тлі гострої Covid-інфекції та в постковідному періоді показало наявність ANA до тілець процесингу - GW182 і лізосом у пацієнтів як з абдомінальною, так і з серцево-судинною патологією в гострому і віддаленому періодах Covid-інфекції (рис. 5).

Тільця процесингу беруть участь в регуляції експресії генів (miРНК / siРНК-індукований сайленсінг РНК), в секвестрації нетрансльованої мРНК, деградації мРНК і придушенні трансляції [9]. Наявність даних антиядерних антитіл, ймовірно, пов'язано з тим, що SARS-CoV-2, на відміну від інших вірусів, які знищуються в лізосомах, використовує лізосомний трафік для виходу з клітини-хазяїна, а не біосинтетичний секреторний шлях, більш часто використовуваний іншими вірусами. Таке нелітчне вивільнення б-коронавірусів призводить до зниження кислотності лізосом, інактивації ферментів деградації лізосом і порушення шляхів презентації антигену. Використання лізосомальних органел, викликане б-коронавірусами,

призводить до клітинних й імунологічних аномалій, що спостерігаються у даних пацієнтів [10]. Також в гострому періоді Covid-інфекції у пацієнтів з серцевою хірургічною патологією виявили антитіла до комплексу сплайсосома РМ / Scl-75, до білків центросом – періцентрину й нінеїну, до інозинмонофосфатдегідрогенази 2 і до комплексів PDC-E2 / M2, VCOADC-E2 мітохондрій (рис. 6).

У постковідному періоді при абдомінальній хірургічній патології також зустрічаються ANA до білків цитоскелету – віментину, цитокератину і тропоміозину; до аміноацил-тРНК-синтетази. При серцевій хірургічній патології виявлені антитіла до гістонів (нуклеосоми), до гістиділ-тРНК-синтетази, а також до білків цитоскелету α -актину і вінкуліну. Останні були виявлені й в групі із судинною хірургічною патологією. Крім того в постковідному періоді у пацієнтів із судинною патологією виявили антитіла до комплексу сплайсосома РМ/Scl-75 і до комплексів PDC-E2/M2, VCOADC-E2 мітохондрій. Таким чином, для COVID-19-асоційованої хірургічної патології характерним є формування аутоімунних станів. Основними механізмами розвитку системної запальної реакції у пацієнтів з ускладненою хірургічною патологією без вірусної інфекції є взаємодія патоген-асоційованих молекулярних антигенів, що утворюються при поліорганній дисфункції, а розвиток респіраторного дистрес-синдрому переважно пов'язаний з інфікуванням альвеолоцитів через наявні у них рецептори ACE2. Цитокиновий шторм виявлено у 20,5% обстежених пацієнтів з COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією, який виникав за рахунок активації Толл-подібних рецепторів імунокомпетентних клітин. При COVID-19-асоційованій невідкладній хірургіч-

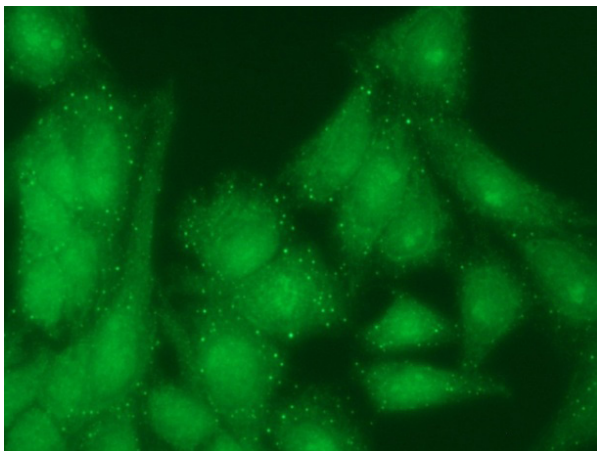


Рис. 5 Антиядерні антитіла до тілець процесингу — GW182 і лізосом у пацієнтів з хірургічною патологією в гострому й віддаленому періодах COVID-інфекції. Люмінесцентна мікроскопія

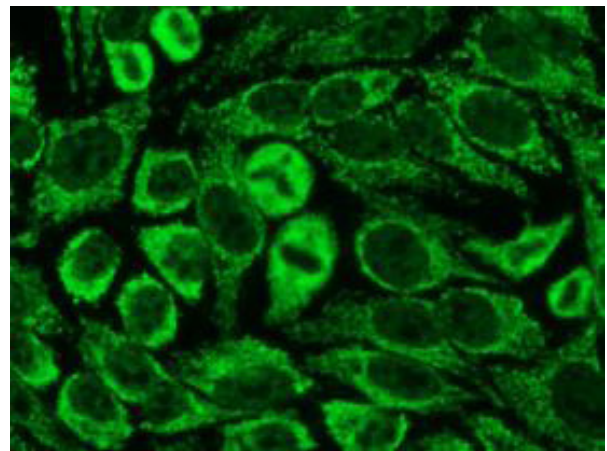


Рис. 6 Антиядерні антитіла до комплексів PDC-E2 / M2, VCOADC-E2 мітохондрій у пацієнтів з серцевою хірургічною патологією в гострому періоді COVID-інфекції. Люмінесцентна мікроскопія



ній патології імунopatологічна реакція може бути наслідком синергічних реакцій, викликаних основним захворюванням і приєднаною вірусною інфекцією. Fc-фрагмент імунoglobуліну G низькоафінних вірус-нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2 може замість взаємодії з опсонізуючим С-компонентом комплементу з'єднуватися з вірусом SARS-CoV-2, тому в організмі деяких пацієнтів може мати місце тривала рециркуляція вірусу і відбуватися реінфікування пацієнтів, які можуть бути носіями цього вірусу тривалий час [11].

Таким чином, для профілактики й комплексного лікування COVID-19-асоційованої невідкладної хірургічної патології доцільно використання персоналізованої поетапної імунотропної терапії.

Висновки

У хворих із SARS-Cov-2-асоційованою невідкладною хірургічною патологією виявлено певні закономірності зміни досліджуваних маркерів: у всіх обстежених групах па-

цієнтів спостерігали підвищену концентрацію С-реактивного білка, що свідчило про системну запальну відповідь як в гострому, так і в постковідному періодах. У постковідному періоді вірусної інфекції найбільш значущими є висока частота зустрічальності максимального збільшення концентрації СРБ, С3 і С4 компонентів комплементу, і значне або помірне підвищення вмісту інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-18, більш виражені, ніж в гострому періоді інфекції. Максимальне підвищення прозапальних цитокінів виявили у пацієнтів з абдомінальною хірургічною патологією на тлі COVID-19 (постковідний період), тоді як в гострому періоді COVID-19 підвищення концентрації ІЛ-6 не мало діагностичної цінності. Цитокіновий шторм виявили у 20,5% обстежених пацієнтів з COVID-19-асоційованою невідкладною хірургічною патологією. Для COVID-19-асоційованої хірургічної патології характерно формування аутоімунних станів, що виражається в наявності широкого спектра аутоантитіл до ядерних структур.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Гаджиев ДжН, Аллахвердиев ВА, Сушков СВ, Климова ЕМ, Гаджиев НДж, Гулиев МР. Состояние местных и системных показателей иммунного, цитокинового и антиоксидантного статуса при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Хірургія України*. 2015;3:44-8. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2015_3_10.
2. Бархатова НА. Новые подходы и принципы ранней диагностики генерализованных форм инфекции и мезенхимального сепсиса. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2009; 2(2):168-72.
3. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; Mar 18. pii: S0006-291X(20)30523-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>.
4. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol*. 2020; 94 (7): e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
5. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai Ch. et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J. Biol. Chem*. 2016; 291(17): 9218-32. doi:10.1074/jbc.M116.716100.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Li G, Fan Y, Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92 (4): 424-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
7. Теблєова ЛМ, Дмитрієва ЛА, Григор'ян СС, Гуревич КГ. Новые члены цитокинов интерлейкина-1 и их роль в деструктивных воспалительных заболеваниях. *Мед. Альманах*. 2011; 5 (18): 274-6.
8. Alboni S, Cervia D, Sugama S, Conti B. Interleukin-18 in the CNS. *J. Neuroinflammation*. 2010; 7: 9-13. doi: 10.1186/1742-2094-7-9.
9. Guzikowski AR, Chen YS, Zid BM. Stress-induced mRNP granules: Form and function of processing bodies and stress granules. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2019; 10: e1524. doi: 10.1002/wrna.1524.
10. Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, Kehrl J, Altan-Bonnet G, Altan-Bonnet N. β -Coronaviruses Use Lysosomes for Egress Instead of the Biosynthetic Secretory Pathway. *Cell*. 2020; 183: 1520-35. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.039.
11. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeCosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1185-91. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0789-5>



REFERENCES

1. Gadzhiev DzhN, Allahverdiev VA, Sushkov SV, Klimova EM, Gadzhiev NDzh, Guliev MR. Sostojanie mestnyh i sistemnyh pokazatelej immunnogo, citokinovogo i antioksidantnogo statusa pri ostryh jazvennyh gastroduodenal'nyh krvotechenijah. *Hirurgija Ukraini*. 2015;(3):44-8 [In Russ.].
2. Barhatova NA. Novye podhody i principy rannej diagnostiki generalizovannyh form infekcii i mezenhimal'nogo sepsisa. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. 2009; (2, 2):168-72. [In Russ.].
3. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; Mar 18. pii: S0006-291X(20)30523-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>.
4. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol*. 2020; 94 (7): e00127–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
5. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai Ch. et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J. Biol. Chem*. 2016; 291(17): 9218–32. doi:10.1074/jbc.M116.716100.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Li G, Fan Y, Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92 (4): 424–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
7. Tebloeva LM, Dmitrieva LA, Grigoryan SS, Gurevich KG. Novye chleny tsitokinov interleikina-1 i ikh rol' v destruktivnykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh. *Med. al'manakh*. 2011; 5 (18): 274–6.
8. Alboni S, Cervia D, Sugama S, Conti B. Interleukin-18 in the CNS. *J. Neuroinflammation*. 2010; 7: 9–13. doi: 10.1186/1742-2094-7-9.
9. Guzikowski AR, Chen YS, Zid BM. Stress-induced mRNP granules: Form and function of processing bodies and stress granules. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2019; 10: e1524. doi: 10.1002/wrna.1524.
10. Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, Kehrl J, Altan-Bonnet G, Altan-Bonnet N. □-Coronaviruses Use Lysosomes for Egress Instead of the Biosynthetic Secretory Pathway. *Cell*. 2020; 183: 1520–35. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.039.
11. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeCosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1185-91. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0789-5>



ДЛИТЕЛЬНЫЕ ИММУНО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
РЕАКЦИИ У
БОЛЬНЫХ С COVID-19-
АССОЦИИРОВАННОЙ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ В
ПОСТКОВИДНОМ
ПЕРИОДЕ

*Е. М. Климова,
Ю. В. Калашишникова,
Л. А. Дроздова,
О. С. Мережко,
Е. В. Лавинская,
А. В. Сидоряк*

Резюме. Введение. Сочетание на фоне инфекции SARS-Cov-2 патогенетических факторов основной хирургической патологии, полиорганной дисфункции, острого респираторного дистресс-синдрома и цитокинового шторма обосновывает актуальность данного исследования.

Материалы и методы. Обследовано 13 пациентов с острым COVID-19 и 29 пациентов с SARS-Cov-2-ассоциированной неотложной хирургической патологией. Исследовали концентрацию С-реактивного белка (СРБ) методом латексной агглютинации, С3- и С4- компонентов комплемента методом иммунотурбидиметрии, содержание интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-18 методом ИФА, определение аутоантител методом люминесцентной микроскопии.

Результаты. У больных с SARS-Cov-2-ассоциированной неотложной хирургической патологией выявлены определенные закономерности изменения исследуемых маркеров: во всех обследованных группах пациентов наблюдали повышенную концентрацию С-реактивного белка, что свидетельствовало о системном воспалительном ответе как в остром, так и в постковидном периоде. В постковидном периоде вирусной инфекции наиболее значимыми являются высокая частота встречаемости максимального увеличения концентрации СРБ, С3- и С4- компонентов комплемента, и значительное или умеренное повышение содержания интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-18, более выраженные, чем в остром периоде инфекции. Максимальное повышение провоспалительных цитокинов выявили у пациентов с абдоминальной хирургической патологией на фоне COVID-19 (постковидный период), тогда как в остром периоде COVID-19 повышение концентрации ИЛ-6 не имело диагностической ценности. Цитокиновый шторм выявили у 20,5% обследованных пациентов с COVID-19-ассоциированной неотложной хирургической патологией.

Выводы. Для COVID-19-ассоциированной хирургической патологии характерно формирование аутоиммунных состояний, выражающееся в наличии широкого спектра аутоантител к ядерным структурам. Для профилактики и комплексного лечения COVID-19-ассоциированной неотложной хирургической патологии целесообразно использование персонифицированной поэтапной иммунотропной терапии.

Ключевые слова: *иммуновоспалительные реакции, COVID-19, хирургическая патология.*



PROLONGED IMMUNE-
INFLAMMATORY
REACTIONS IN PATIENTS
WITH COVID-19-
ASSOCIATED SURGICAL
PATHOLOGY IN THE
POSTCOVID PERIOD

*E. M. Klimova,
Yu. V. Kalashnikova,
L. A. Drozdova,
O. S. Merezhko,
E. V. Lavinskaya,
A. V. Sydorjak*

Summary. Introduction. The combination of pathogenetic factors of the main surgical pathology, multiple organ dysfunction, acute respiratory distress syndrome and cytokine storm against the background of SARS-Cov-2 infection justifies the relevance of this study.

Materials and methods. We examined 13 patients with acute COVID-19 and 29 patients with SARS-Cov-2-associated urgent surgical pathology. Investigated the concentration of C-reactive protein (CRP) by latex agglutination, C3 and C4 components of the complement by immunoturbidimetry, the content of interleukins IL-6 and IL-18 by ELISA, determination of autoantibodies by luminescence microscopy.

Results. In patients with SARS-Cov-2-associated urgent surgical pathology, certain patterns of changes in the markers under study were revealed: in all examined groups of patients, an increased concentration of C-reactive protein was observed, which indicated a systemic inflammatory response both in the acute and in the post-covid period. In the postcovid period of viral infection, the most significant are the high frequency of the maximum increase in the concentration of CRP, C3- and C4-complement components, and a significant or moderate increase in the content of interleukins IL-6 and IL-18, more pronounced than in the acute period of infection. The maximum increase in pro-inflammatory cytokines was found in patients with abdominal surgical pathology against the background of COVID-19 (postcoid period), while in the acute period of COVID-19, an increase in the concentration of IL-6 had no diagnostic value. A cytokine storm was detected in 20.5% of the examined patients with COVID-19-associated urgent surgical pathology.

Conclusions. For COVID-19-associated surgical pathology, the formation of autoimmune conditions is characteristic, which is expressed in the presence of a wide range of autoantibodies to nuclear structures. Thus, for the prevention and complex treatment of COVID-19-associated urgent surgical pathology, it is advisable to use personified step-by-step immunotropic therapy.

Key words: *immune-inflammatory reactions, COVID-19, surgical pathology.*