

Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Е.В. Крюков¹, В.В. Салухов^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Б.Н. Котив¹, Д.В. Овчинников¹, Ю.В. Андрейчук², Д.Г. Денисов², А.Б. Богомолов¹, М.А. Харитонов¹, Ю.В. Рудаков¹, П.С. Садовников², А.А. Чугунов¹

¹ Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20

Резюме

Введение. Заболеваемость и летальность COVID-19 актуализируют выявление групп с наибольшим риском первичного и повторного инфицирования, лиц, нуждающихся в первоочередной вакцинации либо ревакцинации.

Цель – изучить факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 у реконвалесцентов после перенесенного COVID-19 в течение полугода.

Материалы и методы. Исследование Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и лабораторной службы «Хеликс» проводилось с 01.06.2020 по 01.08.2021 на базе Военно-медицинской академии и центров «Хеликс». В исследование включен 1421 чел. обоих полов в возрасте от 18 до 70 лет: 1205 с бессимптомной и легкой формой заболевания (амбулаторная группа), 216 со среднетяжелой или тяжелой формой (стационарная группа). Амбулаторной группе выполнялось количественное определение IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 методом иммунохемилюминесцентного анализа на 30, 45, 60, 90, 180-е сутки от установления диагноза. Диагноз верифицировался положительным результатом ОТ-ПЦР. Стационарной группе производилось идентичное исследование на 1, 14, 45, 60, 90 и 180-е сутки от момента поступления в стационар. Диагноз верифицировался аналогично.

Результаты. У реконвалесцентов формируется постинфекционный иммунитет с 30-х суток. Пожилой возраст ассоциировался с более выраженной продукцией IgG к S-белку SARS-CoV-2, преимущественно это отмечено у пожилых женщин. Среднетяжелое и тяжелое течение характеризуется более высокими концентрациями IgG к S-белку SARS-CoV-2. Высокий уровень IgG к S-белку SARS-CoV-2 сохраняется на протяжении до 90 суток с последующим снижением к 180-м суткам. Масса тела, дни оксигенотерапии, гипертермии, объем поражения легочной ткани и уровень С-реактивного белка коррелируют с концентрацией IgG к S-белку SARS-CoV-2. Применение глюкокортикоидов (ГКС) характеризуется наличием более высокой концентрации IgG к S-белку SARS-CoV-2 до 6 мес. Имеется дозозависимый эффект применения ГКС.

Выводы. Формирование и сохранение уровня нейтрализующих антител на протяжении 6 мес. зависят от тяжести заболевания, пола и возраста пациентов, факта применения ГКС. Это необходимо учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий, планировании вакцинации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, IgG, S-белок, иммунитет, антитела, COVID-19

Для цитирования: Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Андрейчук Ю.В., Денисов Д.Г., Богомолов А.Б., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Садовников П.С., Чугунов А.А. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет*. 2022;16(4):51–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors affecting the content of IgG-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19)

Evgeniy V. Kryukov¹, Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Bogdan N. Kotiv¹, Dmitriy V. Ovchinnikov¹, Yuri V. Andreychuk², Dmitriy G. Denisov², Alexey B. Bogomolov¹, Mikhail A. Kharitonov¹, Yuri V. Rudakov¹, Pavel S. Sadovnikov², Alexandr A. Chugunov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Morbidity and mortality of COVID-19 actualizes the identification of groups with the greatest risk of primary and re-infection, persons in need of priority vaccination or revaccination.

Objective. To study the factors affecting the content of IgG antibodies to the S-protein SARS-CoV-2 in convalescents after suffering COVID-19 for 6 months.

Materials and methods. The study of the Military Medical Academy and the Helix Laboratory Service was carried out from 06/01/2020 to 08/01/2021 on the basis of the Military Medical Academy and the Helix centers. The study included 1421 people – both sexes from 18 to 70 years old. 1205 with asymptomatic and mild disease (outpatient group). 216 with moderate or severe form (inpatient group). The outpatient group underwent a quantitative determination of IgG to the spike (S) protein SARS-CoV-2 by immunochemiluminescence analysis at 30, 45, 60, 90, 180 days from diagnosis. The diagnosis was verified by a positive RT-PCR result.

The inpatient group underwent an identical study on the 1st, 14th, 45th, 60th, 90th and 180th days from the moment of admission to the hospital. The diagnosis was verified in the same way.

Results. In convalescents, post-infectious immunity is formed from 30 days. Older age was associated with a more pronounced production of IgG to the S-protein SARS-CoV-2, mainly in older women. Moderate and severe course is characterized by higher concentrations of IgG to the SARS-CoV-2 S protein. A high level of IgG to the S-protein SARS-CoV-2 persists for up to 90 days, with a subsequent decrease by 180 days. Body weight, days of oxygen therapy, hyperthermia, the volume of lung tissue lesions and the level of C-reactive protein correlate with the concentration of IgG to the S-protein SARS-CoV-2. The use of glucocorticoids (GCS) is characterized by the presence of a higher concentration of IgG to the S-protein SARS-CoV-2 up to 6 months. There is a dose-dependent effect of using GCS.

Conclusion. The formation and maintenance of the level of neutralizing antibodies for 6 months depends on the severity of the disease, the gender and age of the patients, and the fact of using GCS. This must be taken into account when carrying out therapeutic and preventive measures, planning vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2, IgG, S-protein, immunity, antibodies, COVID-19

For citation: Kryukov E.V., Salukhov V.V., Kotiv B.N., Ovchinnikov D.V., Andreychuk Yu.V., Denisov D.G., Bogomolov A.B., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Sadovnikov P.S., Chugunov A.A. Factors affecting the content of IgG-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):51–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Недавняя вспышка заболевания, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), представляет собой чрезвычайную глобальную ситуацию в области здравоохранения, поскольку в настоящее время инфицировано более 277 млн чел., из которых умерло более 5 млн [1]. В настоящее время эффективных противовирусных препаратов, надежно подавляющих репликацию SARS-CoV-2 в любые сроки обращения за медицинской помощью инфицированных пациентов, нет. Поэтому изучение вопросов иммуннопатогенетических механизмов защиты от новой коронавирусной инфекции (novel coronavirus disease – COVID-19) имеет первостепенное значение.

Известно, что после инфицирования организма любым патогеном первым начинает действовать врожденный (наследственный) иммунитет. В случае SARS-CoV-2 и других вирусов врожденный иммунитет представлен системой интерферонов и другими цитокинами, которые могут убивать клетки, содержащие вирус. Приобретенный (адаптивный) иммунитет формируется после встречи с вирусом, в связи с чем для его формирования нужно время, но зато он действует непосредственно на возбудителя и нейтрализует его. Адаптивный иммунитет создает «память» о вирусе и немедленно реагирует при повторной встрече с ним. Активный адаптивный иммунитет возникает после перенесенного заболевания или после введения вакцины (постинфекционный или поствакцинальный). Т-лимфоциты формируют клеточный иммунный ответ (Т-клеточный иммунитет), а В-лимфоциты – гуморальный иммунный ответ, синтезируя специфические антитела (В-клеточный иммунитет). Относительно SARS-CoV-2 это иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G.

Время начала синтеза данных антител индивидуально и колеблется от 7 до 14 дней. Оценка активного В-клеточного (гуморального) иммунитета проводится по наличию или отсутствию антител класса IgG к коронавирусной инфекции [1, 2].

Вирус SARS-CoV-2 – это β-коронавирус, который имеет четыре структурных белка: нуклеокапсидный (N), мембранный (M), оболочечный (E) и поверхностный гликопротеин-шиповидный (S-Spike), который состоит из S1- и S2-субъединиц [3, 4]. S1-субъединица через рецептор-связывающий домен (Receptor-binding domain – RBD) связывается с человеческим рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2) для прикрепления, а S2-субъединица индуцирует слияние с поверхностной мембраной клетки-мишени [5]. Известно, что S-белок способствует проникновению вируса в клетку и является основной мишенью для распознавания и нейтрализации антителами, а N-белок определяет патогенность и вирулентность вируса. Предполагается, что антитела против белка S нейтрализуют вирус, блокируя связывание АПФ-2 с RBD. Белок M участвует в почковании вируса от мембраны клетки-хозяина, а белок E играет роль во внутриклеточном перемещении и сборке белков [6]. Все четыре белка SARS-CoV-2 являются сильными иммуногенами, однако в диагностике используются только N- и S-белки с наибольшей специфичностью S1-субъединицы [7].

Таким образом, нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 препятствуют взаимодействию вируса с АПФ-2 и предотвращают проникновение вирусных частиц в клетку-мишень [8]. Поэтому образующиеся в результате гуморального иммунного ответа антитела к поверхностному S-белку SARS-CoV-2 являются нейтрализующими и определяют основной механизм противовирусной защиты [9]. Причем у лиц с более тяжелым

течением COVID-19 наблюдается более сильная нейтрализующая активность антител [10], хотя в других исследованиях такой связи не отмечено [11]. Гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 возникает в фазе выздоровления, однако его продолжительность точно не установлена [12]. Генерация антител IgG против S-белка SARS-CoV-2 достигает максимального пика через 21–49 дней после появления симптомов заболевания с тенденцией к постепенному снижению в последующем. IgG-антитела имеют период полураспада (длительность жизни) около 21 дня, следовательно, наблюдаемые устойчивые уровни IgG-антител в крови более этого срока, вероятно, поддерживаются их выработкой долгоживущими плазматическими клетками в костном мозге [13]. Ранние сообщения предполагали, что за счет действия короткоживущих плазмобластов антитела IgG к SARS-CoV-2 в крови сохраняются недолго – около 3 мес. [14], поэтому существует возможность повторного заражения по истечении этого срока. Таким образом, после инфекции или иммунизации начальный пик и раннее снижение уровня антител являются обычными, поскольку большинство короткоживущих плазмобластов, секретирующих антитела, ответственные за ранний пик антител, погибает к 3-му месяцу. Долгоживущие плазматические клетки обеспечивают продукцию антител в течение 6 мес. и более [15]. В результате адекватная реакция клеток иммунной памяти (Т- и В-клеток) обеспечивает защиту от повторного заражения и имеет решающее значение для эффективной защиты. Последние данные показывают, что IgG к S-белку SARS-CoV-2 могут сохраняться на протяжении до 270 дней [16] в зависимости от тяжести инфекции [17]. Максимальная продолжительность действия защитных нейтрализующих антител пока неизвестна [15].

Результаты нескольких исследований демонстрируют, что адекватный гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 связан с тяжестью инфекции, коморбидностью, полом и возрастом пациентов, характером проводимой терапии [15, 18–20]. Нейтрализующие антитела, несомненно, являются одним из основных коррелятов защиты [21], но уровни, связанные с защитой от повторного инфицирования, точно не определены и остаются дискуссионными. Недавние исследования предполагают, что 50%-я защита от COVID-19 обеспечивается уровнем нейтрализующих антител, который составляет примерно 1/5 от среднего значения уровней у реконвалесцентов [22].

Глюкокортикоиды (ГКС) – единственные иммуномодулирующие средства, которые показали снижение смертности во многих исследованиях и, соответственно, были рекомендованы для лечения COVID-19 в показанных случаях¹ [23–25]. Помимо преимуществ, связанных с их мощными противовоспалительными свойствами, еще предстоит охарактеризовать их возможные негативные последствия иммуносупрессивного действия на течение инфекции SARS-CoV-2. В частности, информация об их

влиянии на гуморальный иммунный ответ против большинства вирусов ограничена. Короткие курсы ГКС были связаны со снижением сывороточных концентраций IgG и IgA [26]. Краткосрочное и долгосрочное снижение выработки антител может отрицательно сказаться на клиренсе вируса и защите от повторного заражения. Кроме того, данные о влиянии ГКС на клиренс SARS-CoV-2 и содержание нейтрализующих антител остаются ограниченными и противоречивыми [27, 28].

Таким образом, оценка гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 посредством определения уровня вируснейтрализующих антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 является важной и актуальной задачей. Понимание особенностей формирования постинфекционного гуморального иммунитета будет служить ориентиром для принятия решения о вакцинации и ревакцинации и разработки современных методов лечения (моноклональные антитела и другие препараты для лечения и профилактики COVID-19).

Понимание динамики образования антител при различной степени тяжести течения COVID-19 и изучение факторов, влияющих на поддержание значимого уровня защитных антител, у лиц, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, будут способствовать оптимизации профилактических и лечебных мероприятий.

Настоящее исследование, посвященное изучению особенностей формирования и поддержания уровня вирусспецифических защитных антител в крови у лиц, перенесших COVID-19, в зависимости от пола, возраста, степени тяжести и объема проводимой терапии, является одним из первых в России.

Цель – изучить факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в течение 6 мес.

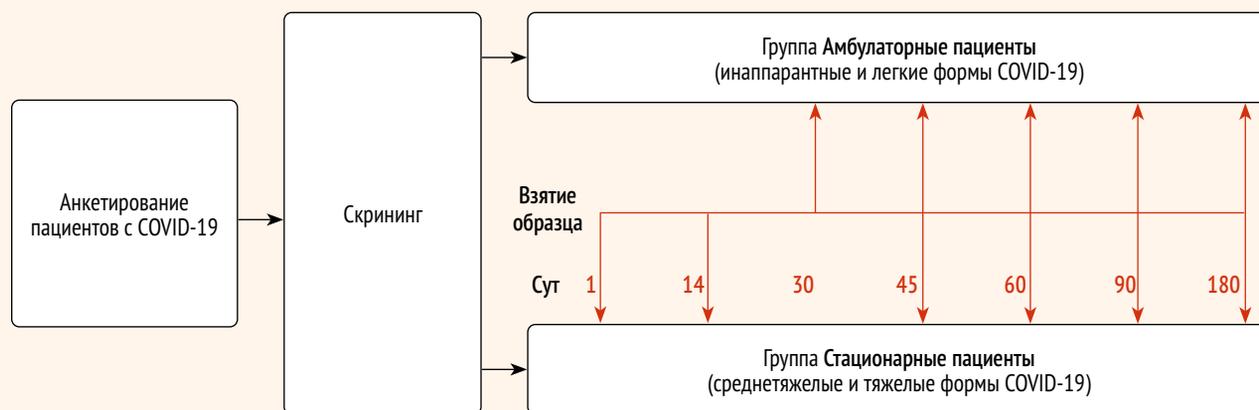
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 01.06.2020 по 01.08.2021 г. В него включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении в клиниках Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА): в первой клинике (терапии усовершенствования врачей), в клиниках госпитальной терапии, военно-морской терапии и инфекционных болезней. Амбулаторные пациенты с бессимптомной и легкой формами заболевания включались в исследование лабораторной службой «Хеликс» согласно плану совместной работы.

В результате выборка соответствовала возрастным критериям включения. Всем включенным в исследование пациентам амбулаторной группы производилось определение количественного содержания нейтрализующих антител класса IgG к спайковому (S) белку возбудителя SARS-CoV-2, выявляемых методом иммунохемилюминесцентного анализа (Liaison XL, DiaSorin S.p.A., Италия) в венозной крови (далее – анти-S-SARS-CoV-2-IgG) на 30, 45, 60, 90, 180-е сутки от момента установления диагноза посредством положительной полимеразной цепной реак-

¹ WHO. Corticosteroids for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>; EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



ции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в биологическом материале.

Пациентам стационарной группы производилось идентичное исследование на 1, 14, 45, 60, 90 и 180-е сутки от момента поступления в стационар по результатам положительной ОТ-ПЦР на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в биологическом материале. При этом исследование уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в стационарной группе в 1-й точке проводилось для дифференцировки и отсеивания пациентов, ранее переболевших COVID-19 и уже имевших сформированный иммунитет против SARS-CoV-2.

Полученные результаты выражались в принятых для обозначения условных единицах для данного анализатора и тест-системы – ОЕ/мл (относительная единица на миллилитр). Мерой количественной величины, определяющей интенсивность гуморального ответа на S-белок, являлись значения IgG к S1/S2 в соответствующих референсных пределах для данной аппаратуры: 0,0–12,0 ОЕ/мл – отрицательный (отсутствие антител и, как следствие, гуморального иммунитета), 12,0–15,0 ОЕ/мл – сомнительный, свыше 15 ОЕ/мл – положительный. Перерасчет в международные единицы BAU (Binding Antibodies Unit) производился согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по формуле: полученный результат в ОЕ/мл × 2,6 = ... BAU/мл.

Пациентам стационарной группы проводилось стандартное обследование в объеме требований временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» согласно версии, актуальной на то время [29–31].

Дизайн исследования отображен на рис. 1.

Включенные в исследование пациенты в зависимости от тяжести течения заболевания были стратифицированы на две группы: амбулаторную (бессимптомные и легкой степени тяжести) и стационарную (средней и тяжелой степени). По возрасту пациентов разделяли согласно классификации ВОЗ на следующие подгруппы: 18–44 года – молодые люди, 45–59 лет – люди среднего возраста; 60–70 лет – люди пожилого возраста². Всего

в исследовании участвовал 1421 чел. – мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $38,2 \pm 1,38$ лет), из них 216 пациентов получали стационарное лечение по поводу среднетяжелой или тяжелой формы заболевания (стационарная группа) и 1205 пациентов получали амбулаторное лечение (амбулаторная группа) по поводу бессимптомной и легкой формы заболевания. Все пациенты заполняли оригинальные анкеты, одобренные локальным этическим комитетом. Пациенты, изъявившие желание принять участие в исследовании, включались на основании критериев соответствия.

Критерии включения в исследование амбулаторных пациентов:

- ранее не болевшие COVID-19 и невакцинированные от SARS-CoV-2 мужчины и женщины, переносящие в настоящее время COVID-19, подтвержденный положительным результатом ОТ-ПЦР-теста;
- дата выполнения иммунохемилюминесцентного анализа на вируснейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 – более 10 дней от момента клинического выздоровления у симптомных участников исследования и подачи заявки на участие с получением результата в лабораторной службе «Хеликс» или более 14 суток после выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР у бессимптомных пациентов;
- возраст участников исследования – в пределах от 18 до 70 лет включительно;
- отсутствие беременности и периода лактации;
- отсутствие аутоиммунных (ревматологических), онкологических заболеваний в анамнезе;
- желание участвовать в исследовании, которое подтверждалось подписанным согласием.

Критерии включения в исследование стационарных пациентов:

- ранее не болевшие COVID-19 и невакцинированные от SARS-CoV-2 мужчины и женщины, переносящие в настоящее время COVID-19, подтвержденный положительным результатом ОТ-ПЦР-теста;
- стационарное лечение в условиях клиник (ВМедА);
- возраст участников исследования в пределах от 18 до 70 лет включительно;

² World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015. 260 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf.

- отсутствие беременности и периода лактации;
- отсутствие аутоиммунных (ревматологических), онкологических заболеваний в анамнезе;
- желание участвовать в исследовании, которое подтверждалось подписанным информированным согласием.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, Inc., США), IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, США). В работе применены современные преимущественно непараметрические методы статистического анализа (описательная статистика, сравнительный анализ данных, ранговый дисперсионный анализ, регрессионный и корреляционный анализ).

Во всех случаях статистически значимыми считали различия, связи и зависимости при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Окончательные результаты исследования включают в себя анализ данных, полученных при обследовании 1205 пациентов мужского ($n = 460$) и женского ($n = 745$) пола в амбулаторной группе в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 38 лет). Стационарная группа включала

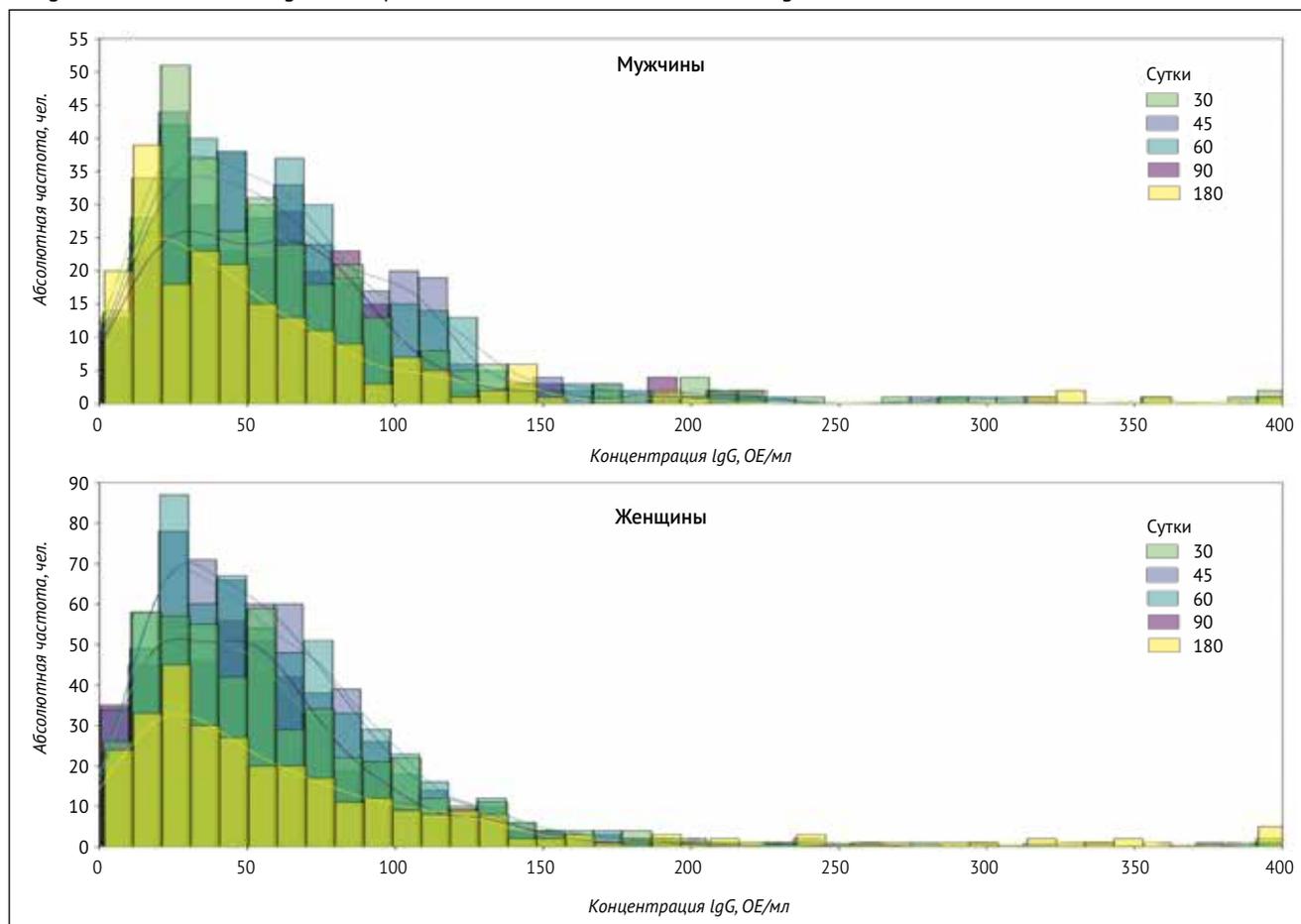
в себя 216 пациентов, мужчин ($n = 128$) и женщин ($n = 88$). Амбулаторная и стационарная группы были репрезентативны по полу и возрасту. Обе группы получали амбулаторное либо стационарное лечение в зависимости от тяжести течения заболевания. Общее количество пациентов позволяет использовать необходимые статистические методы.

Формирование уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в группе амбулаторных пациентов

В группе амбулаторных пациентов отсутствие антител определялось на 30-е сутки у 0,9% молодых женщин и 0,8% мужчин той же возрастной категории. При анализе полученных данных выявлено, что вируснейтрализующие антитела вырабатывались у всех участников исследования к 45-м суткам от момента получения первого положительного результата ОТ-ПЦР. На *рис. 2* представлены гистограммы распределения IgG к S-белку SARS-CoV-2 в исследовании.

Содержание вируснейтрализующих антител у пациентов варьировалось в широких пределах: от значения менее предела обнаружения до 400 ОЕ/мл. Распределение количественного признака – концентрации анти-S-SARS-CoV-2-IgG – у мужчин и женщин носило ненормальный характер, поэтому при статистическом анализе применялись непараметрические методы.

● **Рисунок 2.** Распределение показателя IgG в выборках мужчин и женщин на разных сроках заболевания COVID-19
 ● **Figure 2.** Distribution of IgG in samples of men and women at different stages of COVID-19 disease



Гендерные и возрастные различия по содержанию анти-S-SARS-CoV-2-IgG в амбулаторной группе

Данные по динамике уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у мужчин и женщин амбулаторной группы представлены в табл. 1.

Итоговый график, отражающий динамику уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в зависимости от пола и возраста, показан на рис. 3.

Как видно на рис. 3, во всех точках исследования концентрация анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пожилых мужчин и женщин была выше, чем у лиц среднего возраста, а у тех, в свою очередь, выше, чем у молодых. Таким образом, установлена четкая тенденция зависимости силы постинфекционного гуморального ответа от возраста перенесших COVID-19.

У женщин всех возрастных групп наблюдается отчетливая тенденция к постепенному нарастанию в динамике уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG к 90-м суткам с резким подъемом к 180-м суткам (пиковая концентрация). Данный тренд по динамике уровня антител был наиболее выражен у женщин старше 60 лет.

В тесте Фридмана в группе женщин выявлены статистически значимые различия уровня антител на разных сроках, которые проявились сильнее, чем у мужчин: $\chi^2(4) = 22,76$; $P < 0,001$. Уровень нейтрализующих антител в динамике по срокам измерения показал, что у женщин наблюдался подъем уровня антител к 45-м суткам, который сохранялся далее до 60-х суток, а после увеличивал-

ся сначала незначительно, а затем весьма существенно и к 180-м суткам имел четкую тенденцию к нарастанию.

В группе мужчин по срокам измерения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG во всех возрастных группах выявлена аналогичная тенденция. Однако на 60-е сутки наблюдались различия в виде разнонаправленной динамики у мужчин различных возрастных групп, у мужчин молодого и среднего возраста имелась тенденция к постепенному снижению уровня нейтрализующих антител за весь период исследования, тогда как у пожилых мужчин отмечался рост уровня антител начиная с 45-х суток к 90-м (пиковая концентрация антител) с последующим снижением примерно до исходного уровня к окончанию исследования ($p > 0,05$).

Проверка различий уровня антител на разных сроках в тесте Фридмана в группе мужчин всех возрастных групп выявила их статистически значимые различия: $\chi^2(4) = 11,91$; $P = 0,018$. Таким образом, у мужчин в целом наблюдалась нелинейная динамика изменения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG: к 45-м суткам он увеличивался и оставался очень близким к этому значению спустя 60 суток, а далее снижался незначительно к 90-м суткам и очень существенно – к 180-м.

У молодых мужчин на 30-е и 45-е сутки после заболевания отмечалась значимо более высокая концентрация анти-S-SARS-CoV-2-IgG в сравнении с женщинами аналогичного возраста, а у лиц среднего возраста, наоборот, к 180-м суткам уровень антител был значимо выше

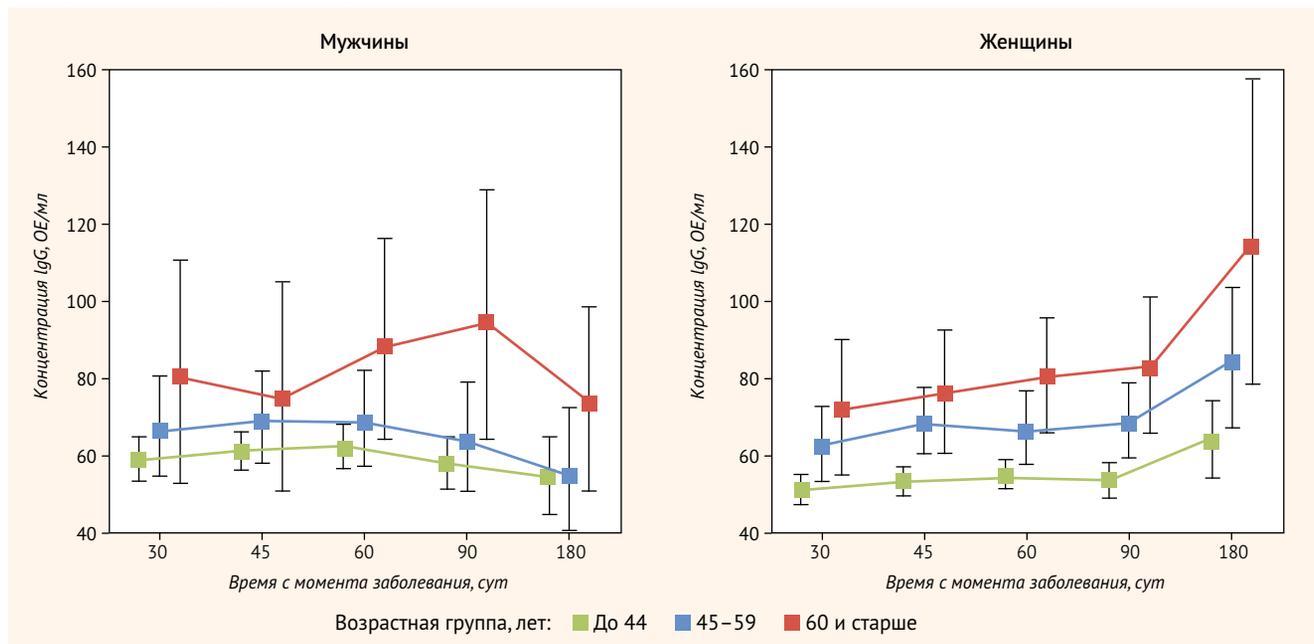
● **Таблица 1.** Динамика изменения сывороточного уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в амбулаторной группе (среднее [95% ДИ])

● **Table 1.** Dynamics of changes in the serum level of IgG to the S-protein SARS-CoV-2 (EU/ml) in the outpatient group (average [95% CI])

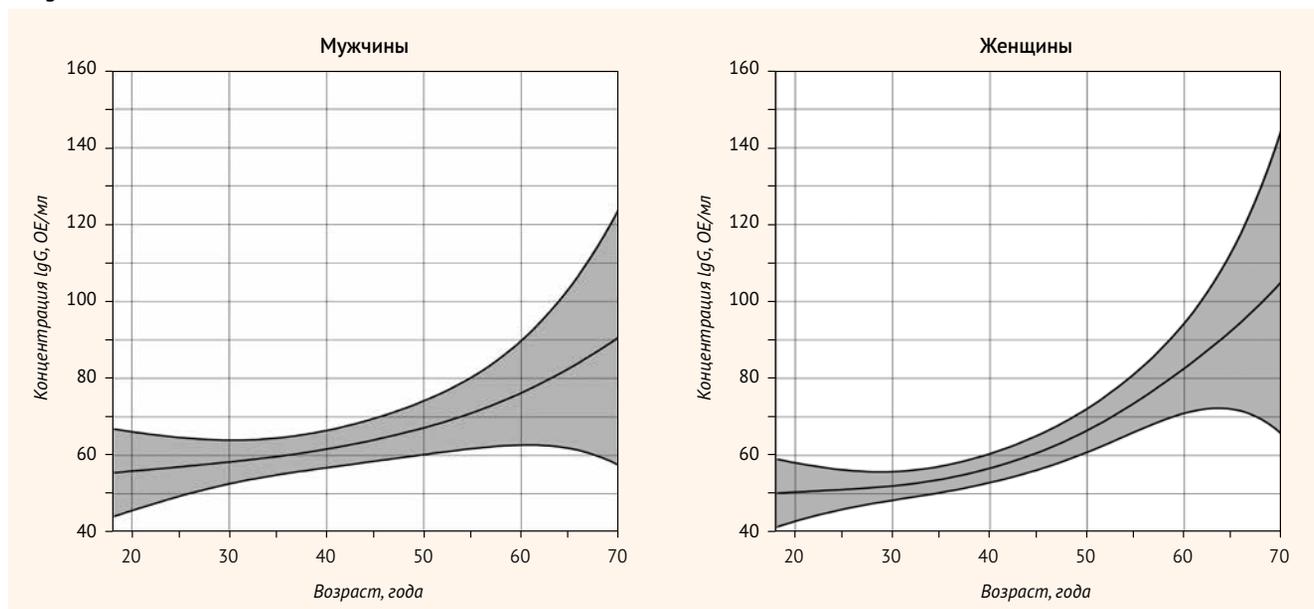
Возрастная группа, лет	Время с момента дебюта заболевания, сут				
	14–30	45	60	90	180
Мужчины					
До 45	58,9 [53,4; 64,6] n = 194	60,9 [56,1; 65,9]* n = 242	62,2 [56,6; 68,3] n = 258	57,8 [51,2; 65,1] n = 225	54,2 [44,6; 65,1] n = 140
45–59	66,6 [54,3; 80,3] n = 61	68,9 [57,7; 81,5] n = 80	68,8 [57,1; 82,0] n = 84	63,6 [50,7; 79,0] n = 73	54,7* [40,2; 72,2] n = 51
60 и старше	80,3 [52,5; 110,5] n = 13	74,9 [50,9; 105,1] n = 12	88,4 [64,2; 116,0] n = 15	94,5 [63,7; 128,8] n = 17	73,9* [50,6; 98,4] n = 11
Все группы	61,7 [56,5; 67,0] n = 268	63,3 [58,8; 68,1] n = 334	64,8 [59,7; 70,3] n = 357	61,1 [55,1; 67,6] n = 315	55,4 [47,5; 64,1] n = 202
Женщины					
До 45	50,8 [47,0; 54,8] n = 336	53,1 [49,5; 56,9] n = 438	54,7 [51,1; 58,5] n = 424	53,4 [49,0; 58,0] n = 337	63,7 [54,2; 74,0] n = 201
45–59	62,6 [53,4; 73,0] n = 103	68,4 [60,5; 77,3] n = 136	66,5 [57,6; 76,9] n = 141	68,4 [59,2; 78,8] n = 121	84,3 [67,1; 103,4] n = 85
60 и старше	71,8 [54,8; 90,0] n = 20	76,1 [60,5; 92,8] n = 25	80,4 [65,6; 95,4] n = 28	82,9 [65,5; 101,1] n = 25	114,3 [78,6; 157,7] n = 21
Все группы	54,4 [50,7; 58,2] n = 459	57,6 [54,2; 61,1] n = 599	58,7 [55,2; 62,5] n = 593	58,7 [54,6; 62,9] n = 483	72,8 [64,3; 81,9] n = 307

* В сравнении с женщинами ($p < 0,05$).

- **Рисунок 3.** Динамика изменения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у пациентов амбулаторной группы, перенесших COVID-19, с учетом половых и возрастных особенностей
- **Figure 3.** Dynamics of changes in the level of IgG (OU/ml) in the blood of outpatient patients who have undergone COVID-19, taking into account gender and age characteristics



- **Рисунок 4.** Динамика концентрации анти-S-SARS-CoV-2-IgG у перенесших COVID-19 мужчин и женщин в легкой и бессимптомной форме. Обобщенная аддитивная модель для гамма-распределения с 95% ДИ
- **Figure 4.** Age-related dynamics of changes in IgG concentration in men and women with COVID-19. Generalized additive model for gamma distribution with 95% confidence limits



у женщин. В остальных случаях по возрасту и срокам измерения концентрация анти-S-SARS-CoV-2-IgG у мужчин в сравнении с женщинами значимо не отличалась, что указано в *табл. 1*.

В целом при бессимптомном и легком течении COVID-19 сила постинфекционного гуморального иммунного ответа зависит от пола, возраста и сроков измерения.

С увеличением возраста с 18 до 69 лет сила постинфекционного гуморального иммунного ответа увеличива-

ется вдвое как у мужчин, так и у женщин. Главное гендерное различие по динамике уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG заключается в том, что после 60 суток у мужчин вплоть до 180 суток уровень антител снижается, тогда как у женщин, наоборот, увеличивается. В ранние сроки реконвалесценции (до 45 дней) более сильный гуморальный иммунный ответ возникает у молодых мужчин, а в поздние (более 90 суток) – у женщин среднего возраста, что проиллюстрировано на *рис. 4*.

Особенности формирования и сохранения уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы

В связи с более высокой тяжестью пациентов, находившихся на стационарном лечении, помимо исследования динамики уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG в зависимости от гендерных и возрастных особенностей, дополнительно производились оценка и корреляционный анализ их взаимосвязи с различными маркерами тяжести заболевания: объем поражения легких по компьютерной томографии (КТ), индекс массы тела (ИМТ), уровень С-реактивного белка (СРБ) в различные периоды заболевания, а также различные дозы системных ГКС, применяемых при лечении, длительность гипертермии и проводимой оксигенотерапии. Это обусловлено тем, что параметры, отражающие тяжесть заболевания, по мнению ряда авторов, могут оказывать влияние на выраженность последующего иммунного ответа [23]. Группы пациентов были репрезентативны по полу и возрасту, группу мужчин составили 128 пациентов, группу женщин – 88.

Влияние возраста и пола на выработку IgG к SARS-CoV-2 в группе стационарных пациентов

Лица среднего и пожилого возраста по уровню анти-S-SARS-CoV-2-IgG статистически значимо не отличались за весь период наблюдения. У пожилых уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG был значимо выше, чем у молодых, во всех точках исследования. Уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG у лиц среднего возраста был значимо выше в сравнении с лицами молодого возраста только на 14-е и 60-е сутки. Данные представлены в *табл. 2*.

За весь период наблюдения статистически значимого различия по уровню анти-S-SARS-CoV-2-IgG между мужчинами и женщинами не обнаружено. Однако отмечался тренд в виде роста уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (к 14-м суткам у мужчин, к 45-м – у женщин), далее следовал период стабильной концентрации антител.

Отмечена тенденция к нарастанию уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG к 60-м суткам у мужчин и женщин всех возрастов (*рис. 5*).

● **Таблица 2.** Динамика содержания в крови анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в стационарной группе в зависимости от возраста (Ме [Q1; Q3])

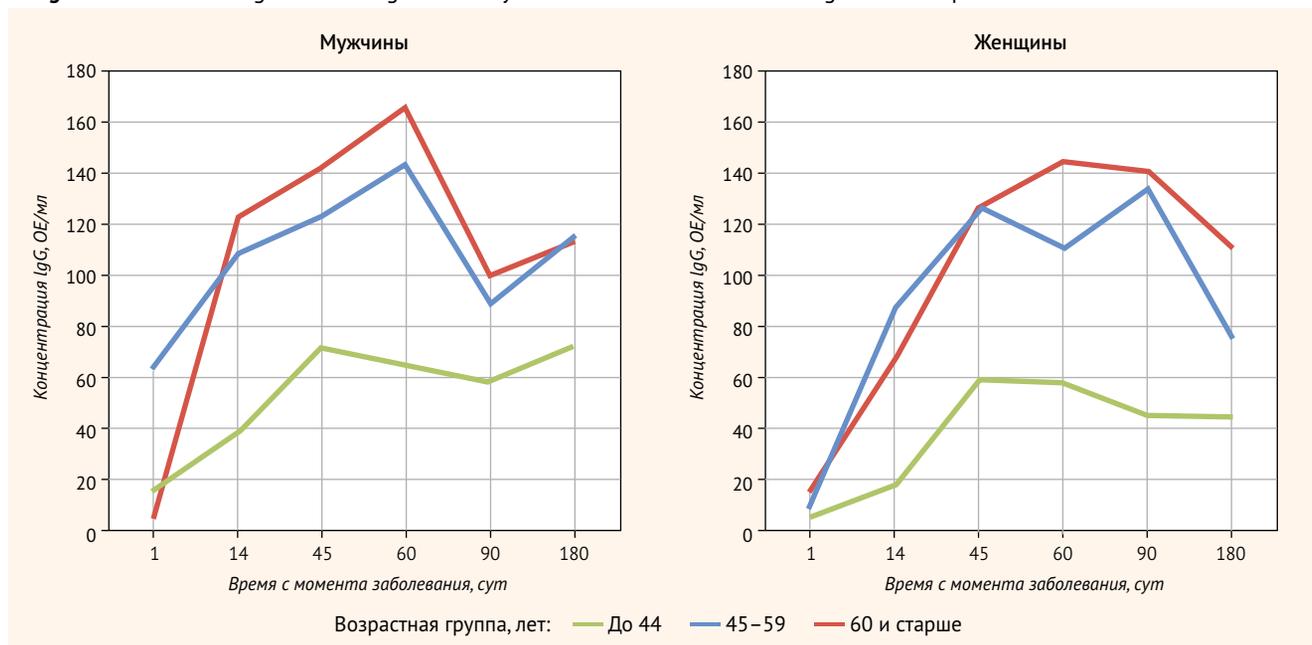
● **Table 2.** Dynamics of blood IgG to the S-protein SARS-CoV-2 (OU/ml) in the stationary group at different ages (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Возраст, лет / количество пациентов (n), абс.			p1	p2	p3
	≤ 44	45–59	≥ 60			
	n = 92	n = 82	n = 42			
14	25,8 [10,7; 89,2]	104,5 [51,4; 187]	91,2 [69,7; 126]	0,016*	0,007*	0,724
45	67,6 [33,5; 93,2]	106,3 [29,8; 150,5]	127 [88,2; 197]	0,308	0,016*	0,282
60	61,6 [29,3; 111]	121 [68,9; 171]	149 [114; 216]	0,022*	0,023*	0,386
90	52,3 [28,4; 88]	96,1 [45,4; 162]	142 [71,7; 236]	0,082*	0,031*	0,421
180	57,4 [20; 95,8]	114 [54,5; 160]	113 [70,2; 156]	0,067*	0,046*	0,979

* p1 – при сравнении лиц молодого и среднего возраста; p2 – при сравнении лиц молодого и пожилого возраста; p3 – при сравнении лиц среднего и пожилого возраста.

● **Рисунок 5.** Влияние пола и возраста на динамику уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы

● **Figure 5.** Influence of gender and age on the dynamics of anti-S-SARS-CoV-2-IgG titer in inpatients



Далее на 90-е сутки происходит снижение уровней иммуноглобулинов, причем у мужчин снижение уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG более выражено, но статистически незначимо. Более выраженные, но недостижимые статистической значимости различия были выявлены к концу периода наблюдения (180-е сутки). Так, у пожилых мужчин в этот период был выявлен отчетливый тренд к снижению уровня IgG, а у женщин аналогичного возраста, наоборот, к повышению (рис. 5). Корреляционный анализ показал наличие устойчивой положительной связи между уровнем нейтрализующих антител с 14-х по 180-е сутки и возрастом ($p < 0,005$).

Таким образом, исследование уровней иммуноглобулинов в соответствии с гендерными признаками не выявило достоверных отличий (рис. 5). Вместе с тем имеется четкая тенденция к влиянию возраста на содержание нейтрализующих анти-S-SARS-CoV-2-IgG в виде нарастания их уровня у пожилых.

Динамика уровня антител у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания (сравнение уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у амбулаторных и стационарных больных)

При сравнении пациентов по степени тяжести и содержанию нейтрализующих антител выявлены четкие значимые различия. Уровень антител был значимо выше в группе тяжелых и среднетяжелых больных в сравнении с легкими и бессимптомными пациентами на протяжении 3 мес. К 180-м суткам исследования статистически значимые различия нивелировались. Данные представлены в табл. 3, графическое отображение зависимости – на рис. 6.

Исследуемые группы пациентов были репрезентативны по полу и возрасту.

Влияние терапии глюкокортикоидами на содержание анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы

Пациенты, получавшие ГКС, были репрезентативны по полу, возрасту и степени тяжести. По дозе ГКС пациенты были разделены на 3 подгруппы, принимавшие малые, средние или высокие дозы. Малыми считали дозы ГКС, соответствующие 28–42 мг метилпреднизолона / 5,3–8 мг дексаметазона, средними – дозы 64–256 мг метилпреднизолона / 12–48 мг дексаметазона, а высокими – ≥ 512 мг метилпреднизолона / 96 мг дексаметазона. Статистический анализ показал, что у пациентов, получавших малые дозы ГКС, уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG был значимо ниже в сравнении с пациентами, получавшими средние и большие дозы за весь период наблюдения.

На 45-е сутки группа пациентов, получавших средние дозы, показала наибольший уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG. Эта группа статистически значимо отличалась от группы с низкими и большими дозами, где показатель был ниже. Данные представлены в табл. 4 и на рис. 7.

На 180-е сутки уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG был значимо выше у пациентов группы, получавшей высокие дозы ГКС, чем в группах малых и средних доз.

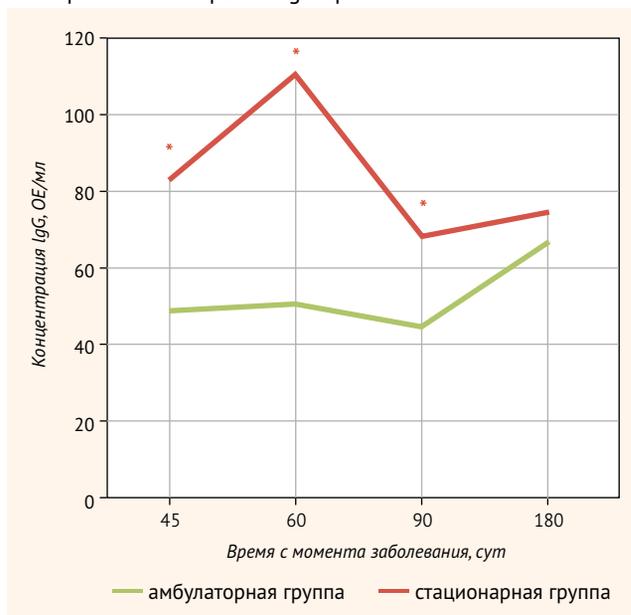
Таким образом, отмечался отчетливый дозозависимый эффект влияния ГКС на уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG в исследуемых группах.

● **Таблица 3.** Содержание анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у амбулаторных и стационарных пациентов (Me [Q1; Q3])
 ● **Table 3.** The content of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in the blood of outpatients and inpatients (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Амбулаторные пациенты	Стационарные пациенты	р-значение: критерий Манна – Уитни
45	49,50 [27,6; 78,0]	82,90 [41,3; 134,0]	0,0001*
60	50,90 [28,6; 78,1]	111,00 [51,9; 156,0]	0,0001*
90	45,60 [24,2; 74,4]	68,75 [39,0; 143,0]	0,001*
180	66,85 [24,1; 94,1]	74,55 [39,5; 130,0]	0,71

* В сравнении с амбулаторной группой ($p < 0,05$).

● **Рисунок 6.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в амбулаторной и стационарной группах
 ● **Figure 6.** Dynamics of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in outpatient and inpatient groups



* В сравнении с амбулаторной группой ($p < 0,05$).

● **Таблица 4.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у пациентов, получающих различные дозы глюкокортикоидов (Me [Q1; Q3])
 ● **Table 4.** The dynamics of the titer of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in the blood of patients receiving GCS (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Дозы ГКС / количество пациентов (n), абс.		
	малые n = 42	средние n = 56	большие n = 18
14	75,3* [47,8; 117]	108 [84,6; 187]	152 [87,5; 222]
45	68,4* [66,6; 126]	163** [83,4; 231]	88,2 [24,2; 134]
60	86,6* [40,7; 140,5]	149 [97; 205]	180 [158,5; 205,5]
90	63,3* [40,5; 140]	153 [96,1; 176]	175 [175; 175]
180	62,4* [39,5; 125]	101,2 [57,6; 145]	160*** [114; 309]

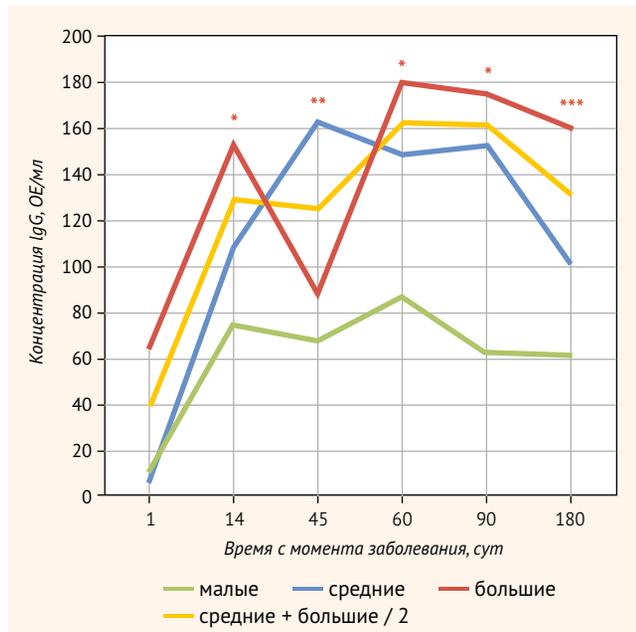
* В сравнении группы малых доз с группами средних и больших доз ГКС ($p < 0,05$).

** В сравнении группы средних доз с группами малых и больших доз ГКС ($p < 0,05$).

*** В сравнении группы больших доз с группами малых и средних доз ГКС ($p < 0,05$).

● **Рисунок 7.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов стационарной группы в зависимости от получаемой дозы глюкокортикоидов

● **Figure 7.** Dynamics of the titer of anti-S-SARS-CoV-2-IgG in patients of the inpatient group depending on the received dose of corticosteroids



* В сравнении группы малых доз с группами средних и больших доз ГКС ($p < 0,05$).
 ** В сравнении группы средних доз с группами малых и больших доз ГКС ($p < 0,05$).
 *** В сравнении группы больших доз с группами малых и средних доз ГКС ($p < 0,05$).

● **Таблица 5.** Динамика уровня анти-S-SARS-CoV-2-IgG (ОЕ/мл) в крови у пациентов средней степени тяжести с пневмонией (КТ-2) в зависимости от применения глюкокортикоидов (Ме [Q1; Q3])

● **Table 5.** The dynamics of the titer of anti-S-SARS-CoV-2-IgG (OU/ml) in the blood of patients of moderate severity with CT-2, depending on the use of GCS (Me [Q1; Q3])

Время от дебюта заболевания, сут	Не получавшие ГКС n = 30	Получавшие ГКС n = 74	p-значение: критерий Манна – Уитни
14	51,85 [9,1; 88,2]	92,45 [69,7; 116,0]	0,039*
45	10,60 [7,6; 51,0]	118,5 [82,9; 163,0]	0,007*
60	26,30 [11,4; 114,0]	146,5 [74,3; 184,5]	0,019*
90	28,40 [11,3; 55,2]	134,0 [71,7; 205,5]	0,004*
180	38,90 [10,5; 56,8]	98,30 [54,5; 160,0]	0,686*

* $p < 0,05$.

Уровень анти-S-SARS-CoV-2-IgG у пациентов среднетяжелого течения (КТ-2), получавших средние дозы ГКС (64–250 мг метилпреднизолона или 12–48 мг дексаметазона), был значимо (в 2 раза) выше, чем у пациентов, не получавших ГКС, за период наблюдения с 14-х по 90-е сутки (табл. 5).

К завершению исследования на 180-е сутки эта разница нивелировалась.

В целом можно сделать вывод о положительном влиянии применения ГКС на уровень нейтрализующих антител при среднетяжелом течении COVID-19.

Факторы, влияющие на содержание уровня антител в стационарной группе

В ходе исследования выявлена значимая положительная корреляция объема поражения легких по данным КТ с уровнем анти-S-SARS-CoV-2-IgG, которая проявлялась с 14-х суток и сохранялась весь период наблюдения ($r = 0,3$; $p < 0,001$).

Помимо этого, была обнаружена значимая положительная корреляция ИМТ с уровнем анти-S-SARS-CoV-2-IgG начиная с 14-х суток вплоть до окончания исследования (14-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,001$; 45-е сутки: $r = 0,06$; $p < 0,06$; 60-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,03$; 90-е сутки: $r = 0,2$; $p < 0,05$; 180-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,01$).

Также отмечалась значимая положительная корреляция исходного уровня СРБ с содержанием анти-S-SARS-CoV-2-IgG, установленная в период с 14-х суток по 90-е сутки (14-е сутки: $r = 0,6$; $p < 0,001$; 45-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,042$; 60-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,002$; 90-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,024$).

Аналогичный тренд корреляционной связи отмечен между проведением оксигенотерапии и уровнем анти-S-SARS-CoV-2-IgG начиная с 14-х суток (14-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,005$; 45-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,002$; 60-е сутки: $r = 0,6$; $p < 0,005$; 90-е сутки: $r = 0,5$; $p < 0,003$).

Подобная корреляционная связь была обнаружена между количеством дней гипертермии и значением анти-S-SARS-CoV-2-IgG с 14-х по 90-е сутки (14-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,005$; 45-е сутки: $r = 0,5$; $p < 0,003$; 60-е сутки: $r = 0,4$; $p < 0,005$; 90-е сутки: $r = 0,3$; $p < 0,002$).

Обсуждение основного результата исследования

Предметом нашего исследования являлось определение характера генерации и продолжительности сохранения нейтрализующих антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, а также установление факторов, влияющих на уровень IgG при различной тяжести заболевания в раннем и отдаленном периодах COVID-19. Выделение определенных фенотипов по гендерному, возрастному или иному принципу или их ассоциации поможет прогнозировать характер иммунного ответа после перенесенной коронавирусной инфекции.

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о том, что в амбулаторной группе женщины обладают преимуществом в формировании более выраженного и длительно сохраняющегося гуморального иммунного ответа при COVID-19, что может быть предиктором благоприятного течения и исходов заболевания в женской популяции. Несмотря на относительно непродолжительный период наблюдения (180 дней), в нашем исследовании по имеющемуся тренду очевидно более интенсивное снижение уровня антител у мужчин по сравнению с женщинами, что соотносится с непродолжительной персистенцией антител у мужчин в отношении SARS-CoV-2 по данным литературы [32]. Вместе с тем очевидно, что пожилая группа обоих полов характеризуется более высоким уровнем IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с группой молодого и среднего возраста, вероятно, за счет более сильного иммунного ответа и замедленного выведения иммунных комплексов «антиген – антитело» у пожилых, что согласуется с данными литературы [33].

У пожилых пациентов различия между полами статистически незначимы на всех сроках заболевания. Однако на 180-е сутки в группе женщин IgG выше в 1,55 раза по сравнению с начальными значениями без статистических различий с лицами мужского пола того же возраста. Причем по средним значениям различия между мужчинами и женщинами в уровнях антител не носят статистических различий, но при этом в сочетаниях некоторых возрастных групп и сроков заболевания они имеются. Это указывает на существование взаимодействия факторов пола, возраста и срока заболевания, что требует их одновременного учета при характеристике уровней IgG и определения тактики в отношении динамического наблюдения таких пациентов.

Этот феномен следует учитывать при планировании клинических исследований, направленных на изучение вмешательств, усиливающих противовирусные механизмы, блокирующих гиперовоспалительную реакцию, а также при изучении постинфекционного иммунитета, способов его активации и продления.

В настоящий момент существует достаточно большое количество мнений в отношении влияния гендерного фактора на иммунологический статус, которые основаны на противоречивых результатах различных исследований. Широко известна ассоциация между мужским полом и неблагоприятными исходами при COVID-19 [34], что подкрепляется исследованиями, в которых авторы отметили четкие гендерные различия в уровне цитокинов и клеточном ответе [35].

Также было продемонстрировано, что у женщин развивается более быстрый и более выраженный гуморальный ответ на инфекции и вакцинации, обусловленный уровнем половых гормонов [36, 37]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что эстрогены стимулируют, а тестостерон может подавлять выработку антител. В клинических исследованиях описана более низкая продукция IgG при вакцинации против гриппа у мужчин, особенно с высоким уровнем тестостерона во время иммунизации [38]. С другой стороны, существует мнение, что эстрогены обладают протективным действием в отношении длительности циркуляции антител, что косвенным образом подтверждается более высокой частотой некоторых аутоиммунных заболеваний в женской популяции. Результаты этих исследований демонстрируют важную роль половых гормонов в формировании иммунного ответа на инфекционный патоген. В отношении женщин пожилой группы можно предположить, что наибольший уровень антител в динамике в сравнении с мужчинами всех возрастных групп связан с повышенным количеством и пониженной цитотоксичностью NK-клеток и сниженным количеством В-клеток и CD4+ Т-клеток по сравнению с женщинами в менопаузе [39, 40]. Повышенная продукция воспалительных белков (например, СРБ и ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора) у женщин по сравнению с мужчинами сохраняется среди пожилых людей. Как правило, у пожилых мужчин наблюдается более быстрое снижение количества и активности В-клеток и Т-клеток,

чем у женщин [40]. А. J. Pietrobon утверждает, что с возрастом Т-клетки женщин производят больше IL-10 (интерлейкина), чем Т-клетки мужчин, что с возрастом может помочь противодействовать неблагоприятным последствиям воспаления. Также имеется мнение, что независимо от возраста женщины, как правило, демонстрируют более высокие уровни антител, более высокие уровни базального IgG и большее количество В-клеток, чем мужчины. Таким образом, гендерные различия по уровню антител отчетливо связаны с гормональным фоном [41].

В нашем исследовании в группе амбулаторных пациентов на 45-е сутки отмечался значимо более высокий уровень антител у мужчин молодого возраста в сравнении с молодыми женщинами, а у женщин среднего возраста, наоборот, в период с 90-х по 180-е сутки уровень антител был значимо выше в сравнении с мужчинами аналогичного возраста. В остальных случаях в амбулаторных и стационарных группах пациентов значимых гендерных различий по уровню антител не выявлено, однако имелась отчетливая тенденция к более высокому содержанию антител у женщин.

Таким образом, проведенный анализ данных позволил установить сложный характер варьирования показателя IgG у пациентов, перенесших COVID-19. Он заключался в том, что на него влияли не столько рассмотренные факторы по отдельности, сколько их ассоциация, где наиболее сильный фактор, влияющий на концентрацию IgG, – возраст. Гендерные различия уровня IgG проявляются только в сочетании с возрастом и сроком заболевания. При этом главные межполовые различия у пациентов амбулаторной группы заключаются в том, что после 60 суток у мужчин уровень антител снижается вплоть до 180 суток, тогда как у женщин даже несколько увеличивается.

В стационарной группе в зависимости от возраста были выявлены статистически значимые различия между лицами молодого и пожилого возраста, что согласуется с данными другого крупного исследования [42].

Важным является наличие корреляционной связи между возрастом и почти всеми зависимыми показателями: объемом поражения легочной ткани, продолжительностью оксигенотерапии и гипертермии. Сильная корреляционная связь уровня IgG проявляется на 14-е сутки и имеет значимые корреляции на протяжении всего периода наблюдения. Самое высокое значение корреляции на 60-е сутки – 0,321 ($p = 0,022$). Резюмируя полученные данные, можно констатировать, что лица пожилого возраста имеют тенденцию к увеличению уровня IgG в связи с особенностями реагирования иммунной системы [43].

Известно, что в стрессовых ситуациях половые гормоны имеют важную регуляторную функцию в отношении мобилизации защитных сил организма. Так, исследование G. Rastrelli et al. (2020) показало, что низкий уровень тестостерона сопутствовал тяжелым проявлениям новой коронавирусной инфекции. При этом ученые из Королевского колледжа Лондона, Ливерпульского университета и Zoe Global Limited выявили наличие связи между высоким уровнем эстрогена и более легким течением инфекции COVID-19 у женщин [44].

Помимо гендерных и возрастных отличий, большое влияние на степень иммунного ответа оказывает тяжесть процесса, поскольку чем больше антигена попадает в организм, тем сильнее антительный ответ. Степень тяжести во многом определяется наличием сопутствующей коморбидной патологии, в т. ч. ожирения. Наши данные демонстрируют четкую зависимость между ИМТ и объемом поражения легочной ткани. Примечательно, что ИМТ не был связан с уровнем СРБ на всех сроках лечения. Корреляция ИМТ с уровнем IgG проявляется на 14-е сутки и остается достаточно стабильной весь период исследования.

Интересные результаты были получены при изучении корреляционной связи между объемом поражения легочной ткани по данным КТ и уровнем IgG в различные периоды после перенесенной инфекции. Наблюдается статистически значимая сильная положительная корреляционная связь между процентом поражения легких и уровнем IgG. Распространенность поражения легких, продолжительность кислородной поддержки, количество дней гипертермии, уровень СРБ прямо ассоциированы с тяжестью заболевания, что находит свое подтверждение в работах других исследователей, установивших зависимость уровня IgG от тяжести течения заболевания и процента поражения легочной ткани [45, 46]. Интересным представляется факт связи уровня СРБ в начале лечения с уровнем IgG начиная с 14-х суток, которая сохранялась весь период исследования. Данный феномен зафиксирован при SARS-CoV и MERS-CoV и объясняется высокими уровнями провоспалительных цитокинов, высвобождаемых из CD4+ Т-клеток, что сопровождается увеличением СРБ.

В целом можно констатировать, что такие факторы, как избыточная масса тела, продолжительность оксигенотерапии и длительность гипертермии, стимулируют генерацию антител.

Следующим важным разделом нашего исследования явилась оценка гуморального иммунного ответа при применении ГКС. Имеются противоречивые и ограниченные данные о влиянии ГКС-терапии на характер гуморального иммунного ответа у пациентов, переболевших COVID-19. Так, в исследовании S. Vaşarın et al. установлено, что пациенты, получавшие тоцилизумаб, анакинру или преднизолон, имели более высокий уровень антител, чем те, кто не принимал эти препараты, однако при многофакторном анализе обнаружена линейная зависимость сывороточной концентрации антител только от степени поражения легочной ткани по данным КТ. Авторы сделали вывод об отсутствии независимого влияния антицитокиновой и ГКС-терапии на синтез антител [47]. Противоположные результаты получены в исследовании M. Masiá et al., в котором не обнаружено независимого отрицательного влияния применения ГКС на клиренс вируса, при этом уровень антител был значимо выше у пациентов, получавших большие дозы ГКС в сравнении с пациентами без ГКС-терапии [27]. У пациентов, получающих ГКС в показанных случаях, мы сравнили содержание антител в зависимости от дозы препаратов (низкие, средние, высокие). При этом все пациенты, получавшие ГКС,

были репрезентативны по полу, возрасту, степени тяжести заболевания и наличию коморбидной патологии. Анализ результатов демонстрирует, что у пациентов, получавших низкие дозы ГКС, уровень IgG на 45, 60 и 180-е сутки был значимо ниже, чем у пациентов, получавших средние и высокие дозы ГКС.

Таким образом, можно констатировать дозозависимый эффект ГКС-терапии в отношении уровня IgG к SARS-CoV-2 при лечении COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

В связи с тем, что в ранее выполненных исследованиях установлены независимые факторы, влияющие на содержание сывороточных антител у пациентов, переболевших COVID-19, в частности такие, как степень тяжести заболевания [9] и площадь поражения легочной ткани по данным КТ [47], пациенты стационарной группы, перенесшие инфекцию средней степени тяжести, с наличием одинакового объема поражения легочной ткани (КТ-2) были стратифицированы на две подгруппы: получавших и не получавших ГКС-терапию. Сравнительный анализ результатов показал, что при одной и той же степени тяжести и объеме поражения уровень антител был значимо выше у пациентов, получавших ГКС за весь период наблюдения. При этом пациенты обеих групп были репрезентативны по полу, возрасту и наличию коморбидной патологии. Чрезвычайно важным представляется результат статистически значимого превышения уровня IgG в группе ГКС относительно группы пациентов, их не принимавших, что демонстрирует стимулирующее влияние ГКС-терапии на иммунный ответ. Выявленный стимулирующий характер воздействия ГКС на продукцию IgG в раннем и отдаленном периоде после COVID-19 требует своего осмысления, если учесть, что ГКС обладают известным иммуносупрессивным эффектом, с успехом используемым в лечении аутоиммунных заболеваний [48]. По-видимому, можно предположить бимодальное влияние ГКС на иммунитет: характерное супрессивное действие в острую фазу воспаления по принципу «доза – эффект» и отсроченные позитивные противовоспалительные эффекты, возможно, обусловленные своевременным «обрывом» цитокинового шторма. Гипотетически эта разнонаправленность действия ГКС в эволюционном смысле дает преимущество для выживания в виде управления выраженностью воспалительной реакции с одновременным последующим усилением защитного иммунитета в отношении этой инфекции, создавшей непосредственную угрозу жизни организму. Однако в отношении COVID-19 нельзя исключить, что эндогенная продукция ГКС при тяжелых инфекциях, обеспечивающая формирование адекватного иммунного ответа, оказывается недостаточной, что и объясняет доказанную пользу применения супрафизиологических доз ГКС. Это подтверждается дозозависимостью позитивного эффекта ГКС в отношении уровня IgG в раннем и отдаленном периоде после COVID-19, продемонстрированно в нашем исследовании.

Бимодальность действия ГКС в отношении адаптивно-иммунного ответа косвенно подтверждается китайски-

ми авторами, показавшими увеличение содержания CD4+ Т-клеток при использовании ГКС, что обеспечивает дополнительный защитный иммунитет, опосредованно влияя в дальнейшем и на синтез IgG, в отличие от использования антибиотиков, значимо уменьшающих уровень IgG на протяжении 90 дней с момента выписки из стационара после перенесенного COVID-19 [49].

Непосредственные механизмы, с помощью которых ГКС стимулируют синтез вируснейтрализующих антител, остаются неясными и требуют дальнейших исследований. Важно отметить, что наше исследование является одним из первых, в котором установлено стимулирующее и дозозависимое влияние ГКС-терапии на продукцию специфических вируснейтрализующих антител у пациентов, переболевших COVID-19.

Выводы

1. Пациенты, перенесшие COVID-19, характеризуются формированием постинфекционного гуморального иммунитета с 30-х суток.
2. На содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирус-

ной инфекции (COVID-19) в течение 6 мес. значимо влияют тяжесть заболевания, пол и возраст пациентов.

3. Пик сероконверсии IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 отмечается к 90-м суткам от момента дебюта заболевания с последующей тенденцией к снижению к 180-м суткам.

4. Значимо более высокий уровень вируснейтрализующих антител определяется при тяжелом течении заболевания, у женщин пожилого возраста (старше 60 лет) и у пациентов, получавших ГКС.

5. Применение ГКС ассоциировано с наличием более высокой концентрации вируснейтрализующих антител в период до 6 мес. после перенесенного COVID-19, имеется дозозависимый эффект применения ГКС.

Таким образом, в нашем исследовании впервые описаны факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в течение 6 мес. Данные обстоятельства необходимо учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий и при планировании вакцинации и ревакцинации. 

Поступила / Received 13.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2022

Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

1. Valdez-Cruz N.A., García-Hernández E., Espitia C., Cobos-Marín L., Altamirano C., Bando-Campos C.G. 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. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01576-5>.
2. Milne G., Hames T., Scotton C., Gent N., Johnsen A., Anderson R.M., Ward T. Does infection with or vaccination against SARS-CoV-2 lead to lasting immunity? *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1450–1466. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00407-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00407-0).
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
4. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I. et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(13):7001–7003. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002589117>.
5. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
6. Wang C., Li W., Drabek D., Okba N.M.A., van Haperen R., Osterhaus A.D.M.E. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):2251. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>.
7. Jiang H.W., Li Y., Zhang H.N., Wang W., Yang X., Qi 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. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17488-8>.
8. Barnes C.O., Jette C.A., Abernathy M.E., Dam K.A., Esswein S.R., Gristick H.B. et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature.* 2020;588(7839):682–687. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2852-1>.
9. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778–785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
10. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020;584(7821):437–442. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>.
11. Xiao T., Wang Y., Yuan J., Ye H., Wei L., Liao X. et al. Early Viral Clearance and Antibody Kinetics of COVID-19 Among Asymptomatic Carriers. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:595773. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.595773>.
12. Lau E.H., Hui D.S., Tsang O.T., Chan W.H., Kwan M.Y., Chiu S.S. et al. Long-term persistence of SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses after infection and estimates of the duration of protection. *EclinicalMedicine.* 2021;41:101174. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101174>.
13. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A., Altman D.R., Bailey M.J., Mansour M. et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020;370(6521):1227–1230. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>.
14. Wheatley A.K., Juno J.A., Wang J.J., Selva K.J., Reynaldi A., Tan H.X. et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):1162. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21444-5>.
15. Chia W.N., Zhu F., Ong S.W.X., Young B.E., Fong S.W., Le Bert N. et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe.* 2021;2(6):e240–e249. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2).
16. He Z., Ren L., Yang J., Guo L., Feng L., Ma C. et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *Lancet.* 2021;397(10279):1075–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00238-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00238-5).
17. Chen X., Pan Z., Yue S., Yu F., Zhang J., Yang Y. et al. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):180. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>.
18. Guzmán-Martínez O., Guardado K., Varela-Cardoso M., Trujillo-Rivera A., Marín-Hernández A., Ortiz-León M.C. et al. Generation and persistence of S1 IgG and neutralizing antibodies in post-COVID-19 patients. *Infection.* 2021;1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01705-7>.
19. Pang N.Y., Pang A.S., Chow V.T., Wang D.Y. Understanding neutralising antibodies against SARS-CoV-2 and their implications in clinical practice. *Mil Med Res.* 2021;8(1):47. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00342-3>.
20. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Садовников П.С., Андрейчук Ю.В., Чугунов А.А. и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(4):361–367. <https://doi.org/10.15690/vramm1582>.
Kryukov E.V., Trishkin D.V., Salukhov V.V., Sadovnikov P.S., Andreychuk Yu.V., Chugunov A.A. et al. Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2021;76(4):361–367. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramm1582>.

21. Addetia A., Crawford K.H.D., Dingsen A., Zhu H., Roychoudhury P., Huang M.L. 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–e02120. <https://doi.org/10.1128/JCM.02107-20>.
22. Khoury D.S., Cromer D., Reynaldi A., Schlub T.E., Wheatley A.K., Juno J.A. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
23. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
24. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В. и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет.* 2020;(21):96–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
25. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Kryukov E.V., Stepanova T.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V. et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
26. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский Альянс.* 2021;9(1):43–51. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
27. Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dantseva O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.G. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of a new coronavirus infection. *Medical Alliance.* 2021;9(1):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
28. Butler W.T., Rossen R.D. Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest.* 1973;52(10):2629–2640. <https://doi.org/10.1172/JCI107455>.
29. Masiá M., Fernández-González M., García J.A., Padilla S., Gutiérrez F. Lack of detrimental effect of corticosteroids on antibody responses to SARS-CoV-2 and viral clearance in patients hospitalized with COVID-19. *J Infect.* 2021;82(3):414–451. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.018>.
30. Li J., Liao X., Zhou Y., Wang L., Yang H., Zhang W. et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1063. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06548-z>.
31. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020).* М.; 2020. 166 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
32. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020).* Moscow; 2021. 166 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
33. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).* М.; 2020. 261 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
34. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021).* Moscow; 2021. 261 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.
35. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021).* Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.11%29-07.05.2021_%281%29.pdf.
36. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021).* Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.11%29-07.05.2021_%281%29.pdf.
37. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.D.T., Yang B., Katzelnick L.C., Rattigan S.M. et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>.
38. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A., Hastie K.M., Weiskopf D. et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996–1012.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>.
39. Klein S.L., Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00301-y>.
40. Takahashi T., Ellingson M.K., Wong P., Israelow B., Lucas C., Klein J. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020;588(7837):315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>.
41. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет.* 2020;(21):230–237. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
42. Salukhov V.V., Gulyaev N.I., Dorokhina E.V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in COVID-associated lung damage. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):230–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
43. Eubank S., Eckstrand I., Lewis B., Venkatraman S., Marathe M., Barrett C.L. Commentary on Ferguson, et al. Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce COVID-19 Mortality and Healthcare Demand. *Bull Math Biol.* 2020;82(4):52. <https://doi.org/10.1007/s11538-020-00726-x>.
44. Davies N.G., Kucharski A.J., Eggo R.M., Gimma A., Edmunds W.J. Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2020;5(7):e375–e385. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)50133-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)50133-X).
45. Flanagan K.L., Fink A.L., Plebanski M., Klein S.L. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>.
46. Abdi F., Mobeidi H., Mosaffa N., Dolatian M., Ramezani Tehrani F. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: a Systematic Review. *Arch Iran Med.* 2016;19(2):141–146. Available at: https://www.researchgate.net/publication/297765714_Hormone_Therapy_for_Relieving_Postmenopausal_Vasomotor_Symptoms_A_Systematic_Review.
47. Pietrobboni A.J., Teixeira F.M.E., Sato M.N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front Immunol.* 2020;11:579220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>.
48. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S. et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021;22(1):25–31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>.
49. Xiao A.T., Gao C., Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81(1):147–178. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>.
50. Başaran S., Şimşek-Yavuz S., Meşe S., Çağatay A., Medetalibeyoğlu A., Öncül O. et al. The effect of tocilizumab, anakinra and prednisolone on antibody response to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a prospective cohort study with multivariate analysis of factors affecting the antibody response. *Int J Infect Dis.* 2021;105:756–762. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.031>.
51. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020;582(7813):469. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01824-5>.
52. Liu C., Dun Y., Liu P., You B., Shu K., Luo H. et al. Associations of medications used during hospitalization and immunological changes in patients with COVID-19 during 3-month follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt A):107121. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107121>.

Информация об авторах:

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., член-корреспондент РАН, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; SPIN-код: 3900-3441; evgeniy.md@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Котив Богдан Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель начальника по клинической работе, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>; SPIN-код: 4038-0855; kotivbn@gmail.com

Овчинников Дмитрий Валерьевич, к.м.н., начальник научного отдела, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; SPIN-код: 5437-3457; 79112998764@yandex.ru

Андрейчук Юрий Владимирович, генеральный директор лабораторной службы, Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-2016-8815>

Денисов Дмитрий Геннадьевич, медицинский директор лабораторной службы, Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-4815-2877>; ddenisov@helix.ru

Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6110-1097>; SPIN-код: 4175-2774; bg-ab@mail.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

Садовников Павел Сергеевич, руководитель проектов, технологический департамент лабораторной службы, Научно-производственная фирма «Хеликс»; 194044, Россия, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский проспект, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>; SPIN-код: 1542-2836; sadovnikov.p@helix.ru

Чугунов Александр Алексеевич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; evgeniy.md@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Bogdan N. Kotiv, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Head for Clinical Work, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>; kotivbn@gmail.com

Dmitriy V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; 79112998764@yandex.ru

Yuri V. Andreychuk, General Director of the Helix Laboratory Service, Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2016-8815>

Dmitriy G. Denisov, Medical Director of the Helix Laboratory Service, Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4815-2877>; ddenisov@helix.ru

Alexey B. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6110-1097>; bg-ab@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov_yura@mail.ru

Pavel S. Sadovnikov, Project Manager, Technological Department of the Helix Laboratory Service, Helix Research and Production Company; 20, B. Sampsonievsky Ave., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>; sadovnikov.p@helix.ru

Alexandr A. Chugunov, Adjunct of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugun@yandex.ru