

**АУТОАНТИТЕЛА К ИНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ
COVID 19**

Петриков С.С.

Боровкова Н.В.

Попугаев К.А.

Сторожева М. В.

Квасников А.М.

Годков М.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.
Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**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

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 аутологических иммуноглобулинов против собственных интерферонов (ауто-ИФН-АТ). 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). Оценку влияния ауто-ИФН-АТ 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-ИФН-АТ были выявлены у 5(8,8%) человек в следовых концентрациях (от 1,65 до 12,0 нг/мл). У пациентов с ауто-ИФН-АТ значимо чаще развивалась дыхательная недостаточность. При анализе лабораторных показателей отмечено, что концентрация С-реактивного белка была достоверно выше в группе пациентов с ауто-ИФН-АТ. Смертность у пациентов с высоким уровнем

аутоантител составила 60%. Выводы. При наличии аутоантител против ИФН альфа пациентам с поражением легких вследствие COVID-19 достоверно чаще требуется проведение аппаратной респираторной поддержки, при этом ее длительность сопоставима с пациентами без ауто-ИФН-АТ. Высокие концентрации ауто-ИФН-АТ (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.

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-AT). 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 as 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-ATs 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-AT. 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-AT. Mortality rate of patients with high auto-IFN-AT levels was 60%. Conclusions. 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 that its duration is comparable to patients without auto-IFN-AT. High concentrations of auto-IFN-AT (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.

1 Врожденные генетические нарушения и дефицит интерферонов (IFN)
2 являются важными факторами, предрасполагающими к тяжелому поражению
3 вирусными патогенами, в том числе вирусом SARS-CoV-2 [10].
4 Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является
5 высоко контагиозной и может поражать людей всех национальностей и
6 возрастных категорий. В качестве клеточного входа SARS-CoV-2 использует
7 рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ II). В первую
8 очередь поражению вирусом подвержены рецепторы слизистой оболочки
9 век, носовой и ротовой полости. Кроме того, рецепторы АПФ II
10 присутствуют на моноцитах, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи,
11 бронхов, альвеол, энтероцитах и клетках эндотелия сосудов [4]. На этапе
12 проникновения вируса в клетку происходит презентация вирусного антигена
13 и распознавание вируса рецепторами врожденного иммунитета. Помимо
14 этого, S-гликопротеин SARS-CoV-2 распознается Toll-подобными
15 рецепторами 4 типа, что сопровождается их активацией и приводит к
16 продукции и высвобождению провоспалительных цитокинов и интерферонов
17 за счет активации факторов транскрипции NF-κB и факторов регуляции
18 интерферона (IRF). Интерфероны I и III типа играют решающую роль в
19 противовирусном иммунитете, обеспечивая эффективное удаление вируса.
20 Хотя интерфероны не обладают прямым противовирусным действием, они
21 способны вызывать такие изменения в клетках, которые препятствуют
22 размножению вируса, формированию вирусных частиц и дальнейшему его
23 распространению. В целом, интерферон-зависимое подавление трансляции
24 является губительным как для вируса, так и для клетки-хозяина [4, 7]. Кроме
25 того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путём
26 активации белка p53, что также ведёт к апоптотической смерти
27 инфицированной клетки [11,13]. Другим направлением действия
28 интерферонов является стимуляция иммунной системы для борьбы с
29 вирусами. IFN повышает синтез молекул главного комплекса
30 гистосовместимости I и II классов обеспечивая эффективную презентацию

31 вирусных пептидов цитотоксическим Т-лимфоцитам, натуральным киллерам,
32 а также Т-хелперам.

33 Клиническая картина COVID-19 складывается не только из прямого
34 вирусного влияния, но и из особенностей ответа организма человека, что
35 обуславливает ее разнообразие в популяции – от бессимптомных форм или
36 бессимптомного носительства до тяжелого течения с высокой вероятностью
37 летального исхода. SARS-CoV-2 кодирует несколько белков, которые
38 подавляют продукцию интерферонов I типа в клетках на ранней стадии
39 вирусной инвазии, способствуя быстрому распространению вируса в
40 организме [10]. Одной из наиболее вероятных причин недостаточной и
41 несвоевременной работы врожденного иммунитета при COVID-19, может
42 быть особенность репликации вируса, происходящая внутри клеточных
43 органелл, что предотвращает распознавание вируса цитоплазматическими
44 рецепторами. Нехватка интерферонов I типа во время ранней инфекции
45 SARS-CoV-2 ведет к усилению воспаления [11]. Важным элементом в
46 патогенезе инфекции является гиперактивация врожденного иммунного
47 ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу.
48 Возраст-ассоциированный характер диморфизма симптомов может быть
49 связан с изменением в функциональной активности иммунитета. Связанная
50 со старением Т-клеточная лимфопения, снижение активности нейтрофилов,
51 макрофагов, смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительного
52 ответа – все эти факторы усугубляют течение коронавирусной инфекции
53 [10,14,15].

54 Еще одним механизмом снижения противовирусной защиты при
55 коронавирусной инфекции являются аутоантитела к интерферону I типа [2].
56 Некоторые патологические состояния организма сопровождаются синтезом
57 нейтрализующих аутологичных иммуноглобулинов против собственных
58 интерферонов (ауто-ИФН-АТ) [3]. Ауто-ИФН-АТ могут быть
59 диагностированы при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как

60 системная красная волчанка, периодическая лихорадка, болезнь Бехчета,
61 подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь
62 Крона; а так же у пациентов, получавших лечение IFN- α 2 или IFN- β ,
63 поскольку данные цитокины являются высоко иммуногенными [12].
64 Аутоантитела к цитокинам блокируют их биологическую функцию и могут
65 вызывать развитие иммунодефицита, схожего с врожденными генетическими
66 нарушениями. В ряде исследований, опубликованных недавно, были
67 выявлены аутоантитела к интерферонам альфа и омега (IFN- α , IFN- ω) у
68 больных с угрожающим жизни течением пневмонии, вызванной COVID-19
69 [1,2,9]. Однако их клиническое значение неясно.

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

73

74 **Материалы и методы**

75 Обследовано 70 пациентов (37 мужчин и 33 женщины) с COVID19,
76 находившихся на стационарном лечении в отделениях реанимации НИИ
77 скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с января по апрель 2021
78 года. Возраст пациентов варьировал от 36 до 88 лет, медиана составила 68
79 [55; 74] лет. У всех пациентов наличие вирусного инфицирования SARS-
80 CoV-2 было подтверждено результатом ПЦР теста. Специфическое вирусное
81 поражение легких и его объем диагностировали по данным компьютерной
82 томографии. Для оценки влияния ауто-ИФН-АТ на течение заболевания
83 сформировали две группы пациентов с наличием аутоантител (1 группа) и их
84 отсутствием (2 группа). Оценку влияния ауто-ИФН-АТ проводили на
85 основании сравнения данных тяжести заболевания по шкале NEWS2,
86 длительности пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной
87 терапии (ОРИТ) и продолжительности госпитализации, необходимости

88 респираторной поддержки, длительности проводимой искусственной
89 вентиляции легких (ИВЛ), в том числе и неинвазивной ИВЛ (НИВЛ),
90 сопутствующих заболеваний, осложнений основного заболевания, а также
91 лабораторных показателей, таких как: активность лактатдегидрогеназы (0,00-
92 247,00 ЕД/л), С-реактивный белок (СРБ) (0,0-3,0 мг/л), фибриноген (1,8-3,5
93 г/л), D-димер (0,00-0,5 мг/л), содержание лейкоцитов в венозной крови (4-
94 9×10^9 /л), относительное (19-37%) и абсолютное ($1,1-4,5 \times 10^9$ /л) количество
95 лимфоцитов. Оценивали худшие показатели за первые 14 дней от начала
96 заболевания.

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

100 Образцы сыворотки и плазмы для исследования ауто-ИФН-АТ
101 забирались у доноров плазмы в момент процедуры плазмозаготовки, у
102 пациентов реанимационного отделения в разные сроки от начала заболевания
103 (8-50 сутки от момента первых клинических проявлений). Аутоантитела к
104 IFN- α в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного
105 иммуноферментного анализа (ELISA) наборами «Human Anti-IFN alfa Elisa
106 Kit» Thermo Fisher Invitrogen. Количество детектируемых аутоантител к IFN-
107 α в исследуемых образцах выражали в нг/мл.

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

115 **Результаты**

116 Среди 70 обследованных пациентов с инфекцией COVID-19,
117 аутоантитела к IFN- α выявили у 13 (18%) человек и них 7 мужчин и 6
118 женщин. На рисунке 1 представлено распределение больных 1 и 2 групп по
119 объему поражения легких. Несмотря на несколько большее количество
120 пациентов с поражением легких до 25% (КТ1) в группе пациентов без ауто-
121 ИФН-АТ (16), доля пациентов с поражением легких более 50% (КТ3 и КТ4) в
122 1 и 2 группах была сопоставима.

123

124 **Рисунок 1. Распределение пациентов первой (а) и второй (в) группы по**
125 **объему поражения легких по данным компьютерной томографии.**

126

127 Сравнительный анализ демографических параметров, тяжести течения,
128 исходов заболевания и некоторых лабораторных данных представлены в
129 таблице 1.

130

131 **Таблица 1 Исходные характеристики, клиническое течение и данные**
132 **лабораторных исследований пациентов с COVID-19 с ауто-ИФН-АТ и**
133 **без ауто-ИФН-АТ**

134

135 Как видно из таблицы, по полу и возрасту, тяжести состояния по шкале
136 NEWS2, наличию сопутствующей патологии, развитию тромботических
137 осложнений значимых различий среди пациентов с ауто-ИФН-АТ и без них
138 не выявлено. Среди пациентов 1 группы умерло 4 (30%) из 13, во второй
139 группе - 20 (35%) из 57. Средняя продолжительность госпитализации
140 пациентов в сравниваемых группах значимо не отличалась. Пациенты с
141 аутоантителами к IFN- α находились в отделении интенсивной терапии в
142 среднем на 5 суток дольше, чем без ауто-ИФН-АТ, хотя различия
143 статистически не достоверны. В тоже время у пациентов с ауто-ИФН-АТ
144 значимо чаще развивалась дыхательная недостаточность, что требовало

145 проведения НИВЛ или ИВЛ. Хотя длительность НИВЛ и ИВЛ,
146 потребовавшаяся пациентам 1 и 2 групп была одинакова.

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

156 В качестве группы сравнения были обследованы 57 доноров
157 антиковидной плазмы, перенёсших коронавирусную инфекцию COVID-19 в
158 среднетяжелой форме. Среди доноров ауто-ИФН-АТ были выявлены у
159 5(8,8%) человек (3 женщины, 2 мужчины) в следовых концентрациях (от 1,65
160 до 12,0 нг/мл).

161 Концентрация ауто-ИФН-АТ у пациентов варьировала от 26,8 до 1000
162 нг/мл. При этом можно было выделить две разные популяции пациентов с
163 содержанием антител до и более 100 нг/мл. Из 13 человек 1 группы у 8
164 уровень аутоантител к IFN- α был низким и составил 31 [27; 40] нг/мл
165 (группа 1а), а у 5 – высоким 990 [440; 1000] нг/мл (группа 1б).
166 Сравнительный анализ этих групп представлен в таблице 2.

167 **Таблица 2 Демографические параметры, тяжесть течения, и данные**
168 **лабораторных исследований пациентов с низким и высоким уровнем**
169 **ауто-ИФН-АТ**

170 Несмотря на то, что статистически значимые различия между
171 пациентами с низким и высоким содержанием ауто-ИФН-АТ, из-за
172 небольшого числа наблюдений, выявить не удалось, отмечены следующие
173 тенденции. Так пациенты с высоким уровнем аутоантител к IFN- α были

174 старше, у них отмечали более выраженные симптомы дыхательной
175 недостаточности, что требовало проведения НИВЛ или ИВЛ чаще и дольше,
176 чем у больных с низким уровнем ауто-ИФН-АТ, а также регистрировали
177 более высокие уровни С-реактивного белка и ЛДГ. Одним из критериев
178 тяжелого течения COVID-19 является развитие лимфопении. Однако у
179 пациентов с высоким уровнем аутоантител к IFN- α , напротив, отмечали
180 достоверно более высокое содержание лимфоцитов в периферической крови
181 в течение 14 дней от начала заболевания. Вероятно, парадоксальное
182 увеличение лимфоцитов при тяжелом течении COVID-19 обусловлено
183 манифестацией аутоиммунной патологии у пациентов старческого возраста,
184 что проявляется продукцией аутоантител к IFN- α в высоком титре.

185 Летальность у пациентов с низким и высоким содержанием анти-ИФН-
186 АТ и без них представлена на рисунке 2. У пациентов с низким содержанием
187 ауто-ИФН-АТ из 8 человек умер 1 (12,5%), тогда как из 5 пациентов с
188 высоким уровнем аутоантител – 3 (60%). Из-за небольшого количества
189 наблюдений выявить статистически значимую разницу между подгруппами
190 не удалось.

191

192

193 **Рисунок 2. Летальность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с**
194 **низким и высоким содержанием ауто-ИФН-АТ и без них.**

195

196 **Обсуждение**

197 Интерфероны — общее название ряда белков со сходными свойствами,
198 выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса. Существует
199 три типа эндогенных интерферонов: к первому типу относят IFN- α , IFN- β ,
200 IFN- ω , IFN- κ , IFN- ϵ ; ко второму - IFN- γ ; к третьему — IFN- λ 1, IFN- λ 2 и IFN-
201 λ 3. Интерфероны I типа, впервые описанные в 1957 году, представляют
202 собой повсеместно экспрессируемые цитокины, которые, посредством их

203 секрции лейкоцитами и плазматическими клетками, способствуют
204 врожденному иммунитету против вирусных инфекций. Несмотря на то, что
205 интерфероны, регулируют многие процессы нормальной жизнедеятельности
206 организма человека, они являются потенциально иммуногенными, так как
207 имеют пептидную природу, и могут дать начало выработке аутологичных
208 антител.

209 Аутоантитела к интерферонам рассматриваются как аутоиммунный
210 фактор, способный привести к развитию иммунодефицитных состояний [3].
211 Антитела к отдельным подвидам IFN- α и IFN- ω были выявлены почти у всех
212 пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа [12],
213 связанным с нарушением центральной толерантности, опосредованной Т-
214 лимфоцитами. Несмотря на то, что интерфероны I типа являются
215 высокоактивными противовирусными молекулами, наличие аутоантител
216 считалось клинически незначимым и не приводило к развитию тяжелых
217 вирусных инфекций, требующих интенсивной терапии [1]. Также наличие
218 ауто-ИФН-АТ наблюдается у практически здоровых людей при отсутствии
219 выраженной иммунной патологии. В 2011 году учеными из Египта было
220 обследовано 558 здоровых доноров крови (100 женщин и 458 мужчин). С
221 помощью иммуноферментного анализа (ИФА) аутоантитела против IFN- α в
222 низких концентрациях были обнаружены у 43 человек (7,8%), против IFN- α -
223 2b – у 3 (0,5%). Комбинированная положительная реакция как на IFN- α -1a,
224 так и на IFN- α -2b составила 38 (6,9%). Из этих результатов можно сделать
225 вывод, что антитела против IFN- α присутствуют примерно у 7% здорового
226 населения [8]. При обследовании доноров антиковидной плазмы в 8,8%
227 случаев нами выявлены аутоантитела к IFN- α в минимальных концентрациях
228 2,35[1,94; 6,52] нг/мл, что согласуется с данными, полученными египетскими
229 коллегами. Все обследованные нами доноры перенесли коронавирусную
230 инфекцию COVID-19 в среднетяжелой и легкой форме. Нельзя с
231 уверенностью сказать образовались ли у них ауто-ИФН-антитела вследствие

232 перенесенной инфекции, или присутствовали ранее в качестве некоторого
233 «бесшумного» аутоиммунного фона.

234 У пациентов с тяжелым, опасным для жизни, течением коронавирусной
235 инфекции COVID-19 аутоантитела к интерферонам I типа определены в
236 нескольких опубликованных недавно исследованиях, как фактор риска
237 неблагоприятного исхода и тяжести течения заболевания [2,10,12]. В
238 наиболее крупном из них [2] представлены результаты обследования 987
239 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Аутоантитела к интерферонам I
240 типа (против IFN- α 2, и/или IFN- ω) были выявлены у 135 человек (13,7%), при
241 этом не все антитела были способны нейтрализовать соответствующий
242 интерферон. Наличие нейтрализующих ауто-ИФН-АТ выявлено у 10%
243 пациентов тяжелого течения и не обнаружено у больных с бессимптомным
244 или легким заболеванием. В работе испанских исследователей [14] показана
245 зависимость между наличием нейтрализующих антител против IFN- α и/или
246 IFN- ω и более высокими концентрациями С-реактивного белка, а также более
247 низким содержанием лимфоцитов у больных с COVID-19. В проведенном
248 нами исследовании не выявлено отличий в относительном и абсолютном
249 содержании лимфоцитов в крови пациентов как с наличием ауто-ИФН-АТ,
250 так и с их отсутствием. Но мы также отметили достоверно более высокие
251 концентрации СРБ у пациентов с аутоантителами к IFN- α , что является
252 предиктором тяжелого течения и смерти у больных с COVID-19 [15]. С-
253 реактивный белок является одним из маркеров воспаления, который
254 продуцируется гепатоцитами, в ответ на индукцию цитокинами (интерлейкин
255 (IL) 1, IL 6, IL 17) [6]. Биологические эффекты С-реактивного белка состоят в
256 активации каскада комплемента, усилении фагоцитоза, индукции выработки
257 цитокинов. Кроме того, за счет сродства к фосфатидилхолину, СРБ способен
258 связываться с поврежденными и апоптотическими клетками, что
259 способствует удалению, как разрушенных клеток, так и хроматина,
260 выделившегося из них [5]. Помимо воспаления, уровень СРБ резко
261 повышается при аутоиммунном процессе и может оказывать не только про-,

262 но и противовоспалительное действие, способствуя защите клеток. Остается
263 невыясненным, с чем связан повышенный уровень СРБ у больных COVID-19
264 с наличием аутоантител к интерферону альфа. Это может быть связано с
265 манифестацией аутоиммунной патологии, и/или с развитием «цитокинового
266 шторма», вследствие нарушения регуляции иммунного ответа.

267 В исследовании Рутгера Конинга и соавторов [9] представлен
268 сравнительный анализ клинического течения, сопутствующей патологии и
269 исходов заболевания у пациентов с COVID-19 с нейтрализующими и
270 ненейтрализующими антителами против IFN I типа. Отмечено что наличие
271 ненейтрализующих антител никак не влияло на течение заболевания COVID-
272 19, по сравнению с пациентами без ауто-ИФН-АТ. Кроме того, такие
273 антитела выявлялись у 16 % пациентов, проходивших лечение в отделениях
274 интенсивной терапии, несвязанных с COVID-19. В этом же исследовании
275 отмечено, что из 6 пациентов с COVID-19 и наличием нейтрализующих
276 антител против IFN I типа 5 человек умерло. Однако из-за небольшой
277 выборки статистическую значимость влияния нейтрализующих антител к
278 IFN I типа выявить не удалось. В нашем исследовании не предполагалось
279 определение нейтрализующей активности ауто-ИФН-АТ, но выделилось две
280 принципиально различные группы пациентов с разной концентрацией
281 аутоантител. У 5 из 70 (7%) определены высокие концентрации аутоантител
282 против IFN- α (более 100 нг/мл), из них у 3 потребовалось проведение ИВЛ, 3
283 умерло. У 8 из 70 (11%) аутоантитела против ИФН альфа присутствовали в
284 незначительных концентрациях (до 100 нг/мл), из них ИВЛ потребовалось
285 только 2 пациентам, умер 1. Таким образом, можно предположить, что
286 низкие концентрации аутоантител к IFN- α не обладают нейтрализующей
287 активностью, не имеют клинического и прогностического значения у
288 больных с COVID-19. Напротив, высокие концентрации (более 100 нг/мл)
289 аутоантител против IFN- α могут рассматриваться как прогностически
290 неблагоприятный фактор течения коронавирусной инфекции.

291 Остается не ясным присутствовали аутоантитела против IFN- α у
292 пациентов до инфицирования COVID-19 или появление антител связано с
293 патогенным влиянием вируса на иммунную систему пациентов. В
294 публикации П. Бастарда и соавт. [2] отмечено наличие ауто-ИФН-АТ в
295 образцах сыворотки двух неродственных пациентов, полученной до
296 инфицирования COVID-19, что, по мнению авторов, свидетельствует в
297 пользу предшествующей аутоиммунной патологии, которая обуславливала
298 тяжелое течение вирусного заболевания. Но выявленные нами ауто-ИФН-АТ
299 у доноров антиковидной плазмы ставят под сомнение это утверждение.
300 Поскольку, несмотря на наличие аутоантител к IFN, все обследованные
301 доноры плазмы перенесли заболевания в легкой или средне-тяжелой форме.
302 Гипотеза о возможном влиянии коронавируса на выработку аутоантител к
303 интерферонам требует подтверждения, проведение сравнительного анализа
304 изменения концентрации ауто-ИФН-АТ у пациентов при прогрессировании
305 или регрессе симптомов заболевания.

306

307 **Заключение**

308 У пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-
309 19, в 18% случаев в крови выявляются аутоантитела против IFN- α . У таких
310 пациентов определяются достоверно более высокие концентрации С-
311 реактивного белка, маркера воспаления и аутоиммунной патологии и
312 предиктора тяжелого течения заболевания. При наличии низких и высоких
313 уровней аутоантител против IFN- α , пациентам с поражением легких
314 вследствие COVID-19 достоверно чаще требуется проведение искусственной
315 вентиляции легких, в том числе неинвазивной, хотя длительность
316 респираторной поддержки сопоставима с пациентами без ауто-ИФН-АТ.
317 Высокие концентрации ауто-ИФН-АТ (более 100 нг/мл) у пациентов с
318 COVID-19 могут рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода
319 заболевания.

РИСУНКИ

Рис. 1

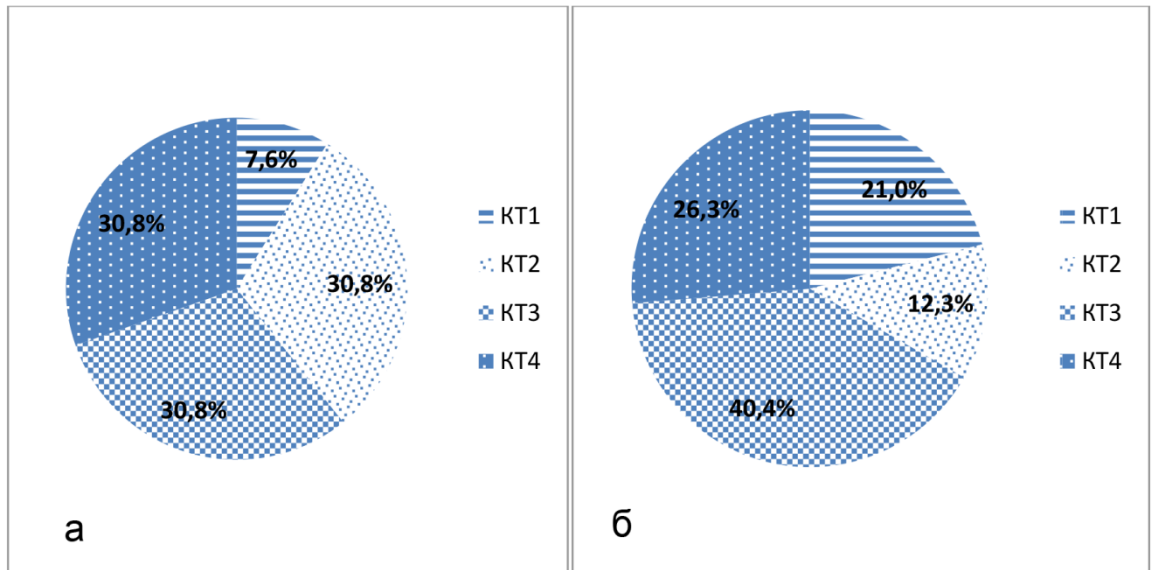


Рис. 2



ПОДПИСИ РИСУНКОВ

Рисунок 1. Распределение пациентов первой (а) и второй (в) 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 .

Объем поражения легких по данным компьютерной томографии. The volume of lung damage according to computed tomography.	1 группа (с ауто-ИФН-АТ) n=13. Group 1 (with auto-IFN-Abs) n=13	2 группа (без ауто-ИФН-АТ) n=57. Group 2 (without auto-IFN-Abs) n=57
КТ1	1 (7,6%)	12 (21,0%)
КТ2	4 (30,8%)	7 (12,3%)
КТ3	4 (30,8%)	23 (40,4%)
КТ4	4 (30,8%)	15 (26,3%)

Рисунок 2. Летальность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с низким и высоким содержанием ауто-ИФН-АТ и без них.

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

Наличие ауто-ИФН-АТ Presence of auto-IFN-Abs	Выжившие survivors	Умершие deceased
Пациенты без ауто-ИФН-АТ (n=57) Patients without auto-IFN-Abs (n=57)	37 (65%)	20 (35%)
Пациенты с низким титром ауто-ИФН-АТ (n=8) Patients with low titer of auto-IFN-Abs (n=8)	7 (87,5%)	1 (12,5%)
Пациенты с высоким титром ауто-ИФН-АТ (n=5) Patients with high titer of auto-IFN-Abs (n=5)	2 (40%)	3 (60%)

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1 Исходные характеристики, клиническое течение и данные лабораторных исследований пациентов с COVID-19 с ауто-ИФН-АТ и без ауто-ИФН-АТ

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-ИФН-АТ) n=13 Group 1 (with auto-IFN-Abs) n=13	2 группа (без ауто-ИФН-АТ) n=57 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) Ventilator,non-invasive ventilator (% of cases)	8 (61,5%)	18 (31,5%)	0,044*
Продолжительность НИВЛ (сут.) Duration of the non-invasive ventilator (day)	5 [4; 14]	3 [2; 10]	0,157
Продолжительность ИВЛ (сут.) Duration of the ventilator (day)	10 [7; 11]	9 [2; 21]	0,524
Лейкоциты (109/л) White blood cells (109/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 (10 ⁹ /л) Lymphocytes (10 ⁹ /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) LDG (UNITS/l)	512[368; 591]	477 [351; 622]	0,870

Таблица 2 Демографические параметры, тяжесть течения, и данные лабораторных исследований пациентов с низким и высоким уровнем ауто-ИФН-АТ

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

Показатель Parameter	Группы больных Groups of patients		P
	Группа 1а (ауто-ИФН-АТ <100нг/мл) n=8 Group 1a (auto-IFN-Abs <100 ng / ml) n=8	Группа 1б (ауто-ИФН-АТ >100нг/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) Ventilator,non-invasive ventilator (% of cases)	3 (37%)	3 (60%)	0,429
Продолжительность НИВЛ/ИВЛ (сут) Duration of the ventilator / non-invasive ventilator (day)	5 [3; 15]	38 [24; 52]	0,25
Лейкоциты ($10^9/л$) White blood cells ($10^9/l$)	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 ($10^9/л$) Lymphocytes ($10^9/l$)	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) LDG (UNITS/l)	461[362; 558]	528 [512; 804]	0,431

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

АУТОАНТИТЕЛА К ИНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ
COVID 19

AUTOANTIBODIES TO INTERFERON ALPHA AND THEIR SIGNIFICANCE
IN COVID 19

Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку

Сторожева Майя Викторовна, научный сотрудник отделения биотехнологий
и трансфузиологии

Storozheva Mayya Viktorovna, scientific researcher of the Department of
Biotechnology and Transfusiology

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.
Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow
Healthcare Department

129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3. +79035626796
Mayya.storozheva@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

С.С. Петриков, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, директор

S.S. Petrikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of
the Russian Academy of Sciences, Director.

Н.В. Боровкова, доктор медицинских наук, руководитель отделения
биотехнологий и трансфузиологии

N. V. Borovkova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of
Biotechnologies and Transfusiology

К.А. Попугаев, доктор медицинских наук, заместитель директора -
руководитель регионального сосудистого центра.

К. А. Popugaev, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director-Head of the regional vascular center of the State Medical Institution.

А.М. Квасников, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии.

A.M. Kvasnikov, anesthesiologist-resuscitator of the Intensive care unit.

М.А. Годков, доктор медицинских наук, заведующий отделом лабораторной диагностики.

M. A. Godkov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory Diagnostics Department.

Блок 3. Метаданные статьи

Ауто-ИФН-АТ при COVID 19

Auto-IFN-Ab in COVID 19

SARS-CoV-2 , иммунитет, интерфероны, аутоантитела, иммунодефицит, COVID 19. SARS-CoV-2, immunity, interferons, autoantibodies, immunodeficiency, COVID 19.

12 страниц, 2 рисунка, 2 таблицы.

Оригинальная статья

Дата отправления работы: 25.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	ФИО, название публикации и источника	Интернет-адрес цитируемой статьи
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., Rohrlisch P., Coaquette A., Vuoto F., Faure K., Mahlaoui N., Kotnik P., Battelino T., Trebušak Podkrajšek K, Kisand K, Ferré EMN, DiMaggio T, Rosen LB, Burbelo PD, 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. <i>J. Exp. Med.</i> 2021, vol. 218, no. 7, pp. 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 AA., 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. <i>Science</i> , 2020, vol. 370, no. 6515, pp. eabd4585.	doi: 10.1126/science.abd4585
3	Browne S.K. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. <i>Annu. Rev. Immunol.</i> , 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. <i>J. leukoc. Biol.</i> , 2001, vol. 69, no. 6, pp. 912-920.	
5	Du Clos T.W. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and	doi:

	inflammation. <i>Arthritis Rheum.</i> , 2003, vol. 48, no. 6, pp. 1475-1477.	10.1002/art.11025
6	Eklund C.M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. <i>Adv. Clin. Chem.</i> , 2009; no. 48, pp. 111-136.	doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3
7	Fensterl V., Sen G.C. Interferons and viral infections. <i>Biofactors</i> , 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. <i>Cell. Immunol.</i> , 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. <i>Intensive Care Med.</i> , 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. <i>FEBS J.</i> 2021 May 10;10.1111/febs.15961.	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. <i>Mol. Biol. Cell.</i> , 2006, vol. 17, no. 4, pp. 1583-1592.	doi:10.1091/mbc.E05-09-0858
12	Rosenberg J.M., Maccari M.E., Barzaghi 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. <i>Front. Immunol</i> , 2018, no. 9, pp. 544.	doi:10.3389/fimmu.2018.00544
13	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. <i>Nature</i> , 2003, vol. 424, no. 6948, pp. 516-523.	doi:10.1038/nature01850
14	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. <i>J. Clin. Immunol.</i> , 2021, vol. 41, no. 5, pp. 914-922.	doi: 10.1007 /s10875-021-01036-0
15	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. <i>BMC Anesthesiol.</i> , 2020, vol. 20, no. 1, pp. 292.	doi: 10.1186/s12871-020-01207