

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

Изучение защитного действия антител к COVID-19

Выполнила студентка 15.С01-м

Кубрина Снежана Евгеньевна

Научный руководитель:

к. м. н. Веселова Татьяна Викторовна

Санкт-Петербург

2021 год

Оглавление

Условные обозначения	3
Введение.....	4
Глава 1. Новая коронавирусная инфекция 2019	6
1.1. История возникновения.....	6
1.2. Диагностика коронавирусной инфекции.....	12
1.3. Организация лабораторной диагностики COVID-19 в России	20
1.4. Вакцинация от COVID-19	21
Глава 2. Материалы и методы.....	24
2.1. Группы исследования	25
2.2. Методы статистического анализа.....	25
Глава 3. Результаты.....	28
3.1. Статистические данные выявления антител к новой коронавирусной инфекции у жителей Российской Федерации и Санкт-Петербурга.....	28
3.2. Оценка уровня выявления антител у работников автомобилестроительных предприятий города Санкт-Петербурга.....	32
Заключение	40
Источники литературы	42
Приложения	52

Условные обозначения

МНО – международное нормализованное соотношение

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ОДН - острая дыхательная недостаточность

СРБ – с-реактивный белок

ЭКГ – электрокардиография

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОП – оптическая плотность

КП – коэффициент позитивности

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

ИХА – иммунохроматографический анализ

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

Актуальность темы исследования

Рассматриваемая тема является высокоактуальной. Во всем мире о новой коронавирусной инфекции COVID-19 знает каждый. В декабре 2019 года в Китае в городе Ухань (провинция Хубэй) была объявлена вспышка коронавирусной инфекции. Вследствие чего число зараженных во всем мире растет каждый день. Страны закрывают границы, прекращают авиасообщение, объявляют карантинные мероприятия. Несмотря на огромные усилия Всемирной организации здравоохранения в борьбе с COVID-19 во всем мире объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции. Во всем мире тысячи ученых проводят исследования для поиска наилучших алгоритмов ранней диагностики и мониторинга иммунологических изменений в организме пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Эти знания необходимы для разработки оптимального алгоритма диагностики, лечения и снижения инфицированности населения и уменьшения тяжелых случаев заболевания.

Цель исследования

Изучить влияние уровня антител класса G к COVID-19 на сезонную заболеваемость ОРВИ.

Задачи исследования

1. Изучить статистическую информацию о выявлении антител к новой коронавирусной инфекции у жителей Российской Федерации и Санкт-Петербурга.
2. Изучить процент выявления антител у сотрудников одного из предприятий города Санкт-Петербурга.

3. Сравнить заболеваемость сезонными ОРВИ и COVID - 19 при разном уровне выявления антител.

Практическая значимость

В годы пандемии тема о влиянии IgG на заболеваемость COVID-19 и ОРВИ обладает большой значимостью не только для сбора статистической информации, но и для оценки эффективности мер по профилактике новой коронавирусной инфекции в России. Данное исследование поможет сформировать представление о популяционном иммунитете среди населения города Санкт-Петербурга и Российской Федерации. Результаты исследования могут помочь спрогнозировать развитие эпидемии COVID-19 и спланировать мероприятия по неспецифической и специфической профилактике SARS-CoV-2 в стране. Большое количество иммунизированного населения может служить фактором снижения распространения вируса. Есть данные, что пороговый уровень коллективного иммунитета, необходимый для снижения распространения инфекции составляет около 60–70%. [10] Также существуют данные, что эта величина может быть снижена до 40%. [11] Возможность снижения зависит от особенностей среды обитания людей, миграции, активности взаимодействий и профилактических мероприятий. Также стоит отметить, что исследование проводилось на базе одного из крупных предприятий города Санкт-Петербурга, где одновременно работает около 2000 человек.

Глава 1. Новая коронавирусная инфекция 2019

1.1. История возникновения

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 вызвана вирусом SARS-CoV-2, который относится к большому семейству РНК-содержащих вирусов Coronavirida. Всего в семейство коронавирусов входит 4 рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. До 2002 года коронавирусная инфекция входила в группу ОРВИ и не вызывала тяжелые формы. В 2003 году была объявлена пандемия SARS-CoV-1, при которой возникали тяжелые формы атипичной пневмонии. Природным резервуаром этого вируса были летучие мыши и гималайские цивветы. В пандемии участвовало около 37 стран, по миру было зарегистрировано около 8000 случаев из них 774 случая были с летальным исходом. С 2004 года новых случаев зарегистрировано не было.

В 2012 году на территории Аравийского полуострова появился новый коронавирус MERS-CoV, природным резервуаром которого являются одногорбые верблюды. Этот вирус продолжает циркулировать в настоящее время и за все время его существования до 2020 года было зарегистрировано около 2500 случаев, из которых 866 случая были с летальным исходом.

В 2020 году получила распространение новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, размером 60–100 нанометров и относится к роду Betacoronavirus. Он способен до 72 часов сохраняться на пластике и нержавеющей стали, хотя титры вируса значительно снижаются со временем. [1] Жизнеспособность вируса на меди около 4 часов, а на картоне около 8 часов. Может быть инактивирован ультрафиолетом или при нагревании при 56 градусах в течение 30 минут. Чувствителен к большинству дезинфицирующих средств, таких как диэтиловый эфир, 75% этанолу, перексусной кислоте, хлороформу и хлору. Вирус высококонтагиозен.

Механизм передачи воздушно-капельный, контактный. Пути передачи алиментарный, воздушно-капельный, контактно-бытовой и фекально-оральный.

Появление SARS-CoV-2 поставило перед медицинскими работниками здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием качественной медицинской помощи пациентам. Ежедневно продолжается интенсивное изучение эпидемиологических и клинических особенностей болезни, разработка новых методов для профилактики и лечения. Самым распространенным клиническим признаком новой коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 4% больных развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). У некоторых пациентов развивается гиперкоагуляция с тромбозами и тромбозами, также поражаются и другие органы и системы (миокард, центральная нервная система, печень, почки, желудочно-кишечный тракт, иммунная и эндокринная системы), есть вероятность развития сепсиса и септического шока.

Коронавирусы человека вызывают легкие формы острой респираторной вирусной инфекции и тяжелые формы острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS). Сейчас в мире циркулируют четыре вида коронавируса (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NKU1 и HCoV-NL63), которые в течение каждого года присутствуют в структуре острых респираторных вирусных инфекций и вызывают поражение верхних путей дыхательного тракта легкой и средней степени тяжести. Среди них встречаются и высокопатогенные виды коронавируса – вирус новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и ближневосточного респираторного синдрома (MERS).

Генетическая последовательность COVID-19 показала более 80% идентичности с SARS-CoV и 50% с MERS-CoV, причем как SARS-CoV, так и MERS-CoV происходят от летучих мышей. Таким образом, данные филогенетического анализа указывают на то, что COVID-19 относится к роду

бета-коронавирусов, который поражает людей, летучих мышей и диких животных. Еще одним доказательством, подтверждающим, что COVID-19 имеет происхождение от летучей мыши, является наличие высокой степени гомологии рецептора ACE2 от различных видов животных, что указывает на то, что эти виды животных являются возможными промежуточными хозяевами для новой коронавирусной инфекции. [1]

Генетический анализ более двухсот тысяч геномов COVID-19, полученных в результате секвенирования, позволяет отдельно выделить группы возбудителя по генотипу, часто группы связаны с определенными географическими областями мира.

Появление новых мутаций является обычным для РНК-содержащих вирусов. Анализ различных линий циркулирующих штаммов COVID-19 показал, что их разнообразие в разных странах постепенно уменьшается, вероятно, из-за элиминирования некоторых вирусных линий и быстрого распространения доминирующих линий. Исходный штамм, который был получен из образцов больных, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года, был определен к генетическому классу L и является эталонным геномом для всех новых последовательностей, определенных методом секвенирования. В январе 2020 года был обнаружен новый модифицированный штамм COVID-19, который был отнесен к классу S, а затем был также выделен еще один класс O.

Деление вирусов SARS-CoV-2 на классы было основано на точечных мутациях в последовательности РНК, которые не были значимыми для практической медицины, поскольку они не влияли на биологические свойства вируса (контагиозность, вирулентность, чувствительность к противовирусным лекарствам). Позднее, циркулирующие линии SARS-CoV-2 продолжали накапливать новые точечные мутации в генетической последовательности, что привело к формированию еще более новых классов: класс V в середине января 2020 года (с мутациями в белках NSP6 и ORF3) и класс G с мутацией D614G.

Этот класс вирусов был модифицирован и впоследствии разделился (примерно с февраля 2020 года) на два субкласса GR и GH, которые на данный момент более распространены в мире. Большая часть вирусов, выделенных в Российской Федерации, относятся к классу G (GR и GH).

На ранних стадиях вспышки COVID-19 количество случаев удваивалось примерно каждые семь дней. [17] В январе 2020 года вирус распространился на другие провинции Китая, чему способствовала миграция в Китай в честь Нового года, а Ухань является узлом транспортной сети Китая. [18] 10 января появились первые данные о генетической последовательности SARS-CoV-2. 20 января Китай сообщил о почти 140 новых случаях за один день, включая двух человек в Пекине и одного в Шэньчжэне. [19] Ретроспективное официальное исследование, опубликованное в марте, показало, что к 20 января у 6174 человека уже развились симптомы заболевания (большинству из них был поставлен диагноз позже). [20] 24 января была опубликована информация о передаче от человека к человеку, настоятельно рекомендовались средства индивидуальной защиты для медицинских работников и говорилось, что тестирование на вирус было необходимо из-за его «пандемического потенциала». [22] 31 января было опубликовано первое исследование, в котором описаны «независимые самоподдерживающиеся вспышки в крупных городах по всему миру». [21]

30 января 2020 года, когда было подтверждено 7818 случаев заболевания в 19 странах, ВОЗ объявила вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, [23, 24] а затем пандемией 11 марта 2020 года, [25, 26] поскольку Италия, Иран, Южная Корея и Япония сообщили о росте числа случаев.

31 января 2020 года в Италии были зарегистрированы первые подтвержденные случаи заболевания – это были два туриста из Китая. [27] По состоянию на 13 марта 2020 г. ВОЗ считала Европу активным центром пандемии. [28] 19 марта 2020 года Италия обогнала Китай как страну с

наибольшим количеством смертей [29]. К 26 марта Соединенные Штаты обогнали Китай и Италию с самым большим числом подтвержденных случаев в мире [30]. Исследования геномов SARS-CoV-2 показывают, что большинство случаев COVID-19 в Нью-Йорке произошло от европейских путешественников, а не непосредственно из Китая или любой другой азиатской страны. [31] Повторное тестирование предыдущих образцов выявило человека во Франции, у которого был вирус 27 декабря 2019 года [32] [33], и человека в Соединенных Штатах, который умер от болезни 6 февраля 2020 года. [34]

11 июня 2020 года, после 55 дней отсутствия официальных сообщений о случаях местной передачи, город Пекин сообщил об одном случае COVID-19, а 12 июня - еще о двух. По состоянию на 15 июня 2020 года официально подтверждено 79 случаев заболевания. Большинство этих пациентов отправились на оптовый рынок Синфади. [35]

29 июня 2020 года ВОЗ предупредила, что распространение вируса по-прежнему ускоряется, поскольку страны вновь открыли свою экономику, хотя многие страны добились прогресса в замедлении распространения коронавирусной инфекции. [36]

В октябре 2020 года ВОЗ заявила на специальной встрече руководителей ВОЗ, что каждый десятый человек в мире мог быть инфицирован COVID-19. В то время это означало, что было инфицировано 780 миллионов человек, в то время как было подтверждено только 35 миллионов случаев заражения. [37]

В начале ноября 2020 года Дания сообщила о вспышке уникального мутировавшего варианта, передаваемого человеку от норок в ее регионе Северная Ютландия. Все двенадцать случаев мутации у людей были выявлены в сентябре 2020 года. ВОЗ выпустила отчет, в котором говорилось, что этот вариант «имел комбинацию мутаций, которые ранее не наблюдались». [38]

В Российской Федерации постоянно обновляются методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинические рекомендации, в значительной степени основываются на данных по диагностике, лечению и профилактике SARS-CoV-2, опубликованных опытными специалистами ВОЗ, американского, китайского и европейского центров по контролю за заболеваемостью, нормативно-правовых документах Правительства России, Минздрава России и Роспотребнадзора и в анализе отечественных и зарубежных научных статей.

Профилактические мероприятия по предупреждению завоза и снижению вероятности распространения SARS-CoV-2 на территории России описаны распоряжениями Правительства Российской Федерации от 30.01.2020 №140-р, от 31.01.2020 №154-р, от 03.02.2020 №194-р, от 18.02.2020 №338-р, от 27.02.2020 №447-р, от 27.02.2020 №446-р, от 27.02.2020 №448-р от 16.03.2020 №635-р, от 06.03.2020 №550-р, от 12.03.2020 №597-р, от 14.03.2020 №622-р, от 16 марта 2020 № 730-р, от 27 марта 2020г.№ 763-р, от 1 августа 2020 №1996-р, от 1 августа 2020 №1997-р, от 2 сентября 2020 года №2236-р, от 12 сентября 2020 №2338-р, от 20 сентября 2020 №2406-р, от 14 октября 2020 №2649-р и постановлениями Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7, от 30.03.2020 № 9, от 03.04.2020 № 10, от 13.04.2020 № 11, от 22.05.2020 № 15, от 07.07.2020 г. № 18, от 13.07.2020 № 20, от 15.07.2020 № 21, от 27.07.2020 № 22, от 18.09.2020 № 27, от 16.10.2020 №31, от 13.11.2020 № 34, от 13.11.2020 № 35.

Профилактические мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских учреждениях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. приказов Минздрава России от 27.03.2020 №246н, от 02.04.2020 №264н, от 29.04.2020 №385н, от 18.05.2020 №459н, от 29.05.2020 №513н, от 07.07.2020 №685н, от 27.08.2020 N 905н, от 15.09.2020 № 982н, от 01.10.2020 № 1062н, от 23.10.2020 №1140н, от 30.10.2020 №1184н, от 04.12.2020 г. № 1288н).

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66).

1.2. Диагностика коронавирусной инфекции

При обследовании пациента с подозрением на коронавирусную инфекцию обязательно проводится комплексное обследование, состоящее из: оценки тяжести состояния, сбора анамнеза, физикального обследования, пульсоксиметрии и исследования биологического материала на наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на коронавирусную инфекцию:

1. Подробная оценка жалоб и анамнеза. Самым важным в анализе анамнеза является наличие зарубежных поездок за 14 дней до появления первых симптомов, наличие тесных контактов в течение 14 дней с пациентами, подозрительными на коронавирусную инфекцию, или лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно.
2. Физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента, которое включает в себя:
 - оценку слизистых оболочек верхних дыхательных путей,
 - аускультацию и перкуссию легких,
 - пальпацию лимфатических узлов,
 - исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки,
 - оценку уровня сознания,
 - измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений,

- термометрию,
- пульсоксиметрию с измерением сатурации для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии.

3. Лабораторная диагностика:

Клинический анализ крови с определением СОЭ и лейкоцитарной формулы – это самое главное и базовое лабораторное исследование для качественной и количественной оценки всех классов форменных элементов крови человека. Результаты этого анализа очень информативны и используются для диагностики и контроля лечения различных заболеваний, а также необходимы для назначения других медицинских исследований.

Биохимический анализ крови включает ряд показателей, отражающих состояние минерального, белкового, липидного и углеводного, а также активность ферментов и гормонов. Для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, необходимо исследовать следующие показатели - глюкоза, альбумин, электролиты, мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, процальцитонин, мозговой натрийуретический пептид, лактат, ЛДГ, тропонин, ферритин, фибриноген. Эти показатели наиболее часто определяются в общеклинической практике для формирования представления о больном в виде синдромального, предварительного и окончательного диагнозов. Также эти данные позволяют оценить не только внешние проявления заболевания, но и внутренние. Помимо этого, производится исследование уровня СРБ, по результатам которого имеется возможность оценить тяжесть течения воспалительного процесса и эффективность лечения.

В случае, когда при сатурации путём проведения пульсоксиметрии выявлено снижение уровня кислорода крови менее 90%, то пациентам рекомендуется выполнение исследования газов артериальной крови с определением парциального давления кислорода, парциального давления углекислого газа, рН, лактата и бикарбонатов.

Определение тромбокрита рекомендуется для пациентов с ОДН (коагулограмма с определением протромбинового времени, МНО, АЧТВ и D-димера).

Диагностика новой коронавирусной инфекции проводится с использованием метода амплификации РНК вируса с обратной транскрипцией и детекцией флюоресцентными метками. Метод полимеразной цепной реакции используется в большей части тест-систем на COVID-19 в России. Для исследования методом ПЦР можно использовать мазки из носоглотки и ротоглотки, мокроту, эндотрахеальный лаваж и др.

Дифференциальная диагностика COVID-19 проводится с вирусами гриппа А и В, парагриппа, риновирусами, метапневмовирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и MERS-CoV.

В процессе развития иммунного ответа на воздействие вируса образуются два вида антител – IgM и IgG. Ранние антитела IgM появляются в первые несколько суток после заражения и их уровень растет в первые четыре недели болезни. IgM могут сохраняться в течение 2-х месяцев и более. [3] Спустя 15–20 дней от начала инфекционного процесса повышается уровень IgG. Для диагностики коронавирусной инфекции рекомендуется проводить раздельное тестирование на IgG и IgM и проводить повторное тестирование для оценки количества антител в динамике. Для определения наличия антител класса G следует использовать тест-системы для количественного определения титра антител, для того чтобы оценить напряженность иммунитета и проводить отбор возможных доноров плазмы для пациентов с тяжелой формой SARS-COV-2. [3]

Также было отмечено, что при коронавирусной инфекции увеличивается концентрация антитела класса A, начинают формироваться со 2-го дня клинических проявлений и достигают пика через 14 дней и способны сохраняться длительное время. [6]

Особенностью гуморального иммунного ответа на вирусную инфекцию является небольшой промежуток времени между появлением антител класса IgM и IgG, а иногда их формирование происходит одновременно.

Выявление антител к SARS-CoV-2 имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции основное для оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию. Для выявления антител к SARS-CoV-2 использует различные методы: иммунохроматографический анализ (ИХА) и иммуноферментный (ИФА). Для экспресс-диагностики используют ИХА, для его проведения требуется 5–15 минут.

Решение о проведении тестирования на иммуноглобулины к COVID-19 для пациента принимается лечащим врачом индивидуально, учитывая клиническую целесообразность.

Для диагностики коронавирусной инфекции следует проводить раздельное тестирование на антитела IgA, IgM и IgG, а также проводить мониторинг появления антител в процессе болезни. При неоднозначном результате теста рекомендуется повторить анализ.

При тестировании IgG следует реализовывать наборы реагентов с количественным определением титра антител, что позволит оценить напряженность иммунной системы в динамике болезни и заранее отобрать возможных доноров иммунокомпетентной плазмы.

Чтобы минимизировать вероятность возникновения ложноположительных результатов анализа следует вести четкую последовательность тестирования больных, у которых получены положительные результаты на антитела IgM, IgA или IgG, с использованием другого набора реагентов. Для реализации этой цели важно использовать набор с максимальной чувствительностью и специфичностью, и одновременным выявлением антител классов M, A, G, которая будет играть роль референтной тест-системы. Такой тестовый набор может быть для

выявления рецептор-связывающего домена поверхностного гликопротеина COVID-19. Если использовать такой алгоритм действий, то вероятность возникновения ложноположительного и ложноотрицательного результата будет гораздо ниже.

Количественное тестирование антител к вирусу SARS-Cov-2 рекомендуется проводить в следующих случаях:

- для дополнительной диагностики острой респираторной вирусной инфекции (с учетом периода с отрицательным титром антител) или при невозможности определения РНК вируса в носоглотке методом полимеразной цепной реакции, в том числе при госпитализации в стационар по поводу соматической патологии;
- для выявления пациентов с признаками бессимптомной формы заболевания;
- для установления факта перенесенной ранее инфекции COVID-19 при обследовании лиц из групп риска и проведении массового обследования населения для оценки уровня популяционного иммунитета;
- для отбора потенциальных доноров иммунной плазмы.

Тестирование на наличие антител (IgA, IgM и IgG) или IgG к COVID-19 следует проводить каждую неделю всем медицинским работникам, которым не проводилось такое исследование ранее или если был получен отрицательный результат теста. При появлении специфических антител к коронавирусу SARS-CoV-2 в результате перенесенной новой коронавирусной инфекции или вакцинации, тестирование на антитела к вирусу больше не проводится.

Оценка напряженности поствакцинального защитного иммунитета проводится методом иммуноферментного анализа с определением антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD антител).

Материалом для проведения лабораторных исследований на наличие антител к SARS-CoV-2 чаще всего является кровь, но есть и другие виды биоматериала, которые возможно использовать для проведения тестирования.

В соответствии с ч. 4 ст. 38 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» на территории Российской Федерации разрешается обращение медицинских изделий, зарегистрированных в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, уполномоченным им федеральным органом исполнительной власти.[51]

Вся информация о зарегистрированных в России медицинских наборах реагентов для выявления антител к SARS-CoV-2 опубликована в Государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей или обществ с ограниченной ответственностью), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, опубликованном на официальном сайте Росздравнадзора www.roszdravnadzor.ru в разделе «Электронные сервисы» <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch/>.

Интересным представляется исследование института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта, в котором описано, что происходит с антителами к коронавирусу SARS-CoV-2 спустя 5–6 месяцев после начала вирусной инфекции. В эксперименте были исследованы лишь те антитела, которые активируются при повторном заражении вирусом, антигенным элементом которых выступает рецептор-связывающий домен белка коронавируса Spike — та часть, белка, которая отвечает за взаимодействие с рецепторами человека. Титр антител у людей, сдававших кровь на анализ весной, был на достаточно высоком уровне. При проверке титра иммуноглобулинов в октябре, он был в 2 раза ниже, чем в весеннее время года.

Помимо гуморального иммунитета при COVID-19 важную роль играет и клеточный иммунитет. Т-клетки имеют решающее значение для раннего контроля и устранения многих вирусных инфекций дыхательной системы [39]. Недавние исследования на моделях трансгенных мышей подтвердили, что Т-клетки также важны для выведения вируса и разрешения болезни после инфекции SARS-CoV-2 [40]. Активация Т-клеток становится признаком острого проявления COVID-19, вероятно, как следствие раннего клеточного иммунного ответа, специфичного для SARS-CoV-2 [41-45]. Ранний Т-клеточный ответ может играть решающую роль в снижении тяжести заболевания, но также есть исследования, описывающие нерегулируемый и неконтролируемый паттерн активации Т-клеток в тяжелых случаях COVID-19. [46-48] Повышенная активация Т-клеток в тяжелых случаях, вероятно, отражает высокое содержание антигенов в дыхательной системе.

Было выдвинуто предположение, что ранний Т-клеточный ответ позволяет снизить тяжесть течения COVID-19. Уже известно, что пожилой возраст и мужской пол связаны с повышенным риском развития осложнений при COVID-19. А у женщин, по-видимому, наблюдается более сильная активация раннего клеточного иммунитета при заражении SARS-CoV-2, что позволяет переносить COVID-19 в более легкой форме. Также было замечено, что у педиатрических больных, госпитализированных в стационары, была снижена Т-клеточная активность и продолжительность пребывания в стационаре была короче, чем у взрослых. В сочетании с возрастом и полом, факторы хозяина и вирусные факторы, вероятно, также играют роль в ранней иммунной защите и координации раннего SARS-CoV-2-специфичного Т-клеточного ответа. SARS-CoV-2 имеет механизмы противодействия провоспалительным сигналам, например передаче сигналов интерферона I типа (IFN-I). [52, 53] Белки IFN-I являются ключевыми медиаторами воспаления, запускающими противовирусную защиту, от которых вирусное уклонение может привести к задержке элиминации коронавируса [40]. Это

подтверждается наблюдением, что врожденные ошибки иммунитета, снижающие активность IFN-I, чаще выявляются у пациентов с тяжелой формой COVID-19. [54,55]

Несколько исследований продемонстрировали, что картирование эпитопов SARS-CoV-2 у доноров крови, не подвергавшихся воздействию, выявило существовавший ранее Т-клеточный иммунитет, потенциально индуцированный сезонными коронавирусами человека HCoV, вызывающими ОРВИ.[46] Это подтверждается относительно высоким аминокислотным сходством между распознанными эпитопами SARS-CoV-2 и сезонными HCoV, такими как HCoV-OC43, HCoV-NKU1, HCoV-229E и HCoV-NL63.

Ключевой вопрос в этой области заключается в том, влияет ли ранее существовавший ответ Т-клеток на тяжесть COVID-19. Более вероятно, ранее существовавшие Т-клетки, специфичные к SARS-CoV-2, вряд ли обеспечат коллективный иммунитет, но могут позволить хозяину получать более ранний ответ на воздействие вируса. Эта концепция подтверждается исследованиями на мышах, показывающая, что CD4 + Т-клетки памяти дыхательных путей, распознающие консервативный эпитоп SARS-CoV, обеспечивают защиту от родственных коронавирусов. [47] Существующие Т-клетки могут обеспечить более ранний клиренс вируса и, следовательно, менее серьезные симптомы болезни. [48]

4. Инструментальная диагностика:

Пульсоксиметрия с определением сатурации кислорода для скрининга дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии.

Лучевые методы исследований применяются для первичной диагностики, динамики и выписки пациентов.

- При бессимптомной форме течения применение лучевых методов не показано.

- Симптомы ОРВИ есть – рекомендуется выполнение рентгенографии ОГК.
- Признаки ОРВИ и симптомы коронавирусной инфекции – выполнение КТ.

Электрокардиография в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам.

1.3. Организация лабораторной диагностики COVID-19 в России

ПЦР на COVID-19 в обязательном порядке проводится следующим лицам:

- 1) вернувшимся на территорию Российской Федерацию с симптомами ОРВИ;
- 2) контактировавшим с больными с подтвержденным лабораторным ПЦР-тестом на COVID-19;
- 3) контактировавшим с больными с подозрением на COVID-19;
- 4) с диагнозом "внебольничная пневмония";
- 5) пациентам старше 65 лет, обратившимся в медицинские организации с признаками ОРВИ;
- 6) работающим в медицинских учреждениях с COVID-19;
- 7) находящимся в учреждениях постоянного пребывания независимо от организационно-правовой формы (специальные учебно-воспитательные учреждения закрытого типа, кадетские корпуса, дома-интернаты, учреждения ФСИН России) и персоналу таких организаций – при появлении симптомов респираторного заболевания;
- 8) новорожденным от матери, у которой за 14 дней был выявлен подозрительный или подтвержденный случай COVID-19;

9) детского возраста из организованных коллективов при возникновении более трех случаев заболеваний ОРВИ;

Лабораторная диагностика COVID-19 проводится в лабораториях медицинских организаций, имеющих разрешение на работу с возбудителями III–IV группы патогенности.

При положительном или сомнительном результате теста на COVID-19, информацию необходимо передать лечащему врачу не позднее 48 часов с момента доставки образца в лабораторию для осуществления противоэпидемических мероприятий. [3]

1.4. Вакцинация от COVID-19

В данный момент опубликовано небольшое количество статей, содержащих противоречивые данные о защитном уровне антител. За время пандемии стало известно, что при коронавирусной инфекции, IgM могут сохраняться в течение длительного времени (около 2–3 месяцев) от появления клинических симптомов и до момента, когда вирус уже не обнаруживается при ПЦР тестировании. Можно предположить, что вирус персистирует в тканях и органах, это может считаться перекрестной реакцией с другими группами коронавирусов и поздним иммунным ответом, не отражающимся на клинической картине. Иммуноглобулины класса G синтезируются после 5–6 недель с момента попадания вируса в дыхательные пути, и сохраняют длительный иммунный ответ на перенесенную инфекцию. При вакцинации образуются антитела класса G, которые обладают протективной активностью по отношению к COVID-19. Антитела класса G способны обеспечивать пожизненный иммунитет, защищая организм от повторной инфекции (например полиомиелит и краснуха), а могут исчезать через определенный промежуток времени, как это происходит при перенесенной инфекции или

вакцинации от вируса гриппа. По отношению к новой коронавирусной инфекцией, защитные антитела класса G остаются около 6 месяцев (в среднем антитела сохраняются в течение 4-х месяцев). И после исчезновения титра антител, возможно заболеть COVID-19 повторно.

С началом специфической профилактики новой коронавирусной инфекции актуальность исследования сыворотки крови на антитела не уменьшается. В данный момент в Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины:

- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»), дата регистрации 11.08.2020 г.;
- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-Лио»), дата регистрации 25.08.2020 г.,
- вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), дата регистрации 13.10.2020 г.
- вакцина коронавирусная инактивированная цельновирioнная концентрированная очищенная («КовиВак»), дата регистрации 19.02.2021 г.
- вакцина для профилактики COVID-19 («Спутник Лайт»), дата регистрации 04.05.2021 г.

Вакцинация взрослого населения вакциной «Гам-КОВИД-Вак» проводится в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок проведения вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак против COVID-19 взрослого населения». [49]

При подготовке к вакцинации против COVID-19, проведение лабораторных исследований на наличие иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2 не является обязательным. Вместе с тем лица, имеющие положительные результаты исследования на наличие иммуноглобулинов

классов G и M к вирусу SARS-CoV-2, полученные вне рамок подготовки к вакцинированию, не прививаются. Исследование биоматериала из носо- и ротоглотки методом ПЦР (или экспресс-тестом) на наличие коронавируса SARS-CoV-2 проводится только при наличии контакта с больными с инфекционными заболеваниями в течение последних 14 дней, а также при наличии какого-либо симптома заболевания в течение последних 14 дней. [50]

В многочисленных исследованиях показано, что более 80% вируснейтрализующих антител направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2. При оценке напряженности поствакцинального протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа рекомендуется определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD антител).

Глава 2. Материалы и методы

Для исследования были протестированы на антитела к COVID-19 работники автомобилестроительных предприятий города Санкт-Петербурга. Тестирование было проведено в 2020 году ООО «МЦ Эко – безопасность».

Для определения количества антител использовался набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 от производителя АО «ВЕКТОР-БЕСТ».

В качестве антигена в наборе ВЕКТОР-БЕСТ используется S1-белок вируса SARS-CoV-2.

Метод определения антител основан на двухстадийном варианте твердофазного иммуноферментного анализа. На первой стадии теста специфические антитела связываются с иммобилизованными на поверхности лунок планшета рекомбинантным антигеном коронавируса. На второй стадии конъюгат моноклональных антител к IgG человека с пероксидазой хрена взаимодействует с комплексами «антиген – антитело». Далее образцы в плашке инкубируются с раствором тетраметилбензидина и происходит окрашивание раствора в лунках, содержащих комплексы «антиген – антитело - конъюгат». Интенсивность окрашивания зависит от количества антител в образце. Для фиксации реакции добавляют стоп-реагент и измеряют оптическую плотность в лунках планшета.

Для учета результатов ИФА рассчитывается среднее арифметическое значение оптической плотности в лунках с отрицательным контрольным образцом ($ОП_{ср. K^-}$). Оценить значение $ОП_{ср. K^-}$ и $ОП_{ср. K^+}$. Значение $ОП_{ср.}$ в лунках с отрицательным контролем не более 0,2, а значение $ОП_{ср.}$ в лунках с положительным контролем не менее 0,5.

Далее производится вычисление критического значения оптической плотности ($ОП_{крит.}$).

$$ОП_{крит} = ОП_{ср. К} + 0,2.$$

Для оценки результатов ИФА используется коэффициент позитивности, который вычисляется по формуле:

$КП = ОП_{обр.} / ОП_{крит.}$, где $ОП_{обр.}$ – значение ОП в лунке с контрольным или анализируемым образцом.

В случае регистрации $КП \geq 1,1$ делается вывод о положительном результате исследования (антитела есть);

$КП 0,8-1,1$ — о пограничном;

$КП < 0,8$ — об отрицательном (антител нет).

2.1. Группы исследования

В исследование включено 2489 человек. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу включено 2172 пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела ($КП$ менее 0,8). Во вторую группу - 317 пациентов с положительным результатом анализа на антитела ($КП$ более 1,1). Достоверных различий по полу, возрасту, сопутствующей патологии между пациентами двух групп не было.

За пациентами организовано наблюдение персоналом здравпункта, развёрнутого на предприятии, на протяжении 6 месяцев от момента исследования сыворотки крови на антитела. Оценивались жалобы и клинические данные, которые могли быть признаками ОРВИ, а также сведения о листах нетрудоспособности (сроки и причина нетрудоспособности), выданные за период наблюдения.

2.2. Методы статистического анализа

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы MS Excel 2019.

Для определения достоверности различий было использовано распределение χ^2 (хи - квадрат) для независимых стандартных нормальных величин.

При расчете распределения хи-квадрат обычно используются данные, сгруппированные в виде четырехпольной или многопольной таблицы сопряженности.

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Антитела есть	$(A+B) * (A+C) / (A+B+C+D)$	$(A+B) * (B+D) / (A+B+C+D)$	A + B
Антитела отсутствуют	$(C+D) * (A+C) / (A+B+C+D)$	$(C+D) * (B+D) / (A+B+C+D)$	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

При использовании распределения χ^2 (хи - квадрат) важно чтобы ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. Если значение меньше 10, то для статистического анализа используется точный критерий Фишера.

Значение критерия χ^2 находим по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c), O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Важным этапом является определение числа степеней свободы, которое можно найти по формуле: $f = (r - 1) \times (c - 1)$. Следовательно, для четырехпольной таблицы, в которой 2 ряда ($r = 2$) и 2 столбца ($c = 2$), число степеней свободы составляет $f_{2 \times 2} = (2 - 1) \times (2 - 1) = 1$.

Далее значение критерия χ^2 сравнивается с критическим значением при числе степеней свободы f , которое можно найти по таблице. (Рис. 10)

Для интерпретации результата, полученное значение критерия χ^2 больше критического, делаем вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Глава 3. Результаты

3.1. Статистические данные выявления антител к новой коронавирусной инфекции у жителей Российской Федерации и Санкт-Петербурга

В сентябре 2020 года было опубликовано исследование с оценкой выявляемости IgG у жителей города Москвы. В исследовании принимали участие 460 пациентов, отрицательный результат был получен у 258 обследованных (56,1%), положительный – у 200 (43,5%), сомнительный – у 2 (0,4%). [4]

Следом в ноябре 2020 года вышла статья об изменении уровней антител IgG к новой коронавирусной инфекции у населения России. В исследовании участвовали пациенты из Москвы, Московской области, Курска, Нижневартовская и Омска. Всего в исследовании приняли участие 2112 человек. При статистическом анализе данных выявляемость антител класса IgG к новой коронавирусной инфекции составила 11,79%. (Рис.1)



Рисунок 1. Выявляемость антител у жителей России (Курск, Москва, Омск, Московская область, Нижневартовск).

Более значимое различие в выявляемости антител наблюдалось при разделении пациентов на две группы: пациенты, обратившиеся за медицинской помощью самостоятельно и пациенты, обратившиеся в целях профилактики. В Москве в первой группе антитела обнаруживаются в 18,4% случаев, а во второй в 7,48% случаев. В других городах наблюдалась более чем четырехкратная разница между двумя группами пациентов.

Также было обследовано 50 пациентов с подтвержденным диагнозом пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Пациенты были обследованы в динамике и на 14-й день уровень антител IgG повышался у 84% человек. На 44-й день уровень антител был достаточно высоким и достоверных статистических отличий между степенью тяжести заболевания и уровнем антител замечено не было. К 73-м суткам снижение IgG было более 6% от максимального значения уровня антител. [5]

В Хабаровском крае установлено, что общая серопозитивность в период высокой активности COVID-19 составила 19,6% (Рис. 2). Исследование проводилось с 9 по 21 июня 2021 года. Отбор участников исследования был проведен методом анкетирования и созданием группы исследования путем случайной выборки. Критерием исключения являлась активная форма COVID-19.



Рисунок 2. Выявляемость антител у жителей Хабаровского края.

Из 7216 человек заполнивших анкеты, отобрали 2688 добровольцев, у которых взяли кровь из вены на антитела к новой коронавирусной инфекции. Волонтеры были разделены на возрастные группы, где возраст обследованных лиц варьировался от 1 года и старше. Около 2,1% добровольцев имели в анамнезе верифицированный диагноз COVID-19. По результатам исследования показатели серопозитивности варьировали от 14,7 до 34,4% в зависимости от возраста. Максимальный уровень выявления антител зафиксирован в детской возрастной группе 14–17 лет. В старшей возрастной группе (более 50 лет) уровень антител не отличается от таковой среди детей 1–17 лет. Значительно низкий уровень серопревалентности был отмечен у добровольцев 30–49 лет.

Результаты исследования дают основание полагать, что риск заражения COVID-19 более сильно подвержена средняя возрастная группа 30–49 лет (14,7 -15,4%), более активная и трудоспособная часть населения. Также было установлено, что наименьший уровень выявления антител установлен в группах безработных граждан и военнослужащих, наибольший – среди детей и работников сферы образования. [8]



Рисунок 3. Выявляемость антител у жителей Ленинградской области.

Показатель серопревалентности в Ленинградской области незначительно отличается от уровня в Хабаровском крае и составляет 20,7% (Рис.3). По результатам анкетирования было обследовано всего 3173 человека. Процент верифицированных добровольцев, переболевших новой коронавирусной инфекцией, с подтвержденным ПЦР-тестом составил 2,1%.

Максимальный уровень антител к COVID-19 был выявлен у детей (1–6 лет) 42,3 % и у добровольцев старшего возраста (более 70 лет) 29,0%. Также наибольший уровень серопозитивности был выявлен у безработных 25,1 %, а наименьший – в подгруппе госслужащих (12,8 %). [9]



Рисунок 4. Выявляемость IgG у жителей г. Санкт-Петербурга.

Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в активной фазе проводилась и в Санкт-Петербурге, и составила на май 2020 года 26% (Рис.4). После анализа анкет были отобраны 3806 добровольцев, из них было протестировано 2713 человек на наличие антител к новой коронавирусной инфекции.

Максимальные уровни антител были выявлены у детей 1–13 лет (34,4%) добровольцев старше 70 лет (30,4%), различия с уровнем серопревалентности

в возрастных группах 18–49 лет статистически значимы. В профессиональной структуре населения наибольший уровень выявления антител установлен среди неработающих жителей (29,7%), медицинских работников (27,1%), образовательной сферы (26,4%) и бизнеса (25%). [7, 12, 13, 14, 15, 16]

3.2. Оценка уровня выявления антител у работников автомобилестроительных предприятий города Санкт-Петербурга

Оценка уровня антител у сотрудников предприятия была проведена в августе 2020 года. Результаты исследования показали, что у 2172 человек из 2489 обследованных сотрудников автомобилестроительных предприятий (87,3% составили первую группу наблюдения) регистрируется отрицательный результат на антитела класса G к COVID-19, а у 317 человек (12,7% составили вторую группу) – положительный (Рис. 5). Всего на антитела класса G было обследовано 2507 человек, однако, 18 человек, у которых был зафиксирован сомнительный результат теста на антитела, были исключены из исследования.

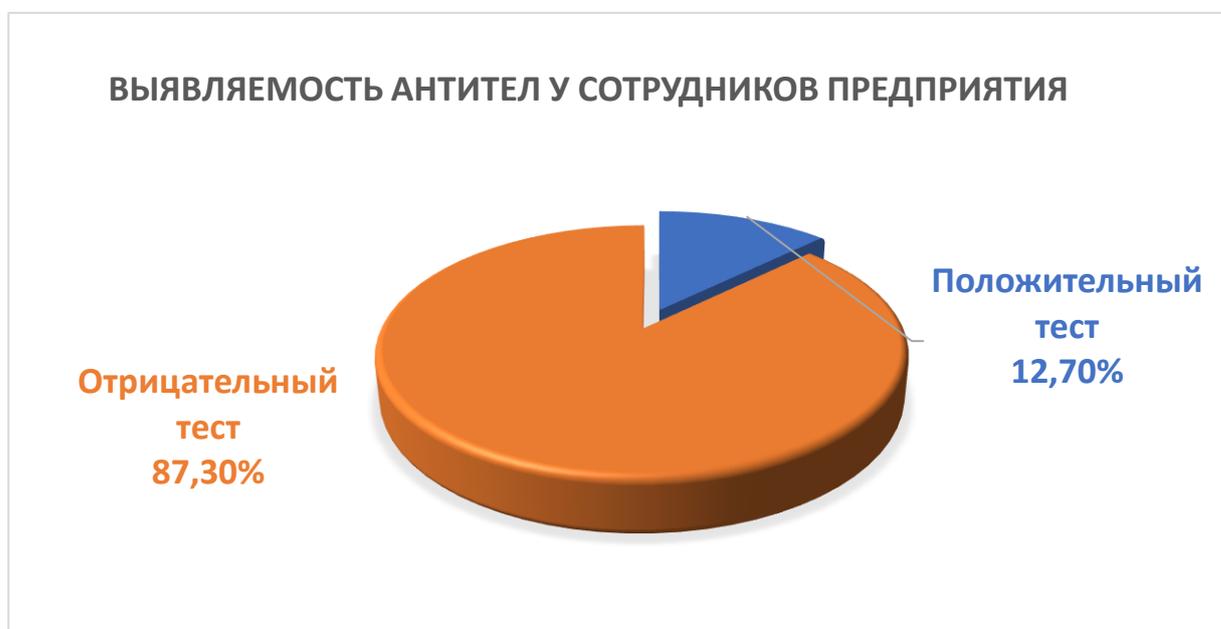


Рисунок 5. Выявляемость антител у сотрудников предприятия.

Далее на протяжении 6 месяцев проводилось наблюдение за двумя группами пациентов на проявление признаков ОРВИ. Сотрудники предприятия обращались в медицинский пункт во время рабочего дня или в медицинское учреждение вне рабочего графика и данные об этом были зафиксированы в больничных листах пациентов. Признаками ОРВИ считались: появление лихорадки, боли в горле и его гиперемии, головной боли, кашля и ринорея. Таким образом в первой группе пациентов из 2172 человек ОРВИ было зарегистрировано у 364 человек (16,8%), а COVID-19 (подтвержденные ПЦР-тестом) у 56 человек (2,6%), также было 10 человек (0,5%), которые болели и COVID-19 и ОРВИ. (Рис. 6)



Рисунок 6. Группа с отрицательным тестом на антитела к COVID-19.

Во второй группе из 317 человек у 32 человек (10,1%) был зафиксирован ОРВИ, COVID-19 (подтвержденные ПЦР-тестом) у 1 человек (0,3%), ОРВИ и COVID-19 был зафиксирован у 1 человека (0,3%). (Рис. 7)

Следует отметить, что информация о перенесении COVID-19 у пациентов обеих групп в период до проведения тестирования на антитела отсутствует.

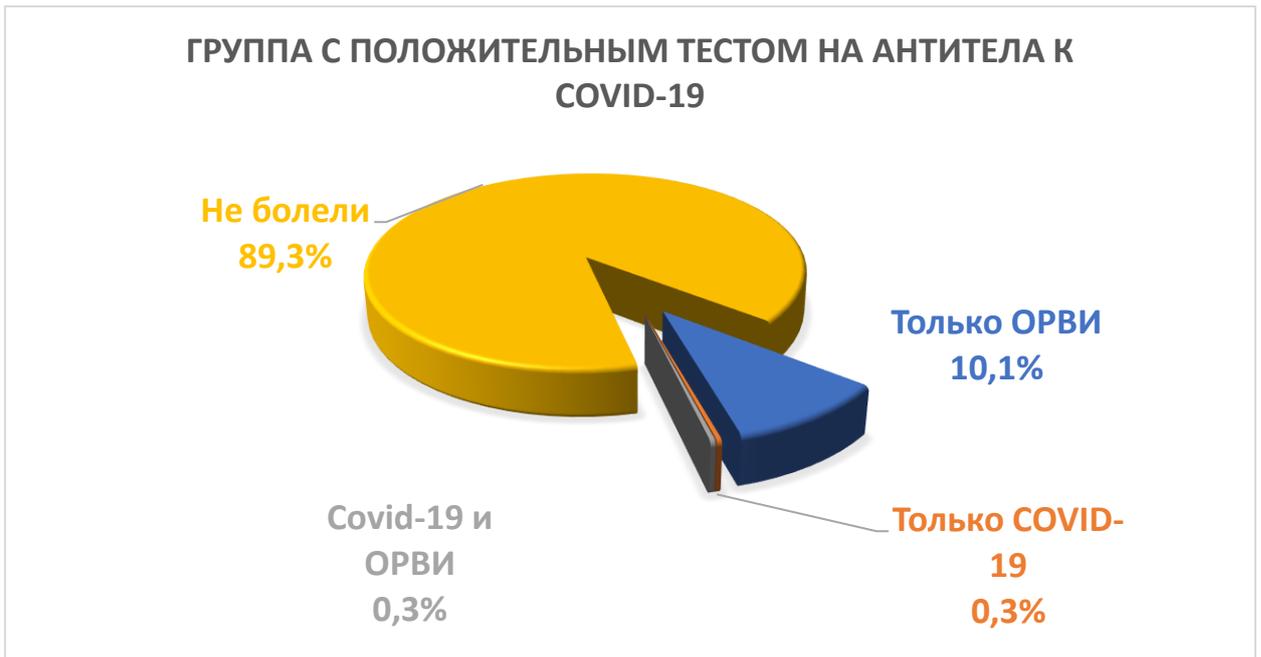


Рисунок 7. Группа с положительным тестом на антитела к COVID-19.

При наблюдении в течение 6 месяцев группы исследования с отрицательными антителами было выявлено, что 364 человека заболели ОРВИ, а у 1798 человек ОРВИ не был зафиксирован. (Рис. 8)

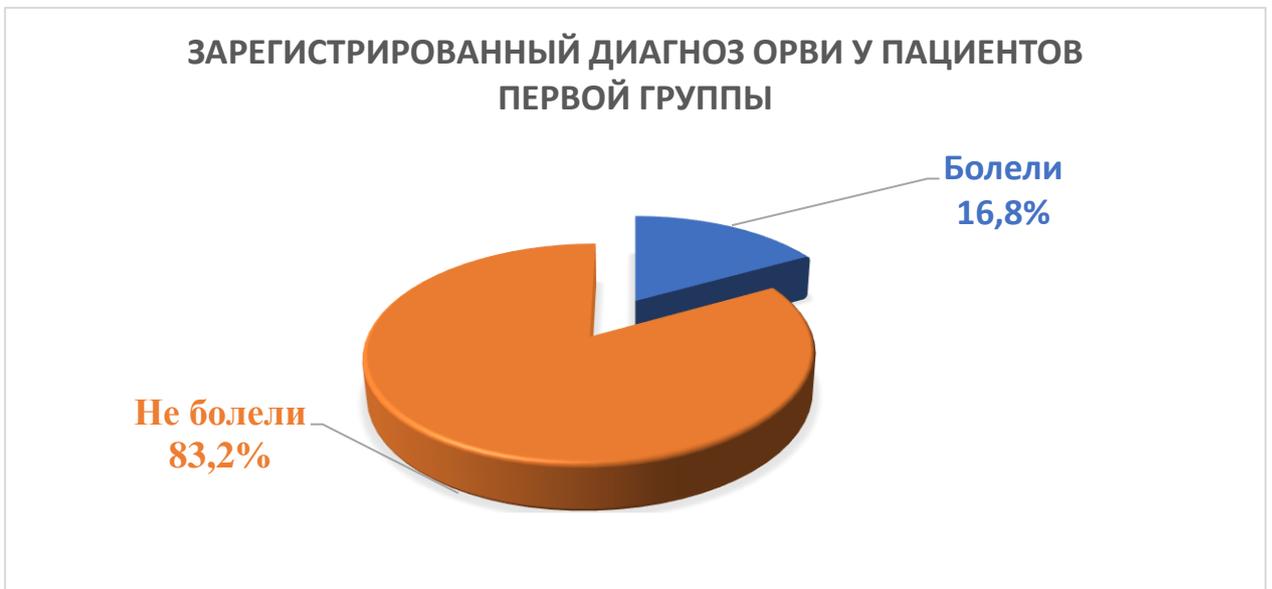


Рисунок 8. Зарегистрированный диагноз ОРВИ у пациентов первой группы.

В группе с положительным тестом на антитела было выявлено 32 пациента с ОРВИ и 284 человека, у которых диагноз ОРВИ не был поставлен. (Рис. 9)

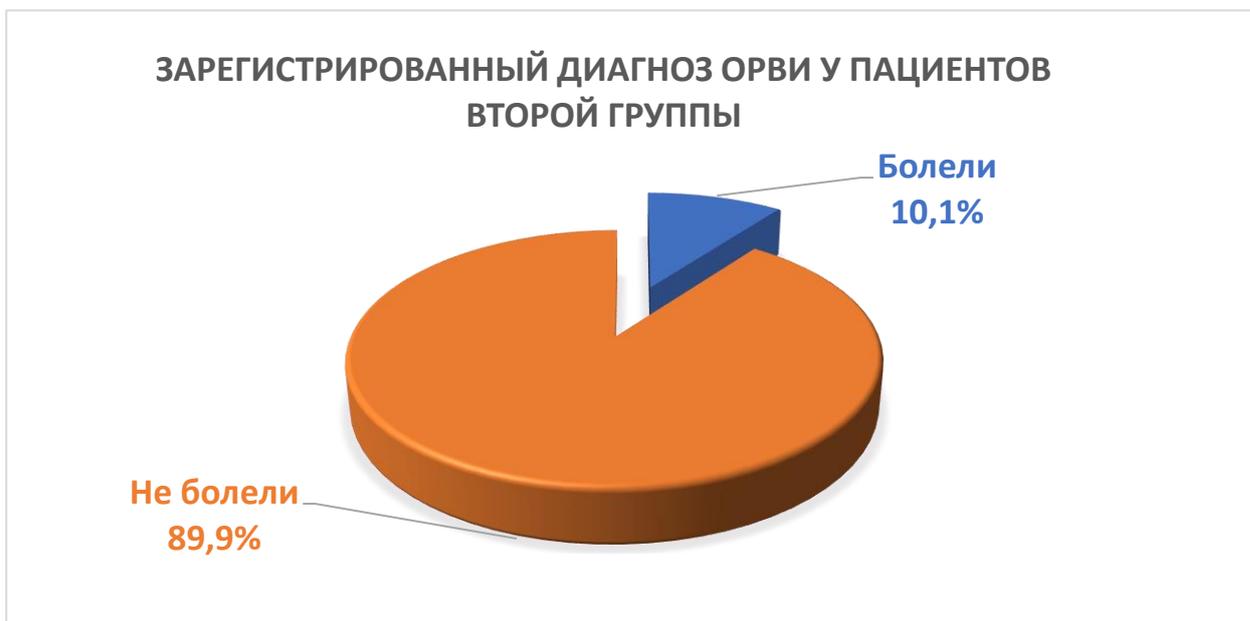


Рисунок 9. Зарегистрированный диагноз ОРВИ у пациентов второй группы.

Для проверки гипотезы о том, что в группе исследования с положительным тестом на антитела достоверно ниже пациенты болеют ОРВИ, необходимо составить четырехпольную таблицу и рассчитать значение хи-квадрат.

	Болеел ОРВИ	Не болеел ОРВИ	Всего человек
Положительный тест на антитела	32	284	316
Отрицательный тест на антитела	364	1798	2162
Всего человек	396	2082	2478

Значения хи-квадрат определяется по формуле и составляет 9,244. По таблице определяется критическая точка распределения хи-квадрат. Полученное значение больше критического значения и уровень значимости составляет $p=0,003$. Соответственно, можно сделать вывод о наличии статистически значимой взаимосвязи между наличием антител у пациентов и заболеваемостью ОРВИ в течение 6 месяцев.

Критические точки распределения χ^2

Число степеней свободы, k	Уровень значимости α					
	0,01	0,025	0,05	0,95	0,975	0,89
1	6,6	5,0	3,8	0,0039	0,00098	0,00016
2	9,2	7,4	6,0	0,103	0,051	0,020
3	11,3	9,4	7,8	0,352	0,216	0,115
4	13,3	11,1	9,5	0,711	0,484	0,297
5	15,1	12,8	11,1	1,15	0,831	0,554
6	16,8	14,4	12,6	1,64	1,24	0,872
7	18,5	16,0	14,1	2,17	1,69	1,24
8	20,1	17,5	15,5	2,73	2,18	1,65
9	21,7	19,0	16,9	3,33	2,70	2,09
10	23,2	20,5	18,3	3,94	3,25	2,56
11	24,7	21,9	19,7	4,57	3,82	3,05
12	26,2	23,3	21,0	5,23	4,40	3,57
13	27,7	24,7	22,4	5,89	5,01	4,11
14	29,1	26,1	23,7	6,57	5,63	4,66
15	30,6	27,5	25,0	7,26	6,26	5,23
16	32,0	28,8	26,3	7,96	6,91	5,81
17	33,4	30,2	27,6	8,67	7,56	6,41
18	34,8	31,5	28,9	9,39	8,23	7,01
19	36,2	32,9	30,1	10,1	8,91	7,63
20	37,6	34,2	31,4	10,9	9,59	8,26
21	38,9	35,5	32,7	11,6	10,3	8,90
22	40,3	36,8	33,9	12,3	11,0	9,54
23	41,6	38,1	35,2	13,1	11,7	10,2
24	43,0	39,4	36,4	13,8	12,4	10,9
25	44,3	40,6	37,7	14,6	13,1	11,5
26	45,6	41,9	38,9	15,4	13,8	12,2
27	47,0	43,2	40,1	16,2	14,6	12,9
28	48,3	44,5	41,3	16,9	15,3	13,6
29	49,6	45,7	42,6	17,7	16,0	14,3
30	50,9	47,0	43,8	18,5	16,8	15,0

Рисунок 10. Критические точки распределения χ^2 .

Полученные данные свидетельствуют о том, что ОРВИ достоверно чаще регистрируется у пациентов, имеющих отрицательный тест на антитела класса G к COVID-19.

Заболеваемость – это статистический показатель, определяющий число заболеваний, зарегистрированных за один календарный год, людей, проживающих на одной общей территории.

Заболеваемость с временной утратой трудоспособности занимает более важное положение в статистике заболеваемости в силу социально-экономической значимости. Этот показатель имеет зависимость от правового регулирования оплаты труда в случаях нетрудоспособности сотрудников предприятий или организаций. Данный показатель будет подсчитан на основе заболеваемости ОРВИ у сотрудников автомобилестроительных предприятий города Санкт-Петербурга.

Единицей наблюдения при изучении общей заболеваемости является первичное обращение пациента в медицинское учреждение и первое обращение больного по поводу ранее выявленного хронического заболевания. Хронические заболевания учитываются только один раз в году, при повторном обращении пациента обращение не регистрируется. При возникновении острых заболеваний, таких как ОРВИ, травмы, острый инфаркт миокарда и другие, заболевание регистрируется при каждом обращении за медицинской помощью.

Заболеваемость рассчитывается по формуле:

$$\text{Заболеваемость} = \frac{\text{число сотрудников, заболевших болезнью}}{\text{среднегодовое число сотрудников}} \times 1000;$$

Чаще всего заболеваемость рассчитывается на 1000 и 10000 населения. Для исследования было взято значение 1000 в связи с тем, что общая сумма

исследованных сотрудников автомобилестроительных предприятий составила 2489.

$$\text{Заболееваемость ОРВИ в первой группе} = \frac{364 \text{ человека, болевшие ОРВИ}}{2172 \text{ человека с отрицательным тестом на антитела, не болевшие ОРВИ}} \times 100 = 167,6\%;$$

$$\text{Заболееваемость ОРВИ во второй группе} = \frac{32 \text{ человека, болевшие ОРВИ}}{317 \text{ человек с положительным тестом на антитела, не болевшие ОРВИ}} \times 100 = 100,9\%;$$

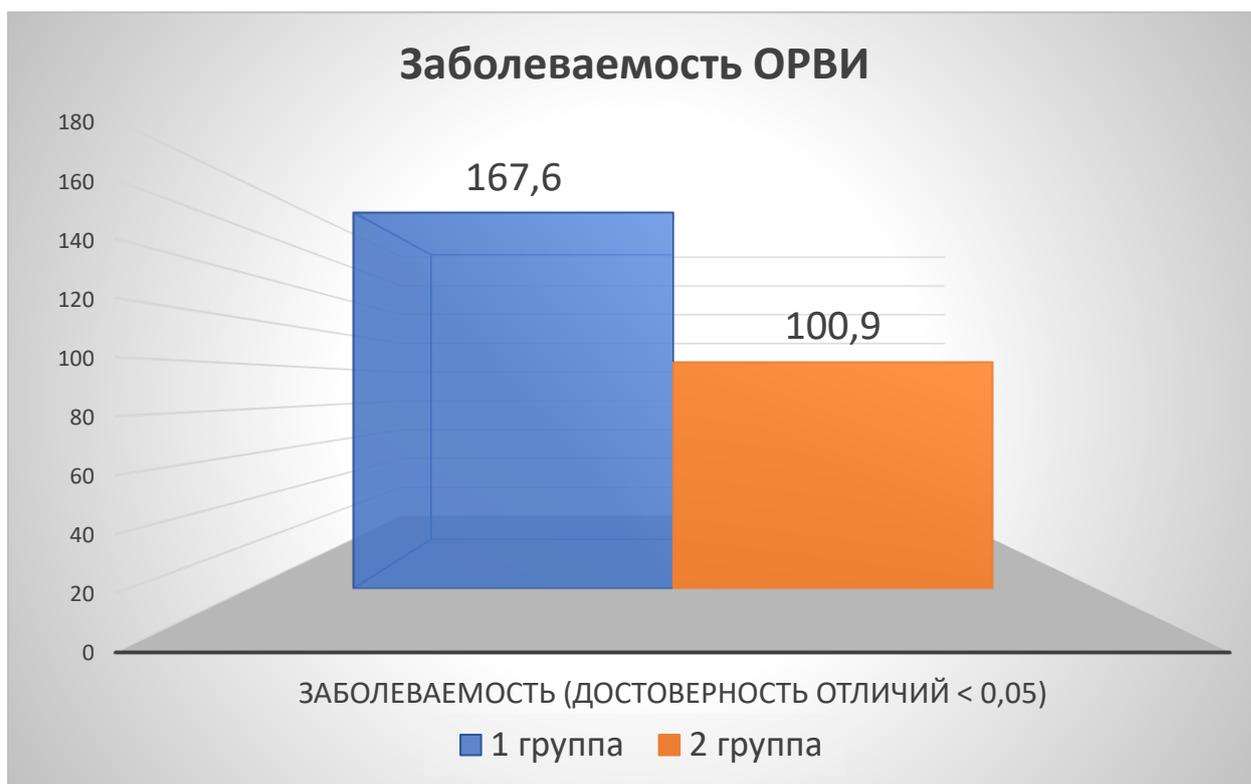


Рисунок 11. Заболееваемость ОРВИ.

Таким образом, заболееваемость в первой группе составила 167,5, что в 1,7 раза достоверно выше, чем во второй группе ($p < 0,05$) (Рис. 11). По диаграмме видно, что у лиц с наличием IgG к SARS-CoV-2 наблюдается снижение частоты заболееваемости ОРВИ, вероятно, специфические антитела

к COVID-19 обладают протективным действием против широкого спектра острых респираторных вирусных инфекций. В дальнейшем планируется продолжить изучение полученных данных по заболеваемости не только группой ОРВИ, но и с разделением пациентов на две группы: болевших COVID-19 и болевших ОРВИ с COVID-19.

Заключение

Изучение защитного действия антител к COVID-19 является высокоактуальной темой и представляет большой интерес для наработки опыта исследований сыворотки пациентов и получения больших сведений о защитном действии иммуноглобулинов сыворотки крови. Эти данные важны для разработки оптимального алгоритма диагностики, лечения и снижения инфицированности населения и уменьшения количества тяжелых случаев.

Анализ литературных данных показал, что популяционный иммунитет варьирует от 11,9% по Российской Федерации и до 26% в Санкт-Петербурге. Во всех исследованиях принимали участие около 2000 человек, отбор участников проводился методом анкетирования, рандомизации и случайной выборки. Критерием исключения из исследования являлся положительный ПЦР-тест к COVID-19 и отсутствие клинических симптомов. Стоит обратить внимание, что наибольшая выявляемость антител была отмечена у младшей возрастной группы (1–17 лет), и также у старшей возрастной группы (более 70 лет), а самая минимальная выявляемость антител была у лиц трудоспособного возраста (18–50 лет).

Полученные результаты исследования не противоречат собранным данным из литературы.

Учитывая более низкую заболеваемость ОРВИ у лиц с высоким уровнем антител к SARS-CoV-2 можно предположить, что специфические антитела к COVID-19 обладают защитным действием против широкого спектра острых респираторных вирусных инфекций.

Выводы

1. В ходе выполнения дипломной работы изучена информация о выявлении антител к новой коронавирусной инфекции. Как описывают авторы, выявляемость антител по России в среднем составляет около 20%. Стоит отметить, что наблюдается зависимость серопревалентности обследуемого лица от возраста и социального положения в структуре общества.
2. Изучен уровень антител у 2489 человек. У 87,3% отрицательный результат теста на антитела COVID-19, а у 12,7% положительный тест на антитела.
3. За период наблюдения установлено, что заболеваемость ОРВИ достоверно выше в 1,7 раз в группе лиц с отрицательным результатом теста на антитела.

Источники литературы

1. Rothan HA., Byrareddy SN // The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Author links open overlay panel Hussin A. RothanaSiddappa N. Byrareddy. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени / Е.В.Гончарова, А.Е.Донников, В.В.Кадочникова, С.А.Морозова, М.Н.Болдырева, И.С.Галкина, Д.В. Блинов // Фармакоэкономика. Том 13. №1. 2020. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63>
3. Справочник заведующего КДЛ №9. Сентябрь 2020.
4. Опыт определения антител к SARS-COV-2 – возбудителю новой коронавирусной инфекции / С. В. Кулешова, Е. В. Григорьева, А. Д. Мухараева, Л. О. Минушкина // Справочник заведующего КДЛ №9. Сентябрь 2020.
5. Изменение уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2(COVID-19) у населения регионов Российской Федерации и в динамике у реконвалесцентов / С.В. Сметанина, А.Н. Исаев, Ю.О. Исаева, Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина, Н.А. Николаев, А.В. Ершов // Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 47–50
6. Лабораторная диагностика COVID-19: что нового в 8-й версии Методических рекомендаций Минздрава // Справочник заведующего КДЛ №9. Сентябрь 2020.

7. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19 // А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова, Н.С. Башкетова, Р.К. Фридман, Л.В. Лялина, В.С. Смирнов, И.Г. Чхинджерия, Т.А. Гречанинова, К.А. Агапов, Н.А. Арсентьева, Н.А. Баженова, О.К. Бацунов, Е.М. Данилова, Е.В. Зуева, Д.В. Комкова, Р.Н. Кузнецова, Н.Е. Любимова, А.Н. Маркова, И.В. Хамитова, В.В. Ветров, А.М. Миличкина, В.Г. Дедкова, А.А. Тотолян
8. Уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Хабаровского края на фоне эпидемии COVID-19 // Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Лялина Л.В., Гарбуз Ю.А., Смирнов В.С., Ломоносова В.И., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А., Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Алейникова Н.В., Бебенина Л.А., Лосева С.М., Каравянская Т.Н., Тотолян А.А. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 98(1); 7-17. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-92>
9. Оценка популяционного иммунитета к SARS-COV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19 // А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова, О. А. Историк, О. С. Мосевич, Л. В. Лялина, В. С. Смирнов, М. А. Черный, Н. С. Балабышева, И. С. Логинова, О. С. Владимирова, И. С. Самоглядова, Н. А. Васев, С. В. Румянцева, Е. Ю. Чупалова, Г. В. Селиванова, М. В. Муравьева, Л. В. Тимофеева, Э. Н. Ханкишиева, В. Д. Тыльчевская, Н. Д. Никитенко, Т. И. Костеницкая, Н. В. Виркунен, И. М. Климкина, Т. М. Кузьмина, Н. В. Дегтяренко, А. И. Базунова, Л. А. Филиппова, Н. А. Пальчикова, А. В. Кушкин, Н. А. Арсентьева, О. К. Бацунов, Е. А. Богумильчик, Е. А. Воскресенская, В. Г. Дробышевская, Е. В. Зуева, Г. И. Кокорина, Н. Н. Курова, Н. Е. Любимова, Р. С. Ферман, Г. Н. Хамдулаева, И. В. Хамитова, Е. В. Хорькова, А. М. Миличкина, В. Г. Дедков, А. А. Тотолян // Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3; 115–123.

10. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ // Смирнов В. С., Зарубаев В. В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб: Гиппократ, 2020.
11. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2 // Britton T., Ball F., Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2 Science 23 Jun 2020 p. eabc6810 DOI:10.1126/science.abc6810
12. COVID-19: Immunology and treatment options Clin. Immunol // Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich 2020 Jun; 215: 108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.10844
13. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019 // Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y., Mao L., Wang F., Wu S., Sun Z. Clin. Transl. Immunology. 2020, vol. 9, no 5, p. e01136. doi: 10.1002/cti2.1136
14. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. // Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y., Wang Y.-H., Hsueh S.-C., Yen M.-Y., W.-C. Ko, Hsueh P.-R. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2020 Jun; 53(3): 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
15. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. // Wu P., Hao X., Lau E.H.Y Wong J.Y., Leung K.S.M., Wu J.T., Cowling B.J., Leung G.M Euro Surveill. 2020 Jan 23; 25(3): 2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044
16. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // Xu X., Chen P., Wang J., J. Feng, H. Zhou, Li X., Zhong W., Hao P. Sci China Life Sci. 2020, 63 doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5

17. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. March 2020. The New England Journal of Medicine. 382 (13): 1199–1207.
18. Report of the WHO - China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019. // World Health Organization (WHO) – China Joint Mission. 24 February 2020.
19. China confirms sharp rise in cases of SARS-like virus across the country. Archived from the original on 20 January 2020. Retrieved 20 January 2020
20. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. // "The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020". China CDC Weekly. 113–122.
21. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. // Wu J.T., Leung K., Leung G.M. (2020). Lancet: 689–697.
22. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. 24 January 2020. Lancet. 395 (10223): 497–506.
23. Novel Coronavirus: Situation Report – 10. World Health Organization(WHO). 30 January 2020.
24. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus . World Health Organization (WHO). 30 January 2020.
25. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 51. World Health Organization (WHO). 11 March 2020.

26. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. // World Health Organization (WHO). 11 March 2020.
27. Coronavirus: Primi due casi in Italia [Coronavirus: First two cases in Italy]// Corriere della sera (in Italian). 31 January 2020.
28. WHO says Europe is new epicenter of coronavirus pandemic // Fredericks B. 13 March 2020. New York Post.
29. Coronavirus: Number of COVID-19 deaths in Italy surpasses China as total reaches 3,405// Sky News.
30. The U.S. Now Leads the World in Confirmed Coronavirus Cases. The New York Times.
31. Studies Show N.Y. Outbreak Originated in Europe // The New York Times. 8 April 2020.
32. After retesting samples, French hospital discovers COVID-19 case from December // Irish J. Lough R., Graff P. 4 May 2020.
33. SARS-COV-2 was already spreading in France in late December 2019 // Jump up to: a b Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, Alloui C, Carbonnelle E., Zahar J.R., Briclher S., Cohen Y. (3 May 2020). International Journal of Antimicrobial Agents.
34. 2 died with coronavirus weeks before 1st U.S. virus death // PBS NewsHour. 22 April 2020. Retrieved 23 April 2020.
35. Beijing Covid-19 outbreak puts food markets back in infection focus". South China Morning Post. 16 June 2020. Archived from the original on 16 June 2020.
36. WHO warns coronavirus pandemic is speeding up as countries ease lockdown rules: 'The worst is yet to come' // Kim, Will Feuer, Jasmine. CNBC. 29 June 2020.

37. One in 10 worldwide may have had Covid – WHO // www.bbc.com. 5 October 2020.
38. SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark // WHO.
39. The CD8 T cell response to respiratory virus infections. // M. E. Schmidt, S. M. Varga. *Front. Immunol.* 9, 678(2018).
40. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment // J. Sun, Z. Zhuang, J. Zheng, K. Li, R. L.-Y. Wong, D. Liu, J. Huang, J. He, A. Zhu, J. Zhao, X. Li, Y. Xi, R. Chen, A. N. Alshukairi, Z. Chen, Z. Zhang, C. Chen, X. Huang, F. Li, X. Lai, D. Chen, L. Wen, J. Zhuo, Y. Zhang, Y. Wang, S. Huang, J. Dai, Y. Shi, K. Zheng, M. R. Leidinger, J. Chen, Y. Li, N. Zhong, D. K. Meyerholz, P. B. McCray Jr., S. Perlman, J. Zhao, *Cell* 182, 734–743.e5 (2020)
41. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. // Thevarajan, T. H. O. Nguyen, M. Koutsakos, J. Druce, L. Caly, C. E. van de Sandt, X. Jia, S. Nicholson, M. Catton, B. Cowie, S. Y. C. Tong, S. R. Lewin, K. Kedzierska. *Nat. Med.* 26, 453–455 (2020).
42. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. // A. J. Wilk, A. Rustagi, N. Q. Zhao, J. Roque, G. J. Martínez-Colón, J. L. McKechnie, G. T. Ivison, T. Ranganath, R. Vergara, T. Hollis, L. J. Simpson, P. Grant, A. Subramanian, A. J. Rogers, C. A. Blish. *Nat. Med.* 26, 1070–1076 (2020).
43. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. // T. Sekine, A. Perez-Potti, O. Rivera-Ballesteros, K. Strålin, J.-B. Gorin, A. Olsson, S. Llewellyn-Lacey, H. Kamal, G. Bogdanovic, S. Muschiol, D. J. Wullimann, T. Kammann, J. Emgård, T. Parrot, E. Folkesson; *Cell* 183, 158–168.e14 (2020).

44. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. // D. Weiskopf, K. S. Schmitz, M. P. Raadsen, A. Grifoni, N. M. A. Okba, H. Endeman, J. P. C. van den Akker, R. Molenkamp, M. P. G. Koopmans, E. C. M. van Gorp, B. L. Haagmans, R. L.
45. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. // Y. Peng, A. J. Mentzer, G. Liu, X. Yao, Z. Yin, D. Dong, W. Dejnirattisai, T. Rostron, P. Supasa, C. Liu, C. López-Camacho, J. Slon-Campos, Y. Zhao, D. I. Stuart, G. C. Paesen, J. M. Grimes, A. A. Antson, O. W. Bayfield, D. E. D. P. Hawkins, D.-S. Ker, B. Wang, L. Turtle, K. Subramaniam, P. Thomson, P. Zhang, C. Dold, J. Ratcliff, P. Simmonds, T. de Silva, P. Sopp, D. Wellington, U. Rajapaksa, Y.-L. Chen, M. Salio, G. Napolitani, W. Paes, P. Borrow, B. M. Kessler, J. W. Fry, N. F. Schwabe, M. G. Semple, J. K. Baillie, S. C. Moore, P. J. M. Openshaw, M. A. Ansari, S. Dunachie, E. Barnes, J. Frater, G. Kerr, P. Goulder, T. Lockett, R. Levin, Y. Zhang, R. Jing, L.-P. Ho; Oxford Immunology Network Covid-Response T Cell Consortium; ISARICC Investigators, R. J. Cornall, C. P. Conlon, P. Klenerman, G. R. Screaton, J. Mongkolsapaya, A. M. Michael, J. C. Knight, G. Ogg, T. Dong, *Nat. Immunol.* 21, 1336–1345 (2020).
46. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. // A. Nelde, T. Bilich, J. S. Heitmann, Y. Maringer, H. R. Salih, M. Roerden, M. Lübke, J. Bauer, J. Rieth, M. Wacker, A. Peter, S. Hörber, B. Traenkle, P. D. Kaiser, U. Rothbauer, M. Becker, D. Junker, G. Krause, M. Strengert, N. Schneiderhan-Marra, M. F. Templin, T. O. Joos, D. J. Kowalewski, V. Stos-Zweifel, M. Fehr, A. Rabsteyn, V. Mirakaj, J. Karbach, E. Jäger, M. Graf, L.-C. Gruber, D. Rachfalski, B. Preuß, I. Hagelstein, M. Märklin, T. Bakchoul, C. Gouttefangeas, O. Kohlbacher, R. Klein, S. Stevanović, H.-G. Rammensee, J. S. Walz, *Nat. Immunol.*, (2020).

47. Airway memory CD4⁺ T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. // J. Zhao, J. Zhao, A. K. Mangalam, R. Channappanavar, C. Fett, D. K. Meyerholz, S. Agnihothram, R. S. Baric, C. S. David, S. Perlman, *Immunity* 44, 1379–1391 (2016).
48. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. // M. Lipsitch, Y. H. Grad, A. Sette, S. Crotty, *Nat. Rev. Immunol.* 20, 709–713 (2020).
49. Порядок проведения вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак против COVID-19 взрослого населения. Методические рекомендации (Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 января 2021г. №1/И/1-333).
50. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации №1/И/1-155 от 15.01.2021г..
51. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 30.04.2021) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
52. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. // C. A. Pierce, P. Preston-Hurlburt, Y. Dai, C. B. Aschner, N. Cheshenko, B. Galen, S. J. Garforth, N. G. Herrera, R. K. Jangra, N. C. Morano, E. Orner, S. Sy, K. Chandran, J. Dziura, S. C. Almo, A. Ring, M. J. Keller, K. C. Herold, B. C. Herold // *Sci. Transl. Med.* 12, eabd5487 (2020).
53. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. // D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W.-C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Møller, T. X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, T. T. Wang, R. E. Schwartz, J. K. Lim, R. A. Albrecht, B. R. TenOever // *Cell* 181, 1036–1045.e9 (2020)

54. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. // P. Bastard, L. B. Rosen, Q. Zhang, E. Michailidis, H.-H. Hoffmann, Y. Zhang, K. Dorgham, Q. Philippot, J. Rosain, V. Béziat, J. Manry, E. Shaw, L. Haljasmägi, P. Peterson, L. Lorenzo, L. Bizien, S. Trouillet-Assant, K. Dobbs, A. A. de Jesus, A. Belot, A. Kallaste, E. Catherinot, Y. Tandjaoui-Lambiotte, J. L. Pen, G. Kerner, B. Bigio, Y. Seeleuthner, R. Yang, A. Bolze, A. N. Spaan, O. M. Delmonte, M. S. Abers, A. Aiuti, G. Casari, V. Lampasona, L. Piemonti, F. Ciceri, K. Bilguvar, R. P. Lifton, M. Vasse, D. M. Smadja, M. Migaud, J. Hadjadj, B. Terrier, D. Duffy, L. Quintana-Murci, D. van de Beek, L. Roussel, D. C. Vinh, S. G. Tangye, F. Haerynck, D. Dalmau, J. Martinez-Picado, P. Brodin, M. C. Nussenzweig, S. Boisson-Dupuis, C. Rodríguez-Gallego, G. Vogt, T. H. Mogensen, A. J. Oler, J. Gu, P. D. Burbelo, J. I. Cohen, A. Biondi, L. R. Bettini, M. D'Angio, P. Bonfanti, P. Rossignol, J. Mayaux, F. Rieux-Laucat, E. S. Husebye, F. Fusco, M. V. Ursini, L. Imberti, A. Sottini, S. Paghera, E. Quiros-Roldan, C. Rossi, R. Castagnoli, D. Montagna, A. Licari, G. L. Marseglia, X. Duval, J. Ghosn; HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; The Milieu Intérieur Consortium; Co V-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid- Biobank; COVID Human Genetic Effort, J. S. Tsang, R. Goldbach-Mansky, K. Kisand, M. S. Lionakis, A. Puel, S.-Y. Zhang, S. M. Holland, G. Gorochov, E. Jouanguy, C. M. Rice, A. Cobat, L. D. Notarangelo, L. Abel, H. C. Su, J.-L. Casanova // *Science* 370, eabd4585 (2020). Abstract/FREE Full Text Google Scholar

55. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. // Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, J. L. Pen, M. Moncada-Velez, J. Chen, M. Ogishi, I. K. D. Sabli, S. Hodeib, C. Korol, J. Rosain, K. Bilguvar, J. Ye, A. Bolze, B. Bigio, R. Yang, A. A. Arias, Q. Zhou, Y. Zhang, F. Onodi, S. Korniotis, L. Karpf, Q. Philippot, M. Chbihi, L. Bonnet-Madin, K. Dorgham, N. Smith, W. M. Schneider, B. S. Razooky, H.H. Hoffmann, E. Michailidis, L. Moens, J. E. Han, L. Lorenzo, L. Bizien, P. Meade, A.L. Neehus, A. C. Ugurbil, A. Corneau, G. Kerner, P. Zhang, F. Rapaport, Y. Seeleuthner, J. Manry, C. Masson, Y. Schmitt, A. Schlüter, T. L. Voyer, T. Khan, J. Li, J. Fellay, L. Roussel, M. Shahrooei, M. F. Alosaimi, D. Mansouri, H. Al-Saud, F. Al-Mulla, F. Almourfi, S. Z. Al-Muhsen, F. Alsohime, S. A. Turki, R. Hasanato, D. van de Beek, A. Biondi, L. R. Bettini, M. D'Angio', P. Bonfanti, L. Imberti, A. Sottini, S. Paghera, E. Quiros-Roldan, C. Rossi, A. J. Oler, M. F. Tompkins, C. Alba, I. Vandernoot, J.-C. Goffard, G. Smits, I. Migeotte, F. Haerynck, P. Soler-Palacin, A. Martin-Nalda, R. Colobran, P.E. Morange, S. Keles, F. Çölkesen, T. Ozcelik, K. K. Yasar, S. Senoglu, Ş. N. Karabela, C. Rodríguez-Gallego, G. Novelli, S. Hraiech, Y. Tandjaoui-Lambiotte, X. Duval, C. Laouénan; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Co V-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid- Biobank; COVID Human Genetic Effort; NIAID-USUHS/TAGC COVID Immunity Group; A. L. Snow, C. L. Dalgard, J. D. Milner, D. C. Vinh, T. H. Mogensen, N. Marr, A. N. Spaan, B. Boisson, S. Boisson-Dupuis, J. Bustamante, A. Puel, M. J. Ciancanelli, I. Meyts, T. Maniatis, V. Soumelis, A. Amara, M. Nussenzweig, A. García-Sastre, F. Krammer, A. Pujol, D. Duffy, R. P. Lifton, S.-Y. Zhang, G. Gorochov, V. Béziat, E. Jouanguy, V. Sancho-Shimizu, C. M. Rice, L. Abel, L. D. Notarangelo, A. Cobat, H. C. Su, J.L. Casanova //Science 370, eabd4570 (2020)

Приложения

Приложение 1. Публикация по теме выпускной квалификационной работы.

Кубрина С.Е. Влияние антител класса IgG к COVID-19 на сезонную заболеваемость ОРВИ / *Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье: тезисы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей.* — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2021. — с. 124–125.