

МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ В ПЕРИОДЕ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хасанова А.А.¹, Костинов М.П.^{2,3}, Соловьева И.Л.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. После перенесенной коронавирусной инфекции длительно могут сохраняться разнообразные симптомы. Следовательно, важным направлением дальнейших исследований является изучение состояния и реагирования защитных иммунных механизмов в постковидном периоде. Цель исследования — оценить в динамике изменения параметров мукозального иммунитета в образцах слюны (sIgA) и назальных смывах (sIgA, лактоферрин) и эффективность применения интерферона-альфа-2b (IFN α 2b) у лиц, после перенесенной коронавирусной инфекции.

Проведено исследование пациентов в возрасте от 18 до 60 лет ($n = 130$) с давностью после перенесенной коронавирусной инфекции от 1 до 9 месяцев и условно здоровых лиц ($n = 15$). Диагностику постковидных проявлений проводили при сборе жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра и анкетирования. Состояние мукозального иммунитета в образцах слюны и соскобов со слизистой носоглотки оценено в динамике на основании определения концентрации sIgA и лактоферрина методом иммуноферментного анализа до применения местной профилактической терапии рекомбинантным IFN α 2b и через месяц после нее (гель «ВИФЕРОН®» интраназально 2 раза в день в течение 30 дней).

В группе исследования определены симптомы постковидного синдрома: боль в суставах и мышцах, одышка, кашель, усталость и слабость, головная боль и головокружение, тревожность. В группе больных на профилактической терапии во временном интервале 1-3 месяца после коронавирусной инфекции статистически значимо отмечено повышение уровня sIgA слюны: $1,84 \pm 0,28$ до $5,78 \pm 1,96$ мг/мл. По результатам анализа соскобов со слизистой носоглотки определено достоверное повышение уровня sIgA в группе на терапии до 3 месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции: $28,61 \pm 3,0$ до $39,83 \pm 3,85$ мг/мл. В группе больных без профилактической терапии установлено стойкое сохранение сниженных параметров мукозального иммунитета во всех временных интервалах в период реконвалесценции. У всех наблюдаемых пациентов независимо от группы выявлено снижение уровня лактоферрина в 2 раза ниже условной нормы. Статистически достоверно установлена частота возникновения респираторных вирусных инфекций в группе без профилактической терапии в 9,2% случаев.

Адрес для переписки:

Хасанова Альбина Альбертовна
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
432049, Россия, г. Ульяновск, ул. Аблукова, 89.
Тел.: 8 (983) 169-18-54.
E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Address for correspondence:

Khasanova Albina A.
Ulyanovsk State University
432049, Russian Federation, Ulyanovsk, Ablukov str., 89.
Phone: 7 (983) 169-18-54.
E-mail: albinafeizer@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Хасанова, М.П. Костинов, И.Л. Соловьева
«Мукозальный иммунитет в периоде реабилитации у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 549-554.
doi: 10.46235/1028-7221-1190-MID

© Хасанова А.А. и соавт., 2022

For citation:

A.A. Khasanova, M.P. Kostinov, I.L. Soloveva "Mucosal immunity during rehabilitation in the patients after coronavirus infection", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 549-554.
doi: 10.46235/1028-7221-1190-MID

DOI: 10.46235/1028-7221-1190-MID

Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют стойкое снижение показателей мукозального иммунитета. При применении IFN α 2b отмечена иммунологическая эффективность, что делает возможным рекомендовать его для реабилитации данной группы в периоде реконвалесценции.

Ключевые слова: IFN α 2b, COVID-19, мукозальный иммунитет, постковидный период, секреторный иммуноглобулин А, лактоферрин

MUCOSAL IMMUNITY DURING REHABILITATION IN THE PATIENTS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Khasanova A.A.^a, Kostinov M.P.^{b, c}, Soloveva I.L.^a

^a Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^b I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Following the coronavirus infection, a variety of symptoms may persist for a long time. Therefore, an important area of further research is to study the state and response of protective immune mechanisms in the post-COVID period. Our aim was to evaluate the dynamics of mucosal immunity by measuring sIgA in the saliva samples and nasal swabs (sIgA, lactoferrin), as well as efficiency of interferon-alpha-2b (IFN α 2b) treatment in the patients after coronavirus infection.

A study was conducted in the patients aged 18 to 60 years ($n = 130$) at the terms of 1 to 9 months after a coronavirus infection. A control group consisted of conditionally healthy individuals ($n = 15$). Diagnosis of post-COVID manifestations was carried out by collecting complaints, anamnestic data, physical examination and questionnaire. The state of mucosal immunity in saliva samples and nasopharyngeal mucosal scrapings was evaluated in dynamics as based on determination of sIgA and lactoferrin concentrations by means of enzyme immunoassay techniques prior to administration of local preventive therapy with recombinant IFN α 2b, and 1 month after the treatment ("VIFERON"[®] gel applied intranasally twice a day for 30 days).

The following symptoms of post-COVID syndrome were documented in the study group: joint and muscular pain, shortness of breath, cough, fatigue and weakness, headache and dizziness, anxiety. In the group of patients who received preventive therapy during 1 to 3 months after coronavirus infection, a significantly increased level of saliva sIgA was noted, respectively, 1.84 ± 0.28 to 5.78 ± 1.96 mg/mL. As based on the data obtained with scrapings from nasopharyngeal mucosa, a significant increase in the level of sIgA was revealed in the group subjected to therapy up to 3 months after COVID-19 infection, i.e., from 28.61 ± 3.0 to 39.83 ± 3.85 mg/mL. In the group of patients devoid of preventive therapy, a stable maintenance of the reduced mucosal immunity parameters was found in all time intervals during the period of convalescence. In all observed patients, regardless of the group, a decreased lactoferrin level was found, being two-fold lower than the normal reference values. The incidence of respiratory viral infections in the group without preventive therapy was statistically significant, being registered in 9.2% of cases.

Patients after COVID-19 infection exhibit a persistent decrease in mucosal immunity. Immunological efficacy was observed when using IFN α 2b, thus making it possible to recommend it for rehabilitation in this group of patients over the period of convalescence.

Keywords: IFN α 2b, COVID-19, mucosal immunity, post-COVID period, secretory immunoglobulin A, lactoferrin

Введение

С конца 2019 года коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает распространяться по всему миру, представляя собой продолжающуюся пандемию. На текущий момент 2022 года более 500 миллионов человек были инфицированы во всем мире, и более 18 миллионов в России [8].

Известно, что исходы заболевания зависят от активации механизмов иммунного реагирования и после перенесенной инфекции могут сохраняться стойкие разнообразные симптомы в течение длительного времени [1, 6].

По данным литературы отмечено, что примерно через 60 дней после появления первых симптомов COVID-19 только у 13% ранее госпитализированных пациентов с COVID-19 не было

никаких симптомов, связанных с COVID-19, в то время как у 32% был один или два симптома, а у 55% – три или более [4]. Поэтому перспективным и важным направлением дальнейших исследований является изучение состояния и реагирования защитных иммунных механизмов в постковидном периоде.

Отмечена роль слизистых оболочек, как барьерной среды, в защите от инфекционных патогенов разнообразной природы. Хотя SARS-CoV-2 является респираторным вирусом, он обладает способностью поражать эпителиальные клетки вдоль всего слизистого тракта, начиная от ротовой полости до кишечника. Помимо многообразия иммунных клеток, слизистая оболочка также является богатым резервуаром плазматических клеток, которые выделяют антитела различных изотипов. Одним из таких значимых факторов является секреторный иммуноглобулин А, играющий ключевую защитную роль на поверхностях слизистых оболочек [5, 9].

Кроме гуморальной защиты следует подчеркнуть роль антимикробных пептидов, действующих на противовирусную защиту дыхательных путей. К примеру, лактоферрин – гликопротеин, который взаимодействует с иммунными клетками, действуя на врожденные и адаптивные механизмы, оказывает широкий спектр противовирусной активности как на РНК, так и на ДНК-вирусы. В результате данного взаимодействия проявляется мощный иммуномодулирующий эффект [7].

Наряду с факторами местной защиты необходимо отметить роль интерферонов, действующих как активаторы определенных клеточных белков, блокирующих процесс репликации вирусных агентов. Согласно данным о патогенезе, вирус SARS-CoV-2 ингибирует индукцию интерферонов, следовательно, возможным и необходимым вариантом терапии COVID-19 инфекции является экзогенная стимуляция данного звена. Одним

из ключевых интерферонов в терапевтической группе является рекомбинантный IFN α 2b, обладающий специфической противовирусной активностью [2, 3].

Цель настоящего исследования – оценить в динамике изменения параметров мукозального иммунитета в образцах слюны (sIgA) и назальных смывах (sIgA, лактоферрин) и эффективность применения IFN α 2b у лиц, после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проведено исследование пациентов в возрасте от 18 до 60 лет после перенесенной коронавирусной инфекции с давностью от 1 до 9 месяцев (группа после COVID-19, n = 130, среди них женского пола – 102, мужского – 28) и условно здоровые лица без случаев данного заболевания в анамнезе (группа контроля, n = 15, женский пол – 13, мужской – 2). Средний возраст в группе пациентов после коронавирусной инфекции – 48 \pm 1,61 лет, в группе контроля – 32 \pm 5,66. Диагностику постковидных проявлений проводили при сборе жалоб, на основании данных анамнеза, физического осмотра и анкетирования.

С целью изучения особенностей мукозального иммунитета пациенты после COVID-19 были ранжированы на группы, в зависимости от проведения профилактической терапии IFN α 2b и времени, прошедшего после коронавирусной инфекции: группа на терапии (n = 65) и группа без терапии (n = 65) (табл. 1).

Для оценки состояния мукозального иммунитета осуществляли забор образцов слюны и соскобов эпителиальных клеток со слизистой носоглотки, собранные в одноразовые пробирки. Определение концентрации sIgA и лактоферрина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа до применения местной профилактической терапии рекомбинантным

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ, n (%)

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY, n (%)

Временной интервал после COVID-19 инфекции Time interval after COVID-19 infection	Группа на терапии Group on the therapy n = 65	Группа без терапии Group without therapy n = 65
I (1-3 месяца) I (1-3 months)	27 (41,6%)	25 (38,4%)
II (3-6 месяцев) II (3-6 months)	21 (32,3%)	24 (37%)
III (6-9 месяцев) III (6-9 months)	17 (26,1%)	16 (24,6%)

Примечание. n (%) – абсолютные и относительные показатели данных у обследованных больных.

Note. n (%), absolute and relative values of data in the examined patients.

IFN α 2b и через месяц после ее окончания. В качестве терапии использовали препарат «ВИ-ФЕРОН®» (курсовая дозировка 36000 МЕ/г), который назначался в виде геля с нанесением на поверхность слизистой оболочки носовой полости 2 раза в сутки в течение 30 дней. Исследования осуществлялись в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Забор материалов для исследования и все испытания были проведены после получения информированного письменного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica для Windows 10.0 и Microsoft Excel, 2007. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди всех наблюдаемых после COVID-19 ($n = 130$) определены клинические проявления, которые наиболее часто отмечались в период реконвалесценции. Как при первом визите, так и через месяц при втором посещении наиболее распространенными симптомами установлены боль в суставах и мышцах в 66,2% ($n = 86$) и 27% ($n = 35$) случаев соответственно; одышка – 66,2% ($n = 86$) и 27,7% ($n = 36$); кашель – 45,4% ($n = 59$) и 12,3% ($n = 16$); астенический синдром в виде усталости и слабости – 61,5% ($n = 80$) и 47,7% ($n = 62$); головной боли и головокружения – 42,3% ($n = 55$) и 11,5% ($n = 15$); тревожности – 37,7% ($n = 49$) и 19,2% ($n = 25$). Таким образом, тщательно собранный анамнез, физикальный осмотр и проведенное анкетирование позволили установить проявления постковидного синдрома

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ, мг/мл

TABLE 2. INDICATORS OF MUCOSAL IMMUNITY IN THE STUDY GROUPS, mg/mL

Параметр Parameter		Группа на терапии Group on therapy		Группа без терапии Group without therapy		Группа контроля Control group
		Исходно Before	Через 30 дней After 30 days	Исходно Before	Через 30 дней After 30 days	
sIgA слюны sIgA saliva	I	1,84 \pm 0,28	5,78 \pm 1,96*	3,080 \pm 0,735	2,36 \pm 0,56	6,45 \pm 1,81
	II	2,83 \pm 0,71	3,33 \pm 1,78	2,80 \pm 0,53	2,13 \pm 0,43	
	III	3,53 \pm 0,45	4,76 \pm 2,30	2,08 \pm 0,86	2,16 \pm 0,66	
sIgA назальный sIgA nasal	I	28,61 \pm 3,00	39,83 \pm 3,85*	28,33 \pm 2,44	15,66 \pm 1,32	13,43 \pm 3,24
	II	31,22 \pm 3,91	31,76 \pm 2,97	16,12 \pm 1,62	10,58 \pm 1,03	
	III	37,06 \pm 5,74	36,89 \pm 4,33	27,11 \pm 2,61	10,23 \pm 1,07	
Лактоферрин Lactoferrin	I	16,08 \pm 1,20	13,87 \pm 1,15	15,40 \pm 1,35	11,73 \pm 0,97	22,74 \pm 0,53
	II	23,72 \pm 1,61	10,01 \pm 1,18	17,22 \pm 1,28	9,68 \pm 0,63	
	III	23,69 \pm 1,85	13,96 \pm 1,50	14,34 \pm 1,22	9,53 \pm 1,21	

Примечание. Статистически достоверные различия в сравнении до и после профилактической терапии внутри группы: * – $p < 0,05$.

Note. Statistically significant differences in comparison before and after prophylactic therapy within the group: *, $p < 0.05$.

в период реабилитации пациентов после перенесенной инфекции.

При оценке иммунологических параметров мукозального иммунитета определены условные нормы каждого изучаемого показателя и выявлено особенности в группе на профилактической терапии и без нее в зависимости от времени после перенесенной COVID-19 инфекции (табл. 2).

Так, при исследовании sIgA в образцах слюны в группе больных на профилактической терапии во временном интервале 1-3 месяца после коронавирусной инфекции статистически значимо отмечено повышение уровня sIgA слюны в сравнении с исходным уровнем: $1,84 \pm 0,28$ и $5,78 \pm 1,96$ мг/мл соответственно, $p = 0,001$. У пациентов в отсроченный период, охватывающий от 6 до 9 месяцев после перенесенной инфекции, также находившихся на терапии, определено незначительное повышение показателей sIgA слюны, при этом достоверно значимых отличий выявлено не было.

Анализ соскобов со слизистой носоглотки показал, что лица, получавшие с профилактической целью IFN α 2b, имели достоверное повышение (практически в 1,5 раза) уровня sIgA в группе до 3 месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции: $28,61 \pm 3,0$ и $39,83 \pm 3,85$ мг/мл соответственно, $p = 0,007$.

В группе больных без профилактической терапии аналогично была произведена оценка показателей. Установлено, что во всех временных интервалах на протяжении 9 месяцев наблюдения в период реконвалесценции после коронавирусной инфекции зарегистрировано стойко сохранение сниженных параметров мукозального иммунитета.

Характеризуя содержание уровня лактоферрина, следует отметить общую тенденцию. У всех наблю-

даемых пациентов независимо от группы выявлено снижение этого показателя в течение периода наблюдения в сравнении с исходным уровнем, что в 2 раза ниже условной нормы, без достоверных различий по группам сравнения.

При оценке возникновения частоты респираторных вирусных инфекций за время наблюдения в группе на терапии эпизодов не выявлено, тогда как в группе без терапии данный показатель достоверно определен в 9,2% случаев ($6/65$), $\chi^2 = 6,29$, $p = 0,013$.

Заключение

Особенностью периода реконвалесценции у пациентов, перенесших COVID-19, является стойкое снижение показателей мукозального иммунитета на протяжении 9 месяцев после инфекции.

Включение IFN α 2b в программу реабилитации пациентов после коронавирусной инфекции позволяет восстановить уровень sIgA в слюне и назальных смывах до нормальных значений.

Использование IFN α 2b в форме геля в курсовой дозировке 36000 МЕ/г в постковидном периоде в сроке до 9 месяцев после заболевания предупреждает развитие респираторных инфекций.

В группах сравнения у лиц, перенесших COVID-19 и не получавших профилактическую терапию, на этапе реабилитации установлено снижение параметров мукозального иммунитета, что проявилось развитием респираторных заболеваний.

Применение IFN α 2b у пациентов после коронавирусной инфекции с учетом выявленной иммунологической эффективности позволяет рекомендовать его для реабилитации данной группы в периоде реконвалесценции.

Список литературы / References

1. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // Иммунология, 2020. Т.41, № 1. С. 83-91. [Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-COV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, Vol. 41, no. 1, pp. 83-91. (In Russ.)]
2. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей. М.: МДВ, 2020. 112 с. [Kostinov M.P. Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19). The allowance for doctors]. Moscow: MDV, 2020. 112 p.
3. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: МДВ, 2020. [Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Temporary allowance for doctors]. Moscow: MDV, 2020.
4. Goërtz Y.M.J., van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F.M.E., van Loon N., Hajian B., Spies Y., Vijlbrief H., van 't Hul A.J., Janssen D.J.A., Spruit M.A. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.*, 2020. Vol. 6, no. 4, 00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
5. Isho B., Florescu A., Wang A.A., Gommerman J.L. Fantastic IgA plasma cells and where to find them. *Immunol. Rev.*, 2021, Vol. 303, no. 1, pp. 119-137.

6. Jung Y.H., Ha E.H., Choe K.W., Lee S., Jo D.H., Lee W.J. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection in omicron era. *J. Korean Med. Sci.*, 2022, Vol. 37, no. 27, e213. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e213.
7. Legrand D. Overview of lactoferrin as a natural immune modulator. *J. Pediatr.*, 2016, Vol. 173 Suppl., pp. S10-S15.
8. Rahman S., Montero M.T.V., Rowe K., Kirton R., Kunik F. Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2021, Vol. 14, no. 5, pp. 601-621.
9. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal immunity in COVID-19: A neglected but critical aspect of SARSCoV-2 infection. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 6113. doi: 10.3389/fimmu.2020.611337.

Авторы:

Хасанова А.А. — аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Костинов М.П. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Соловьева И.Л. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Authors:

Khasanova A.A., Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, Head, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Head, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, First Moscow I. Sechenov State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Soloveva I.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatrics, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Поступила 15.07.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022
Accepted 28.07.2022