

Матиевская Н.В.¹, Данилевич Н.А.¹, Кузнецова Е.В.¹, Сулевский В.Н.¹, Мовсумзаде Л.А.¹,
Красько Ю.П.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Matsiyenskaya N.¹, Danilevich N.¹, Kuzniatsova K.¹, Suleuski U.¹, Movsumzade L.¹, Krasko Y.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Hospital of Infectious Diseases, Grodno, Belarus

Течение COVID-19 в зависимости от серологического ответа на SARS-CoV-2

COVID-19 Course Depending on Serological Response to SARS-CoV-2

Резюме

Цель исследования. Представить сравнительную характеристику пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с наличием и отсутствием антител к коронавирусу после 10-го дня заболевания COVID-19.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 141 пациента с COVID-19, госпитализированного в инфекционную больницу с апреля по июнь 2020 г., а также амбулаторных карт пациентов, обратившихся за медицинской помощью после выписки из стационара.

По результатам определения антител пациенты были разделены на 2 группы исследования: 1-я группа – 25 пациентов без АТ к SARS-CoV-2; 2-я группа – 116 пациентов с наличием АТ к SARS-CoV-2.

Статистический анализ проводился с использованием пакета «Statistica», v.10. Данные представлены в виде Me (min–max).

Результаты. Пациенты 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й были значительно моложе: 21 (8–85) год и 43 (0,5–85) года соответственно, $p < 0,05$, среди них было больше детей – 32% и 6%, $p < 0,05$. У пациентов 2-й группы чаще отмечалась сопутствующая патология – 28% и 47,4% соответственно ($p < 0,05$). Инфекция COVID-19 протекала в более легкой форме у пациентов 1-й группы, у них реже отмечались пневмонии – 20% и 80% соответственно, $p < 0,05$, оксигенация требовалась незначительному количеству пациентов, отсутствовали пациенты в отделении реанимации и интенсивной терапии.

На постгоспитальном этапе частота инфекционных заболеваний респираторного тракта после выписки из стационара была выше у пациентов без АТ: 28% против 9,8% у пациентов с АТ ($p < 0,05$).

Выводы. Появление антител к SARS-CoV-2 во время госпитализации отмечено у пациентов более старшего возраста, переносящих среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 с наличием пневмонии, имеющих множественную коморбидную патологию, ассоциировано с меньшей частотой инфекционных заболеваний респираторного тракта в первые 4,5 (3,5–9) месяца после перенесенной инфекции COVID-19 по сравнению с пациентами без сероконверсии к SARS-CoV-2 к 10–22-му дню болезни.

Ключевые слова: COVID-19, серологический ответ, SARS-CoV-2.

Abstract

Purpose of the study. To present the comparative characteristics of patients infected with SARS-CoV-2 with the presence and absence of antibodies to coronavirus after 10 days of COVID-19 illness.

Materials and methods. A retrospective analysis of the clinical and laboratory data of 141 patients with COVID-19 who were admitted to the infectious diseases clinical hospital in Grodno from April to June 2020, as well as outpatient records of patients who sought medical help after discharge from the hospital has been performed.

According to the results of the determination of antibodies, the patients were divided into 2 study groups: 1st group – 25 patients without antibodies to SARS-CoV-2; 2nd group – 116 patients with antibodies to SARS-CoV-2.

Statistical analysis was carried out using the “Statistica” package, v.10. Data are presented as Me (min–max).

Results. Patients of group 1 were significantly younger compared to group 2: 21 (8–85) and 43 (0.5–85) years, respectively, $p < 0.05$, among them there were more children: 32% and 6%, $p < 0.05$. In patients of the 2nd group, comorbidities were more often observed: in 28% and 47.4%, respectively ($p < 0.05$). COVID-19 proceeded in a milder form in patients of the 1st group, since they had pneumonia much less frequently: 20% and 80%, respectively, there were no patients who needed to be transferred to the intensive care unit.

The post-hospital stage of observation of patients found that the incidence of infectious diseases of the respiratory tract after discharge from the hospital was higher in patients without antibodies to SARS-CoV-2 and amounted to 28% versus 9.5% in the group of patients with antibodies ($p < 0.05$).

Conclusions. The appearance of antibodies to SARS-CoV-2 during hospitalization was noted in older patients with moderate and severe forms of COVID-19 with pneumonia, with multiple comorbid pathologies, was associated with a lower incidence of respiratory tract infections in the first 4.5 (3.5–9) months after suffering COVID-19 compared with patients without seroconversion to SARS-CoV-2 by 10–22 days of illness.

Keywords: COVID-19, serological response, SARS-CoV-2.

■ ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 г. в Китае была зарегистрирована серия необъяснимых случаев пневмонии. Последующие исследования выявили этиологический агент – новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2. Человечество столкнулось с новой пандемией, которую не может победить до сих пор. SARS-CoV-2 обладает высокой изменчивостью (в течение двух лет появились альфа-, бета-, гамма-, дельта- и эпсилон-штаммы), что снижает эффективность вакцинации против вируса. Серологический ответ в виде появления специфических антител к различным белкам SARS-CoV-2 индивидуален и зависит от множества факторов как возбудителя, так и хозяина [1, 2].

Выработка антител к SARS-CoV-2 свидетельствует о формировании специфического гуморального иммунитета. Антитела к SARS-CoV-2 появляются в среднем к 10-му дню заболевания, достигая пика к 3–4-й неделе после начала симптомов заболевания, затем постепенно снижаются вплоть до полного исчезновения. В настоящее время известно, что IgM и IgG при COVID-19 появляются почти одновременно, в то же время IgM исчезают значительно быстрее, чем IgG. Антитела IgG к SARS-CoV-2,

включая IgG к протеинам S и N, у большинства переболевших сохраняются до нескольких месяцев в сыворотке крови, однако точное время сохранения антител после инфекции SARS-CoV-2 неизвестно [1, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить сравнительную характеристику пациентов, перенесших COVID-19, с наличием и отсутствием антител к коронавирусу после 10–22-го дня заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу г. Гродно с апреля по июнь 2020 г., а также амбулаторных карт пациентов, обратившихся за медицинской помощью после выписки из стационара.

Было отобрано 147 пациентов, выписанных из инфекционной больницы с диагнозом COVID-19, установленным на основании обнаружения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке. Всем 147 пациентам во время госпитализации было выполнено исследование крови экспресс-тестом (SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG) для определения антител к SARS-CoV-2 (качественный метод). Шесть пациентов с отрицательным результатом теста на наличие антител к SARS-CoV-2 (АТ) были исключены из исследования в связи с проведением тестирования в ранние сроки заболевания (до 7 дней).

По результатам определения антител пациенты были разделены на 2 группы исследования:

- 1-я группа – 25 пациентов без АТ к SARS-CoV-2;
- 2-я группа – 116 пациентов с наличием АТ к SARS-CoV-2.

Распределение пациентов по срокам забора крови для определения антител к SARS-CoV-2 представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, основная часть серологических исследований в обеих группах пациентов приходится на 10–22-й день, у 13,8% пациентов 1-й группы противовирусные АТ определялись в ранние сроки заболевания (до 10-го дня).

Статистический анализ проводился с использованием пакета «Statistica», v.10. Данные представлены в виде Me (min–max).

Таблица 1
Распределение пациентов по срокам забора крови для серологического исследования (день от начала заболевания)

Table 1
Distribution of patients according to the timing of blood sampling for serological research (day from the onset of the disease)

День заболевания на момент забора крови	1-я группа (без АТ), n=25 (%)	2-я группа (АТ), n=116 (%)
До 10 дней	–	16 (13,8)*
10–15-й день	16 (64)	41 (35,4)*
16–22-й день	9 (36)	39 (33,6)
Больше 22 дней	–	20 (17,2)*

Примечание: * p<0,05, Fisher's exact test one tailed.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

IgM к SARS-CoV-2 были выявлены у 96 (82,8%) пациентов 2-й группы, при этом у 26 (22,4%) из них определялись только IgM. IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены у 90 (77,6%) пациентов, только IgG (без IgM) определялись у 20 (17,2%).

Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах исследования представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, пациенты 1-й группы были значительно моложе, среди них было больше детей. У пациентов 2-й группы чаще отмечалась сопутствующая патология, в том числе в виде комбинации нескольких заболеваний. Так, при сравнении пациентов (Fisher's exact test one tailed) 1-й и 2-й групп ожирение отмечено у 5 (20%) и 30 (25,9%) соответственно ($p>0,05$); артериальная гипертензия – у 3 (12%) и 41 (35,3%) соответственно ($p<0,05$, test χ^2); ишемическая болезнь сердца – у 3 (12%) и 29 (25%) человек соответственно ($p>0,05$); сахарный диабет – у 1 (4%) и 5 (4,3%) человек соответственно ($p>0,05$). COVID-19 протекал в более легкой форме у пациентов 1-й группы, так как у них значительно реже отмечались пневмонии, дополнительная оксигенация требовалась незначительному количеству пациентов, отсутствовали пациенты, нуждающиеся в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В связи с достоверно более старшим возрастом пациентов во второй группе было изучено распределение пациентов по возрасту в группах исследования (табл. 3).

Как видно из табл. 3, большинство (72%) пациентов без АТ были в возрасте до 30 лет, в то время как возраст 71,6% пациентов во 2-й группе был от 31 года до 65 лет.

Характеристика лабораторных данных при COVID-19 в группах исследования представлена в табл. 4.

Таблица 2
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Показатель	1-я группа (без АТ), n=25	2-я группа (АТ), n=116
Возраст, Ме (min–max)	21 (8–85)	43 (0,5–85)*
Мужчины, n (%)	9 (36)	50 (43,1)
Женщины, n (%)	16 (64)	66 (56,9)
Взрослые, n (%)	17 (68)	109 (94)**
Дети (до 18 лет), n (%)	8 (32)	7 (6)**
Пациенты с наличием сопутствующей патологии, всего, n (%)	7 (28)	55 (47,4)** ($p=0,06$)
Монопатология	4 (16)	18 (15,5)
Более 1 сопутствующей патологии, n (%)	3 (12)	37 (31,9)**
Пневмония, n (%)	5 (20)	88 (75,9)**
Потребность в оксигенации, n (%)	2 (8)	27 (23,3)**
Госпитализированы в ОРИТ, n (%)	0	5 (4,3)
Койко-день, Ме (min–max)	11 (4–26)	13 (3–25)*

Примечания: * $p<0,05$, Mann – Whitney U-test; ** $p<0,05$, Fisher's exact test one tailed.

Таблица 3
Распределение пациентов в группах по возрасту

Table 3
Distribution of patients in groups by age

Возраст пациентов	1-я группа (без АТ), n=25	2-я группа (АТ), n=116
До 18 лет, n (%)	8 (32)	7 (6)*
18–30 лет	10 (40)	26 (22,4)*
31–65 лет	5 (20)	69 (59,5)*
Более 65 лет	2 (8)	14 (12,1)

Примечание: * $p < 0,05$, Fisher's exact test one tailed.

Как видно из табл. 4, у пациентов 2-й группы отмечались более выраженные воспалительные изменения в общем анализе крови, более высокие показатели СРБ, Д-димеров, «печеночных» маркеров, креатинина в биохимическом анализе крови, что также свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 у данных пациентов.

Поскольку в исследование были включены пациенты, заболевшие COVID-19 в первую волну пандемии SARS-CoV-2, в дальнейшем была проанализирована медицинская документация выписанных из стационара пациентов групп исследования в поликлиниках по месту жительства за период до июня 2021 г. Было установлено, что за медицинской помощью в поликлиники по месту жительства обратились 15 (60%) пациентов из 1-й группы и 62 (53,4%) пациента из 2-й группы ($p > 0,05$).

Таблица 4
Лабораторные данные пациентов в группах исследования

Table 4
Laboratory data of patients in studied groups

Показатель, Me (min–max)	1-я группа (без АТ), n=25	2-я группа (АТ), n=116
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,67 (3,88–5,78)	4,59 (3,43–6,4)*
Гемоглобин, г/л	134 (113–172)	131,5 (18–208)
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,6 (2,3–10,5)	5,4 (2,1–12,1)*
Нейтрофилы, %	64 (6–80)	65,5 (12–89)
Лимфоциты, %	30 (17–54)	30 (8–85)
Нейтр/лимф, %	2,17 (0,15–4,71)	2,17 (0,14–11,13)
Моноциты, %	5 (1–11)	4 (1–11)*
Тромбоциты, $\times 10^9$	228 (166–409)	215 (135–489)
СОЭ, мм/ч	6 (3–22)	19 (2–58)*
СРБ, мг/л	9,3 (6–12,6)	23,4 (0,4–165,3)*
ЛДГ, Ед/л	330 (239–910)	442,24 (206–1110)
Билирубин, мкм/л	5,9 (3–22,8)	6,95 (2,2–47,1)*
АЛТ, Ед/л	36 (18–120,9)	39,7 (10,9–317)*
АСТ, Ед/л	30,7 (19–120,9)	38,45 (14,7–229)*
Креатинин, ммоль/л	59,8 (43–87,3)	69,05 (35,9–126,1)*
Д-димеры, нг/мл	596,67 (396,54–3742,24)	760,07 (80,1–9590,13)*

Примечание: * $p < 0,05$, Mann – Whitney U-test.

Таблица 5

Характеристика пациентов групп исследования, обратившихся за медицинской помощью после выписки из стационара

Table 5

Characteristics of patients in the studied groups who sought medical care after discharge from the hospital

Показатель	1-я группа (без АТ), n=25	2-я группа (АТ), n=116
Обратились амбулаторно всего, n (%)	15 (60)	62 (53,4)
Мужчины, n (%)	5 (33,3)	23 (37,1)
Женщины, n (%)	10 (66,6)	39 (62,9)
Через сколько месяцев после выписки обратились, Me (min-max)	4 (2-6)	4,5 (3,5-9)
Перенесли ОРВИ амбулаторно, n (%)	6 (24)	11 (9,5)*
Перенесли пневмонию амбулаторно, n (%)	1 (4)	0

Примечание: * $p < 0,05$, Fisher's exact test one tailed.

Характеристика пациентов и частота инфекционных заболеваний органов дыхания после выписки из стационара представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, количество пациентов, обратившихся за медицинской помощью после выписки из стационара, не различалось достоверно в группах исследования. В то же время доля пациентов, обратившихся по поводу острых респираторных инфекций, была значительно выше среди пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й, при этом в одном случае у пациента 1-й группы была диагностирована пневмония.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыт изучения новой коронавирусной инфекции свидетельствует о том, что существуют пациенты, у которых не определяются антитела к SARS-CoV-2 несмотря на перенесенную верифицированную молекулярно-генетическими методами инфекцию COVID-19. Частота формирования серологического ответа на SARS-CoV-2 различается в зависимости от чувствительности используемых тестов для определения антител. В ряде исследований было продемонстрировано, что приблизительно у 5–10% инфицированных пациентов антитела к вирусу не определяются. Предполагается, что, несмотря на отсутствие антител у пациентов, перенесших легкие и асимптомные формы болезни, гуморальный иммунитет у таких пациентов формируется в связи с наличием у них В-лимфоцитов памяти. Пациенты, перенесшие более тяжелые формы заболевания, как правило, имеют высокие титры и более длительную персистенцию IgM, IgG и IgA [2, 3].

В исследовании по определению антител к SARS-CoV-2 у 72 медицинских работников было установлено, что развитие системного серологического ответа отмечалось у 46 пациентов (63,9%) и в большей степени было ассоциировано с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке, чем с возрастом пациентов, хотя «серонеотвечики» были приблизительно на 10 лет моложе пациентов с сероконверсией. Авторы пришли к выводу, что пациенты с низкой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в дыхательных путях с меньшей вероятностью получают сероконверсию. Симптомная форма COVID-19 также не у всех пациентов в

группе исследования приводила к сероконверсии. В связи с этим лаборатории с высокочувствительными тестами ОТ-ПЦР для выявления РНК вируса с большей вероятностью выявляют серологических неответчиков, чем лаборатории с менее чувствительными тестами. Данный факт объясняет различие в частоте выявления «серонеответчиков» после COVID-19 по результатам разных исследований. В связи с представленными результатами авторы предупреждают об ограничении роли серологического тестирования для оценки популяционного иммунитета к SARS-CoV-2, в том числе для оценки эффективности вакцинации по результатам серологического тестирования [2].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными других исследований, так как пациенты с отсутствием антител к SARS-CoV-2 после 10-го дня заболевания были более молодого возраста, среди них было значительно больше детей. Кроме того, у пациентов без АТ установлено более легкое течение COVID-19, так, у 80% пациентов без АТ заболевание протекало в виде острой респираторной инфекции, у 20% пациентов были установлены нетяжелые пневмонии с единичными случаями непродолжительной оксигенации. Лабораторные данные пациентов также подтверждают более легкое течение COVID-19 у пациентов без АТ.

По данным литературы, наличие антител IgG к протеину S или N вируса приводило к значительному снижению риска повторного инфицирования SARS-CoV-2 в последующие 6 месяцев наблюдения пациентов [4].

Анализ постгоспитального этапа наблюдения пациентов из групп исследования в поликлиниках по месту жительства установил, что частота обращения пациентов за амбулаторной медицинской помощью была сравнима в обеих группах пациентов ($p > 0,05$). Однако частота инфекционных заболеваний респираторного тракта после выписки из стационара была выше у пациентов без АТ к SARS-CoV-2 и составила 28% против 9,8% ($p < 0,05$) в группе пациентов с наличием АТ. Кроме того, пациенты 1-й группы стали обращаться за амбулаторной помощью раньше, чем пациенты 2-й группы, – через 4 (2–6) и 4,5 (3,5–9) месяца соответственно ($p < 0,05$). Данные факты косвенно подтверждают защитную роль постинфекционных антител в первые несколько месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

Вакцинация пациентов, перенесших лабораторно верифицированную инфекцию COVID-19, является обоснованной, так как, по результатам наших исследований, не у всех формируется постинфекционный иммунитет, что является одним из факторов пандемического распространения SARS-CoV-2 в мире [4, 5].

■ ВЫВОДЫ

Появление антител к SARS-CoV-2 отмечено у пациентов более старшего возраста, которые переносят среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 с наличием пневмонии, имеют множественную коморбидную патологию, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы.

Отсутствие сероконверсии к SARS-CoV-2 к 10–22-му дню болезни ассоциировалось с молодым возрастом пациентов – 21 (8–85) год, легким течением COVID-19 в виде ОРИ и нетяжелых пневмоний, более высокой

частотой инфекционных заболеваний респираторного тракта после выписки из стационара.

Наличие постинфекционных антител ассоциировалось с меньшей частотой инфекционных заболеваний респираторного тракта в первые 4,5 (3,5–9) месяца (после перенесенной инфекции COVID-19).

Вклад авторов: Матиевская Н.В. – дизайн исследования, написание, редактирование статьи; Данилевич Н.А. – сбор данных, подготовка базы данных; Кузнецова Е.В. – сбор данных, подготовка базы данных, участие в написании статьи; Сулевский В.Н. – сбор данных, статистический анализ; Мовсумзаде Л.А. – сбор данных; Красько Ю.П. – сбор данных, статистический анализ.

Authors' contribution: Matsiyenskaya N. – research design, writing, editing the article; Danilevich N. – data collection, database preparation; Kuzniatsova E. – data collection, database preparation, participation in article writing; Suleuski U. – data collection, statistical analysis; Movsumzade L. – data collection; Krasko Y. – data collection, statistical analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Работа поддержана грантом БРФФИ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tillett R.L., Sevinisky J.R. (2020) Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.*, no (1), pp. 52–58. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30764-7.
2. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E. (2021) Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.*, no 384 (6), pp. 533–540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545.
3. Dan J.M., Mateus J., Kato Y. (2020) Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *BioRxiv*. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.15.383323v1> (accessed 15 November 2021). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>.
4. Milani G.P., Dioni L., Favero C. (2020) Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects. *Scientific Reports*, no 10 (1), p. 20048. doi: 10.1038/s41598-020-77125-8.
5. Rijkers G., Murk J.L., Wintemans B. (2020) Differences in antibody kinetics and functionality between severe and mild severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. *The Journal of Infectious Diseases*, no 222 (8), pp. 1265–9. doi: 10.1093/infdis/jiaa463.

Подана/Submitted: 29.11.2021

Принята/Accepted: 15.12.2021

Контакты/Contacts: natamati@mail.ru