

На правах рукописи



Осипцов Валерий Николаевич

Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких

3.1.29. Пульмонология

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Гайнитдинова Виля Вилевна

член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор

Костинов Михаил Петрович

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой

Маркелова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится «25» мая 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Мартиросян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Глубокое понимание механизмов, с помощью которых активируется иммунный ответ при инфекции SARS-CoV-2, роли и вклада врожденного и адаптивного иммунного ответа в выздоровление или ухудшение течения заболевания, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических протоколов или методов лечения COVID-19, которые потенциально могут обеспечить защиту и долгосрочную иммунную память [Mehta P. et al, 2020; Костинов М.П. и соавт., 2025].

Инфекция SARS-CoV-2 может инициировать мощный иммунный ответ (врожденный и адаптивный), который включает активацию иммунной системы через Т-клетки-хелперы (Th) и цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs), вызывая гибель инфицированных клеток [Quinti I. et al., 2021]. Носовая полость служит главными входными воротами и местом начальной репликации SARS-CoV-2, а слизистая оболочка дыхательных путей является первой линией защиты от респираторных патогенов, включая SARS-CoV-2 [Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) – Версия 13, 2021].

Ключевой иммуноглобулин (Ig) мукозального иммунитета – секреторный IgA (s IgA) – обладает более высокой аффинностью и выраженной нейтрализующей активностью, эффективно подавляет адгезию, колонизацию или инвазию патогенов на слизистых оболочках, а также сохраняет их целостность [Xia H. et al, 2020; Fajgenbaum D.C. et al, 2020; Ssemaganda A. et al., 2022]. Есть данные, что во время острого периода COVID-19 и ранней реконвалесценции у пациентов с более тяжелым течением снижены уровни sIgA в носовой полости и глотке [Зырянов С.К. и соавт., 2022].

Известно, что фагоциты координируют воспалительную реакцию и играют ключевую роль в связи между врожденным и адаптивным иммунитетом [Зырянов С.К. и соавт., 2022]. Нарушение функции фагоцитов, первую очередь моноцитов, у пациентов с COVID-19 и поражением легких связано с повышенной восприимчивостью к вторичным бактериальным или грибковым инфекциям [Chen J. et al., 2020]. Это подтолкнуло исследователей к применению иммуномодуляторов, способных усилить гуморальный, локальный иммунитет слизистых дыхательных путей и фагоцитарную активность при COVID-19.

Согласно данным систематических обзоров и метаанализов, в остром и раннем постинфекционном периоде COVID-19, успешно использовались различные иммуномодулирующие препараты: бактериальные лизаты (БЛ), иммуноглобулины, интерфероны, азоксимера бромид, агонисты Toll-подобных рецепторов, мукозальные вакцины, а также про- и постбиотики [Cassão G. et al, 2023; Upasani V. et al, 2023; Pizzimenti C. et al, 2023; Liu X. et al, 2023; Reis G., et al, 2023; Gröning R. et al, 2024]. Отечественный БЛ «Иммуновак-

ВП-4» (далее – Иммуновак-ВП-4) прошел испытания в России как адъювант к стандартной терапии у госпитализированных пациентов по поводу COVID-19. Результаты исследований показали, что данный БЛ эффективно активизирует слизистый иммунитет в остром периоде COVID-19, ускоряя выздоровление. Иммуновак-ВП-4 официально зарегистрирован в России и до пандемии применялся для лечения хронических инфекций дыхательных путей, поэтому накопленный опыт позволил успешно применить его и при новой коронавирусной инфекции [Зырянов С.К. и соавт., 2022].

Степень разработанности темы исследования

В текущей литературе не найдено убедительных данных об особенностях секреции IgA в различных биологических средах (носовой полости, глотке и слюне), фагоцитарной активности лейкоцитов и их динамики на фоне проводимой терапии у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких. В связи с этим, понимание механизмов, с помощью которых активизируется иммунный ответ при инфекции SARS-CoV-2, роли и вклада врожденного, и местного адаптивного иммунного ответа в выздоровлении или ухудшении течения заболевания имеет решающее значение для разработки новых терапевтических протоколов или методов лечения COVID-19, которые потенциально могут обеспечить защиту и долгосрочную иммунную память.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационного исследования является изучение состояния мукозального иммунитета и показателей фагоцитоза у больных с COVID-ассоциированным поражением легких, разработка подходов к коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности, тяжесть COVID-ассоциированного поражения легких у госпитализированных пациентов.
2. Определить уровень, динамику секреторного IgA в слюне, фарингеальном и назальном соскобах и их взаимосвязи с тяжестью COVID-19 у исследуемых пациентов.
3. Оценить фагоцитарную активность лейкоцитов и динамику восстановления у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких в зависимости от тяжести заболевания.
4. Исследовать влияние терапии бактериальным лизатом Иммуновак-ВП-4 на клинические проявления, динамику sIgA и показатели фагоцитоза у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19.
5. Оценить отдаленное влияние Иммуновак-ВП-4 на частоту новых случаев острых респираторных вирусных инфекций и пневмонии после перенесенного COVID-19.

Научная новизна

В настоящей работе впервые показано, что кластерный анализ на основании комбинации функциональных (SpO_2) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей позволил стратифицировать пациентов с COVID-19 по степени тяжести поражения легких.

Установлено, что уровень назального, фарингеального sIgA и sIgA в слюне снижается и имеет обратную взаимосвязь со степенью тяжести заболевания. Отмечена положительная динамика восстановления секреции фарингеального sIgA и sIgA в слюне через 30 дней от начала заболевания на фоне стандартного лечения.

Показана нормализация моноцитарного индекса к 30-му дню лечения у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, что свидетельствует о положительной динамике восстановления иммунологических показателей на фоне стандартной терапии.

Доказано, что интраназальное и пероральное введение Иммуновак-ВП-4 не сопровождалось развитием местных реакций и системных нежелательных явлений; характеризовалось статистически значимым увеличением уровня фарингеального sIgA через 14 и 30 дней; более интенсивным улучшением моноцитарного индекса в крови через 30 дней; снижением продолжительности лихорадки и госпитализации.

Выявлено, что через 2–4 месяца после выписки из стационара риск развития острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) независимо от тяжести COVID-19 был статистически значимо ниже на фоне лечения Иммуновак-ВП-4; риск развития пневмонии не зависел от проведенного лечения и был выше у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о содержании и динамике уровня sIgA в различных биологических средах, корреляционных взаимосвязях уровня sIgA с клиническими проявлениями и тяжестью COVID-19 позволяют предположить возможные осложнения течения заболевания.

Выявление изменения функциональной активности лейкоцитов при среднетяжелом течении COVID-19 позволяет выявить группу риска развития бактериальных осложнений в течение 1 месяца от начала заболевания.

Полученные данные об эффективности и безопасности применения интраназальной и пероральной форм Иммуновак-ВП-4 в острый период COVID-19 позволяют улучшить состояние мукозального иммунитета, усилить фагоцитарную активность лейкоцитов, снизить продолжительность лихорадки и госпитализации.

Определение отдаленных результатов применения интраназальной и пероральной форм Иммуновак-ВП-4 в острый период COVID-19 позволяют снизить риск развития ОРВИ после COVID-19 в течение 2–4 месяцев после выписки из стационара.

Методология и методы исследования

Представленная на защиту научно-исследовательская работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Автором данной диссертации у 105 госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов изучено состояние мукозального иммунитета, фагоцитарной активности лейкоцитов и пути коррекции выявленных нарушений.

Методология диссертационной работы предусматривала создание дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, выбор статистических программ для обработки полученных данных. Для выполнения научной работы применялись различные современные диагностические и инструментальные методы обследования пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм кластерного анализа на основе интегральной оценки уровня SpO₂, концентрации СРБ и АСТ позволяет провести достоверную стратификацию госпитализированных пациентов с COVID-19 в соответствии с тяжестью поражения легких.

2. COVID-ассоциированное поражение легких сопровождается снижением исходного уровня фарингеального, назального sIgA, sIgA в слюне и фагоцитарной активности лейкоцитов.

3. Применение интраназальной и пероральной форм Иммуновак-ВП-4 в острый период COVID-19 в качестве дополнительной терапии позволяет улучшить состояние мукозального иммунитета, усилить фагоцитарную активность лейкоцитов, снизить продолжительность лихорадки и госпитализации.

4. Перенесенный COVID-19 в течение 2–4 месяцев может сопровождаться повышенным риском развития новых эпизодов ОРВИ и пневмонии в зависимости от тяжести заболевания и проведенного лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание настоящей диссертационной работы соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология: 1. Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции легких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярно-биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований. 2. Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях. 4. Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием

методов статистического анализа и обобщения клинических данных. 7. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней органов дыхания.

Соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология: 2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии. 4. Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях, взаимодействии с микробиомом и др.). 5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний. 6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов. 7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий. 9. Разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного и поствакцинального иммунитета, эффективности и безопасности новых вакцинных препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: XXXI Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2021), VIII Конгрессе Евро – Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2022), XXXII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022), IX Всероссийской междисциплинарной научно – практической конференции (Сочи, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна - 2022» (Москва, 2022), III Международной научно – практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 2022), IX Межведомственной научно – практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика (Москва, 2023), X Юбилейной межведомственной научно – практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика (Москва, 2024).

Апробация диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук проведена на совместном заседании Отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт сывороток и вакцин имени И.И. Мечникова» и кафедры

пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №1 от 14.10.2025 г).

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт сывороток и вакцин имени И.И. Мечникова».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе работы над диссертацией, внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», в практику научной и учебной деятельности ФГБНУ «Научно-исследовательский институт сывороток и вакцин имени И.И. Мечникова».

Личный вклад автора

Автором выполнен основной объем исследований, проведены научное обоснование, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, представленных карт, результатов обследования, компьютерной базы клинических, функциональных, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Автором лично сформулированы основные положения диссертации, составляющие её новизну и практическую значимость. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки и клинической реализации задач до статистической обработки полученных данных, их анализа, формулировки выводов, публикации результатов в научных изданиях и в виде докладов, а также внедрении полученных результатов в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 3 иные публикации в международных и всероссийских журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Иллюстрирована 19 рисунками и 10 таблицами. Список литературы содержит 186 источников, в том числе 9 русскоязычных и 177 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с ноября 2020 по июнь 2022 гг. проведено одноцентровое клиническое наблюдательное исследование на базе федерального государственного казенного учреждения здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (ФГКУЗ «ГВКГ ВНГ России») и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» (ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»). Исследование одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» (г. Москва), протокол заседания Этического комитета № 62/05 от 26.02.2023 г.

Пациенты

В исследование включены 105 пациентов с COVID-19, госпитализированных для лечения в инфекционное отделение ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации».

На госпитальном этапе COVID-19 подтвержден лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей исследован методом полимеразной цепной реакции) и/или клиничко-рентгенологически (наличие характерных для COVID-19 клинической картины и признаков вирусного поражения легких). При установлении диагноза, определении тяжести заболевания и назначении лечения руководствовались Временными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 9 от 26.10.20).

Пациенты, включенные в исследование, соответствовали всем критериям включения и невключения. Критерии включения: взрослые пациенты (18–60 лет), госпитализированные с COVID-ассоциированным поражением легких. Критерии невключения: признаки цитокинового шторма (температура тела $>37,5$ С, частота дыхания >22 в минуту, $SpO_2 < 92\%$, С-реактивный белок >75 мг/л, нестабильная гемодинамика, $KT > 75\%$); отказ пациента от участия в исследовании; тяжелые хронические заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы; сахарный диабет; наличие в анамнезе онкологических заболеваний; положительная реакция на вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С; прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала исследования; длительное (>14 дней) применение иммунодепрессантов, глюкокортикостероидов (ГКС); любые оперативные вмешательства в течение 1 мес. до включения в исследование; аутоиммунные заболевания; одновременное участие в другом клиническом исследовании; неспособность к соблюдению условий протокола.

Отдельно проводился забор материала для определения sIgA у здоровых непривитых и ранее не подвергавшихся инфицированию SARS-CoV-2 лиц ($n=10$) из различных локусов

верхних дыхательных путей и измерение исследуемых показателей, медиана измеренных значений была принята за медиану нормы.

Мониторинг отдаленных результатов проведенного лечения осуществлялся путем сбора информации с помощью телефонного опроса выписанных пациентов.

Методы исследования

Клинико-инструментальная характеристика больных по группам приводится в соответствующих исследованию главах.

У всех пациентов оценивались демографические показатели, индекс массы тела, симптомы заболевания, сопутствующие заболевания, длительность заболевания до госпитализации, проведенное до госпитализации лечение, данные объективного обследования, результаты проведенных при поступлении лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), коагулограмма, уровень D-димера, sIgA в слюне, назальном и фарингеальном соскобах, фагоцитарная активность лейкоцитов) и компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Дыхательная недостаточность (ДН) определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (SpO₂).

Индекс курения (ИК) рассчитывался по формуле: ИК = (количество сигарет в день × на количество лет курения)/20 (пачка/лет).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался для оценки питательного статуса пациентов по общепринятой формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Пульсоксиметрия (SpO₂) проводилась с помощью напалечного пульсоксиметра MD300C.

Общий анализ крови (эритроциты, лейкоциты, относительное и абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов) проводился на автоматизированном гематологическом анализаторе ХЕ 2100 (Sysmex Corporation, Япония). Использовались образцы цельной крови, взятой у пациентов при поступлении.

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) Уровень sIgA в слюне, назальном и фарингеальном соскобах определялся в 3 временных точках: при поступлении; через 14 и 30 дней с момента госпитализации. Слюну собирали в одноразовые стерильные пробирки типа «Эппендорф» 1,5 мл в количестве 0,5-1,0 мл. Соскобы со слизистой ротоглотки и носоглотки проводили щитощетками «Юнона» ТУ ВУ 300046934.013-2008 (ЗАО «Медицинское предприятие Симург», Республика Беларусь), вращательными движениями с поверхности небных дужек, миндалин и задней стенки ротоглотки, избегая поверхности языка и слизистой щек и по наружной стенке полости носа на глубину 2-3 см до нижней носовой раковины.

Исследование проводилось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Вектор Бест, РФ). Метод определения основан на двухстадийном сэндвич-

методе твердофазного ИФА с применением моноклональных к секреторному компоненту α -цепи IgA.

Фагоцитарная активность (ФА) моноцитов и гранулоцитов (нейтрофилов) периферической крови определялась в 3 временных точках: при поступлении; через 14 и 30 дней с момента госпитализации. Исследование проводилось на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter путем определения ФА лейкоцитов периферической крови по отношению к *Staphylococcus aureus*. Доля флуоресцирующих (фагоцитировавших) нейтрофилов и моноцитов периферической крови (нейтрофильный (НИ) и моноцитарный (МИ) индексы) высчитывалась автоматически и выводилась в соответствующих гистограммам таблиц статистики.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) проводилась на спиральном компьютерном томографе Aquillion TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems, Япония), толщина среза – 1 мм, pitch – 1,5) при поступлении. Отсутствие характерных проявлений (КТ-0); минимальный объем/распространенность (<25% объема легких) (КТ-1); средний объем/распространенность (25–50% объема легких) (КТ-2); значительный объем/распространенность (50–75% объема легких) (КТ-3); субтотальный объем/распространенность (>75% объема легких) (КТ-4).

Схемы лечения

Все пациенты получали стандартную терапию согласно степени тяжести COVID-19, указанной в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (фавипиравир 200 мг по схеме, эноксапарин 0,4 мг в сутки подкожно, дексаметазон 8–12 мг в сутки. Тоцилизумаб и другие генно-биологические препараты исследуемые пациенты не получали, так как показанием к их назначению уровень СРБ ≥ 60 мг/л. Далее пациенты со среднетяжелым COVID-ассоциированным поражением легких с целью рандомизации случайным образом были распределены на две группы: 1-я группа (контроль), в которую вошло 39 человек в возрасте 42 (33–54) лет; 26 мужчин и 13 женщин. Данная когорта пациентов получала только стандартную терапию COVID-19 в соответствии с временными клиническими рекомендациями. Во 2-ю группу (основную) включены 32 человека в возрасте 42 (37–45) лет; 25 мужчины и 7 женщин. Эта группа пациентов дополнительно к стандартной терапии COVID-19 получала БЛ Иммуновак-ВП-4 (ФГУП «НПО «Микроген», г. Уфа, Россия) интраназально, затем внутрь (per os) с учетом показаний и противопоказаний согласно инструкции, прилагаемой к препарату. Иммуновак-ВП-4 является поликомпонентной смесью водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). Препарат разрешен к применению для подкожного введения (регистрационное удостоверение МЗ РФ номер ЛСР-001294/10 от 24.02.2010) и назально-перорального введения (ЛСР-001293/10 от 24.02.2010).

Схема, доза и сроки введения вакцины

Иммуновак-ВП-4 после приготовления раствора к употреблению назначали пациентам по 2 капли (1 мг) интраназально в каждую половину носа ежедневно и перорально через день по схеме 0,05 (0,5) - 0,1 (1,0) – 0,2 (2,0) – 0,2 (2,0) – 0,3 (3,0) – 0,3 (3,0) мл (мг) в течение 11-ти дней нахождения в стационаре.

Дизайн исследования



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) и в свободно распространяемой статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения (применялся критерий Шапиро-Уилкса) показала, что распределение большинства рассматриваемых показателей отлично от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой, интерквартильным размахом и 95% доверительным интервалом (Me(SD)/Med(Q1;Q3)). Сравнение по количественному признаку между тремя группами исследования проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса; апостериорные сравнения проводились при помощи критерия Данна. Сравнение двух выборок по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Для качественных признаков определяли абсолютные и относительные (в %) частоты; для относительных показателей рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ) (по методу Вилсона). Сравнение трех групп проводили критерием хи-квадрат (χ^2), апостериорные сравнения - точным критерием Фишера с поправкой Холма-Бонферрони. Сравнение двух групп проводилось с помощью критерия χ^2 либо критерия Фишера. Оценку различий сроков госпитализации проводили методом Каплана-Майера и log-rank. Рассчитывались коэффициент заболеваемости

его 95% ДИ (intensive rate (IR)) и показатель относительного риска заболеваемости с указанием 95% ДИ (intensive rate ratio (IRR)) с применением модели Пуассона с избыточным числом нулей (Zero Inflated Poisson regression). Использовались ранговый корреляционный анализ по Спирмену (rs); линейная аппроксимация на диаграммах рассеяния на основе адаптированного алгоритма Левенберга-Марквардта. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Особенности клинического течения COVID-19 у госпитализированных пациентов

В исследование включены 105 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: 69 мужчин, 36 женщин; средний возраст – 43,5 (37,0; 51,0) года; индекс массы тела – 27,4 (25,0; 30,1) кг/м²; средняя длительность заболевания до госпитализации – 6 (4; 8) дней). В таблице 1 представлена клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика исследуемых пациентов с COVID-19.

Таблица 1 – Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика исследуемых пациентов с COVID-19

Показатели	Вся выборка, n=105	Среднетяжелое течение, n=71	Легкое течение, n=34	p
	Me(SD)/ Med(Q1; Q3)	Me(SD)/ Med(Q1; Q3)	Me(SD)/ Med(Q1; Q3)	
Возраст, лет	43,5 (10,7)	44,8 (11,3)	42,9 (10,5)	0,44
Длительность заболевания до госпитализации, дни	6 (4; 8)	6 (3,5; 7,5)	5 (4; 8)	0,83
Койко-дней, дни	18 (14; 24)	22 (17,5; 26,5)	17(14; 21,8)	0,011
Длительность лихорадки, дни	1 (0; 4)	1 (1; 5)	1(0; 4)	0,22
ЧДД, в мин	19 (19; 20)	23 (20; 23)	19 (19; 18)	0,001
ЧСС, в мин	74 (67; 87)	92 (83,5; 94)	69,5(65,2; 76,8)	0,001
SpO ₂ , %	94 (94; 95)	92 (92; 94)	95 (95; 95)	0,001
КТ ОГК (%)	15 (10; 30)	35 (30; 43,5)	12(7; 18)	0,001
Лейкоциты ×10 ⁹ л	5 (3,7; 6,9)	5,3 (3,6; 7,1)	5(3,8; 6,3)	0,84
С/я нейтрофилы, %	66 (57,3; 75)	69 (63; 77,5)	64 (53,6; 72,2)	0,02
П/я нейтрофилы, %	6,7 (3,8)	6 (3,7)	7,1 (3,9)	0,33
Нейтрофилы ×10 ⁹ л	3,1 (2,2; 4,9)	3,4 (2,5; 5,4)	2,9 (2,1; 4,4)	0,30
Лимфоциты, %	23,5 (12,1)	18,1 (8,6)	25,7 (12,7)	0,001
Лимфоциты ×10 ⁹ л	1,2 (0,7)	0,99 (0,57)	1,3 (0,7)	0,011
СОЭ, мм/ч	25 (16; 34)	28 (20; 38)	21 (16; 30)	0,05
Нейтрофилы/лимфоциты	0,72 (0,31; 2,34)	1,11 (0,19; 3,6)	0,72 (0,37; 1,8)	0,94
АЛТ, ед/л	30,9 (19,6; 48)	35 (26; 50,5)	29,1 (18,7; 44,7)	0,15
АСТ, ед/л	29 (21; 39)	32,9 (28,2; 44,9)	26,2 (20; 34,9)	0,003
Креатинин, мкмоль/л	88,5 (76,6; 106)	88,5 (77,8; 107)	88,2 (75,9; 105,3)	0,82
Глюкоза, ммоль/л	6,9 (5,7; 7,8)	7,4 (6,3; 7,9)	6,8 (5,5; 7,8)	0,22
СРБ, мг/л	5,5 (0,7; 20,1)	20,1 (10,9; 43,2)	2,15 (0,34; 10,67)	0,001
D-димер, нг/мл	276 (104,5; 456)	191 (100; 446,8)	285 (166; 461)	0,46
Фибриноген, г/л	3 (2,5; 3,8)	3 (2,7; 4,2)	2,9 (2,5; 3,7)	0,40

Примечание: SpO₂ – сатурация крови кислородом; ЧДД – частоты дыхательных движений в минуту; ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту; КТ ОГК– компьютерная томография органов грудной клетки; С/я – сегментоядерные нейтрофилы; п/я – палочкоядерные нейтрофилы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ–скорость оседания эритроцитов

Наиболее часто встречающимися жалобами у исследуемых пациентов являлись повышение температуры тела (70,5%), кашель (80%) и слабость (60,9%). Из них с тяжелым поражением легких (КТ 3) было 2 (1,9%) пациента, со среднетяжелым поражением легких (КТ 2) – 69 (65,7%) пациентов, с легким поражением легких (КТ 1) – 34 (32,4%) пациента.

Учитывая, что тяжесть COVID-19 определяется совокупностью факторов, был проведен кластерный анализ, разделяющий всех пациентов (n=105) на основе ряда показателей на два кластера. В качестве факторов для кластерного анализа были отобраны следующие показатели: уровень сатурации крови кислородом (SpO₂) как показатель поражения легких; СРБ, характеризующий интенсивность воспалительных процессов в организме, аспаратаминотрансфераза (АСТ), повышенный уровень которой также характеризует выраженность системного воспаления при COVID-19.

Первый выделенный кластер, по сравнению со вторым, характеризуется более высоким уровнем СРБ (20,1 (10,9; 43,2) мг/мл против 2,2 (0,3; 10,7) мг/мл, $p < 0,001$), более высоким АСТ (32,9 (28,2; 44,9) ЕД/л и 26,2 (20; 34,9) ЕД/л, $p = 0,003$) и более низким уровнем сатурации (92 (92; 94) % против 95 (95; 95) %, $p < 0,001$). Показатель поражения легких по данным КТ ОГК не был включен непосредственно в кластерный анализ из-за сильной связи со SpO₂ (показатель которой в данном случае показал чуть более высокую дифференцирующую способность), но, стоит отметить, статистически значимую разницу и существенное различие медианы данного показателя в выделенных кластерах (35 (30; 43,5) % против 12 (7; 18) %, $p < 0,001$). Согласно клиническим рекомендациям, пациенты первого кластера (n=71) подходили под критерии среднетяжелого течения COVID-19 и в 97% (69 человек) имели среднетяжелое (КТ 25-50%) поражение легких, а пациенты второго кластера (n=34) – под критерии легкого течения COVID-19 и имели легкое (КТ 0-25%) поражение легких (Рисунок 2).

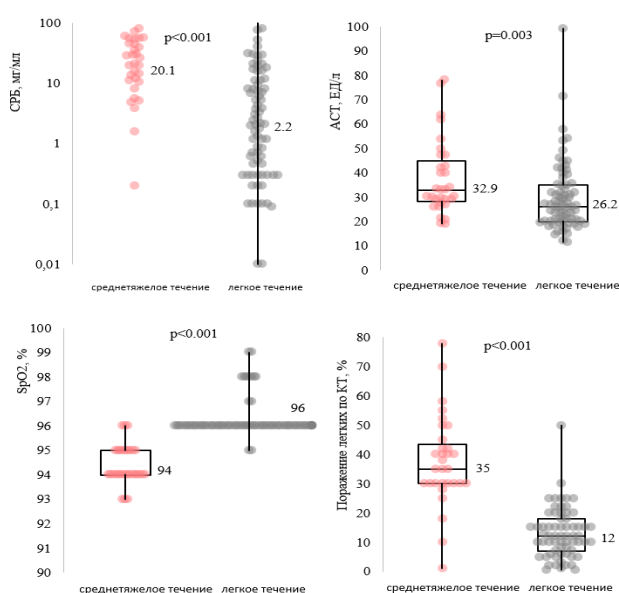


Рисунок 2 – Результаты кластерного анализа пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

Выделенные кластеры не зависели от длительности заболевания на момент госпитализации (6 (3,5; 7,5) дней в кластере со среднетяжелым течением и 5 (4; 8) дней в кластере с легким течением, $p=0,83$) и возраста пациентов (45 (38; 51) лет и 43 (37,2; 47) года соответственно, $p=0,47$).

В кластере со среднетяжелым течением была несколько выше доля мужчин по сравнению с кластером более легких пациентов (80% 25/31 против 60% 45/74, $p=0,08$). Длительность лихорадки не различалась - (1 (1; 5) день в кластере со среднетяжелым течением и 1 (0; 4) день в кластере с более легким течением пациентов, $p=0,22$), но длительность госпитализации была статистически значимо выше в кластере среднетяжелых пациентов - (22 (17,5; 26,5) дня против 17 (14; 21,8) дней, $p=0,01$).

Исследование уровня sIgA у госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких

У исследуемых пациентов уровень sIgA определялся в трех средах: в слюне, в фарингеальном и назальном соскобах. Определение исходного уровня sIgA в слюне, назальном и фарингеальном соскобах у исследуемых пациентов показало статистически значимые различия по сравнению с их значениями в норме (Рисунок 3).

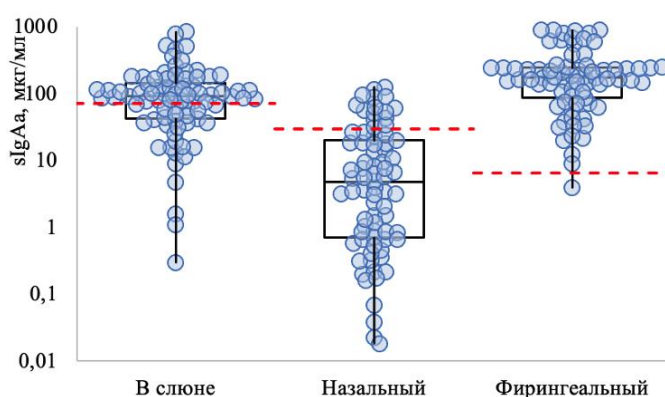


Рисунок 3 – Исходный уровень sIgA в разных точках забора материала исследования. Красной линией выделены нормативы (в слюне – 71,7 мкг/мл, назальный соскоб – 29,9 мкг/мл, фарингеальный соскоб – 6,5 мкг/мл)

Анализ исходных показателей выявил статистически значимую обратную корреляцию между уровнем назального sIgA и СРБ ($\rho = -0,29$ [95%ДИ: от -0,48 до -0,07], $p=0,01$), АСТ ($\rho = -0,30$ [95%ДИ: от -0,49 до -0,09], $p=0,007$) и КТ ($\rho = -0,23$ [95%ДИ: от -0,44 до -0,005], $p=0,045$); между уровнем фарингеального sIgA и СРБ ($\rho=-0,34$ [95%ДИ: от -0,52 до -0,12], $p=0,003$); прямую корреляцию между sIgA в слюне и SpO₂ ($\rho=0,25$ [95%ДИ: от 0,02 до 0,45], $p=0,03$).

Уровень назального, фарингеального IgA и sIgA в слюне был статистически значимо ниже в кластере пациентов со среднетяжелым течением по сравнению с группой пациентов с

легким течением: 47,1 (17,6; 102,9) мкг/л против 97,2 (60; 168) мкг/л ($p=0,02$), 0,8 (0,3; 3,1) мкг/л против 6,5 (1,2; 24) мкг/л ($p=0,007$), 90,5 (32,9; 185,4) мкг/л против 210,6 (144; 354,8) мкг/л ($p=0,007$) соответственно (Рисунок 4).

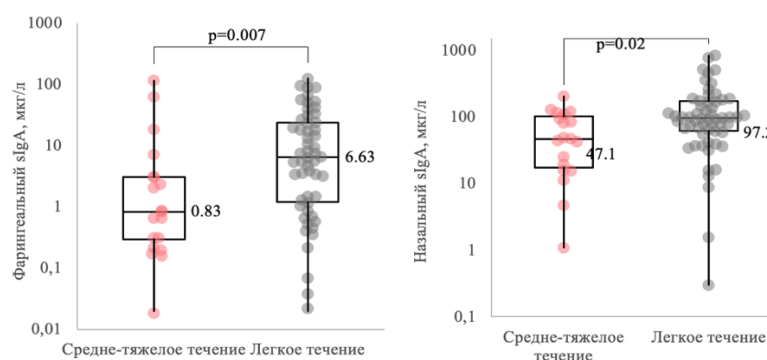


Рисунок 4 – Исходный уровень секреторного IgA в зависимости от тяжести пациентов

На следующем этапе проводился анализ динамики показателей IgA в зависимости от выделенных кластеров тяжести только у пациентов, получавших стандартное лечение по поводу COVID-19 (Рисунок 5). Практически все различия между кластерами, которые были выявлены на всей выборке, также сохранились и при анализе пациентов, получавших стандартное лечение по поводу COVID-19: пациенты со среднетяжелым течением характеризовалась более высоким уровнем АСТ (33 (29,5; 45,9) ЕД/л против 27,1 (22,7; 35) ЕД/л, $p=0,03$), СРБ (23,3 (12,7; 51,9) мг/л против 1,2 (0,3; 6) мг/л, $p<0,001$) и более низкой SpO₂ (95 (94; 95)% против 96 (96; 96) %, $p<0,001$), секреторный IgA в кластере пациентов со среднетяжелым течением был ниже, чем в кластере пациентов с легким течением: 73,6 (30,5; 177,3) мкг/л против 236,4 (143,7; 493,2) мкг/л в слюне ($p=0,03$), 1,5 (0,3; 5,9) мкг/л против 7,5 (3,2; 33,6) мкг/л в фарингеальном соскобе ($p=0,07$), 49,2 (45,9; 99,4) мкг/л против 99,9 (61,4; 168) мкг/л в назальном соскобе ($p=0,09$)

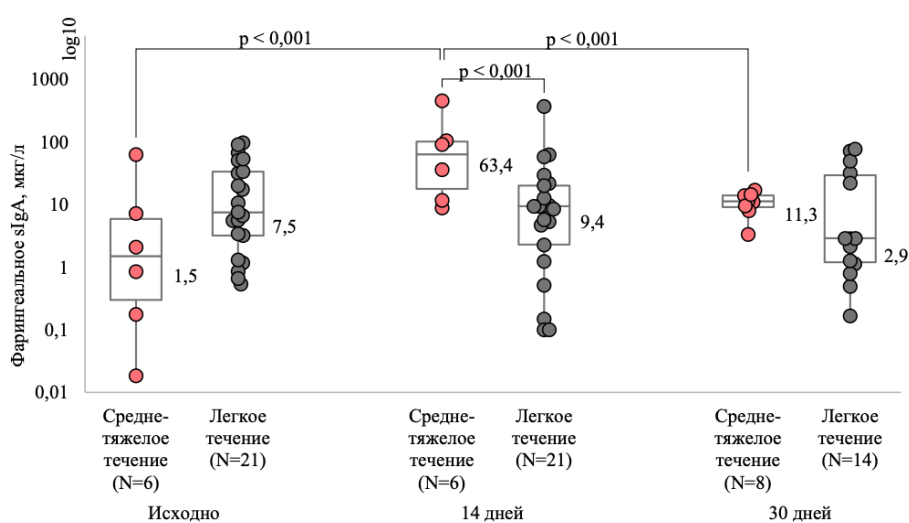


Рисунок 5 – Динамика фарингеального sIgA в зависимости от исходной степени тяжести

Уровень назального sIgA не показал статистически значимого изменения относительно исходного уровня ни в целом, ни в зависимости от степени тяжести: динамика через 14 дней – $p=0,75$, динамика через 30 дней – $p=0,52$; степень тяжести при госпитализации (исходная) – $p=0,15$, динамика через 14 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,3$), динамика через 30 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,9$).

В то же время для фарингеального sIgA были выявлены статистически значимые изменения через 14 дней относительно исходного уровня, которые зависели от степени тяжести: динамика через 14 дней ($p<0,001$), динамика через 30 дней ($p=0,64$); динамика через 14 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p<0,001$), динамика через 30 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,57$) (Рисунок 5).

В кластере среднетяжелых пациентов отмечалось статистически значимое увеличение уровня фарингеального sIgA через 14 дней после госпитализации (с 1,5 (0,3; 5,9) мкг/л до 63,4 (17,8; 101,2) мкг/л, $p<0,001$) с последующим снижением через 30 дней (с 63,4 (17,8; 101,2) мкг/л до 11,3 (9,1; 14) мкг/л, $p<0,001$).

В результате данного роста через 14 дней уровень фарингеального sIgA в кластере пациентов со среднетяжелым течением стал статистически значимо выше, чем в кластере пациентов с легким течением (63,4 (17,8; 101,2) мкг/л против 7,5 (3,2; 33,6) мкг/л, $p<0,001$), через 30 дней уровень фарингеального sIgA статистически значимо у исследуемых пациентов не различался.

Динамика sIgA в слюне зависела от исходной степени тяжести, статистически значимые изменения наблюдались как через 14 дней, так и через 30 дней: динамика через 14 дней ($p=0,16$), динамика через 30 дней ($p=0,004$); динамика через 14 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,05$), динамика через 30 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,002$) (Рисунок 6).

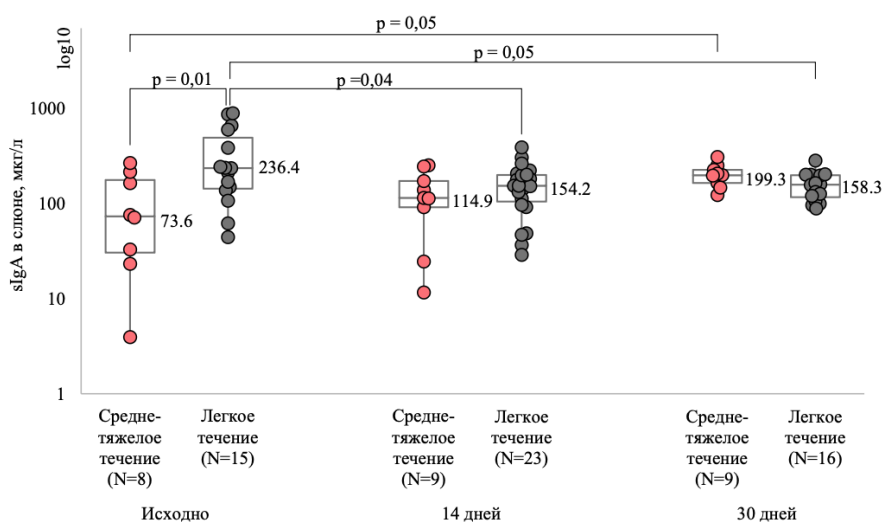


Рисунок 6 – Динамика sIgA в слюне в зависимости от исходной степени тяжести

Исходный уровень sIgA в слюне был выше в кластере пациентов с легким течением по сравнению со среднетяжелыми пациентами, но через 14 дней уровень sIgA в кластере легких пациентов статистически значимо снизился (с 236,4 (143,7; 493,2) мкг/л до 154,2 (105; 200) мкг/л, $p=0,04$), через 30 дней показатель оставался ниже исходного - 158,3 (117; 198,8) мкг/л против 236,4 (143,7; 493,2) мкг/л ($p=0,05$). Уровень sIgA в слюне в кластере среднетяжелых пациентов, напротив, через 30 дней после госпитализации вырос относительно исходного уровня с 73,6 (30,5; 177,3) мкг/л до 199,3 (165; 226,6) мкг/л ($p=0,05$).

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов у исследуемых пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов в периферической крови использовался нейтрофильный и моноцитарный индекс. Исходный нейтрофильный индекс (НИ) составил 97,9 (96,3; 99) %, моноцитарный индекс (МИ) – 91,2 (84,6; 95) %. В целом, полученные результаты находились в интервале нормальных референсных значений.

Выявлена статистически значимая прямая корреляция МИ и показателя SpO_2 ($\rho=0,21$ [95%ДИ: от 0,005 до 0,39], $p=0,04$); обратная корреляция МИ с уровнем СРБ ($\rho=-0,31$ [95%ДИ: от -0,11 до -0,48], $p=0,003$) и степенью поражения легких по КТ ($\rho=-0,2$ [95%ДИ: от -0,11 до -0,48], $p=0,05$) (Рисунок 7 А). Таким образом, более высокий моноцитарный индекс в крови (на момент госпитализации) ассоциирован с более низким уровнем СРБ, меньшей степенью поражения легких по КТ и более высоким уровнем сатурации.

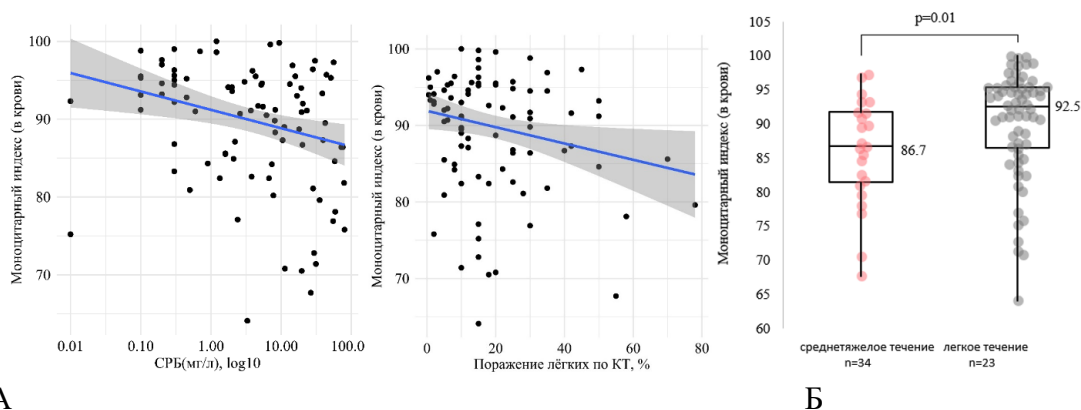


Рисунок 7 - Взаимосвязь МИ с показателем SpO_2 , СРБ и площадью поражения легких по КТ (А) и МИ в зависимости от тяжести пациентов (Б)

МИ в кластере со среднетяжелым течением был статистически значимо ниже, чем в кластере пациентов с легким течением COVID-19: 86,7 (81,4; 91,7) против 92,6 (86,5; 95,4) ($p=0,01$) (Рисунок 7Б). Динамика МИ через 30 дней после начала лечения взаимосвязана с исходной степенью тяжести пациента: без учета степени тяжести - динамика через 14 дней ($p=0,57$), динамика через 30 дней ($p=0,43$); в зависимости от исходной степени тяжести - через 14 дней ($p=0,65$), через 30 дней ($p=0,03$).

В кластере среднетяжелых пациентов исходный МИ был несколько ниже, чем в кластере легких пациентов (86,6 (81,2; 91,6) против 93 (84,9; 95,5), $p=0,08$). Через 30 дней у пациентов со среднетяжелым течением МИ статистически значимо вырос ($p=0,05$) и стал сопоставим с показателем МИ у пациентов с легким течением - 92,2 (87,8; 96,7) и 89,2 (81,8;95,2), соответственно (Рисунок 8).

Нейтрофильный индекс в крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике: динамика через 14 дней – $p=0,60$, динамика через 30 дней – $p=0,52$, исходная степень тяжести ($p=0,73$); динамика через 14 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,90$), динамика через 30 дней в зависимости от исходной степени тяжести ($p=0,89$).

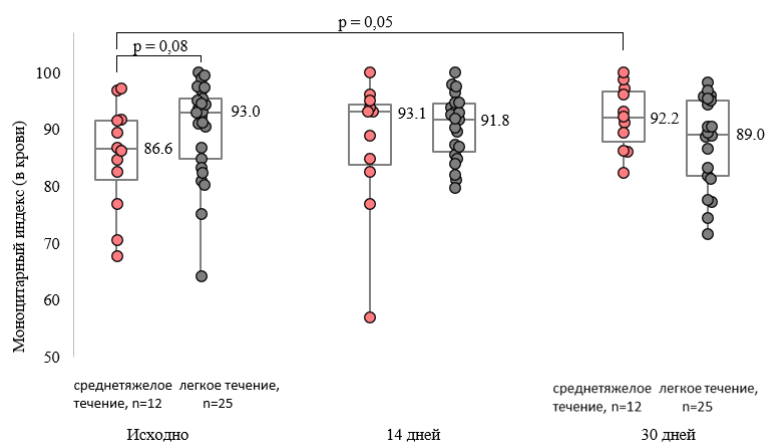


Рисунок 8 – Динамика МИ в крови в зависимости от исходной степени тяжести

Эффективность включения Иммунак-ВП-4 в комплексное лечение пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких средней степени тяжести

В исследуемых группах пациенты были сопоставимы по возрасту (42 (33–54) года в группе контроля и 42 (37–45) лет в группе Иммунак-ВП-4, $p=0,79$), гендерному составу (26/13 мужчин и женщин соответственно в группе контроля и 25/7 в группе Иммунак-ВП-4, $p=0,33$) и длительности заболевания от момента появления первых симптомов (5 (4–8) дней в группе контроля и 5 (3–7) дней в группе Иммунак-ВП-4, $p=0,63$). Сформированные группы также были сопоставимы по индексу массы тела, площади поражения легких, лабораторным показателям.

Интраназальное и пероральное введение Иммунак-ВП-4 не сопровождалось развитием местных реакций со стороны слизистых верхних дыхательных путей и системных нежелательных явлений. На фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика в обеих группах. В группе Иммунак-ВП-4 на фоне проведенного лечения статистически значимо меньше встречались жалобы на кашель, слабость, утомляемость, одышку и заложенность в грудной клетке ($p<0,05$).

Площадь поражения легких по данным КТ ОГК, уровень СРБ и СОЭ статистически значимо снизились независимо от группы лечения ($p=0,05$, $p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно).

Уровень назального sIgA не показал каких-либо тенденций и различий между группами. Уровень назального sIgA исходно, на 14 и 30 дни в контроле составил 49 (46; 99) мкг/л, 52 (16; 89) мкг/л, 17 (11; 30) мкг/л и в группе Иммуовак-ВП-4 - 31 (14; 99) мкг/л, 47(22; 119) мкг/л, 68 (19; 135) мкг/л.

Динамика уровня фарингеального sIgA характеризовалась согласованными между группами изменениями через 14 дней ($p=0,01$) и различающимися изменениями через 30 дней в зависимости от лечения sIgA ($p=0,05$) (Рисунок 9).

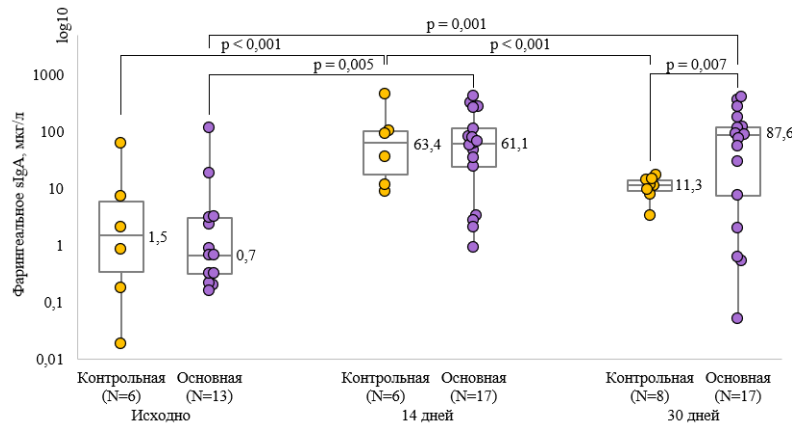


Рисунок 9 – Динамика фарингеального sIgA у исследуемых пациентов в зависимости от получаемого лечения

Исходно сниженный уровень фарингеального sIgA через 14 дней статистически значимо вырос в обеих группах независимо от лечения: с 1,5 (0,3;5,9) мкг/л до 63,4 (17,8; 101,2 мкг/л в контроля ($p<0,001$) и с 0,7 (0,3; 3,1) мкг/л до 61,1 (24,1; 111,6) мкг/л в группе Иммуовак-ВП-4 ($p=0,005$). Через 30 дней от начала лечения фарингиальный sIgA снизился в группе контроля (стандартного лечения) с 63,4 (17,8; 101,2) мкг/л до 11,3 (9,1; 14) мкг/л ($p<0,001$), а в группе Иммуовак-ВП-4 осталась тенденция к росту, где уровень фарингеального sIgA превысил свой исходный уровень и уровень контроля через 30 дней: 87,6 (7,5; 118,6) мкг/л против 0,7 (0,3; 3,1) мкг/л, ($p=0,001$) и против 11,3 (9,1; 14) мкг/л ($p=0,007$), соответственно.

Анализ уровня sIgA в слюне у исследуемых пациентов не выявил статистически значимых различий динамики показателя в зависимости от группы лечения, в обеих группах наблюдается рост показателя через 30 дней после начала лечения относительно исходных значений: с 73,6 (30,5; 177,3) мкг/л до 199,3 (165; 226,6) мкг/л в кластере контроля ($p=0,05$) и с 119,6 (56,2; 185,4) мкг/л до 237,2 (186,3; 303,2) мкг/л в кластере ВП-4 ($p=0,001$).

Для нейтрофильного индекса (НИ) в крови не было выявлено каких-либо тенденций и различий между группами исходно, через 14 и 30 дней. Значения НИ составили: 97,2 (95,075 – 98,9), 97,5 (96,65 – 98,75), 98,9 (97,8 – 99,65) – в контроле и 98,3 (95,7 – 98,7), 99,2 (98,5 – 99,7), 96,1 (92,9 – 97,4) – в группе Иммуовак-ВП-4.

Моноцитарный индекс в крови у исследуемых пациентов через 30 дней после госпитализации статистически значимо вырос относительно исходного уровня в обеих группах

($p=0,02$), но интенсивность этих изменений зависела от полученного лечения ($p=0,05$) (Рисунок 10). Через 30 дней после госпитализации моноцитарный индекс в крови вырос в кластере контроля с 86,6 (81,2–91,6) до 92,2 (87,85–96,7) ($p=0,03$), а в группе Иммуовак-ВП-4 с 87,3 (81,45–92,05) до 98,3 (97,3–99,6) ($p=0,05$), различия между группами были статистически значимы ($p=0,05$).

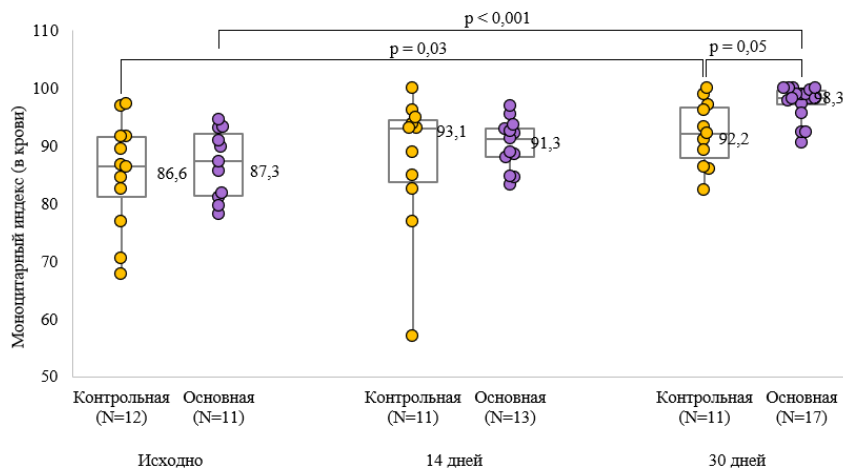


Рисунок 10 – Динамика МИ у пациентов в зависимости от полученного лечения

Анализ клинических показателей эффективности Иммуовак-ВП-4 в комплексном лечении пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких средней степени тяжести выявил определенные отличия. Длительность лихорадки в группе пациентов, получавших Иммуовак-ВП-4, была статистически значимо ниже, чем в группе стандартного лечения: 1 [0,5; 2] день и 4 [1; 7] дней ($p=0,002$), соответственно. Также в группе Иммуовак-ВП-4 выявлена статистически значимо меньшая продолжительность госпитализации, чем в группе контроля: 16 [13–19] дней и 19 [16–22] дней, соответственно ($p=0,03$).

Отдаленное влияние Иммуовак-ВП-4 на частоту новых случаев ОРВИ и пневмонии после перенесенного COVID-19

1. Анализ частоты развития новых эпизодов ОРВИ и внебольничной пневмонии в течение 2-4 месяцев после COVID-19

Для характеристики «стандартной» динамики проанализирована только группа контроля в зависимости от степени тяжести COVID-19. Учитывалось кумулятивное число случаев заболеваний за 2, 3 и 4 месяца. Было выявлено, что кумулятивная заболеваемость ОРВИ не зависела от тяжести перенесенного COVID-19. В то время, как риск развития пневмонии после COVID-19 (в пересчете на 1000 человеко-дней) был выше в кластере пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в 5,1 [1,7–15,8] раза через 2 месяца после выписки, в 3,9 [1,4–11,2] раз через 3 месяца и в 2,5 [1,03–6,4] раза через 4 месяца после выписки из стационара.

2. Анализ частоты развития ОРВИ и пневмонии в течение 2-4 месяцев после COVID-19 в зависимости от лечения и степени тяжести

Далее проводился анализ частоты развития ОРВИ и пневмонии в зависимости от полученного лечения и с учетом тяжести пациента. Учитывалось кумулятивное число случаев заболеваний за 2-4 месяца после выписки из стационара. Заболеваемость пневмонией после выписки зависела только от исходной тяжести пациента и не зависела от полученного лечения. Риск развития пневмонии после COVID-19 (в пересчете на 1000 человеко-дней) с корректировкой на тип получаемого лечения был выше в кластере пациентов со среднетяжелым течением по сравнению с пациентами с легким течением во всех рассматриваемых временных точках. В то же время было выявлено, что заболеваемость ОРВИ после COVID-19 статистически значимо зависела от полученного лечения и не зависела от тяжести течения COVID-19. Риск развития ОРВИ после COVID-19 (в пересчете на 1000 человеко-дней) с корректировкой на тяжесть COVID-19 был выше у пациентов группы контроля по сравнению с пациентами, получавшими Иммуновак-ВП-4, во всех рассматриваемых временных точках: через 2 месяца после выписки в 9,9 [2,7–33] раза ($p < 0,001$), через 3 месяца в 9,0 [6,7–27] раз ($p < 0,001$) и через 4 месяца в 4,9 [2,5–9,9] раза ($p < 0,001$) (Рисунок 11).

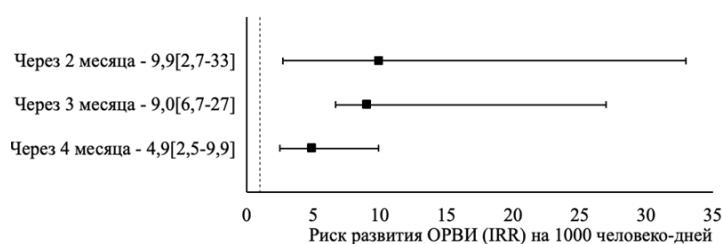


Рисунок 11 – Относительный риск заболеваемости ОРВИ после выписки из стационара

ВЫВОДЫ

1. В проведенном исследовании у госпитализированных пациентов чаще встречалось поражение легких средней степени тяжести; легкая степень поражения легких зафиксирована в 1/3 случаев. Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями COVID-19 являлись повышение температуры тела, кашель, слабость и повышенная утомляемость. Кластерный анализ на основании комбинации функциональных (SpO_2) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей позволил стратифицировать пациентов с COVID-19 по степени тяжести поражения легких.

2. У пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких уровень назального, фарингеального sIgA и sIgA в слюне снижается и имеет обратную взаимосвязь со степенью тяжести заболевания. Отмечена положительная динамика восстановления секреции фарингеального sIgA и sIgA в слюне через 30 дней от начала заболевания на фоне стандартного лечения.

3. Нарушение фагоцитарной активности лейкоцитов при COVID-19 избирательно затрагивает моноциты и коррелирует с тяжестью заболевания. Фагоцитарная активность моноцитов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 восстанавливается к 30-му дню от начала лечения. Фагоцитарная активность нейтрофилов при среднетяжелом и легком течении COVID-19 не снижается и не меняется в динамике.

4. Применение бактериального лизата Иммуновак-ВП-4 в комплексном лечении пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 продемонстрировало отсутствие местных и системных нежелательных реакций при интраназальном и пероральном введении, сохранение повышенного уровня фарингеального sIgA и фагоцитарной активности моноцитов через 30 дней от начала лечения, ускорение клинического выздоровления и сокращение сроков госпитализации.

5. Добавление Иммуновак-ВП-4 к терапии COVID-19 средней степени тяжести снижает риск новых эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в течение 4 месяцев после выписки и подтверждает его роль в долгосрочной модуляции иммунитета после перенесенного COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинацию функциональных (SpO_2) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей можно использовать для ранней стратификации степени тяжести COVID-ассоциированного поражения легких.

2. Определение содержания и динамики восстановления уровня назального, фарингеального sIgA и sIgA в слюне у пациентов с COVID-19 позволяет выявить нарушения мукозального иммунитета и разработать стратегию иммуномодулирующей терапии в острый период COVID-19.

3. Мониторинг моноцитарного индекса позволяет объективно оценивать эффективность терапии, риск развития бактериальных осложнений.

4. Применение Иммуновак-ВП-4 в качестве адъювантной терапии у пациентов со среднетяжелым COVID-19 способствует улучшению состояния мукозального иммунного ответа, фагоцитарной функции моноцитов, ускоряет клиническое выздоровление и сокращает длительность госпитализации.

5. Для снижения риска развития ОРВИ после перенесенного COVID-19 целесообразно включать Иммуновак-ВП-4 в комплексное лечение острой фазы COVID-19.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Механизмы изменений иммунной системы при COVID-19 / М.П. Костинов, **В.Н. Осипцов**, В.Р. Татевосов, В.В. Гайнитдинова, А.Ю. Мерзлякова // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т. 120, № 5. – С. 73-75.

2. Changes in nasal, pharyngeal and salivary secretory IgA levels in patients with COVID-19 and the possibility of correction of their secretion using combined intranasal and oral administration of

a pharmaceutical containing antigens of opportunistic microorganisms / M. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin, N. Abramova, **V.Osiptsov**, E. Khromova, D. Pakhomov, V.Tatevosov, A.Vlasenko, V. Gainitdinova, K. Mashilov, N.Kryukova, I.Baranova, A.Kostinov // **Drugs Context**. – 2023. – Vol. 12. – P.2022-10-4. [**Scopus**]

3. Секреторный IgA у пациентов с COVID-19 при различных способах применения поликомпонентной вакцины «Иммуновак-ВП-4» / М.П. Костинов, Н.Д. Абрамова, **В.Н. Осипцов**, В.Р. Татевосов, В.В. Гайнитдинова, Н.О. Крюкова, И.А. Баранова, Е.А. Хромова, Е.С. Коровкина, А.Г. Чучалин, О.А. Свитич, К.В. Машилов // **Российский иммунологический журнал**. - 2023. - Т. 26. - №4. - С. 657-664. [**Scopus**]

4. Secretory IgA and course of COVID-19 in patients receiving a bacteria-based immunostimulant agent in addition to background therapy / M. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin, **V. Osiptsov**, E. Khromova, N. Abramova, V. Tatevosov, A. Vlasenko, V. Gajnitdinova, D. Pakhomov, K. Mashilov, T. Ospelnikova, N. Mikhailova, V. Polishchuk, E. Kurbatova, A. Kostinova // **Sci Rep**. – 2024. – Vol. 14. – P.11101. [**Scopus**]

5. Коррекция иммунного статуса у госпитализированных пациентов с COVID-19 иммуностимулирующим препаратом на фоне базисной терапии / Е.А. Хромова, М.П. Костинов, С.А. Сходова, **В.Н. Осипцов**, И.В. Бишева, Д.В. Пахомов, Е.А. Курбатова, А.А. Хасанова, Н.О. Крюкова, М.Н. Шатохин // **Медицинская иммунология**. – 2024 - Т.26, №2.-С.355-366. [**Scopus**]

6. Фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов с COVID-19 / М.П. Костинов, В.В. Гайнитдинова, **В.Н. Осипцов**, И.В. Бишева, С.А. Сходова, Е.А. Хромова, И.А. Баранова, Н.О. Крюкова, Е.С. Соколова, А.Г. Чучалин // **Пульмонология**. – 2024.–Т.34(6).–С.846-856. [**Scopus**]

7. Эффективность иммунотерапии в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения в организованных коллективах / В.Р. Татевосов, М.П. Костинов, А.Д. Протасов, **В.Н. Осипцов**, В.В. Гайнитдинова, В.Б. Полищук, А.В. Поддубиков // Астраханский медицинский журнал. – 2024 - Т. 19, № 2.- С. 101-110.

8. Bacterial lysates in modifying sIgA levels in the upper respiratory tract in COVID-19 patients / Kostinov M., Chuchalin A., Svitich O., Gainitdinova V., Mashilov K., Kryukova N., **Osiptsov V.**, Tatevosov V., Khromova E., Baranova I., Vlasenko A., Shogenova L., Mekhantseva I., Khrapunova I., Linok A., Kostinov A., Polishuk V., Poddubikov A. // **Sci Rep**. - 2025. - Vol. 15. - № 1. - P. 8325. [**Scopus**]

9. Phagocytic activity of blood monocytes and neutrophils in moderate COVID-19 patients and impact of immune therapy with bacterial lysates / M. Kostinov, O.Svitich, Alexander Chuchalin, V. Gajnitdinova, I. Bisheva, S. Skhodova, **V. Osiptsov**, V. Tatevosov, N. Kryukova, I.Khrapunova, I. Soloveva, N. Akhmatova, A.Poddubikov // **PLOS One**. – 2025. – Vol. 20., №6. – P. e0324987. [**Scopus**]

10. Бактериальные лиганды в комплексном лечении внебольничных пневмоний в организованных коллективах / М.П. Костинов, В.В. Зверев, В.Р. Татевосов, В.В. Гайнитдинова, В.Б. Полищук, **В.Н. Осипцов**, В.И. Губань, Н.Е. Ястребова, Е.А. Курбатова, Е.В. Маркелова, И.В. Шубин // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2025. – Т. 22, № 1. С.45-56.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – азоксимера бромид	ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
АСТ – аспаратаминотрансфераза	СРБ – С-реактивный белок
БЛ – бактериальные лизаты	ФА – фагоцитарная активность
ВВИГ – введение высокодозного внутривенного иммуноглобулина	ФНО – фактор некроза опухоли
ГКС – глюкокортикостероиды	АСЕ2 – ангиотензин превращающий фермент II типа
ИВДП – инфекций верхних дыхательных путей	COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года
ИЛ – интерлейкин	CTLs – цитотоксические Т-лимфоциты
ИМТ – индекс массы тела	CD4+ – Т-лимфоциты или Т-хелперы
ИНФ – интерферон	Ig – иммуноглобулин
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки	НК-клетки – натуральные клетки киллеры
МИ – моноцитарный индекс	sIgA – секреторный IgA
НИ – нейтрофильный индекс	SpO ₂ – сатурация, степень насыщения крови кислородом
ОМ-85 – оральная бактериальная лизат	
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции	