

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01>

Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19

Л.В. Генералова¹,

О.А. Бургасова^{1,3}, доктор медицинских наук, профессор,

В.А. Гущин^{2,3}, кандидат биологических наук,

Л.В. Колобухина³, доктор медицинских наук, профессор,

В.В. Бакалин¹,

В.Б. Тетова¹, кандидат медицинских наук,

М.А. Одноралов¹,

Е.А. Генералов², кандидат физико-математических наук

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии

и микробиологии Н.Ф. Гамалеи, Москва

E-mail: olgaburgasova@mail.ru

В статье представлен краткий обзор накопленных данных по гуморальному (ГО) и Т-клеточному ответу в отношении вируса SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. Дана характеристика антительного ответа, нейтрализующей способности иммуноглобулина G к рецептор-связывающему домену (receptor binding domain – RBD), срокам элиминации антител, авидности. Показано, что основной мишенью для выработки нейтрализующих антител является RBD. Анализ и дальнейшее изучение детерминант SARS-CoV-2, ГО у пациентов с COVID-19 позволят разработать более совершенные методы диагностики.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, противовирусный иммунитет, антитела при COVID-19, нейтрализующие антитела, сроки иммунного ответа, антитела к S-белку, RBD-домену, N-белку.

Для цитирования: Генералова Л.В., Бургасова О.А., Гущин В.А. и др. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. Врач. 2021; 32 (12): 5–11. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01>

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Иммунный ответ (ИО) представляет собой совокупность реакций организма, направленных на элиминацию чужеродного агента. Различают врожденный и приобретенный (адаптивный) ИО. Среди приобретенного выделяют естественный (формируется после столкновения с инфекционным агентом) и искусственный (после вакцинации – активный, после введения иммуноглобулинов [Ig] – пассивный). В то же время существует местный, или мукозальный иммунитет, который образует местную защиту слизистых оболочек организма человека, в которых находится до 80% всех иммунокомпетентных клеток.

Приобретенный иммунитет достаточно сильно отличается от врожденного и обусловлен принципиально другими механизмами взаимодействия с антигенами возбудителя. Приобретенный ИО реализуется

посредством двух типов клеток – Т- и В-лимфоцитов. В соответствии с этим ИО представлен совокупностью клеточных и гуморальных реакций. Т-клетки, в зависимости от подтипа (Т-цитотоксические, Т-регуляторные, Т-хелперы 0, 1, 2, 17, и т.д.), выполняют различные функции – прямой цитоллиз инфицированных клеток, экспрессия цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) и хемокинов, активация или ингибирование активности других клеток. В-клетки в случае активации антигеном и Т-хелперами типа 2 способны дифференцироваться в плазмочиты, которые, в свою очередь, секретируют специфические антитела к распознанному антигену. В результате взаимодействия антител с антигеном формируются иммунные комплексы, активируется система комплемента и происходит вовлечение других иммунокомпетентных клеток. Кроме того, следует отметить возможность формирования феномена иммунологической памяти.

Гуморальный ответ (ГО) является одним из основных звеньев адаптивного иммунитета, формируется несколько позднее клеточного и определяет устойчивость к повторному заражению идентичным или родственным патогеном. Описанные иммунологические закономерности присущи многим инфекционным процессам, в том числе обусловленным вирусами. Учитывая, что новый вид коронавируса – SARS-CoV-2 – отличается специфическим взаимодействием с иммунными клетками хозяина, представляется важным изучить и оценить эффективность ГО.

COVID-19 И АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

За 1,5 года наблюдений и изучения COVID-19 уже достаточно подробно изучены особенности ИО при коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2. Предполагается, что доминирующим при COVID-19 является клеточный ответ по типу Т-хелперов-1 (Th1) с активацией макрофагов, аналогичный другим вирусным инфекциям [1, 2]. Отмечено, что в процессе заболевания количество CD8⁺-Т-клеток у пациентов снижается. Тяжесть заболевания коррелирует с низкими значениями ряда показателей – CD3⁺/CD8⁺ (соотношение Т-клеток по комплексу гистосовместимости типов 1 и 2; главный комплекс гистосовместимости [major histocompatibility complex – МНС] типов 1 и 2), CD4⁺, Т-клеток памяти и Т-регуляторных клеток как в периферической крови, так и в лимфатических узлах. В ряде случаев отмечаются атрофические изменения основных лимфоидных органов (селезенка и лимфатические узлы), а также герминативных центров [3]. При анализе экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (programmed cell death – PD-1) Т-лимфоцитов у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии уровень PD-1 был значительно выше по сравнению с таковым у пациентов с легким течением COVID-19 [4]. Все эти факты свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может обладать

ярковыраженными иммуносупрессивными свойствами. Однако необходимо акцентировать внимание на том, что в этих условиях сохраняется активность провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6. Рост показателя ИЛ6 связан в том числе с функциональным истощением Т-лимфоцитов вследствие усиления экспрессии PD-1 [5], из чего следует, что коронавирусы в ходе жизненного цикла способны индуцировать механизмы подавления презентации антигенов в комплексе МНС I и II, в результате происходит ингибирование иммунных реакций, опосредованных Т-клетками. Таким образом, вариабельность течения COVID-19 от легкого до фатального определяется активностью различных звеньев иммунитета.

Существенную роль в иммунопатогенезе COVID-19, наряду с клеточным ИО, играет ГО. Однако следует отметить, что кинетика ГО на индивидуальном уровне может существенно отличаться и зависит от множества факторов. У большинства пациентов IgM вырабатываются через 5–7 дней с момента начала заболевания [6, 7], тогда как у 94,3 и 79,8% пациентов Ig классов M и G к SARS-CoV-2 соответственно были обнаружены с 15-го дня от начала заболевания [8]. Сроки персистенции антител IgG к SARS-CoV-2 до сих пор остаются неизвестными. Однако предполагается, что продолжительность ИО будет сохраняться в течение ≥ 2 лет, что характерно для SARS-CoV [9].

ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ COVID-19

Полученный опыт работы медицинского сообщества с COVID-19 показывает, что ГО у переболевших пациентов, по данным Центра по контролю заболеваний США (Center for Disease Control – CDC), включает наличие антител к S- (spike) и N- (nucleoprotein) белкам SARS-CoV-2. Основной мишенью для выработки нейтрализующих антител является рецептор-связывающий домен (receptor binding domain – RBD). Работы ряда авторов показывают, что антитела классов IgM, IgG и IgA против S-белка и его субъединиц могут быть обнаружены в течение 1–3 нед после заражения [10, 11]. В недавнем препринте показано, что наиболее продолжительно сохраняются антитела класса IgG к S- и N-белкам с сохранением их в сыворотке в течение нескольких месяцев. Из 41 случая подтвержденного диагноза COVID-19 антитела класса IgG к S-белку сохранялись на стабильном уровне спустя 6 мес после заражения. Количество В-клеток специфических к S-белку выросло в динамике в течение полугода. Авторы вместе с тем показали, что период снижения количества SARS-CoV-2-специфических CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток составил 3–5 мес [12]. При этом обнаружено, что у большинства пациентов развился устойчивый антительный ответ между 17-м и 23-м днями после начала заболевания. У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдался отсроченный, но более выраженный антительный ответ [13].

Отмечено, что событие сероконверсии (от 6-го до 14-го дня) и его сроки коррелировали с вирусной нагрузкой (сохранялась в некоторых образцах до 26 дней) SARS-CoV-2. Результаты анализа выявили длительно сохраняющуюся активную вирусную нагрузку. Сероконверсия наблюдалась к 7-му дню болезни у 50% пациентов, к 14-му дню – у 100% заболевших, в то время как выделение вирусной РНК из ротоглотки и мокроты у некоторых пациентов сохранялось длительно, превышая сроки купирования симптомов (вплоть до 20-го дня) [14]. В Великобритании проведен анализ распространения инфекции и основных способов ее диагностирования для предотвращения распространения среди стоматологов. Авторы показали, что пациенты с положительными антителами IgG к SARS-CoV-2 не заразны (с достоверностью >99%), а инфекционность вируса сохранялась только в течение 8 дней. Очевидно, тест, выполненный при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) не является репрезентативным в данном случае с точки зрения определения опасности пациента для окружающих, так как фрагменты нуклеиновой кислоты на слизистой могут сохраняться существенно более продолжительное время. Так как в рамках исследования антитела IgG к SARS-CoV-2 детектировали уже через 11 дней после заражения, авторы предложили использование IgG-антител к SARS-CoV-2 в качестве маркера заразности, как альтернатива методу ПЦР [15]. Анализ вспышек болезни в некоторых группах показал, что пациенты с существующими антителами против SARS-CoV-2 были защищены от последующего инфицирования [16, 17], что подтверждает исследование, проведенное в Великобритании. У лиц с IgG к SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания вероятность повторного заражения в течение 4 мес снижается на 96% [18].

IgG к RBD, S-, N-белкам определялись уже на 1-й неделе заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Уровень S- и RBD-специфических антител IgG оказался в 1,5 раза выше у тяжелых пациентов. В целом антитела класса IgG на 1-й неделе заболевания были обнаружены у 70,8% заболевших, на 5-й неделе – у 95,3% [19], у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени продемонстрирован более медленный прирост анти-N- и анти-S-IgG по сравнению с тяжелыми пациентами, но через 2–4 мес уровень анти-RBD IgG и их нейтрализующая способность были примерно равными во всех группах [20]. Также показано, что антитела к RBD обладают большей нейтрализующей активностью [21, 22], а их avidность увеличивалась с течением времени. Область RBD вируса SARS-CoV-2 является доминантной мишенью для 90% нейтрализующих антител [23]. Продолжительность жизни нейтрализующих антител варьирует от 40 дней и более [24], данные различия могут коррелировать с тяжестью инфекции.

Научная группа L. Kening и соавт. (2020) проанализировала лабораторные данные 1850 пациентов. Рассматривались уровни общих и специфических антител IgM и IgG к шипу (S-белок), RBD и нуклеопротеину (N-белок) во время развития инфекции SARS-CoV-2 и в период выздоровления. При анализе временных профилей уровня антител в течение 12 нед после начала заболевания, включая общие антитела и S-, RBD-, N-специфические антитела, обнаружилось, что по сравнению с пациентами с легким и умеренным течением заболевания, у пациентов с тяжелым или критическим заболеванием наблюдалась задержка в экспрессии специфических IgG к S-, RBD- и N-белку на 1 нед. Кроме того, уровни IgG были значительно выше у пожилых лиц и пациентов с более тяжелым течением заболевания. Также отмечено, что количество специфических IgG к S-белку и RBD было намного выше у ПЦП-отрицательных реконвалесцентов. Выработка специфических IgG антител к S-белку, RBD и N-белку происходит на 1 нед позже у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания по сравнению с таковой при легком течении. Уровни антител IgG к RBD у пожилых пациентов в 4 раза выше, чем у молодых. Кроме того, уровни специфических антител класса IgG к S-белку и RBD в 2 раза выше у выздоровевших пациентов с отрицательным ПЦП SARS-CoV-2, чем у ПЦП-положительных. Авторы отметили строгую зависимость между уровнем лимфоцитов и нейтрофилов и более низким уровнем S-, RBD- и N-специфических IgG. Также отмечено, что пациенты с низким уровнем антител при выписке имеют большую вероятность положительного контрольного ПЦП на РНК SARS-CoV-2 после выздоровления, что подтверждает прогностическую ценность анализа количества уровня антител у пациентов. Таким образом, авторы продемонстрировали, что специфические IgG, особенно к шип-белку (S) и его RBD играют важную роль в клиренсе вируса [25].

Показано, что у всех пациентов были антитела IgG и IgM, которые специфически связывают белки SARS-CoV-2, особенно белок N и субъединицу S1. Н. Jiang и соавт. выявили положительную корреляцию между специфическими IgG к S1, возрастом и уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и отрицательную корреляцию — с процентным содержанием лимфоцитов [26].

Так, в период сразу после заражения большинство людей имеют широкий спектр антител к каждому антигену, что соответствует периоду до моноклонального ответа и до В-клеточного отбора. После формирования устойчивых пар антитела-антиген с белками вирионов остаются только антитела к RBD и S-белку класса IgG, а также антитела класса IgG к N-белку

(99, 96 и 90% образцов соответственно от исходного уровня антител) через 4–8 мес после заражения. Уровень антител IgG к RBD и IgG к N-белку коррелировала между собой [27].

Средняя продолжительность выявления антител IgM (85,4% случаев) и IgA (92,7% случаев) составляла 5 (интерквартильный размах — IQR — 3–6) дней, тогда как IgG (77,9% случаев) выявляли через 14 (IQR — 10–18) дней после появления симптомов. Обнаружение специфических IgM у пациентов с уже подтвержденным диагнозом и подозрением на SARS-CoV-2 происходило в 75,6 и 93,1% случаев соответственно. Эффективность обнаружения IgM ELISA выше, чем эффективность количественной ПЦП через 5,5 дня после появления симптомов. Уровень выявления инфицирования коронавирусом увеличивается до 98,6% при сочетании проведения анализа на IgM с помощью наборов ELISA и ПЦП по сравнению с одним тестом ПЦП (51,9%) [28]. Для пациентов со средним или тяжелым течением заболевания чувствительность тестирования на специфические IgG антитела составила 58,8–76,5% на 5–9-й день и 93,8–100% — на 10–18-й день [29].

Динамика экспрессии Ig к SARS-CoV-2 схожа с таковой для SARS-CoV [30]. Самым ранним антительным маркером, который появляется в крови, является IgM, чаще всего — на 5–7 день после появления симптомов, но иногда позже. Уровень экспрессии IgM в крови быстро повышается и исчезает раньше, чем IgG и IgA, которые нарабатываются позднее и имеют сильную корреляцию по титрам. При этом IgA экспрессируются с 11-го дня и достигают максимума через 3–4 нед после заражения. Стоит отметить, что не все люди с COVID-19 производят специфические IgG- или IgA-антитела (рис. 1) [31].

В метаанализе, основанном на 57 публикациях, авторы обнаружили различие в чувствительности тестов к антителам групп IgA, IgM и IgG среди медицинского

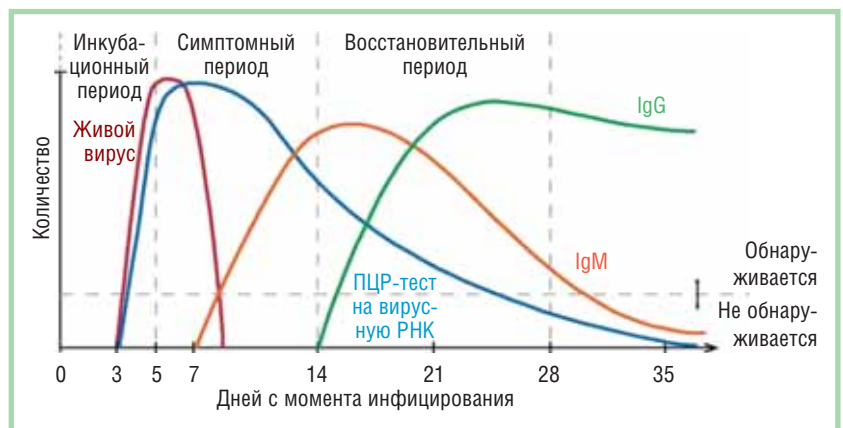


Рис. 1. Кинетика вируса SARS-CoV-2; тест ПЦП в сравнении с ответами IgM и IgG [15]
 Fig. 1. SARS-CoV-2 viral kinetics; polymerase chain reaction test versus IgM and IgG responses [15]

персонала. Совокупные результаты исследования антител к SARS-CoV-2 указанных групп, а также суммарных антител показали низкую чувствительность тестов в течение 1-й недели с момента появления симптомов (<30,1%; 95% доверительный интервал – ДИ – 21,4–40,7). При этом отмечалось повышение чувствительности диагностики на 2-й неделе до 72,2% (95% ДИ – 63,5–79,5) с достижением максимальных значений на 3-й неделе до 91,4% (95% ДИ – 87,0–94,4). При подозрении на COVID-19 имело место незначительное количество ложноположительных результатов.

Исходя из полученных данных, авторы вывели следующую статистику в анализируемой когорте (в случае 50% распространенности SARS-CoV-2):

- в среднем 43 (28–65) зараженных лица из 1000 не будут диагностированы;
- 7 (3–14) случаев из 1000 человек окажутся ложноположительными при тестировании на IgM через 15–21 день после появления симптомов.

При 20% распространенности заболевания статистика будет следующей:

- 17 (11–26) ложноотрицательных на 1000 протестированных;
- 10 (5–22) – ложноположительных.

При более низкой 5% распространенности:

- 4 (3–7) ложноотрицательных случая на 1000;
- 12 (6–27) – ложноположительных.

Обобщая, авторы приходят к выводам, что в 1-ю неделю с момента появления симптомов чувствительность тестов на антитела слишком низкая для окончательной верификации диагноза COVID-19. Можно рассчитывать на ретроспективный результат серологических тестов с выявлением соответствующего спектра антител преимущественно через ≥15 дней после появления симптомов [32].

Исследование профилей сывороточных IgM и IgG в 2 группах (1-я – 63 пациента без симптомов; 2-я – 51 пациент с легким течением заболевания) показало наличие нейтрализующих антител у 55,5% в 1-й группе (бессимптомные пациенты).

При этом в указанной группе в основном вырабатывались антитела IgM и IgG против белков S1 и N. Известно, что антитела к нуклеокапсиду обладают большей нейтрализующей способностью и дольше способны сохраняться в сравнении с S-белком. С другой стороны, антитела к S-белку вырабатываются быстрее уже на 7-й день после инфицирования (пик приходится на 17–25-й день), с последующей элиминацией через 2 мес, что позволяет их использовать как ранний диагностический биомаркер. Анализ выработки нейтрализующих антител продемонстрировал их отсутствие в 1-й группе у 24 (38,1%) из 63 пациентов, во 2-й (с легкой формой заболевания) – у 6 (11,8%) из 51 пациента. Нейтрализующие антитела у бессимптомных пациентов постепенно исчезали в течение 2 мес [33, 34].

W. Chia и соавт. провели исследование по оценке длительности персистенции нейтрализующих антител у переболевших пациентов. Наблюдение велось в течение 180

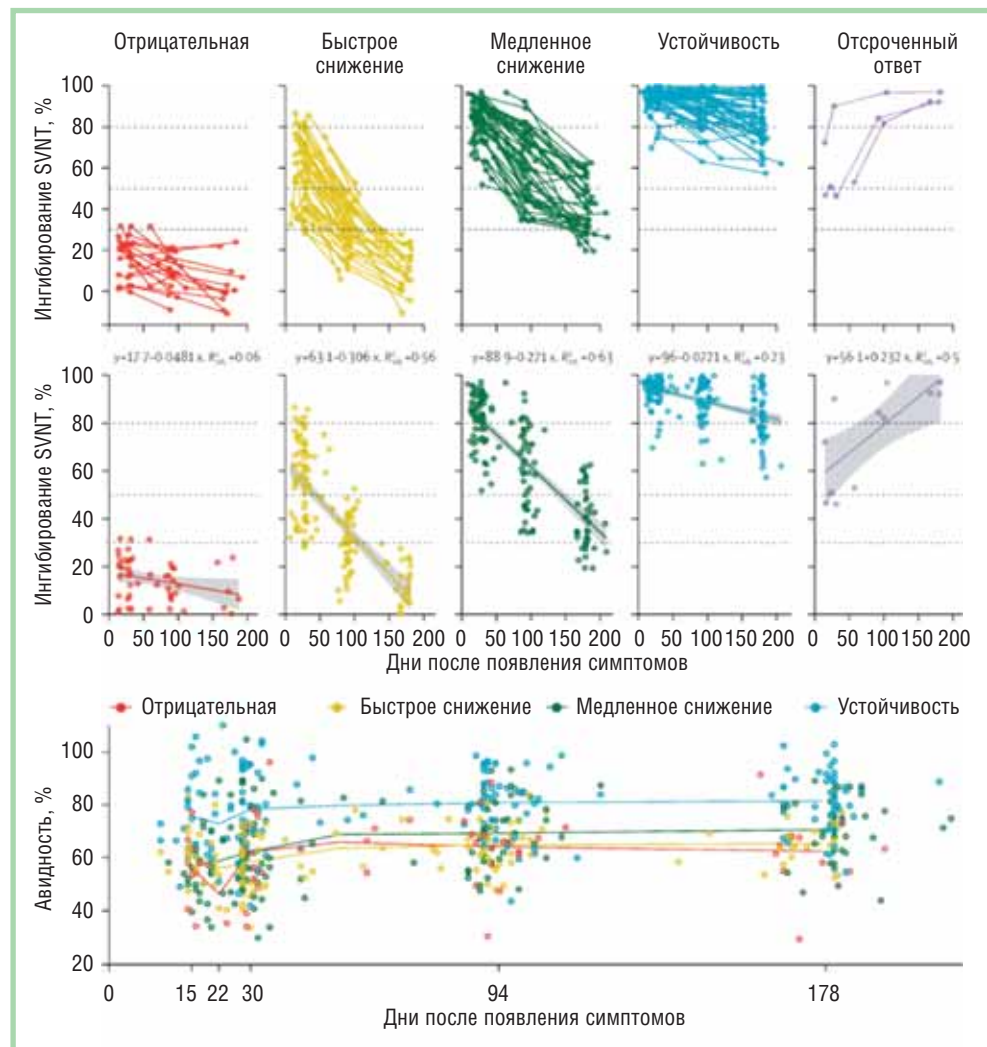


Рис. 2. Динамика уровня нейтрализующих антител [35]
Примечание. SVNT – тест нейтрализации суррогатного вируса.
Fig. 2. Time course of changes in the level of neutralizing antibodies [35]



МагниТест

Набор реагентов для качественного выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом LAMP¹

ВНИМАНИЕ
ОБНАРУЖЕН
ВИРУС!



МЕТОД LAMP¹

Проведение реакции при постоянной температуре 60-65°С, совмещение с обратной транскрипцией благодаря использованию фермента Bst-полимеразы

Способствуют сокращению времени анализа²

МАГНИТНЫЕ ЧАСТИЦЫ

Лизирование вируса и осаждение РНК на магнитных частицах³

Может способствовать снижению количества ложноотрицательных результатов⁴

1. LAMP - Loop mediated isothermal amplification (англ.) - петлевая изотермическая амплификация. 2. Augustine, R.; Hasan, A.; Das, S.; Ahmed, R.; Mori, Y.; Notomi, T.; Kevadiya, B.D.; Thakor, A.S. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP): A Rapid, Sensitive, Specific, and Cost-Effective Point-of-Care Test for Coronaviruses in the Context of COVID-19 Pandemic. *Biology* 2020, 9, 182. <https://doi.org/10.3390/biology9080182> (Августин, Р.; Хасан, А.; Дас, С.; Ахмед, Р.; Мори, Ю.; Нотоми, Т.; Кевадия, Б.Д.; Такор А. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP): быстрый, чувствительный, специфический и экономичный тест для выявления коронавирусов в контексте пандемии COVID-19. *Биология* 2020, 9, 182.) 3. Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики *in vitro* «Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации «МагниТест» по ТУ 21.20.23-096-26329720-2020 4. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63. PMID: 10871386; PMCID: PMC102748. (Нотоми Т, Окаяма Х, Масубучи Х, Йонекава Т, Ватанабе К, Амино Н, Хэйз Т. Петлевая изотермическая амплификация ДНК. *Нуклеик Эйсид Ресерч.* 2000 15 июня; 28 (12): E63.)

Информация предназначена для медицинских специалистов. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению.

АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, п. Вольгинский, ул. Заводская, строение 273.

РУ №РЗН 2021/14279 от 12 мая 2021 года

 **Generium**
Pharmaceuticals

дней за 164 пациентами. В результате определено, что у 19 пациентов нейтрализующие антитела не вырабатывались; у 44 — происходило быстрое снижение уровня антител через 20 дней после появления симптомов и серореверсия произошла менее чем за 180 дней; у 44 — уровень антител снижался медленно в указанный период наблюдения; у 52 — уровень нейтрализующих антител оставался неизменным, у 3 — обнаружился рост уровня нейтрализующих антител (что вполне вероятно связано с контактом пациента с вирусом). Динамика уровня нейтрализующих антител представлена на рис. 2, и она напрямую коррелировала с тяжестью заболевания, а также уровнем провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. После анализа полученных данных авторы сделали следующий вывод: персистенция нейтрализующих антител у разных пациентов возможна от 40 дней до десятилетий. При этом Т-клеточные ответы были сходными [35].

Также показано, что В-клетки, вырабатывающие нейтрализующие антитела, специфичные для SARS-CoV, могут перекрестно нейтрализовать вирус SARS-CoV-2 [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы по оценке ГО к SARS-CoV-2 показал, что ИО при COVID-19 отличается вариабельностью. Большинство авторов выделяют следующие сроки выработки антител:

- IgM — 7–21-й дни болезни;
- IgG — 14–35-й дни болезни;
- сроки элиминации антител — 21–35 (IgM) и 50–200 (IgG) дней.

Отмечено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается отсроченный, но более выраженный антительный ответ. Вместе с тем персистенция нейтрализующих антител в большинстве случаев наблюдается до полугода. У пациентов, перенесших COVID-19, отмечается увеличение индекса avidности с течением времени, прошедшего от начала заболевания. Следует отметить, что оценка ГО с точки зрения диагностики в ряде случаев является дополнительным методом, особенно когда ПЦР-тестирование не дает ответа об инфицировании SARS-CoV-2.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Russell B., Moss C., George G. et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2020; 14: 1022. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1022

2. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Clinical immunology. Krasnoyarsk: Polikor, 2020; 386 s. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438

3. Haslbauer J., Matter M., Stalder A. et al. Histomorphological patterns of regional lymph nodes in COVID-19 lungs. *Pathologe*. 2021; 42 (1): 89–97. DOI: 10.1007/s00292-021-00945-6

4. Moon C. Fighting COVID-19 exhausts T cells. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 277. DOI: 10.1038/s41577-020-0304-7

5. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020; 27: 1451–4. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3

6. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 778–85. DOI: 10.1093/cid/ciaa310

7. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А. и др. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021; 42 (3): 198–210 [Gudima G.O., Khaïtov R.M., Kudlay D.A. et al. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 198–210 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210

8. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16): 2021–34. DOI: 10.1093/cid/ciaa344

9. Wu L.P., Wang N.C., Chang Y.H. et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 1562–4. DOI: 10.3201/eid1310.070576

10. Qu J., Wu C., Li X. et al. Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16): 2255–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa489

11. Wolfel R., Corman V., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581 (7809): 465–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x

12. Dan J., Mateus J., Kato Y. et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *bioRxiv*. 2020.11.15.383323. DOI: 10.1101/2020.11.15.383323

13. Qu J., Wu C., Li X. et al. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16): 2255–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa489

14. Wolfel R., Corman M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581: 465–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x

15. Denning D., Kilcoyne A., Ucer C. Non-infectious status indicated by detectable IgG antibody to SARS-CoV-2. *Br Dent J*. 2020; 229: 521–4. DOI: 10.1038/s41415-020-2228-9

16. Addetia A., Crawford K.H.D., Dingens A. et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol*. 2020; 58 (11): e02107-20. DOI: 10.1128/JCM.02107-20

17. Pray I., Gibbons-Burgener S., Rosenberg A. et al. COVID-19 outbreak at an overnight summer school retreat – Wisconsin, July–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (43): 1600–4. DOI: 10.15585/mmwr.mm6943a4

18. Jeffery-Smith A., Iyanger N., Williams S. et al. Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26 (5): 2100092. DOI: 10.2807/1560-7917

19. Li K., Huang B., Wu M. et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 6004. DOI: 10.1038/s41467-020-19943-y

20. Haddad N., Nguyen D., Kuruvilla M. et al. Elevated SARS-CoV-2 Antibodies Distinguish Severe Disease in Early COVID-19 Infection. *bioRxiv*. 2020.12.04.410589. DOI: 10.1101/2020.12.04.410589

21. Jiang S., Hillyar C., Du L. et al. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020; 41 (5): 355–9. DOI: 10.1016/j.it.2020.03.007

22. Benner S., Patel E., Laeyendecker O. et al. SARS-CoV-2 Antibody Avidity Responses in COVID-19 Patients and Convalescent Plasma Donors. *J Infect Dis*. 2020; 222 (12): 1974–84. DOI: 10.1093/infdis/jiaa581

23. Valdez-Cruz N., Garcia-Hernández E., Espitia C. et al. Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. *Microb Cell Fact*. 2021; 20 (1): 88. DOI: 10.1186/s12934-021-01576-5

24. Chia W.N., Zhu F., Ong S.W.X. et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. [published correction appears in *Lancet Microbe*. 2021; 2 (5): e179]. *Lancet Microbe*. 2021; 2 (6): e240–e249. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00025-2
25. Kening L., Bin H., Min W. et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 6044. DOI: 10.1038/s41467-020-19943-y
26. Jiang H., Li Y., Zhang H. et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 3581. DOI: 10.1038/s41467-020-17488-8
27. Whitcombe A., McGregor R., Craigie A. et al. Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 antibody dynamics in New Zealand. *Clin Transl Immunol*. 2021; 10 (3): e1261. DOI: 10.1002/cti2.1261
28. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 7778–85. DOI: 10.1093/cid/ciaa310
29. Kohmer N., Westhaus S., Rühl C. et al. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol*. 2020; 92 (10): 2243–7. DOI: 10.1002/jmv.26145
30. Li G., Chen X., Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*. 2003; 349 (5): 508–9. DOI: 10.1056/NEJM200307313490520
31. Qu J., Wu C., Li X. et al. Profile of IgG and IgM antibodies against Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; 27: ciaa489. DOI: 10.1093/cid/ciaa489
32. Deeks J., Dinnes J., Takwoingi Y. et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 6 (6): CD013652. DOI: 10.1002/14651858.CD013652
33. Long Q., Tang X., Shi Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26: 1200–4. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6
34. Lei Q., Li Y., Hou H. et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy*. 2021; 76 (2): 551–61. DOI: 10.1111/all.14622
35. Chia W., Zhu F., Ong S. et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. [published correction appears in *Lancet Microbe*. 2021; 2 (5): e179]. *Lancet Microbe*. 2021; 2 (6): e240–e249. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00025-2
36. Wang C., Li W., Drabek D. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 2251. DOI: 10.1038/s41467-020-16256-y

THE FEATURES OF A HUMORAL RESPONSE IN PATIENTS WITH COVID-19

L. Generalova¹; Professor **O. Burgasova**^{1,3}, MD; **V. Gushchin**^{2,3}, Candidate of Biological Sciences; Professor **L. Kolobukhina**³, MD; **V. Bakalin**¹; **V. Tetova**¹, Candidate of Medical Sciences; **M. Odnorolov**¹, **E. Generalov**², Candidate of Physical and Mathematical Sciences

¹Peoples Friendship University of Russia, Moscow

²M.V. Lomonosov Moscow State University

³N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow

The article provides a brief overview of the accumulated data on humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. It characterizes an antibody response, the neutralizing capacity of immunoglobulin G to the receptor-binding domain (RBD), the timing of antibody elimination, and avidity. RBD has been shown to be the main target for the production of neutralizing antibodies. Analysis and further study of the determinants of SARS-CoV-2 humoral response in patients with COVID-19 will be able to develop more advanced diagnostic techniques.

Key words: infectious diseases, antiviral immunity, antibodies to COVID-19, neutralizing antibodies, timing of immune response, antibodies to the S protein, RBD, N-protein.

For citation: Generalova L., Burgasova O., Gushchin V. et al. The features of a humoral response in patients with COVID-19. *Vrach*. 2021; 32 (12): 5–11. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-02>

Трудные коммуникации с пациентами

К.Р. Амлаев, доктор медицинских наук, профессор,

С.А. Бакунц

Ставропольский государственный медицинский университет
Минздрава России

E-mail: kum672002@mail.ru

Статья посвящена актуальным вопросам коммуникаций врача и пациента в сложных ситуациях. Особое внимание уделено коммуникации с пациентами онкологического профиля. Представлены рекомендации по сообщению пациенту информации о диагнозе опасного для жизни заболевания. Описана тактика врача при проведении разговоров с пациентами, в отношении их сексуальных проблем, а также коммуникации с ЛГБТ-пациентами.

Ключевые слова: коммуникации в медицине, сообщение об опасном диагнозе, коммуникации по сексуальным проблемам пациентов, коммуникации с ЛГБТ-пациентами.

Для цитирования: Амлаев К.Р., Бакунц С.А. Трудные коммуникации с пациентами. *Врач*. 2021; 32 (12): 11–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-02>

Пациенты часто выражают свои эмоции косвенно, в виде намеков и сигналов. Поэтому эмоциональные разговоры пациентов во время медицинских консультаций часто называют сигналами и тревогами. Существуют большие различия в том, как медработники реагируют на эти сигналы и опасения, от незначительного признания эмоций или его отсутствия до явных и сочувственных ответов. То, как медицинские работники обращаются с эмоциональными сигналами и проблемами пациентов, может повлиять на их благополучие, например, за счет уменьшения беспокойства и поощрения положительных эмоций во время стресса, а также косвенно повлиять на результаты лечения.

В среднем во время консультации пациенты подаю 13 сигналов или опасений. Пациенты и члены их семей склонны выражать эмоциональные проблемы в виде скрытых сигналов, а не явных выражений эмоций.

Пациенты с высоким уровнем тревожности задают больше вопросов, кроме того, врачи, которые тщательно объясняют пациенту ситуацию, получают больше вопросов. Когда пациенты не чувствуют, что их слышат и понимают, они могут быть менее удовлетворены лечением, могут помнить меньше предоставленной информации, неохотно следовать советам врача и в конечном итоге получают менее эффективное лечение.