

Генералова Любовь Викторовна

**МОДИФИКАЦИЯ ПОДХОДОВ К КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОМУ  
ОБСЛЕДОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ  
(COVID-19)**

3.1.22. Инфекционные болезни

1.5.11. Микробиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования Российской Федерации, медицинский институт, кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии.

**Научный руководитель: Бургасова Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования Российской Федерации

**Научный руководитель: Гушин Владимир Алексеевич**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Никифоров Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням ФМБА Российской Федерации.

**Миронов Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела микробиологии ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 15 июня 2023г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.010 в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6)

Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайтах

<https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.010

кандидат медицинских наук, доцент

Подопригора Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

Появление новых инфекционных болезней дает серьезный импульс к всестороннему изучению клинических, патофизиологических, микробиологических, диагностических и профилактических аспектов этих инфекций. Не стала исключением и новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые зарегистрированная как тяжелая пневмония неизвестной этиологии в г. Ухань провинции Хубей (КНР) в декабре 2019 г. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. сообщила о чрезвычайной ситуации международного характера в области общественного здравоохранения — пандемии COVID-19 [ВОЗ, 2020], охватившей многие страны мира, в том числе и Россию.

Крайне важным для практического здравоохранения было определение ведущих клинических проявлений и форм заболевания, особенно на первом этапе пандемии, знание которых позволило бы своевременно устанавливать диагноз, определять факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, структурировать подходы к госпитализации и терапии, что в свою очередь способствовало стабилизации системы здравоохранения.

Накопленный на сегодняшний день опыт свидетельствует о том, что клинические формы болезни варьируют от бессимптомных до клинически ярко выраженных. Изначально отмечено, что манифестные формы заболевания сопровождаются поражением нижних дыхательных путей с развитием тяжелых осложнений в виде: ОДН, ОРДС, сепсиса, инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома [Никифоров В.В., 2020]. До настоящего времени медицинское сообщество владеет только частью информации о клинических вариантах заболевания, факторах тяжелого течения болезни у пациентов с COVID-19, глубокое изучение которых требует анализа и времени.

Этиологическое подтверждение диагноза базируется на комплексном подходе в диагностике, в том числе оценке гуморального ответа к активным рецепторам вируса SARS-CoV-2. Известно, что SARS-CoV-2 имеет четыре основных структурных белка: спайковый белок (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (Nc). При заболевании наиболее выраженный антительный ответ вырабатывается как к Nc, так и к S белкам коронавируса. Как правило, выявление IgM и IgA к S-белку свидетельствует об остром инфекционном процессе, подтверждая наличие раннего иммунного ответа к SARS-

CoV-2. Считается, что IgM чаще обнаруживаются в крови на 5-7 день появления симптомов, достигают пика через неделю и могут сохраняться в течение 2 и более месяцев. Иммуноглобулины класса А экспрессируются с 11 дня болезни, достигают максимума через 3-4 недели и снижаются к 1,5-2 месяцам после заражения [Платонова, 2021; Ciotti M et al., 2021; Tan A.S. et al., 2020]. Примерно с 3-й недели или ранее определяются специфические антитела класса G к SARS-CoV-2, которые достигают максимального уровня на 6-7 неделе после начала заболевания и затем медленно снижаются, однако остаются высокими на протяжении нескольких месяцев, выполняя защитную функцию от инфекции [Deeks J., 2020; Denning D., 2020; Wang D, 2020].

Учитывая наличие особенностей формирования гуморального иммунитета, актуальной является оценка эффективности ИФА с целью определения иммуноглобулинов классов M, A и G к основным структурным белкам коронавируса SARS CoV-2 в динамике заболевания в зависимости от тяжести болезни у стационарных пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19. Для прогнозирования тяжести течения COVID-19 и обоснования алгоритма обследования существенное значение приобретает исследование уровня нейтрализующей активности и индекса avidности специфических G антител.

### **Степень разработанности темы**

Анализ научной литературы показал, что степень разработанности темы исследования на сегодняшний день недостаточная, особенно в вопросах изучения некоторых аспектов гуморального ответа; мало изучены вопросы иммунного ответа в динамике заболевания с учетом клинических форм и тяжести течения болезни. Неполно изучена диагностическая значимость avidности специфических G антител при респираторных инфекциях, в связи с чем дальнейшая разработка этих аспектов гуморального ответа является актуальной и перспективной, что послужит основой для принятия решения о вакцинации или ревакцинации.

### **Цель исследования**

Обоснование тактики обследования больных с COVID-19 посредством анализа клинико-лабораторных данных и ряда показателей гуморального ответа.

### **Задачи исследования**

1. Дать клинико-лабораторную характеристику COVID-19 у стационарных пациентов различной степени тяжести.
2. Проанализировать эффективность применения иммуноферментного анализа для определения антител класса IgA + IgM к спайковому белку коронавируса SARS-CoV-2 в динамике заболевания.

3. Оценить эффективность иммуноферментного анализа для определения IgG к нуклеокапсиду и RBD-домену S-протеина SARS-CoV-2 в динамике инфекционного процесса.
4. Дать сравнительную оценку нейтрализующей активности IgG к RBD-домену и индекса авидности у пациентов с COVID-19.
5. Разработать оптимальный алгоритм диагностики COVID-19 в динамике заболевания.

### **Научная новизна**

На основании проведенного анализа клинико-лабораторных данных у пациентов с COVID-19 расширены представления о предикторах тяжелого течения болезни. Установлено, что тяжелое течение было ассоциировано с возрастом (старше 60 лет) и наличием коморбидности: гипертонической болезни, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа. Показано, что поражение ЖКТ с развитием диспептического синдрома достоверно чаще встречается у пациентов с легким течением COVID-19.

Впервые дана оценка эффективности применения ИФА в диагностике COVID-19 с определением IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2; IgG и нейтрализующей активности к RBD-домену S-белка SARS-Cov-2; IgG к Nc-белку в динамике у пациентов с различной степенью тяжести. Установлено, что диагностическая эффективность метода ИФА для обнаружения IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 составляет  $92,3 \pm 2,0\%$  на 1-10 день болезни и  $98,4 \pm 0,9\%$  на 11-21 день болезни. Диагностическая эффективность метода ИФА для определения антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 составляет  $62,2 \pm 3,6\%$  на 1-10 день болезни и  $96,9 \pm 1,6\%$  на 11-21 день болезни заболевания, превышая аналогичные показатели в отношении RBD-домена ( $52,6 \pm 3,7\%$  и  $95,1 \pm 2,0\%$  соответственно). Полученные данные и характеристика гуморального ответа у пациентов с COVID-19 могут быть использованы при разработке лабораторных стандартов диагностики у стационарных пациентов. Доказано, что определение индекса авидности может служить фактором прогнозирования течения заболевания у первично и повторно заболевших. Мониторинг уровня нейтрализующих антител к RBD-домену может служить критерием для обоснования индивидуального отбора пациентов для проведения вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные новые данные позволят дополнить представления о течении заболевания и его прогнозировании, а также могут быть использованы для этиологического подтверждения диагноза

Проведенное комплексное исследование определило ряд значимых факторов, влияющих на тяжесть течения инфекционного процесса. Определено, что показатель avidности IgG к RBD коррелирует с тяжестью заболевания. Дана оценка эффективности использования иммунологических тестов на разных сроках заболевания, включая уровень нейтрализующих антител в динамике, что является рациональным в решении вопроса иммунизации. Результаты исследования внедрены в практическую работу ИКБ №1 ДЗ г. Москвы, а также используются в учебно-методических материалах при подготовке врачей инфекционистов, врачей общей практики, клинических ординаторов и аспирантов кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН.

### **Методология исследования**

Предмет исследования — оценка факторов риска тяжелого течения болезни, характеристика гуморального ответа и его степени выраженности в динамике заболевания с целью обоснования тактики обследования стационарных больных с COVID-19, а также оптимизации диагностического алгоритма.

Объект исследования — стационарные пациенты с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)» в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗ г. Москвы в период июнь 2020 — апрель 2021 гг. Применен комплексный методологический подход с использованием данных эпиданамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных исследований, обработанных современными статистическими методами.

Исследовательская работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Модификация подходов к клиничко-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» одобрена этической экспертизой Комитета по Этике Медицинского института РУДН от 9 июня 2022 года, протокол №9.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями COVID-19 у стационарных больных являются: симптомы интоксикации (100%), одышка (77%), сухой кашель (73%). Значительно реже встречаются аносмия (26%), дисгевзия (21%), экзантема (2%). Поражение ЖКТ (36%) с развитием диспепсического синдрома коррелирует с легким течением болезни.

2. Тяжелое течение COVID-19 достоверно чаще протекает у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью (92,1%), сердечно-сосудистой патологией (60,2%), сахарным диабетом 2 типа (30,1%), в гематологической картине которых отмечалась выраженная лимфопения, тромбоцитопения.
3. Обоснована высокая диагностическая эффективность метода ИФА для обнаружения IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 (92,3–98,4%) в динамике инфекционного процесса у стационарных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19. Индекс антител IgM+IgA был достоверно высоким на 1-10 день болезни у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Высокая диагностическая эффективность метода ИФА с определением IgG (96,9%) к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 показана спустя 11 и более дней от начала заболевания.
4. Наличие защитных антител IgG к RBD с низкой авидностью (менее 40%) у переболевших COVID-19 относится к «факторам риска» возможного реинфицирования пациентов, а также служит критерием прогнозирования тяжести течения заболевания. Показано, что вероятность течения заболевания в тяжелой форме у реинфицированных пациентов COVID-19 с низкой авидностью антител класса G к RBD составляет  $89 \pm 20,5\%$  ( $p < 0,05$ ).
5. У переболевших лиц через 4-6 месяцев сохраняется высокая нейтрализующая активность антител IgG к RBD (Me 61,4%). Исследование уровня нейтрализующих антител в динамике позволит обосновать индивидуальный подбор пациентов для проведения вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом проведенных исследований, применением современных технологий клинико-лабораторной диагностики и методов статистической обработки данных, которые соответствуют поставленным задачам.

### **Апробация работы**

Тема диссертационного исследования «Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» обсуждена и утверждена на заседании Ученого совета медицинского факультета ФГАОУ ВО РУДН 21 января 2021 года, протокол №6.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на совместных научно-практических семинарах, проводимых с ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава

Российской Федерации, на заседании кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН (2021-2022 гг.).

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 24-26 мая 2021 г.), доклад «Клинико-лабораторный профиль амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19»; Международном Конгрессе «Здравоохранение в период пандемии: опыт и достижения в борьбе с COVID-19» (Узбекистан, Ташкент 1-4 июня, 2021), онлайн-доклад «COVID-19: клиническая структура, особенности гуморального ответа»; на Международной конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии» (Андижан, Узбекистан, 22-23 сентября, 2021), доклад «Клинико-иммунологические аспекты диагностики новой коронавирусной инфекции: вопросы и ответы»; Международном VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, Россия, 17-19 мая 2022 г.), доклад «Гуморальный ответ у больных и реконвалесцентов COVID-19»; на XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, Россия, 27-29 марта 2023), доклад «Значимость определения авидности у пациентов с респираторными инфекциями».

Материалы диссертационного исследования были доложены и представлены к апробации на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН. Работа рекомендована к защите (Протокол заседания кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН от 21.12.2022 № 0300-14-04/5).

#### **Личный вклад автора**

На всех этапах выполнения диссертационной работы участие автора заключалось в проведении анализа отечественных и зарубежных источников литературы, подготовке дизайна исследования, определении цели и задач исследования, мониторинге пациентов с COVID-19 в период пандемии в «красных зонах», сборе и транспортировке биологического материала на лабораторные базы. Автором лично разработаны протоколы исследования, создание баз данных и анализ google-таблиц, подготовка материалов к проведению статистического анализа. Соискатель принимал непосредственное участие в получении, обработке и интерпретации полученных результатов, а также в подготовке публикаций по выполненной работе.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**



Диссертационное исследование соответствует формуле специальностей: 3.1.22. Инфекционные болезни и областям исследования п. 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения во всех возрастных категориях, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного процесса и его исходов» п.3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования и пр.» и паспорту специальности 1.5.11. Микробиология, п. 2, 3, 8.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные научно обоснованные данные внедрены в практику работы отделений респираторных инфекций и реанимационного отделения ИКБ №1 ДЗ г. Москвы (Справка о внедрении результатов диссертационного исследования от 10.10.2022). Разработаны и донесены до научно-практического, врачебного и студенческого сообщества основные положения диссертационного исследования, которые используются при оценке тяжести течения COVID-19, оценке гуморального ответа у больных и реконвалесцентов COVID-19, применяются для этиологического подтверждения диагноза.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 7 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q4), и в 1 статье в журнале, рекомендованном ВАК РФ или РУДН.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 3-х глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 166 источников (30 отечественных и 136 зарубежных). Работа иллюстрирована 34 таблицами, 31 рисунком, 3 клиническими примерами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования.**

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 190 пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ №4 ДЗМ г. Москвы в период с мая по июнь 2020 года с диагнозом U07.1 U07.2 «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19».

Под нашим динамическим наблюдением находилось 206 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в период с 15.04.2020 по 2.03.2021 г. с диагнозом «Коронавирусная инфекция, COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1 по МКБ 10). Были обследованы сыворотки амбулаторных пациентов (n=71) COVID-19 с целью определения ИА IgG к RBD методом ИФА.

Критерии включения: стационарные пациенты с COVID-19, госпитализированные на 1-10 дни болезни, наличие РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в биоматериале.

Критерии исключения: стационарные пациенты с COVID-19, госпитализированные после 10 дня болезни, отсутствие РНК SARS-CoV-2 в биоматериале, возраст моложе 18 лет, беременность, системные заболевания. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

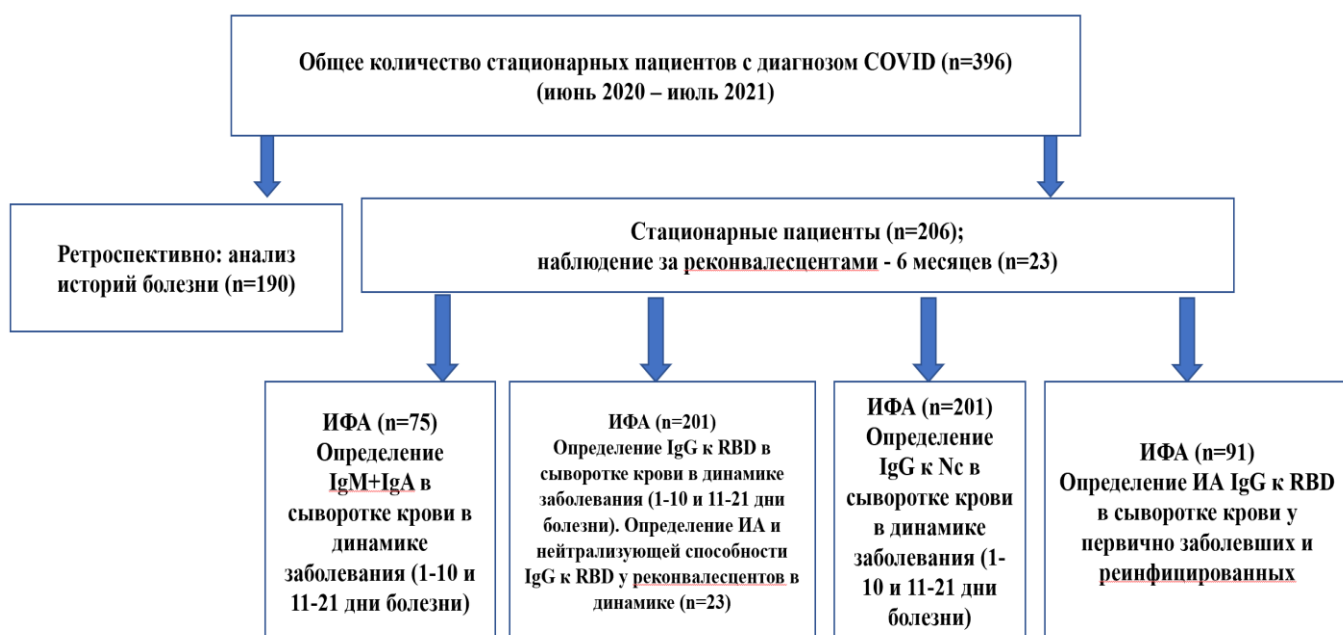


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Все случаи были проанализированы с учетом демографических данных, результатов объективного исследования, данных эпиданамнеза, результатов лабораторного исследования (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, детекция РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в биоматериале), оценки визуализационных методов диагностики.

Для углубленного изучения гуморального ответа применялся комплекс методов в соответствии с инструкцией производителя: 1) ИФА для определения уровня антител класса IgM+IgA к SARS-CoV-2 (набор реагентов для определения IgM+IgA антител к SARS-CoV-2 в сыворотке/плазме крови человека методом иммуноферментного анализа «COVID-19 ELISA IgM+IgA», «Vircell, S.L.», Испания); 2) ИФА для определения уровня антител IgG к RBD и Nc (набор реагентов для проведения ИФА с использованием рекомбинантного фрагмента рецептор-связывающего домена (RBD) S1 шиповидного белка SARS-CoV-2 (RBD № 8COV1, Хайтест, Россия); 3) ИФА для определения уровня нейтрализующих IgG антител, связывающих RBD вируса с рецептором ACE2 (тест-система «SARS-CoV-2-ИФА-анти-RBD» МТ-И-С1-04.192, МедипалТех, Россия); 4) ИФА для определения avidности IgG антител, специфичных к RBD SARS-CoV-2 (набор «SARS-CoV-2-ИФА-IgG плюс» МТ-И-С1-03.192, МедипалТех, Россия).

Контрольную группу составили: здоровые лица n=48, больные с лабораторно подтвержденными диагнозами ОРВИ n=64.

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с использованием программных пакетов Statistica 12.6, RGui (x64 bit), SPSS Statistics. Excel, Origin Pro 8 и Google Sheets. Статистический анализ количественных и качественных признаков проводился согласно критериям Фишера, Шапиро-Вилкоксона, Стьюдента, Манна Уитни, Краскела-Уоллиса, четырехпольных таблиц. Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$  (M-среднее арифметическое, стандартное отклонение), медианы и межквартильного размаха.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

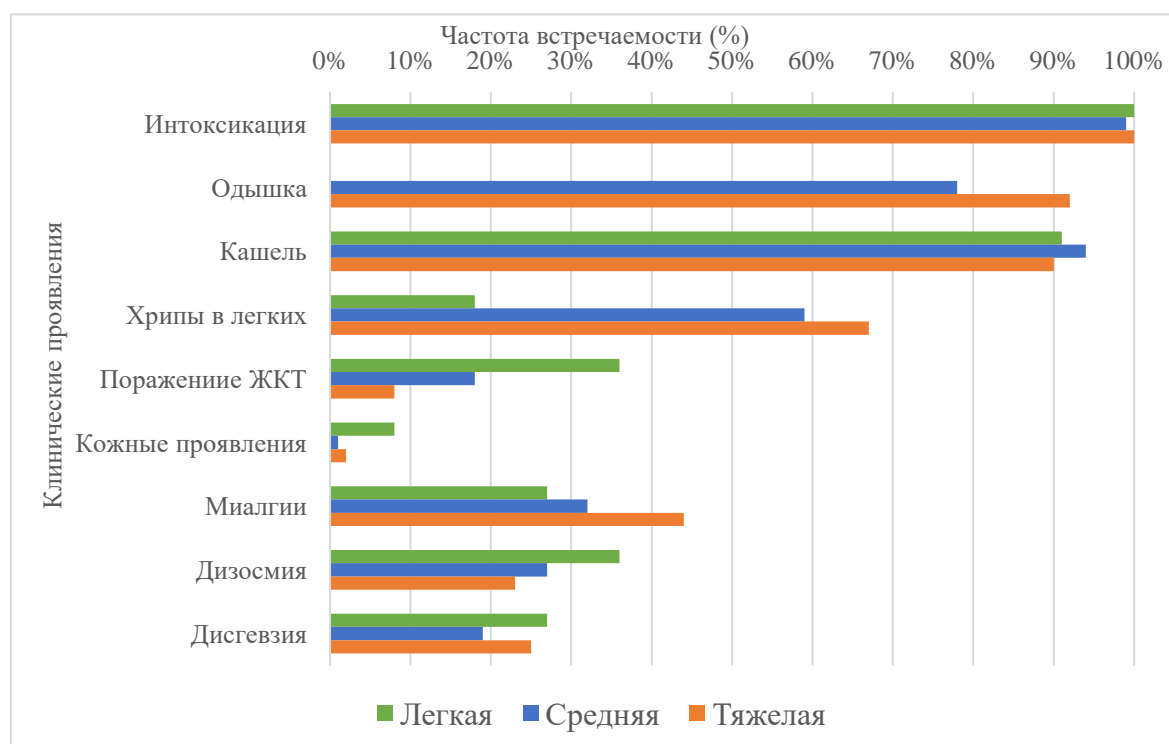
На первом этапе работы проведен ретроспективный анализ доступных историй болезни 190 пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в стационаре в ГБУЗ №4 ДЗМ г. Москвы. Аналитическое исследование показало, что ведущими клиническими проявлениями тяжелого течения заболевания являются: длительная фебрильная лихорадка, сухой упорный кашель, выраженная слабость, тяжелый острый респираторный синдром. В группе пациентов с тяжелым течением болезни достоверно чаще встречалась сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ХСН, ХГИМ, пороки сердца), сахарный диабет 2 типа ( $p < 0,05$ ).

Основную группу наблюдения составили 206 стационарных пациентов с этиологически подтвержденным диагнозом COVID-19. При лабораторном исследовании назофарингеальных образцов, проведенном в первые госпитальные сутки, РНК SARS-CoV-2 была обнаружена у 63,2% пациентов. Диагноз COVID-19 у 36,8% был подтвержден в результате комплексного обследования (при повторном тестировании мазка и по результатам компьютерной томографии (КТ) легких и данных объективного исследования). Наблюдения проводились преимущественно во вторую и третью волны пандемии, в то время, когда наиболее распространенным вариантом штамма SARS-CoV-2 являлся Дельта (B.1.617.2, G/452R.V3, 21A).

Согласно критериям ВОЗ (2020г.) пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести болезни. Основную группу пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19, имеющих среднетяжелое течение составили 147 (71,4%) человек; группы с легким и тяжелым течением болезни — 11 (5,3%) и 48 больных (23,3%) соответственно.

В анализируемой выборке 96 человек (46,6%) составили мужчины, 110 человек (54,4%) — женщины. Средний возраст пациентов —  $66 \pm 14$  лет. Средняя длительность госпитализации составила  $10 \pm 5$  дней. Диагностическая и терапевтическая тактика проводилась согласно Временным методическим рекомендациям, Версия 8 (03.09.2020).

Клиническая картина COVID-19 у стационарных пациентов, принципиально не изменилась при наблюдении во вторую и третью волны пандемии. Клинической картине



был свойствен полиморфизм. Показано, что наиболее частыми клиническими проявлениями у стационарных больных являются: интоксикационный синдром (100%), одышка (77%), сухой кашель (73%). Реже встречались экзантема (2%), дизосмия (26%), дисгевзия (21%). (Рисунок 2.)

Рисунок 2. Основные клинические проявления COVID-19 на 1-10 день болезни

Сравнительная оценка клинической картины показала, что у пациентов с легким течением заболевания достоверно чаще ( $p \leq 0,05$ ) встречаются боль в животе (9%) и диарея (36%) в сравнении с пациентами со средним (1% и 18% соответственно) и тяжелым (6% и 8% соответственно) течением заболевания, У пациентов с легким течением COVID-19 на 1-10 день болезни достоверно чаще ( $p \leq 0,05$ ) регистрировались поражение ЖКТ в виде тошноты, рвоты, диареи.

Тяжелое течение COVID-19 коррелировало с возрастом пациентов и коморбидностью. В группе наблюдения лиц старше 60 лет заболевание протекало тяжело при наличии у них гипертонической болезни (92,1%), сердечно-сосудистой патологии (60,2%), сахарного диабета 2 типа (30,1%) (Таблица 1).

Таблица 1. Структура сопутствующей патологии у пациентов тяжелым течением COVID-19.

Сопутствующее заболевание	Уровень достоверности	Коэффициент сопряженности Пирсона	Уровень связи
Гипертоническая болезнь n=44 (92,1%)	0,8-0,6	0,684	Сильная
Сердечно-сосудистые заболевания n=29 (60%)	0,2-0,4	0,355	средняя
Сахарный диабет 2 типа n=14 (30,1%)	0,2-0,4	0,258	средняя

Согласно Временным методическим рекомендациям (версии 7, 8) всем стационарным пациентам проводилось КТ органов грудной клетки для подтверждения или исключения поражений легких. Сравнительный анализ степени поражения легких в

группах различных по тяжести течения болезни показал, что результат «КТ 3» достоверно ( $<0,001$ ) чаще встречался в группе тяжелого течения (34,0%), чем при среднетяжелом течении (9,1%). Первичными КТ-признаками у пациентов с COVID-19 были следующие изменения: инфильтрация отдельных вторичных легочных долек по типу «матового стекла» с последующим уменьшением объема поражения при благоприятном развитии событий либо их нарастании, присоединение КТ-картины «булыжной мостовой» и появление в зоне «матового стекла» консолидации при неблагоприятном варианте течения заболевания.

Оценка гематологических лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 при поступлении (1-10 дни болезни) показала, что лейкоцитоз (коэффициент сопряженности Пирсона 0,372, средняя сила связи,  $p \leq 0,05$ ), лимфопения (коэффициент сопряженности Пирсона 0,401, относительно сильная сила связи,  $p \leq 0,05$ ), тромбоцитоз (коэффициент сопряженности Пирсона 0,343, средняя сила связи,  $p \leq 0,05$ ), а также повышение уровня СРБ (коэффициент сопряженности Пирсона 0,512, сильная сила связи,  $p \leq 0,05$ ) являются предикторами тяжелого течения заболевания. В динамике у больных с тяжелым течением на 11-21 дни болезни сохраняющаяся лимфопения (коэффициент сопряженности Пирсона 0,872, очень сильная сила связи,  $p \leq 0,05$ ), тромбоцитопения (коэффициент сопряженности Пирсона 0,430, относительно сильная сила связи,  $p \leq 0,05$ ) являлись факторами риска перехода в критическое состояние.

Был проведён анализ динамики изменения уровня лимфоцитов в зависимости от тяжести с помощью критерия Стьюдента. Результаты представлены на рисунке 3.

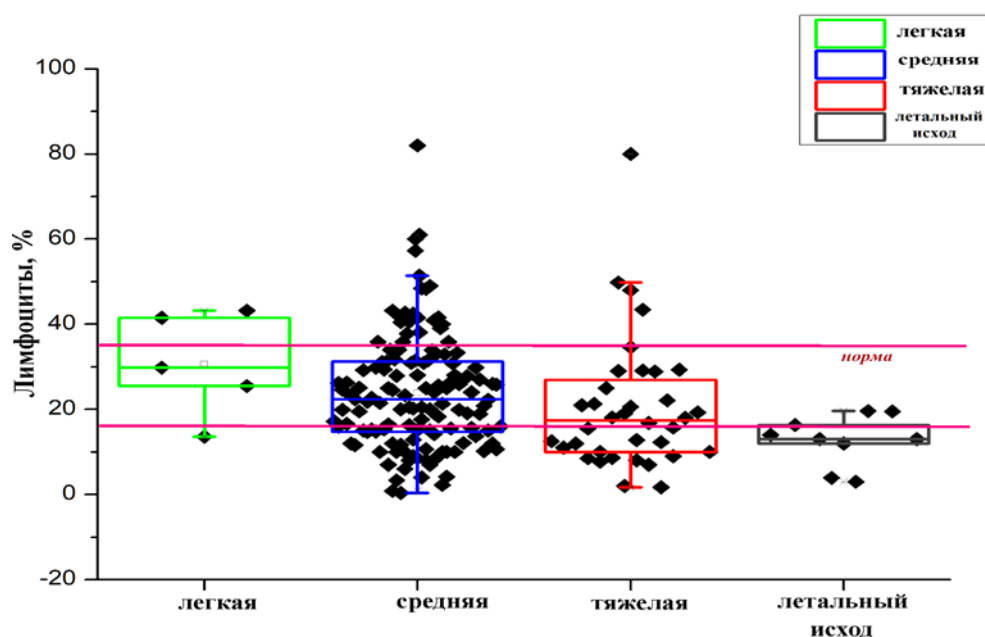


Рисунок 3. Связь степени тяжести с уровнем лимфоцитов у пациентов с COVID-19.

Полученные данные свидетельствуют о корреляции тяжести течения заболевания и лимфопении. У пациентов, с летальным исходом на 11-21 день болезни отмечалась выраженная лимфопения ( $p < 0,01$ ).

Для оценки динамики формирования иммунного ответа у пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19 проведено исследование 150 образцов сыворотки крови в различные периоды болезни. Методом ИФА проводилось определение процента положительных результатов по наличию совокупных специфических IgM и IgA антител к спайковому S белку коронавируса SARS-CoV-2 в разные периоды болезни.

Показано, что в группе обследованных пациентов ( $n=44$ ) в динамике заболевания (1-21 дни болезни) положительный результат на специфические иммуноглобулины классов M+A зарегистрирован в 97,7% случаев в динамике заболевания.

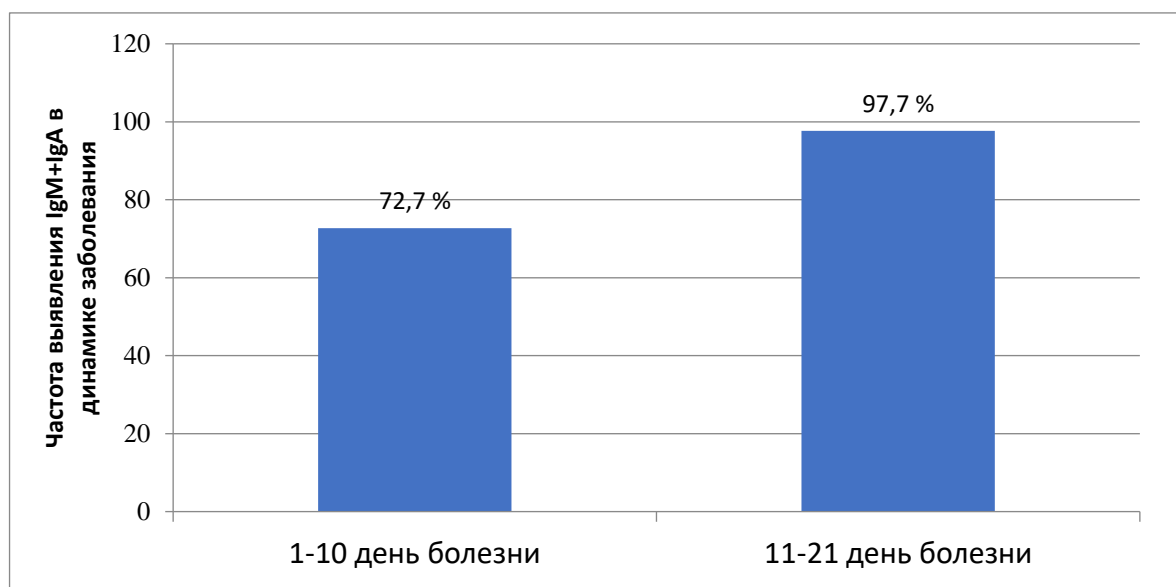


Рисунок 4. Частота выявления IgM+IgA к S-белку SARS-Cov-2 у пациентов с COVID-19 в 1-10 день болезни и в 11-21 дни,  $n=44$ .

Для оценки диагностической эффективности метода ИФА с выявлением IgM+IgA к S-белку SARS-Cov-2 определяли процентное отношение истинных (положительных и отрицательных результатов) к общему числу полученных результатов. Показатель диагностической эффективности (ДЭ) составил  $92,3 \pm 1,88\%$  (1-10 день болезни) и  $98,4 \pm 0,88\%$  (11-21 день болезни). У пациентов с тяжелым течением на 1-10 день болезни индекс IgM+IgA был достоверно выше и составил 53,3.

Оценка гуморального ответа включала контроль за формированием антител класса IgG у пациентов в динамике заболевания. В связи с этим проведено определение уровня иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсидному белку (Nc) и рецептор-связывающему домену шиповидного белка (S1 RBD) коронавируса SARS-CoV-2 у пациентов, находящихся на стационарном лечении (рисунок 5).

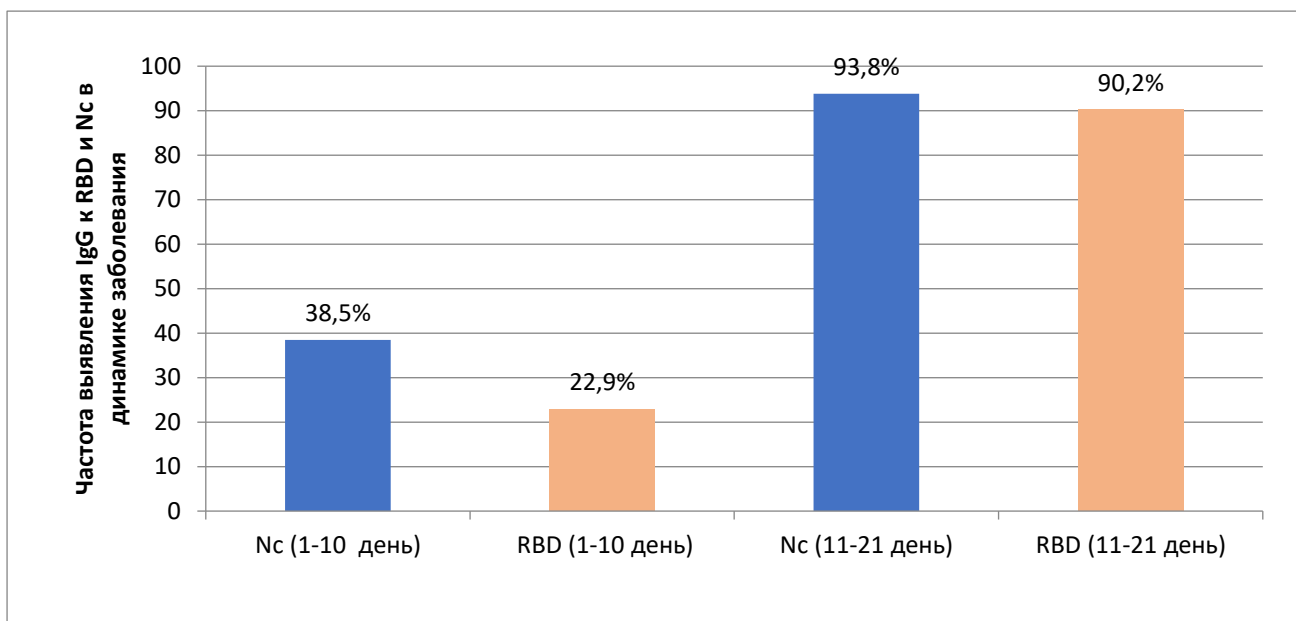


Рисунок 5. Сравнительная оценка частоты выявления IgG к RBD и Nc

Полученные данные продемонстрировали, что IgG к нуклеокапсиду Nc и рецептор-связывающему домену шиповидного белка RBD коронавируса SARS-CoV-2 начинают формироваться у пациентов уже с 1 по 10 день появления симптомов болезни, при этом антитела к Nc обнаруживаются чаще, чем к RBD. Показатель ДЭ ИФА на IgG к Nc на 1-10 день болезни (62,2%) превышал ДЭ ИФА на IgG к RBD (52,6%) ( $p \leq 0,05$ ), что указывает на более раннее формирование иммунного ответа у заболевших на нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2.

При анализе заболеваемости COVID-19 во время пандемии и с началом массовой вакцинации было отмечено, что в некоторых регионах РФ на фоне увеличения иммунной прослойки среди взрослого населения отмечались повторные случаи заболеваемости у непривитых лиц. Данный факт послужил причиной более глубокого изучения некоторых иммунологических аспектов при COVID-19. Известно, что в создании устойчивого иммунитета к инфекционным заболеваниям важное значение имеет не только количество



антител, вырабатываемых в результате вакцинации или заболевания, но и их качество, одним из характеристик которого является avidность.

В данном разделе работы мы провели оценку свойств антител к RBD у лиц, перенесших первичное инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и реинфицированных лиц для прогнозирования тяжести течения заболевания, а у вакцинированных людей — дополнительно для обоснования сроков повторной иммунизации.

Нами было проведено изучение показателя avidности антител у первично и повторно заболевших лиц с COVID-19. Показано, что вероятность течения заболевания в тяжелой форме у реинфицированных пациентов COVID-19 с низкой avidностью ( $IA \leq 40\%$ ) антител класса G к RBD составляет  $89 \pm 20,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Ни один из пациентов не был вакцинирован против SARS-CoV-2. Сроки между первичным и повторным заражением составляют: в амбулаторной группе — 213 дней, в стационарной — 217 дней.

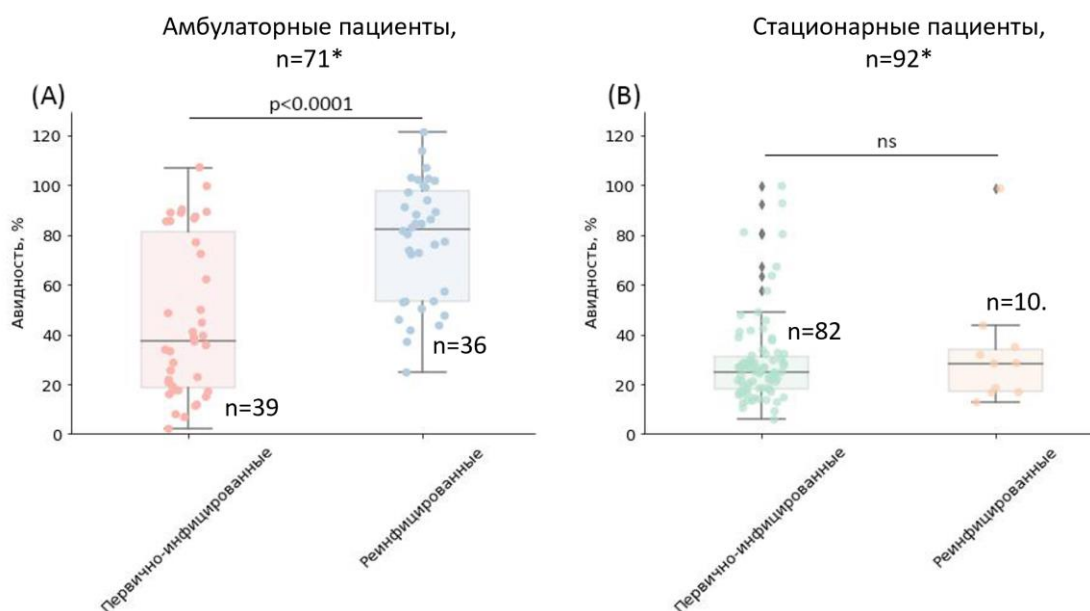


Рисунок 6. Показатель avidности IgG к RBD у первично и повторно заболевших лиц.

Сыворотки крови вакцинированных пациентов (66,7%) в шести из девяти случаев были положительными на IgG к RBD с Me КП 4,3 [0,9 – 8,0], и только два образца (22,2%) были положительными на IgG к Nc. Все анти-RBD IgG положительные образцы и один отрицательный образец были положительными в ИФА нейтрализации (Me 71,6% [41,8 – 94,3]). Большая часть образцов (66,7%) продемонстрировала наличие антител с низкой avidностью: Me 27,6% [0-71,1] (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели нейтрализующей активности и авидности IgG к RBD у заболевших лиц, вакцинированных против COVID-19.

Показатели	Сроки исследования (количество пациентов)		Критерий Вилкоксона ( $p \leq 0,05$ )*
	1 точка (9)	2 точка (9)	
Сутки от 1-ой вакцинации Me дни [IQR]	62 [40-82]	68 [46-87]	-
Сутки от появления симптомов Me дни [IQR]	10±4	16±4	-
Индекс авидности, % IgG к RBD Me ИА [IQR]	49,9 % [26,7-56,8]	43,5 [26,9 – 62,2]	0,075
Коэффициент позитивности IgG к RBD Me КП [IQR]	4,3 [0,9 – 8,0]	7 [1,3-9,8]	0,109
Коэффициент позитивности IgG к Nc Me КП [IQR]	0,3 [0,2 – 0,6]	1,5 [0,5 – 8,4]	0,012*
Коэффициент позитивности анти- RBD IgG Me КП [IQR]	-	-	
Нейтрализующая способность антител IgG к RBD, коэффициент ингибирования в % Me КИ [IQR]	71,6 [41,8 – 94,3]	92,9 [85,6 – 97,5]	0,314

\* изменения статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Проведенные исследования показали, что в группе пациентов, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак и впоследствии заболевших, медиана времени с момента получения первой дозы вакцины составила 62 дня, а показатель авидности IgG к RBD у 66,7% пациентов был низкий (Me 27,6%), что позволяет рассматривать данный факт как критерий для решения вопроса о проведении вакцинации/ревакцинации.

Нами был проанализирован уровень нейтрализующей активности антител IgG к RBD у стационарных пациентов (n=23), включая период реконвалесценции. Наблюдение за реконвалесцентами показало, что у переболевших лиц через 4-6 месяцев сохраняется высокая нейтрализующая активность антител IgG к RBD (Me 61,4%).

Таблица 3. Нейтрализующая активность IgG антител к RBD в стационарный период и период реконвалесценции.

	Сроки исследования	Критерий
--	--------------------	----------

Показатели	15±3 день болезни n=23	156±57 день n=23	Вилкоксона ( $p \leq 0,05$ )
Коэффициент позитивности IgG к RBD Ме КП	10,50 [8,40 – 11,80]	6,80 [6,20 – 8,90]	0,07
Нейтрализующая способность антител, коэффициент ингибирования, % Ме КИ [95 % ДИ]	87,7 [83,75 – 88,70]	61,40 [50,25 – 65,85]	0,988

Нейтрализующая активность COVID-19 IgG к RBD оставалась высокой у переболевших и существенно не отличалась от первой точки, вне зависимости от возраста пациента и сопутствующей патологии (критерий Вилкоксона 0,988,  $p \geq 0,05$ ). Определение IgG к RBD с оценкой авидности и нейтрализующей способности у переболевших в динамике поможет в решении вопроса о сроках вакцинации/ревакцинации.

#### **Выводы:**

1. COVID-19 характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Наиболее частыми клиническими проявлениями у наблюдаемых стационарных больных были: симптомы интоксикации (100%), одышка (77%), сухой кашель (73%). Поражение ЖКТ (36%) с развитием диспепсического синдрома коррелирует преимущественно с легким течением болезни.
2. Тяжелое течение COVID-19 достоверно чаще имело место у пациентов старше 60 лет с наличием гипертонической болезни (92,1%), сердечно-сосудистой патологии (60,2%), сахарного диабета 2 типа (30,1%). Установлено, что у пациентов с тяжелым течением достоверно чаще отмечалась выраженная лимфопения и тромбоцитопения. ( $p < 0,05$ ).
3. Диагностическая эффективность метода ИФА для обнаружения IgM+IgA к S-белку SARS-CoV-2 составляет 92,3±2,0% на 1-10 день болезни и 98,4±0,9% на 11-21 день болезни. Индекс антител IgM+IgA был максимальным на 1-10 день болезни у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с таковым у пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни ( $p \leq 0,05$ ); и не имел достоверных различий на 11-21 день болезни ( $p \geq 0,05$ ).
4. Диагностическая эффективность метода ИФА с определением антител IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 составляет 62,2±3,6% на 1-10 день болезни и 96,9±1,6% на 11-

21 день болезни, превышая аналогичные показатели в отношении RBD домена ( $52,6 \pm 3,7\%$  и  $95,1 \pm 2,0\%$  соответственно).

5. В группе первично и повторно заболевших лиц с тяжелым течением болезни индекс avidности был в 1,5-2,9 раза ниже, чем у пациентов с легким течением COVID-19. Низкий индекс avidности антител IgG к RBD (менее 40%) достоверно коррелирует с высокой вероятностью тяжелого течения у пациентов с COVID-19 и может служить дополнительным прогностическим фактором.

6. У реконвалесцентов через 4-6 месяцев сохраняется высокая нейтрализующая активность антител IgG к RBD (Me 61,4%). Исследование уровня нейтрализующих антител в динамике заболевания имеет определенное значение в решении вопроса о вакцинации/ревакцинации против COVID-19.

### **Практические рекомендации:**

С целью повышения эффективности клинической и лабораторной диагностики у стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) рекомендовано:

1. При оценке тяжести течения COVID-19 учитывать совокупные критерии: возраст пациентов (старше 60 лет), а также наличие гипертонической болезни, патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа. Доминирование в клинической симптоматике диспептических явлений может свидетельствовать о более легком течении COVID-19.

2. Внедрить дополнительные методы экспресс-диагностики для индикации РНК SARS-CoV-2 вместе с широко применяемым на практике ОТ-ПЦР (средняя эффективность которого составила - 64%). Для повышения эффективности ОТ-ПЦР внедрить методологию взятия биоматериала у пациентов с COVID-19 в практическое здравоохранение.

3. С целью повышения этиологической расшифровки новой коронавирусной инфекции рекомендовать более расширенное использование метода ИФА, позволяющего обнаружить специфические IgM+IgA в динамике заболевания; а также антитела класса G к нуклеокапсиду с 11 дня заболевания и позже у пациентов с COVID-19.

4. Диагностическим критерием определения тяжести инфекционного процесса может служить оценка индекса avidности G антител к RBD у стационарных пациентов. Вероятность тяжелого течения COVID-19 увеличивается при показателях avidности менее 40%.

5. Для решения вопроса о проведении вакцинации или ревакцинации у переболевших в индивидуальном порядке необходима оценка нейтрализующей активности антител IgG к RBD-домену SARS-CoV-2.

6. Предложен усовершенствованный алгоритм диагностики COVID-19 у стационарных пациентов (Рисунок 7).

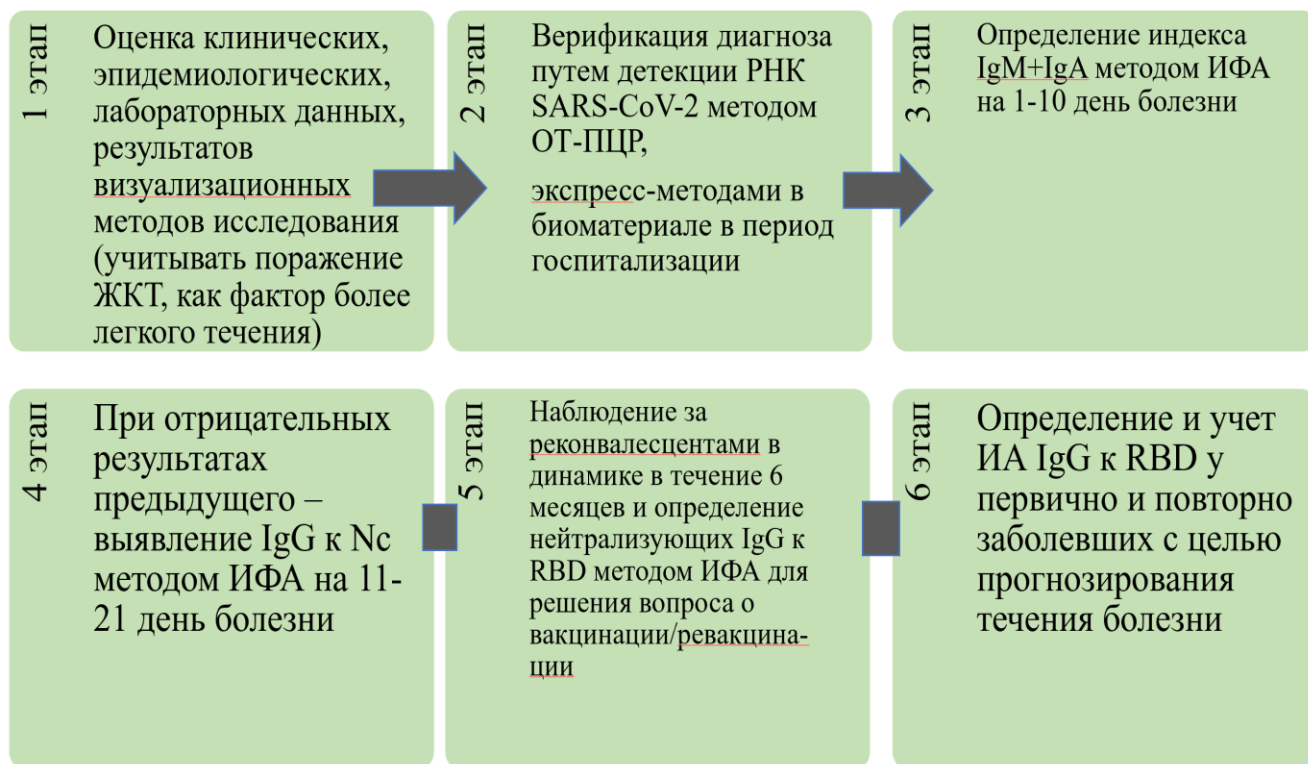


Рисунок 7. Алгоритм диагностики COVID-19 у стационарных пациентов.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты полученных исследований позволяют определить перспективные направления дальнейшей разработки темы:

- необходимо продолжить дальнейшие исследования по изучению показателя авидности циркулирующих антител при COVID-19 для широкого внедрения в практическое здравоохранение;
- дальнейшее изучение особенностей клинического течения, анализ и мониторинг факторов, определяющих тяжесть течения, позволит совершенствовать подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с COVID-19;

- дальнейшее изучение особенностей гуморального ответа при COVID-19 открывает перспективы внедрения в практику высокоэффективных методов этиологической диагностики.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Колобухина Л.В. Clinical and laboratory profile of patients with COVID-19 admitted to hospital in Moscow between may and july 2020. / Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова, В.Б. Тетова, Л.А. Краева, В.А. Гуцин, Е.И. Бурцева, И.С. Кружкова, И.Н. Хлопова, Л.Н. Меркулова, К.Г. Краснослободцев, Н.А. Кузнецова, Е.В. Шидловская, Д.А. Дворкина, В.В. Бакалин, М.А. Одноралов, **Л.В. Генералова**, А.Р. Хайруллина, Н.А. Антипят, А.В. Шагаев, О.Е. Амброси, Е.И. Келли, Е.Е. Ушакова, С.В. Сметанина // Инфекционные болезни. – 2021. – №2 (19). – С. 5-15.
2. Колобухина Л.В. Assessment of Covid-19 clinical course in patients vaccinated with Spitznik V, SARS-CoV-2 S protein RBD domain variation and serum virus neutralizing activity. / Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова, И.С. Кружкова, И.Н. Хлопова, Е.И. Бурцева, К.Г. Краснослободцев, В.В. Бакалин, М.А. Одноралов, **Л.В. Генералова**, М.В. Базарова, А.В. Шагаев, Д.А. Огаркова, Н.А. Кузнецова, Е.В. Шидловская, М.А. Никифорова, А.С. Одинцова, А.Э. Синявин, А.А. Почтовый, А.М. Щетинин, Д.В. Васина, И.В. Григорьев, А.П. Ткачук, В.А. Гуцин, Н.А. Антипят, С.В. Сметанина // Вестник РГМУ. – 2021. – №5 – С. 66-75.
3. **Генералова Л.В.** Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. / Л.В. Генералова, О.А. Бургасова, В.А. Гуцин, Л.В. Колобухина, В.В. Бакалин, В.Б. Тетова, М.А. Одноралов, Е.А. Генералов // Врач. – 2021. – №12 – С. 5-11.
4. **Генералова Л.В.** Properties of RBD specific IgG from COVID-19 patients and Sputnik V vaccinated individuals. / Л.В. Генералова, И.В. Григорьев, Д.В. Васина, А.П. Ткачук, И.С. Кружкова, Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова, В.А. Гуцин // Вестник РГМУ. – 2022. – №1 – С. 15-22.
5. **Генералова Л.В.** Варианты течения COVID-19 в ассоциации с сопутствующей патологией. / Генералова Л.В., Бургасова О.А., Тетова В.Б // В кн.: Материалы XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. – 2021. – С. 41.
6. **Генералова Л.В.** Постковидные проявления и оценка гуморального ответа у пациентов с COVID-19. / Генералова Л.В., Бургасова О.А., Гуцин В.А. // В кн.:

Материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии», (Узбекистан). – 2021. – С. 19.

7. **Генералова Л.В.** Клинические и лабораторные критерии тяжелого течения COVID-19. / Генералова Л.В., Бургасова О.А., Тетова В.Б. // В кн.: Материалы XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. – 2022. – С. 43.

### **Аннотация диссертации**

#### **Генераловой Любови Викторовны**

#### **«Модификация подходов к клинико-лабораторному обследованию пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)»**

Появление новых инфекционных болезней дает серьезный толчок к всестороннему изучению клинико-лабораторных, патофизиологических, микробиологических, диагностических и профилактических аспектов этих инфекций. Не стала исключением и пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, впервые зарегистрированная, как тяжелая пневмония неизвестной этиологии, в г. Ухань провинции Хубей (КНР) в декабре 2019 г, охватившая многие страны мира, в том числе и Россию. Всемирной организацией здравоохранения 30 января 2020 г. было сообщено о чрезвычайной ситуации международного характера в области общественного здравоохранения [Кутырев В.В., 2020; Шахмарданов М.З., 2021].

Крайне важным для практического здравоохранения было определение ведущих клинических проявлений и форм заболевания, особенно на первом этапе пандемии, знание которых позволило своевременно поставить клинический диагноз, определить факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, структурировать подходы к госпитализации и терапии, что в свою очередь способствовало стабилизации системы здравоохранения и поддержке социально-психологической стабильности в обществе. Накопленный на сегодняшний день опыт свидетельствует о том, что клинические проявления болезни варьируют от бессимптомных до клинически ярко выраженных форм. До настоящего времени медицинское сообщество владеет только частью информации о клинических вариантах заболевания, факторах тяжелого течения болезни у пациентов с COVID-19, глубокое изучение которых потребует анализа и времени.

Этиологическое подтверждение диагноза базируется на комплексном подходе к диагностике, в том числе и оценке гуморального ответа к активным рецепторам SARS-CoV-2. Известно, что вирус SARS-CoV-2 имеет четыре основных структурных белка: спайковый белок (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (Nc). При заболевании наиболее выраженный антительный ответ вырабатывается как к Nc, так и к S белку коронавируса. Как правило, выявление IgM и IgA к S белку свидетельствует о недавнем инфицировании вирусом SARS-CoV-2, подтверждая наличие раннего иммунного ответа к COVID-19 после встречи с вирусом. Считается, что IgM чаще обнаруживаются в крови на 5-7 день появления симптомов, достигают пика через неделю и могут сохраняться в течение 2-х и более месяцев. IgA антитела экспрессируются с 11 дня болезни, достигают максимума через 3-4 недели и снижаются к 1,5-2 месяцам после заражения [Платонова, 2021; Ciotti M et al., 2021; Tan A.S. et al., 2020]. Примерно с 3-й недели или ранее определяются специфические антитела класса G к SARS-CoV-2, которые достигают максимального уровня на 6-7 неделе после начала заболевания и затем медленно снижаются, однако остаются высокими на протяжении нескольких месяцев, выполняя защитную функцию от инфекции [Deeks J., 2020; Denning D., 2020; Wang D, 2020].

Учитывая наличие особенностей формирования гуморального иммунитета, проведён анализ эффективности применения иммуноферментного анализа (ИФА) при определении спектра иммуноглобулинов классов M, A и G к основным структурным белкам коронавируса SARS CoV-2 в динамике заболевания в зависимости от тяжести болезни у стационарных пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19 и уровня защитных антител для обоснования алгоритма обследования больных и прогнозирования течения заболевания.

### **Summary**

#### **of the dissertation "Modification of approaches to clinical and laboratory examination of patients with a new coronavirus infection (COVID-19)"**

The emergence of new infectious diseases gives a serious impetus to the comprehensive study of clinical and laboratory, pathophysiological, microbiological, diagnostic and preventive aspects of these infections. The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, first registered as severe pneumonia of unknown etiology in Wuhan, Hubei province (China) in December 2019, which swept many countries of the world, including Russia, was no exception.



By the World Health Organization January 30, 2020 An international emergency situation in the field of public health was reported [Kutyrev V.V., 2020; Shakhmardanov M.Z., 2021].

It was extremely important for practical healthcare to identify the leading clinical manifestations and forms of the disease, especially at the first stage of the pandemic, the knowledge of which made it possible to make a clinical diagnosis in a timely manner, identify factors associated with the severe course of COVID-19, structure approaches to hospitalization and therapy, which in turn contributed to the stabilization of the healthcare system and support for socio-psychological stability in society.

The experience accumulated to date indicates that the clinical manifestations of the disease vary from asymptomatic to clinically pronounced forms. To date, the medical community has only part of the information about the clinical variants of the disease, the factors of the severe course of the disease in patients with COVID-19, the in-depth study of which will require analysis and time. Etiological confirmation of the diagnosis is based on a comprehensive approach to diagnosis, including the assessment of the humoral response to active SARS-CoV-2 receptors. It is known that the SARS-CoV-2 virus has four main structural proteins: spike protein (S), shell protein (E), membrane protein (M) and nucleocapsid protein (Nc). With the disease, the most pronounced antibody response is produced to both the Nc and S protein of the coronavirus. As a rule, the detection of IgM and IgA to S protein indicates a recent infection with the SARS-CoV-2 virus, confirming the presence of an early immune response to COVID-19 after encountering the virus. It is believed that IgM is more often detected in the blood on the 5-7 day of the onset of symptoms, reaches a peak after a week and can persist for 2 or more months. IgA antibodies are expressed from the 11th day of the disease, reach a maximum in 3-4 weeks and decrease by 1.5-2 months after infection [Platonova, 2021; Ciotti M et al., 2021; Tan A.S. et al., 2020]. From about the 3rd week or earlier, specific class G antibodies to SARS-CoV-2 are detected, which reach a maximum level at 6-7 weeks after the onset of the disease and then slowly decrease, but remain high for several months, performing a protective function against infection [Deeks J., 2020; Denning D., 2020; Wang D, 2020].

Taking into account the peculiarities of the formation of humoral immunity, the analysis of the effectiveness of the use of enzyme immunoassay (ELISA) in determining the spectrum of immunoglobulins of classes M, A and G to the main structural proteins of the SARS CoV-2 coronavirus in the dynamics of the disease, depending on the severity of the disease in inpatient patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 and the level of protective antibodies to substantiate the algorithm examination of patients and prediction of the course of the disea

**СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ИФА	Иммуноферментный анализ
ОТ-ПЦР	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
COVID-19	Коронавирусная инфекция 2019
ГБ	Гипертоническая болезнь
БА	Бронхиальная астма
СД 2 типа	Сахарный диабет 2 типа
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
SARS-CoV-2	Тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2
IgM	Иммуноглобулин класса М
IgA	Иммуноглобулин класса А
S-белок	Спайковый белок
IgG RBD	Иммуноглобулин класса G к RB-домен
IgG Nc	Иммуноглобулин класса G к нуклеокапсиду
ИА	Индекс avidности
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ХГИМ	Хроническая ишемия головного мозга
ОДН	Острая дыхательная недостаточность
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
КП	Коэффициент позитивности

