

АУТОАНТИТЕЛА К ИНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ COVID-19



С.С. Петриков, Н.В. Боровкова, К.А. Попугаев, М.В. Сторожева, А.М. Квасников, М.А. Годков

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. Лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 является актуальной проблемой здравоохранения последних двух лет. Известно, что белки-интерфероны играют значимую роль в противовирусном иммунитете. Некоторые патологические состояния организма сопровождаются синтезом нейтрализующих аутологичных иммуноглобулинов против собственных интерферонов (ауто-IFN-AT). Есть данные, что аутоантитела к интерферонам альфа и омега выявляются у больных с угрожающим жизни течением пневмонии, вызванной COVID-19. Целью нашего исследования было провести анализ наличия аутоантител к интерферону альфа у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и оценить их влияние на клиническое течение заболевания. Нами было обследовано 70 пациентов с тяжелой формой COVID-19, находившихся на стационарном лечении в отделениях реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с января по апрель 2021 года. Аутоантитела к интерферону альфа в сыворотке крови определяли на 8–50 сутки заболевания с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Пациенты были разделены на 2 группы: с аутоантителами к интерферону альфа (1 группа) и без аутоантител (2 группа). Оценка влияния ауто-IFN-AT проводили на основании сравнения тяжести заболевания по шкале NEWS2, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии, длительности аппаратной респираторной поддержки, лабораторных показателей. В качестве контроля использовали результаты исследования 57 доноров антиковидной плазмы. Среди 70 обследованных пациентов аутоантитела к интерферону альфа выявили у 13 (18%) человек, концентрация варьировала от 26,8 до 1000 нг/мл. Среди доноров ауто-IFN-AT были выявлены у 5 (8,8%) человек в следовых концентрациях (от 1,65 до 12,0 нг/мл). У пациентов с ауто-IFN-AT значимо чаще развивалась дыхательная недостаточность. При анализе лабораторных показателей отмечено, что концентрация С-реактивного белка была достоверно выше в группе пациентов с ауто-IFN-AT. Смертность у пациентов с высоким уровнем аутоантител составила 60%. Таким образом, при наличии аутоантител против IFN альфа пациентам с поражением легких вследствие COVID-19 достоверно чаще требуется проведение аппаратной респираторной поддержки, при этом ее продолжительность сопоставима с таковой у пациентов без ауто-IFN-AT. Высокие концентрации ауто-IFN-AT (более 100 нг/мл) у пациентов с COVID-19 могут рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, иммунитет, интерфероны, аутоантитела, иммунодефицит, COVID-19.

Адрес для переписки:

Сторожева Майя Викторовна
129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., 3,
ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы.
Тел.: 8 903 562-67-96.
E-mail: Mayya.storozheva@yandex.ru

Contacts:

Mayya V. Storozheva
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department.
Phone: +7 903 562-67-96.
E-mail: Mayya.storozheva@yandex.ru

Для цитирования:

Петриков С.С., Боровкова Н.В., Попугаев К.А., Сторожева М.В.,
Квасников А.М., Годков М.А. Аутоантитела к интерферону альфа и их
значение при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2.
С. 279–287. doi: 10.15789/2220-7619-AAA-1789

Citation:

Petrikov S.S., Borovkova N.V., Popugaev K.A., Storozheva M.V.,
Kvasnikov A.M., Godkov M.A. Anti-interferon alpha autoantibodies and their
significance in COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 279–287. doi: 10.15789/2220-
7619-AAA-1789

ANTI-INTERFERON ALPHA AUTOANTIBODIES AND THEIR SIGNIFICANCE IN COVID-19**Petrikov S.S., Borovkova N.V., Popugaev K.A., Storozheva M.V., Kvasnikov A.M., Godkov M.A.***N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation*

Abstract. During the last two years, treatment of patients with novel coronavirus infection COVID-19 remains an urgent health problem. Interferon proteins are known to play a significant role in antiviral immunity. Some pathological conditions are accompanied by production of neutralizing autologous immunoglobulins against own host interferons (auto-IFN-Abs). There is evidence that autoantibodies against interferons alpha and omega are detected in patients with life-threatening course of COVID-19 pneumonia. The aim of our study was to analyze prevalence of autoantibodies against interferon alpha in patients with COVID-19 coronavirus infection and assess their impact on clinical course of the disease. We examined 70 patients with severe COVID-19, who received inpatient treatment at the intensive care units. Serum autoantibodies against interferon alpha were determined on day 8–50 after disease onset by using solid-phase enzyme immunoassay (ELISA). Patients were divided into 2 groups: those with and without (group 2) autoantibodies against interferon alpha (group 1). Anti-COVID serum from 57 donors was used a control. Among patients, autoantibodies against interferon alpha were detected in 13 (18%) subjects, which level ranged from 26.8 to 1000 ng/ml. Among donors, auto-IFN-Abs were detected in 5 (8.8%) subjects at trace concentrations (from 1.65 to 12.0 ng/ml). Respiratory failure developed significantly more often in patients with auto-IFN-Abs. While analyzing laboratory parameters, it was noted that the concentration of C-reactive protein was significantly higher in the group of patients with auto-IFN-Abs. Mortality rate of patients with high auto-IFN-Abs levels was 60%. In conclusion, it was found that serum autoantibodies against IFN alpha in COVID-19 patients caused lung damage that significantly more often required hardware respiratory support, so comparable by duration with it for patients without auto-IFN-Abs. High concentrations of auto-IFN-Abs (more than 100 ng/ml) in patients with COVID-19 can be considered as a predictor of unfavorable disease outcome.

Key words: SARS-CoV-2, immunity, interferons, autoantibodies, immunodeficiency, COVID-19.

Врожденные генетические нарушения и дефицит интерферонов (IFN) являются важными факторами, предрасполагающими к тяжелому поражению вирусными патогенами, в том числе вирусом SARS-CoV-2 [10]. Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является высококонтагиозной и может поражать людей всех национальностей и возрастных категорий. В качестве клеточного входа SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ II). В первую очередь поражению вирусом подвержены рецепторы слизистой оболочки век, носовой и ротовой полости. Кроме того, рецепторы АПФ II присутствуют на моноцитах, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи, бронхов, альвеол, энтероцитах и клетках эндотелия сосудов [4]. На этапе проникновения вируса в клетку происходит презентация вирусного антигена и распознавание вируса рецепторами врожденного иммунитета. Помимо этого, S-гликопротеин SARS-CoV-2 распознается Toll-подобными рецепторами 4 типа, что сопровождается их активацией и приводит к продукции и высвобождению провоспалительных цитокинов и интерферонов за счет активации факторов транскрипции NF-κB и факторов регуляции интерферона (IRF). Интерфероны I и III типа играют решающую роль в противовирусном иммунитете, обеспечивая эффективное удаление вируса. Хотя интерфероны не обладают прямым противовирусным действием, они способны вызывать такие изменения в клетках, которые препятствуют размноже-

нию вируса, формированию вирусных частиц и дальнейшему его распространению. В целом интерферон-зависимое подавление трансляции является губительным как для вируса, так и для клетки-хозяина [4, 7]. Кроме того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путем активации белка p53, что также ведет к апоптотической смерти инфицированной клетки [11, 14]. Другим направлением действия интерферонов является стимуляция иммунной системы для борьбы с вирусами. IFN повышает синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов обеспечивая эффективную презентацию вирусных пептидов цитотоксическим T-лимфоцитам, натуральным киллерам, а также T-хелперам.

Клиническая картина COVID-19 складывается не только из прямого вирусного влияния, но и из особенностей ответа организма человека, что обуславливает ее разнообразие в популяции — от бессимптомных форм или бессимптомного носительства до тяжелого течения с высокой вероятностью летального исхода. SARS-CoV-2 кодирует несколько белков, которые подавляют продукцию интерферонов I типа в клетках на ранней стадии вирусной инвазии, способствуя быстрому распространению вируса в организме [10]. Одной из наиболее вероятных причин недостаточной и несвоевременной работы врожденного иммунитета при COVID-19 может быть особенность репликации вируса, происходящей внутри клеточных органелл, что предотвращает распознавание вируса цитоплазматическими рецепторами.

Нехватка интерферонов I типа во время ранней инфекции SARS-CoV-2 ведет к усилению воспаления [11]. Важным элементом в патогенезе инфекции является гиперактивация врожденного иммунного ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу. Возраст-ассоциированный характер диморфизма симптомов может быть связан с изменением в функциональной активности иммунитета. Связанная со старением Т-клеточная лимфопения, снижение активности нейтрофилов, макрофагов, смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа – все эти факторы усугубляют течение коронавирусной инфекции [10, 12, 15].

Еще одним механизмом снижения противовирусной защиты при коронавирусной инфекции являются аутоантитела к интерферону I типа [2]. Некоторые патологические состояния организма сопровождаются синтезом нейтрализующих аутологичных иммуноглобулинов против собственных интерферонов (ауто-IFN-AT) [3]. Ауто-IFN-AT могут быть диагностированы при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, периодическая лихорадка, болезнь Бехчета, подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Крона; а также у пациентов, получавших лечение IFN α 2 или IFN β , поскольку данные цитокины являются высокоиммуногенными [13]. Аутоантитела к цитокинам блокируют их биологическую функцию и могут вызывать развитие иммунодефицита, схожего с врожденными генетическими нарушениями. В ряде исследований, опубликованных недавно, были выявлены аутоантитела к интерферонам альфа и омега (IFN α , IFN ω) у больных с угрожающим жизни течением пневмонии, вызванной COVID-19 [1, 2, 9]. Однако их клиническое значение неясно.

Целью нашего исследования было провести анализ наличия аутоантител к IFN α у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и оценить их влияние на клиническое течение заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 70 пациентов (37 мужчин и 33 женщины) с COVID-19, находившихся на стационарном лечении в отделениях реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с января по апрель 2021 г. Возраст пациентов варьировал от 36 до 88 лет, медиана составила 68 [55; 74] лет. У всех пациентов наличие вирусного инфицирования SARS-CoV-2 было подтверждено результатом ПЦР-теста. Специфическое вирусное поражение легких и его объем диагностировали по данным ком-

пьютерной томографии. Для оценки влияния ауто-IFN-AT на течение заболевания сформировали две группы пациентов с наличием аутоантител (1 группа) и их отсутствием (2 группа). Оценку влияния ауто-IFN-AT проводили на основании сравнения данных тяжести заболевания по шкале NEWS2, длительности пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и продолжительности госпитализации, необходимости респираторной поддержки, длительности проводимой искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в том числе и неинвазивной ИВЛ (НИВЛ), сопутствующих заболеваний, осложнений основного заболевания, а также лабораторных показателей, таких как активность лактатдегидрогеназы (0,00–247,00 ЕД/л), С-реактивный белок (СРБ) (0,0–3,0 мг/л), фибриноген (1,8–3,5 г/л), D-димер (0,00–0,5 мг/л), содержание лейкоцитов в венозной крови ($4-9 \times 10^9$ /л), относительное (19–37%) и абсолютное ($1,1-4,5 \times 10^9$ /л) количество лимфоцитов. Оценивали худшие показатели за первые 14 дней от начала заболевания.

В качестве контроля использовали результаты исследования 57 доноров антиковидной плазмы (20 мужчин и 37 женщин), перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в среднетяжелой форме.

Образцы сыворотки и плазмы для исследования ауто-IFN-AT забирались у доноров плазмы в момент процедуры плазмозаготовки, у пациентов реанимационного отделения в разные сроки от начала заболевания (8–50 суток от момента первых клинических проявлений). Аутоантитела к IFN α в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) наборами Human Anti-IFN alpha ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Количество детектируемых аутоантител к IFN α в исследуемых образцах выражали в нг/мл.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). В ходе статистической обработки данных определяли медиану, 1 и 3 квартили, для оценки различий использовали U-критерий Манна–Уитни (кр. M–W) для независимых переменных и критерий Уилкоксона (кр. W) для связанных выборок. Различия значений считали достоверными при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Среди 70 обследованных пациентов с инфекцией COVID-19 аутоантитела к IFN α выявили у 13 (18%) человек, из них 7 мужчин и 6 женщин. На рис. 1 представлено распределение больных 1 и 2 групп по объему поражения легких.

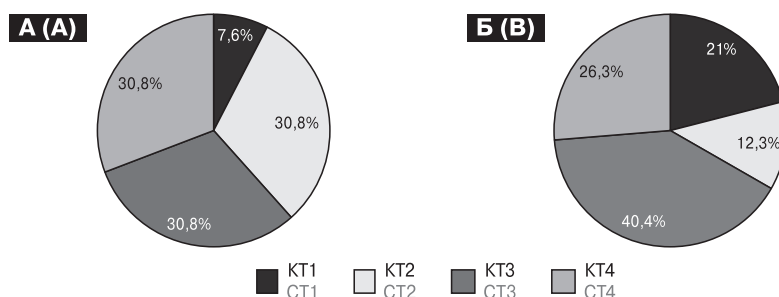


Рисунок 1. Распределение пациентов первой (А) и второй (Б) группы по объему поражения легких по данным компьютерной томографии

Figure 1. Distribution of patients in group 1 (A) and group 2 (B) according to the computed tomography-assessed lung damage volume

Таблица 1. Исходные характеристики, клиническое течение и данные лабораторных исследований пациентов с COVID-19 с ауто-IFN-AT и без ауто-IFN-AT

Table 1. Baseline characteristics, clinical course and laboratory data of patients with COVID-19 with/without auto-IFN-Abs

Показатель Parameter	Группы больных Groups of patients		P
	1 группа (с ауто-IFN-AT) Group 1 (with auto-IFN-Abs) n = 13	2 группа (без ауто-IFN-AT) Group 2 (without auto-IFN-Abs) n = 57	
Возраст пациентов, лет Age of patients, years	63 [52; 74]	68 [58; 73]	0,215
Пол, м/ж Gender, m/f	7/6	30/27	0,937
NEWS2 при поступлении в стационар NEWS2 upon admission to the hospital	4 [2; 8]	5,5 [3; 7]	0,139
Длительность пребывания в ОРИТ, сут. Duration of stay in the ICU, day	12 [7; 24]	12 [5; 22]	0,510
Продолжительность госпитализации, сут. Length of stay, day	16 [11; 38]	15 [11; 25]	0,862
Сахарный диабет, % случаев Diabetes mellitus, % of cases	4 (30,8%)	22 (38,6%)	0,360
Тромботические осложнения, % случаев Thrombotic complications, % of cases	5 (38,5%)	19 (33,3%)	0,376
ИВЛ, НИВЛ, % случаев Ventilation, non-invasive ventilation, % of cases	8 (61,5%)	18 (31,5%)	0,044
Продолжительность НИВЛ, сут. Duration of non-invasive ventilation, day	5 [4; 14]	3 [2; 10]	0,157
Продолжительность ИВЛ, сут. Duration of ventilation, day	10 [7; 11]	9 [2; 21]	0,524
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{l}$	7,1 [5,5; 9,5]	8,2 [4,4; 11,1]	0,639
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	8,2 [6,4; 18,2]	9,1 [3,8; 16,0]	0,593
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{l}$	0,7 [0,6; 1,5]	0,5 [0,4; 1,0]	0,151
D-димер, мг/л D-dimer, mg/l	0,86 [0,6; 1,2]	0,92 [0,5; 2,1]	0,636
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	4,4 [4,0; 4,9]	4,2 [3,0; 4,9]	0,745
СРБ, мг/л CRP, mg/l	122 [82; 143]	47 [28; 112]	0,041
ЛДГ, ЕД/л LDH, UNITS/l	512 [368; 591]	477 [351; 622]	0,870

Несмотря на несколько большее количество пациентов с поражением легких до 25% (КТ1) в группе пациентов без ауто-IFN-AT (16), доля пациентов с поражением легких более 50% (КТ3 и КТ4) в 1 и 2 группах была сопоставима.

Сравнительный анализ демографических параметров, тяжести течения, исходов заболевания и некоторых лабораторных данных представлен в табл. 1.

Как видно из таблицы, по полу и возрасту, тяжести состояния по шкале NEWS2, наличию сопутствующей патологии, развитию тромботических осложнений значимых различий между пациентами с ауто-IFN-AT и без них не выявлено. В 1 группе умерло 4 (30%) из 13 пациентов, во второй группе — 20 (35%) из 57. Средняя продолжительность госпитализации пациентов в сравниваемых группах значимо не отличалась. Пациенты с аутоантителами к IFN α находились в отделении интенсивной терапии в среднем на 5 суток дольше, чем без ауто-IFN-AT, хотя различия статистически не достоверны. В то же время у пациентов с ауто-IFN-AT значимо чаще развивалась дыхательная недостаточность, что требовало проведения НИВЛ или ИВЛ. Хотя длительность НИВЛ и ИВЛ, потребовавшаяся пациентам 1 и 2 групп, была одинакова.

При анализе лабораторных данных пациентов в 1 и 2 группах не выявили достоверных различий в показателях концентрации лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов. У пациентов обеих групп концентрации D-димера и фибриногена были достоверно увеличены по сравнению с нормой, при этом не выявлено статистически значимой разницы между группами. В то же время концентрация СРБ, маркера воспаления, была достоверно выше в группе пациентов с ауто-IFN-AT и составила 122 [82; 143] мг/мл, тогда как у пациентов без антител — 47 [28; 112] мг/мл.

В качестве группы сравнения были обследованы 57 доноров антиковидной плазмы, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в среднетяжелой форме. Среди доноров ауто-IFN-AT были выявлены у 5 (8,8%) человек (трое женщин, двое мужчин) в следовых концентрациях (от 1,65 до 12,0 нг/мл).

Концентрация ауто-IFN-AT у пациентов варьировала от 26,8 до 1000 нг/мл. При этом можно было выделить две разные подгруппы пациентов с уровнем антител до и более 100 нг/мл. Из 13 человек 1 группы у 8 уровень аутоантител к IFN α был низким и составил 31 [27; 40] нг/мл (подгруппа 1а), а у 5 — высоким 990 [440; 1000] нг/мл (подгруппа 1б). Сравнительный анализ этих групп представлен в табл. 2.

Несмотря на то что статистически значимые различия между пациентами с низким и высоким уровнем ауто-IFN-AT из-за небольшого

числа наблюдений выявить не удалось, отмечены следующие тенденции. Так, пациенты с высоким уровнем аутоантител к IFN α были старше, у них отмечали более выраженные симптомы дыхательной недостаточности, что требовало проведения НИВЛ или ИВЛ чаще и дольше, чем у больных с низким уровнем ауто-IFN-AT, а также регистрировали более высокие уровни С-реактивного белка и ЛДГ. Одним из критериев тяжелого течения COVID-19 является развитие лимфопении. Однако у пациентов с высоким уровнем аутоантител к IFN α , напротив, отмечали достоверно более высокое содержание лимфоцитов в периферической крови в течение 14 дней от начала заболевания. Вероятно, парадоксальное увеличение лимфоцитов при тяжелом течении COVID-19 обусловлено манифестацией аутоиммунной патологии у пациентов старческого возраста, что проявляется продукцией аутоантител к IFN α в высоком титре.

Летальность у пациентов с низким и высоким содержанием анти-IFN-AT и без них представлена на рис. 2. Среди пациентов с низким содержанием ауто-IFN-AT из 8 человек умер 1 (12,5%), тогда как из 5 пациентов с высоким уровнем аутоантител — 3 (60%). Из-за небольшого количества наблюдений выявить статистически значимую разницу между подгруппами не удалось.

Обсуждение

Интерфероны — общее название ряда белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса. Существует три типа эндогенных интерферонов: к первому типу относят IFN α , IFN β , IFN ω , IFN κ , IFN ϵ ; ко второму — IFN γ ; к третьему — IFN λ -1, IFN λ -2 и IFN λ -3. Интерфероны I типа, впервые описанные в 1957 году, представляют собой повсеместно экспрессируемые цитокины, которые, посредством их секреции лейкоцитами и плазматическими клетками, способствуют врожденному иммунитету против вирусных инфекций. Несмотря на то что интерфероны регулируют многие процессы нормальной жизнедеятельности организма человека, они являются потенциально иммуногенными, так как имеют пептидную природу и могут запустить процесс синтеза аутологических антител.

Аутоантитела к интерферонам рассматриваются как аутоиммунный фактор, способный привести к развитию иммунодефицитных состояний [3]. Антитела к отдельным подвидам IFN α и IFN ω были выявлены почти у всех пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа [13], связанным с нарушением центральной толерантности, опосредованной Т-лимфоцитами. Несмотря на то что

Таблица 2. Демографические параметры, тяжесть течения и данные лабораторных исследований пациентов с низким и высоким уровнем ауто-IFN-AT

Table 2. Demographic parameters, severity of disease course, and data from laboratory studies of patients with low and high auto-IFN-Abs levels

Показатель Parameter	Группы больных Groups of patients		P
	Подгруппа 1а (ауто-IFN-AT < 100 нг/мл), n = 8 Group 1a (auto-IFN-Abs < 100 ng/ml), n = 8	Подгруппа 1б (ауто-IFN-AT > 100 нг/мл), n = 5 Group 1b (auto-IFN-Abs > 100 ng/ml), n = 5	
Возраст пациентов, лет Age of patients, years	57 [49; 68]	73 [66; 74]	0,435
Пол, м/ж Gender, m/f	3/5	2/3	0,929
NEWS2 при поступлении в стационар NEWS2 at admission	3,5 [2; 4,3]	8 [3; 9]	0,281
Длительность пребывания в ОРИТ, сут. Length of stay at the ICU, day	10 [7; 27]	12 [11; 19]	0,94
Продолжительность госпитализации, сут. Length of hospitalization, day	14 [11; 39]	16 [11; 19]	0,83
Сахарный диабет, % случаев Diabetes mellitus, % of cases	2 (25%)	2 (40%)	0,569
Тромботические осложнения, % случаев Thrombotic complications, % of cases	3 (37,5%)	2 (40%)	0,929
ИВЛ, НИВЛ, % случаев Ventilation, non-invasive ventilation, % of cases	3 (37%)	3 (60%)	0,429
Продолжительность НИВЛ/ИВЛ, сут. Duration of the ventilation/non-invasive ventilation, day	5 [3; 15]	38 [24; 52]	0,25
Лейкоциты, $\times 10^9$/л White blood cells, $\times 10^9$ /l	7,4 [5,4; 9,5]	6,3 [5,5; 9,9]	0,93
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	7,1 [4,8; 12,9]	13,2 [9,7; 19,4]	0,13
Лимфоциты, $\times 10^9$/л Lymphocytes, $\times 10^9$ /l	0,6 [0,4; 0,75]	2,35 [1,5; 2,9]	0,024
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	4,6 [2,9; 4,9]	4,4 [4,3; 4,6]	0,782
СРБ, мг/л CRP, mg/l	104 [51; 122]	162 [111; 198]	0,153
ЛДГ, ЕД/л LDH, UNITS/l	461 [362; 558]	528 [512; 804]	0,431

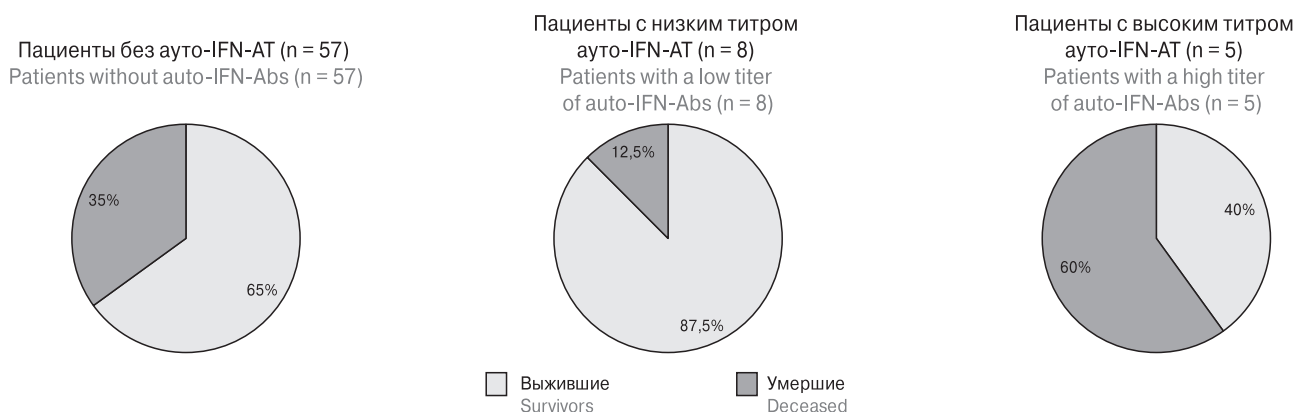
**Рисунок 2. Летальность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с низким и высоким содержанием ауто-IFN-AT и без них**

Figure 2. Mortality rate in patients with severe COVID-19 at low and high or no auto-IFN-Abs levels

интерфероны I типа являются высокоактивными противовирусными молекулами, наличие аутоантител считалось клинически незначимым и не приводило к развитию тяжелых вирусных инфекций, требующих интенсивной терапии [1]. Также наличие ауто-IFN-AT наблюдается у практически здоровых людей при отсутствии выраженной иммунной патологии. В 2011 году учеными из Египта было обследовано 558 здоровых доноров крови (100 женщин и 458 мужчин). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) аутоантитела против IFN α в низких концентрациях были обнаружены у 43 человек (7,8%), против IFN α -2b — у 3 (0,5%). Комбинированная положительная реакция как на IFN α -1a, так и на IFN α -2b составила 38 (6,9%). Из этих результатов можно сделать вывод, что антитела против IFN α присутствуют примерно у 7% здорового населения [8]. При обследовании доноров антиковидной плазмы в 8,8% случаев нами выявлены аутоантитела к IFN α в минимальных концентрациях 2,35 [1,94; 6,52] нг/мл, что согласуется с данными, полученными египетскими коллегами. Все обследованные нами доноры перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19 в среднетяжелой и легкой форме. Нельзя с уверенностью сказать, образовались ли у них ауто-IFN-антитела вследствие перенесенной инфекции или присутствовали ранее в качестве некоторого «бесшумного» аутоиммунного фона.

У пациентов с тяжелым, опасным для жизни течением коронавирусной инфекции COVID-19 аутоантитела к интерферонам I типа определены в нескольких опубликованных недавно исследованиях, как фактор риска неблагоприятного исхода и тяжести течения заболевания [2, 10, 13]. В наиболее крупном из них [2] представлены результаты обследования 987 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Аутоантитела к интерферонам I типа (против IFN α 2 и/или IFN ω) были выявлены у 135 человек (13,7%), при этом не все антитела были способны нейтрализовать соответствующий интерферон. Наличие нейтрализующих ауто-IFN-AT выявлено у 10% пациентов с тяжелым течением и не обнаружено у больных с бессимптомным или легким заболеванием. В работе испанских исследователей [15] показана зависимость между наличием нейтрализующих антител против IFN α и/или IFN ω и более высокими концентрациями С-реактивного белка, а также более низким содержанием лимфоцитов у больных с COVID-19. В проведенном нами исследовании не выявлено различий в относительном и абсолютном содержании лимфоцитов в крови пациентов как с наличием ауто-IFN-AT, так и без них. Но мы также отметили достоверно более высокие концентрации СРБ у пациентов с аутоантителами к IFN α , что является предик-

тором тяжелого течения и смерти у больных с COVID-19 [12]. С-реактивный белок является одним из маркеров воспаления, который продуцируется гепатоцитами в ответ на индукцию цитокинами (интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-17) [6]. Биологические эффекты С-реактивного белка состоят в активации каскада комплемента, усилении фагоцитоза, индукции выработки цитокинов. Кроме того, за счет сродства к фосфатидилхолину, СРБ способен связываться с поврежденными и апоптотическими клетками, что способствует удалению как разрушенных клеток, так и хроматина, выделившегося из них [5]. Помимо повышения при воспалении, уровень СРБ резко повышается при аутоиммунном процессе и может оказывать не только про-, но и противовоспалительное действие, способствуя защите клеток. Остается невыясненным, с чем связан повышенный уровень СРБ у больных COVID-19 с наличием аутоантител к интерферону альфа. Это может быть связано с манифестацией аутоиммунной патологии и/или с развитием цитокинового шторма вследствие нарушения регуляции иммунного ответа.

В исследовании Р. Конинга и соавт. [9] представлен сравнительный анализ клинического течения, сопутствующей патологии и исходов заболевания у пациентов с COVID-19 с нейтрализующими и ненейтрализующими антителами против IFN I типа. Отмечено, что наличие ненейтрализующих антител у пациентов с ауто-IFN-AT никак не влияло на течение заболевания COVID-19 по сравнению с пациентами без ауто-IFN-AT. Кроме того, такие антитела выявлялись у 16% пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии, несвязанных с COVID-19. В этом же исследовании отмечено, что из 6 пациентов с COVID-19 и наличием нейтрализующих антител против IFN I типа 5 человек умерло. Однако из-за небольшой выборки статистическую значимость влияния нейтрализующих антител к IFN I типа выявить не удалось. В нашем исследовании не предполагалось определение нейтрализующей активности ауто-IFN-AT, но было выделено две принципиально различные подгруппы пациентов с разной концентрацией аутоантител. У 5 из 70 (7%) определены высокие концентрации аутоантител против IFN α (более 100 нг/мл), троим из них потребовалось проведение ИВЛ, трое умерло. У 8 из 70 (11%) аутоантитела против IFN α присутствовали в незначительных концентрациях (до 100 нг/мл), из них ИВЛ потребовалось только двум пациентам, умер один. Таким образом, можно предположить, что низкие концентрации аутоантител к IFN α не обладают нейтрализующей активностью, не имеют клинического и прогностического значения у больных с COVID-19. Напротив, высокие

концентрации (более 100 нг/мл) аутоантител против IFN α могут рассматриваться как прогностически неблагоприятный фактор течения коронавирусной инфекции.

Остается неясным присутствовали аутоантитела против IFN α у пациентов до инфицирования COVID-19 или появление антител связано с патогенным влиянием вируса на иммунную систему пациентов. В публикации П. Бастарда и соавт. [2] отмечено наличие ауто-IFN-AT в образцах сыворотки двух неродственных пациентов, полученной до инфицирования COVID-19, что, по мнению авторов, свидетельствует в пользу предшествующей аутоиммунной патологии, которая обуславливала тяжелое течение вирусного заболевания. Но выявленные нами ауто-IFN-AT у доноров антиковидной плазмы ставят под сомнение это утверждение, поскольку, несмотря на наличие аутоантител к IFN, все обследованные доноры плазмы перенесли заболевания в легкой или среднетяжелой форме. Гипотеза о возможном влиянии коронавируса на выработку аутоантител к интерферонам требует подтверждения, проведения срав-

нительного анализа изменения концентрации ауто-IFN-AT у пациентов при прогрессировании или регрессе симптомов заболевания.

Заключение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, в 18% случаев в крови выявляются аутоантитела против IFN α . У таких пациентов определяются достоверно более высокие концентрации С-реактивного белка, маркера воспаления и аутоиммунной патологии и предиктора тяжелого течения заболевания. При наличии низких и высоких уровней аутоантител против IFN α пациентам с поражением легких вследствие COVID-19 достоверно чаще требуется проведение искусственной вентиляции легких, в том числе неинвазивной, хотя продолжительность респираторной поддержки сопоставима с таковой у пациентов без ауто-IFN-AT. Высокие концентрации ауто-IFN-AT (более 100 нг/мл) у пациентов с COVID-19 могут рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода заболевания.

Список литературы/References

1. Bastard P., Orlova E., Sozaeva L., Lévy R., James A., Schmitt M.M., Ochoa S., Kareva M., Rodina Y., Gervais A., Voyer T.L., Rosain J., Philippot Q., Neehus A.L., Shaw E., Migaud M., Bizien L., Ekwall O., Berg S., Beccuti G., Ghizzoni L., Thiriez G., Pavot A., Goujard C., Frémond M.L., Carter E., Rothenbuhler A., Linglart A., Mignot B., Comte A., Cheikh N., Hermine O., Breivik L., Husebye E.S., Humbert S., Röhrlich P., Coaquette A., Vuoto F., Faure K., Mahlaoui N., Kotnik P., Battelino T., Trebušak Podkrajšek K., Kisand K., Ferré E.M.N., DiMaggio T., Rosen L.B., Burbelo P.D., McIntyre M., Kann N.Y., Shcherbina A., Pavlova M., Kolodkina A., Holland S.M., Zhang S.Y., Crow Y.J., Notarangelo L.D., Su H.C., Abel L., Anderson M.S., Jouanguy E., Neven B., Puel A., Casanova J.L., Lionakis M.S. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218, no. 7: e20210554. doi: 10.1084/jem.20210554
2. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., Dorgham K., Philippot Q., Rosain J., Béziat V., Manry J., Shaw E., Haljasmägi L., Peterson P., Lorenzo L., Bizien L., Trouillet-Assant S., Dobbs K., de Jesus A.A., Belot A., Kallaste A., Catherinot E., Tandjaoui-Lambiotte Y., Le Pen J., Kerner G., Bigio B., Seeleuthner Y., Yang R., Bolze A., Spaan A.N., Delmonte O.M., Abers M.S., Aiuti A., Casari G., Lampasona V., Piemonti L., Ciceri F., Bilguvar K., Lifton R.P., Vasse M., Smadja D.M., Migaud M., Hadjadj J., Terrier B., Duffy D., Quintana-Murci L., van de Beek D., Roussel L., Vinh D.C., Tangye S.G., Haerynck F., Dalmau D., Martinez-Picado J., Brodin P., Nussenzweig M.C., Boisson-Dupuis S., Rodríguez-Gallego C., Vogt G., Mogensen T.H., Oler A.J., Gu J., Burbelo P.D., Cohen J.I., Biondi A., Bettini L.R., D'Angio M., Bonfanti P., Rossignol P., Mayaux J., Rieux-Laucat F., Husebye E.S., Fusco F., Ursini M.V., Imberti L., Sottini A., Paghera S., Quiros-Roldan E., Rossi C., Castagnoli R., Montagna D., Licari A., Marseglia G.L., Duval X., Ghosn J., Tsang J.S., Goldbach-Mansky R., Kisand K., Lionakis M.S., Puel A., Zhang S.Y., Holland S.M., Gorochov G., Jouanguy E., Rice C.M., Cobat A., Notarangelo L.D., Abel L., Su H.C., Casanova J.L. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020, vol. 370, no. 6515: eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
3. Browne S.K. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, no. 32, pp. 635–657. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120222
4. De Veer M.J., Holko M., Frevel M., Walker E., Der S., Paranjape J.M., Silverman R.H., Williams B.R. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, vol. 69, no. 6, pp. 912–920.
5. Du Clos T.W. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation. *Arthritis Rheum.*, 2003, vol. 48, no. 6, pp. 1475–1477. doi: 10.1002/art.11025
6. Eklund C.M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv. Clin. Chem.*, 2009, no. 48, pp. 111–136. doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3
7. Fensterl V., Sen G.C. Interferons and viral infections. *Biofactors*, 2009, vol. 35, no. 1, pp. 14–20. doi: 10.1002/biof.6
8. Ibrahim E.H. Anti-IFN autoantibodies are present in healthy Egyptian blood donors at low titer. *Cell Immunol.*, 2011, vol. 271, no. 2, pp. 365–370. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.08.002
9. Koning R., Bastard P., Casanova J.L., Brouwer M.C., van de Beek D. Autoantibodies against type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients. *Intens. Care Med.*, 2021, vol. 47, no. 6, pp. 704–706. doi: 10.1007/s00134-021-06392-4
10. Ku Ch.L., Chen I.T., Lai M.Z. Infection-induced inflammation from specific inborn errors of immunity to COVID-19. *FEBS J.*, 2021, vol. 288, no. 17, pp. 5021–5041. doi: 10.1111/febs.15961

11. Moiseeva O., Mallette F.A., Mukhopadhyay U.K., Moores A., Ferbeyre G. DNA Damage signaling and p53-dependent senescence after prolonged β -interferon stimulation. *Mol. Biol. Cell.*, 2006, vol. 17, no. 4, pp. 1583–1592. doi: 10.1091/mbc.E05-09-0858
12. Qu R., Hu L., Ling Y., Fang H., Zhang H., Liang S., He Z., Fang M., Li J., Li X., Chen C. C-reactive protein concentration as a risk predictor of mortality in intensive care unit: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.*, 2020, vol. 20, no. 1: 292. doi: 10.1186/s12871-020-01207
13. Rosenberg J.M., Maccari M.E., Barzagli F., Allenspach E.J., Pignata C., Weber G., Torgerson T.R., Utz P.J., Bacchetta R. Affiliations expand neutralizing anti-cytokine autoantibodies against interferon- α in immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9: 544. doi: 10.3389/fimmu.2018.00544
14. Takaoka A., Hayakawa S., Yanai H., Stoiber D., Negishi H., Kikuchi H., Sasaki S., Imai K., Shibue T., Honda K., Taniguchi T. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature*, 2003, vol. 424, no. 6948, pp. 516–523. doi: 10.1038/nature01850
15. Troya J., Bastard P., Planas-Serra L., Ryan P., Ruiz M., de Carranza M., Torres J., Martínez A., Abel L., Casanova J.L., Pujol A. Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in >10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain. *J. Clin. Immunol.*, 2021, vol. 41, no. 5, pp. 914–922. doi: 10.1007/s10875-021-01036-0

Авторы:

Петриков С.С., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Боровкова Н.В., д.м.н., руководитель отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Попугаев К.А., д.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, зам. директора ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Сторожева М.В., научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Квасников А.М., анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Годков М.А., д.м.н., зав. отделом лабораторной диагностики ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Authors:

Petrikov S.S., RAS corresponding member, PhD, MD (Medicine), Professor, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

Borovkova N.V., PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

Popugaev K.A., PhD, MD (Medicine), Head of the Regional Vascular Center of the State Medical Institution, Deputy Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

Storozheva M.V., Researcher, Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

Kvasnikov A.M., Anesthesiologist and Emergency Physician, Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

Godkov M.A., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory Diagnostics Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.08.2021
Принята к печати 03.11.2021

Received 25.08.2021
Accepted 03.11.2021