

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ



С. А. Ляликов¹, С. Б. Вольф¹, И. А. Курстак¹, С. Н. Демидик¹, О. Н. Могилевец¹,
Е. В. Котова², Н. Е. Маркевич²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Введение. К настоящему времени свыше 270 млн человек переболели COVID-19, более 2 млн умерли. По сей день ежедневно в мире регистрируются десятки тысяч новых случаев заболевания, поэтому оценка методов диагностики SARS-CoV-2 ассоциированной патологии остается высоко актуальной.

Цель исследования. Оценить вариабельность клинических и лабораторных показателей у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в зависимости от результатов серологической диагностики.

Материал и методы. 170 пациентов (88 женщин, 82 мужчины в возрасте от 23 до 90 лет) с диагнозом «Вирусная инфекция SARS-CoV-2. Внебольничная интерстициальная пневмония» были обследованы в соответствии с протоколом, у 80 из них определили содержание в крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, CXCL8 и интерферона- α .

Результаты. Установлено, что только в 34,09% случаев отрицательный результат ПЦР на наличие генетического материала вирусов SARS-CoV-2 у пациентов с диагнозом внебольничная интерстициальная пневмония совпадал с негативным результатом определения IgG и/или IgM к вирусному антигену. Положительный результат ПЦР подтверждался наличием повышенного уровня антител в 64,29% случаев. У ПЦР позитивных пациентов достоверно чаще, чем у ПЦР негативных, определялась дыхательная недостаточность 2-3 степени (в 40,28 и 16,32% случаев, соответственно, $p < 0,01$), а состояние расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое (в 31,94 и 10,0% случаев, соответственно, $p < 0,05$). Уровень антител ассоциирован с выраженностью иммунного ответа на вирусную инфекцию: объем поражения легких, содержание в крови провоспалительного цитокина ИЛ-18, белков острой фазы воспаления, активность внутриклеточных ферментов существенно больше у лиц с повышенным уровнем IgG и/или IgM, чем у лиц с негативным результатом этих тестов.

Выводы. Определение IgM и IgG, специфических к антигену Spike вируса SARS-CoV-2, не дублирует, а дополняет молекулярно-генетическое исследование. С помощью ПЦР выявляется наличие генетического материала вируса. По уровню антител можно судить об интенсивности и стадии иммунного ответа на вирусную инфекцию.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, серологическая диагностика, провоспалительные цитокины, иммунный ответ.

Для цитирования: Особенности клинических и лабораторных показателей у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в зависимости от результатов серологической диагностики / С. А. Ляликов, С. Б. Вольф, И. А. Курстак, С. Н. Демидик, О. Н. Могилевец, Е. В. Котова, Н. Е. Маркевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 5. С. 460-465. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-460-465>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), протекающая с развитием тяжелого острого респираторного синдрома, выявленная в 2019 г., быстро приняла характер пандемии [1]. К настоящему времени свыше 270 млн человек переболели COVID-19, более 2 млн умерли. По сей день ежедневно в мире регистрируются десятки тысяч новых случаев. Заболевание характеризуется контагиозностью, в ряде случаев тяжелым течением и высокой летальностью. Существует три основных метода обнаружения инфекции SARS-CoV-2: молекулярные тесты, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), обладают высокой чувствительностью и специфичностью при обнаружении вирусной РНК; тесты экспресс-обнаружения антигена выявляют вирусные белки; серологические тесты, которые выявляют специфические антитела в ответ на вирусную инфекцию [2]. Серологическое тестирование более значимо для диагностики за-

болевания при отрицательном результате ПЦР и для выявления бессимптомных инфекций [3]. С течением пандемии подходы к диагностике менялись, что также нашло свое отражение в рекомендациях МЗ РБ [4-6]. Инфекция SARS-CoV-2 может активировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет [7]. Активируется устойчивый гуморальный иммунный ответ, о чем свидетельствует почти повсеместное обнаружение вирус-специфических IgM, IgG и IgA-антител в первые дни после заражения. В случае SARS-CoV-2 у большинства пациентов происходит сероконверсия в период от 7 до 14 дней после заражения, хотя в некоторых случаях антитела могут вырабатываться раньше [8-10]. Реакциям иммунной системы на вирус SARS-CoV-2 посвящено большое количество исследований [11-13]. Интересным представляется изучение особенностей течения заболевания, клинических и лабораторных показателей в зависимости от выявления специфических антител. В таком слу-

чае определение IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2 может стать не только диагностическим, но в какой-то мере и прогностическим тестом.

Цель исследования – оценка вариабельности клинических и лабораторных показателей у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в зависимости от результатов серологической диагностики.

Материал и методы

Всего были обследованы 170 пациентов (88 женщин, 82 мужчины), поступивших в университетскую клинику с диагнозом «Вирусная инфекция SARS-CoV-2. Внебольничная интерстициальная пневмония» в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г. Возраст обследуемых составлял от 23 до 90 лет, медиана (Me) – 59 лет, нижняя квартиль (Q25) – 50 лет, верхняя квартиль (Q75) – 69 лет.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- положительные результаты ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке или/и выявление в крови иммуноглобулинов класса М против антигенов вируса SARS-CoV-2 и/или изменения в легких, выявленные при проведении компьютерной томографии в сочетании с типичными клиническими проявлениями;
- наличие информированного согласия на проведение исследования.

Всем пациентам определены следующие показатели общего анализа крови: эритроциты, гемоглобин, общее количество лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы в относительном и абсолютном количестве и тромбоциты. Материалом для подсчета показателей общего анализа крови была венозная кровь пациента, собранная в первые сутки после поступления в стационар в вакутайнер с антикоагулянтом ЭДТА (вакутайнеры с сиреневой крышкой). Исследование выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-800i (Sysmex Corporation, страна производитель – Япония, 2011 г.). Дополнительно мануально-визуальным методом с помощью микроскопа в мазках крови оценена токсогенная зернистость нейтрофилов. Кроме того, рассчитано отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофил/лимфоцит) и нейтрофилов к моноцитам (нейтрофил/моноцит).

В биохимическом анализе крови определялись следующие показатели: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, ферритин, С-реактивный белок (СРБ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Материалом для биохимического анализа крови была венозная кровь пациентов без антикоагулянта (вакутайнеры с красной крышкой). Исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT АВБОТТ i1000 (Abbott, страна производитель – США, 2013 г.) и полуавтоматическом анализаторе фотометре SOLAR (ЗАО «СОЛАР», страна производитель – Республика Беларусь, 2010 г.).

Коагулограмма включала следующие четыре показателя: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), концентрацию фибриногена и уровень Д-димеров. Материалом для оценки показателей коагулограммы была венозная кровь пациентов с цитратом натрия в качестве антикоагулянта (вакутайнеры с голубой крышкой). Исследование проводилось на автоматическом анализаторе системы гемостаза ACL-TOP (Instrumentation Laboratory, страна производитель – США, 2013 г.).

Концентрацию интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (CXCL8), интерлейкина-18 (ИЛ-18) и интерферона- α в крови пациентов определяли готовыми наборами реагентов фирмы Вектор-БЕСТ с каталожными номерами А-8766, А-8768, А-8762, А-8770 и А-8758, соответственно. Для данного исследования у пациентов брали венозную кровь без антикоагулянта (вакутайнеры с красной крышкой) и определяли цитокины методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных и поликлональных антител. Оптическую плотность раствора в лунках планшета измеряли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе TECAN SUNRISE (Tecan Austria GmbH, страна производитель – Австрия, 2009 г.). Далее на основании калибровочного графика рассчитывали концентрацию цитокинов в анализируемых образцах.

Степень поражения дыхательной системы при поступлении пациентов в стационар определяли по данным компьютерной томографии (КТ) в процентах отдельно для каждого легкого (КТ правое легкое, КТ левое легкое, КТ сумма = (КТ правое легкое + КТ левое легкое)).

Нарушение функции дыхательной системы оценивали по уровню сатурации, которую измеряли с помощью портативного пульсоксиметра.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Результаты статистической обработки представлены в виде величины верхней (Q75) и нижней (Q25) квартилей и медианы (Me) – Me (Q25–Q75), количества наблюдений (n), частоты встречаемости (%).

Результаты и обсуждение

Методом ПЦР при поступлении были обследованы 129 пациентов, отрицательный результат получен в 55 случаях, положительный – в 74. Определение специфических антител к антигенам вируса выполнено у 127 пациентов, отрицательный результат получен у 42 обследованных, положительный – у 85, причем повышенный уровень только IgM определялся у 19 чел., только IgG – у 4, IgM и IgG – у 62. Диагностика только методом ПЦР выполнена у 43 пациентов, только путем определения иммуноглобулинов – у 41, обоими методами – у 86 человек.

При сопоставлении результатов обследования этими двумя методами (табл. 1) установлено,

что только в 15 случаях из 44 (34,09%) отрицательный результат ПЦР совпадал с негативным результатом ИФА. Положительный результат ПЦР подтверждался наличием повышенного уровня антител в 27 случаях из 42 (64,29%).

Таблица 1. – Сопоставление результатов диагностики на наличие инфицирования SARS-CoV-2 у обследованных

Table 1. – Comparison of diagnostic results for the presence of SARS-CoV-2 infection in examined patients

ПЦР	IgM	IgG	n	%
-	-	-	15	8,82
-	+	-	11	6,47
-	-	+	2	1,18
-	+	+	16	9,41
-	нв	нв	11	6,47
+	-	-	15	8,82
+	+	-	3	1,76
+	+	+	24	14,12
+	нв	нв	32	18,82
нв	-	-	12	7,06
нв	+	-	3	1,76
нв	-	+	2	1,18
нв	+	+	24	14,12

Примечание – «-» – отрицательный результат исследования; «+» – положительный результат исследования; «нв» – исследование не выполняли

При сравнении клинических и лабораторных показателей у пациентов в зависимости от результата молекулярно-генетического исследования выявлено, что у ПЦР негативных (ПЦР-) пациентов дыхательная недостаточность 2-3 степени определялась в 16,32% случаев, а состояние расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое в 10,0% случаев, у ПЦР позитивных (ПЦР+) – в 40,28% ($p < 0,01$) и 31,94% ($p < 0,05$) случаев, соответственно.

Медиана срока от начала заболевания до поступления в стационар в группе ПЦР+ была статистически значимо больше, чем в группе ПЦР- (табл. 2). Из лабораторных показателей, оцененных у пациентов при поступлении в стационар, статистически значимо зависели от результатов ПЦР исследования активность АсАТ и значение МНО, уровень интерферона альфа (ИФ- α) демонстрировал тенденцию к достоверности.

Основной источник ИФ- α – эпителиальные клетки, инфицированные вирусами или под-

Таблица 2. – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от результатов ПЦР диагностики вируса SARS-CoV-2

Table 2. – Clinical and laboratory parameters of patients depending on the results of PCR diagnostics of the SARS-CoV-2 virus

Показатели	ПЦР отрицательный				ПЦР положительный				P
	N	Me	Q25	Q75	N	Me	Q25	Q75	
ДЗС (дни)	49	5,00	3,00	7,00	70	6,00	4,00	8,00	0,04
ИФ- α (пг/мл)	26	0,01	0,00	4,51	19	2,10	0,01	9,93	0,06
АсАТ (Ед/л)	45	28,00	21,00	40,00	66	35,00	28,00	46,00	0,03
МНО	46	1,08	1,03	1,17	62	1,02	0,91	1,12	0,007

Примечание – «ДЗС» – длительность заболевания до поступления в стационар

вергнутые воздействию интерферона бета, продуцируемого макрофагами после активации цитоплазматических паттерн распознающих рецепторов (TLR3) вирусной РНК. Таким образом, повышение уровня ИФ- α у пациентов, в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки которых обнаружен генетический материал вирусов SARS-CoV-2, косвенно свидетельствует о валидности метода ПЦР диагностики этой инфекции у обследованных.

В зависимости от результатов определения IgM и IgG, специфических к антигену Spike вируса SARS-CoV-2, пациенты были распределены на 3 группы: в первую вошли лица с дважды негативными результатами (IgM- IgG-), во вторую – с положительным IgM и отрицательным IgG – (IgM+ IgG-), в третью – с дважды позитивными тестами (IgM+ IgG+). Четыре пациента с отрицательным IgM и положительным IgG были включены в третью группу.

Установлено, что лица, составляющие группу 3, поступали в стационар существенно позже от начала заболевания, чем представители группы 2 (табл. 3). У пациентов с дважды позитивными тестами объем поражения легких, а также содержание в крови ИЛ-18, СРБ, ферритина, фибриногена, Д-димеров, активность АсАТ и ЛДГ были статистически значимо выше, чем у лиц с дважды негативными результатами.

У представителей группы 2 лабораторные показатели и объем поражения легких были несколько ниже, чем в группе 3, но статистически значимо различался в этих группах только уровень ферритина.

Пациенты группы 1 отличались малым (по сравнению с группами 2 и 3) объемом поражения легких, большим ИМТ и непродолжительным сроком пребывания в стационаре. Следует отметить, что клинико-лабораторные показатели у представителей этой группы (ПЦР- IgM- IgG-) и ПЦР+ IgM- IgG- пациентов статистически значимо не различались.

Уровень сатурации при поступлении в стационар был статистически значимо ассоциирован с результатом определения специфического IgM (независимо от уровня IgG и результата ПЦР). У IgM+ пациентов сатурация была ниже, чем у IgM- (95 (92-97) и 96 (94-97), соответственно, $p < 0,05$).

После первой встречи с инфекционным антигеном синтез специфических к нему IgM начинается в интервале 24-48 часов, специфические (низкоаффинные) IgG появляются в очень незначительном количестве уже через 5-7 дней после контакта с антигеном, знаменуя включение механизмов адаптивного иммунитета, но пик продукции (высокоаффинных) IgG достигается только через 3-5 недель. Важную роль в инициации противовирусного адаптивного иммунитета играют лимфоциты врожденного иммунитета 1 типа (ILC-1). Под воздействием ИЛ-18 и ИЛ-12, вырабатываемых активи-

Таблица 3. – Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от результатов определения IgM и IgG, специфических к антигену Spike вируса SARS-CoV-2**Table 3.** – Clinical and laboratory parameters of patients depending on the results of the determination of IgM and IgG specific to the Spike antigen of the SARS-CoV-2 virus

Показатели	IgM- IgG-			IgM+ IgG-			IgM+ IgG+			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75			
ДЗС (дни)	5,5	3,0	9,0	4,0	3,0	6,0	7,0	4,0	9,0	-	-	0,04
КТ-прав. (%)	25,0	25,0	30,0	50,0	25,0	50,0	42,5	27,5	50,0	0,1	0,002	-
КТ-лев. (%)	25,0	25,0	25,0	50,0	25,0	50,0	37,0	25,0	50,0	0,1	0,01	-
КТ сумма	50,0	50,0	50,0	87,5	50,0	100,0	75,0	55,0	100,0	0,03	0,0004	-
КД (дни)	13,0	11,0	15,0	20,0	13,5	23,5	15,0	13,0	18,0	0,01	0,08	-
ИМТ кг/м ²	31,2	29,4	34,1	25,1	23,0	26,2	28,7	25,8	31,6	0,01	-	-
ИЛ-18 (пг/мл)	359,5	246,0	486,8	361,8	312,4	542,4	661,0	374,1	767,3	-	0,008	-
СРБ (мг/л)	15,2	3,0	32,6	23,1	9,7	61,4	44,1	15,7	119,8	-	0,002	-
ЛДГ (Ед/л)	254,0	190,0	445,0	279,0	220,0	601,0	413,0	295,0	585,0	-	0,002	-
АсАТ (Ед/л)	24,5	20,5	37,0	31,0	21,0	54,0	34,0	25,5	44,0	-	0,03	-
Ферритин	150,0	54,4	343,0	163,0	128,0	266,7	544,5	230,6	710,0	-	0,0001	0,01
Фибриноген	5,0	4,3	6,1	5,1	4,9	7,1	6,2	5,3	7,3	-	0,04	-
Д-димеры	283,0	166,0	334,0	273,5	169,0	460,0	389,0	259,0	838,0	-	0,02	-

Примечание – Единицы измерения: ферритин – мкг/л, фибриноген – г/л, Д-димеры – нг/л; «КТ прав» – КТ правое легкое; «КТ лев» – КТ левое легкое; «-» – $p > 0,1$; «КД» – длительность пребывания в стационаре

рованными макрофагами, ILC-1 продуцируют интерферон- γ , необходимый для образования Т хелперов первого типа (Th1). Однако при недостаточной продукции ИЛ-12 ИЛ-18 активирует тучные клетки и базофилы и стимулирует продукцию ИЛ-4, ИЛ-13 и гистамина, инициируя трансформацию наивных Т-лимфоцитов в Т хелперы второго типа (Th2). Th2 вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, бесполезные при вирусной инфекции, более того, подавляющие Th1 ответ. Подтверждением включения Th2 в иммунный ответ может служить то, что количество эозинофилов у пациентов группы 3 статистически значимо больше, чем в группе 2 ($p < 0,05$).

Суммарная степень поражения легких значительно коррелировала с сывороточным содержанием CXCL8 ($R=0,32$; $p < 0,03$), ИЛ-18 ($R=0,30$; $p < 0,03$), долей сегментоядерных нейтрофилов ($R=0,27$; $p < 0,004$), величиной СОЭ ($R=0,34$; $p < 0,002$) и отношением нейтрофилы/моноциты ($R=0,35$; $p < 0,0002$). CXCL8 – основной хемоаттрактант нейтрофилов. В начальный период врожденного иммунного ответа на инфекцию его вырабатывают макрофаги, затем, под воздействием ИЛ-17, секретируемого активированными лимфоцитами врожденного иммунитета третьего класса (ILC-3), CXCL8 начинают вырабатывать клетки эндотелия, эпителия, гладкой мускулатуры и фибробласты. CXCL8 привлекает в сайт инфекции гранулоциты, прежде всего нейтрофилы, в меньшей степени он является хемоаттрактантом для моноцитов и лимфоцитов. Миграция иммунных клеток в ткань наряду с отеком – обязательный компонент воспаления. Важная функция CXCL8 – также активация нейтрофилов и запуск «кислородного взрыва». При ответе на вирусную инфекцию это не имеет значимого защитного эффекта, но активные радикалы, вырабатываемые нейтрофилами, могут усугублять поражение легких.

Провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-18, стимулируют синтез белков острой фазы воспаления (СРБ, фибриногена, ферритина и т. п.), повышают активность ферментов, стимулируют свертывающую систему крови. В начальный период иммунного ответа на инфекцию основной источник провоспалительных цитокинов – макрофаги и ILC (врожденный иммунитет), при включении механизмов адаптивного иммунитета к ним добавляются активированные лимфоциты, в результате эффекты, вызываемые цитокинами, усиливаются.

Таким образом, определение IgM и IgG, специфических к антигену Spike вируса SARS-CoV-2, не дублирует, а дополняет молекулярно-генетическое исследование. С помощью ПЦР выявляется наличие генетического материала вируса. Коронавирусная инфекция в целом протекает более тяжело, чем остальные респираторно-вирусные инфекции, чаще сопровождается дыхательной недостаточностью. Однако в ряде случаев она может протекать бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. По уровню антител можно судить об интенсивности и стадии иммунного ответа на вирусную инфекцию.

Заключение

Установлено, что только в 34,09% случаев отрицательный результат ПЦР на наличие генетического материала вирусов SARS-CoV-2 у пациентов с диагнозом внебольничная интерстициальная пневмония совпал с негативным результатом определения IgG и/или IgM к вирусному антигену. Положительный результат ПЦР подтверждался наличием повышенного уровня антител в 64,29% случаев.

У ПЦР позитивных пациентов достоверно чаще, чем у ПЦР негативных, определялась дыхательная недостаточность 2-3 степени (в 40,28 и 16,32% случаев, соответственно,

$p < 0,01$), а состояние расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое (в 31,94 и 10,0% случаев, соответственно, $p < 0,05$).

Уровень антител ассоциирован с выраженностью иммунного ответа на вирусную инфекцию: объем поражения легких, содержание в крови

провоспалительного цитокина ИЛ-18, белков острой фазы воспаления, активность внутриклеточных ферментов существенно больше у лиц с повышенным уровнем IgG и/или IgM, чем у лиц с негативным результатом этих тестов.

Литература

- WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020 [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-Covid-19---11-march-2020>. – Date of access: 20.06.2023.
- Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control / R. W. Peeling [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, iss. 10326. – P. 757-768. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1.
- Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 / Q. X. Long [et al.] // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26, iss. 6. – P. 845-848. – doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
- Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 21 янв. 2021 г., № 900. – Режим доступа: <https://clck.ru/35rwRu>. – Дата доступа: 20.06.2023.
- Об утверждении рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и Алгоритмов [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 11 янв. 2022 г., № 20. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/приказ_МЗ_2022_20.pdf. – Дата доступа: 20.06.2023.
- Об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 22 июня 2022 г., № 841. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/приказ_МЗ_2022_841.pdf. – Дата доступа: 20.06.2023.
- COVID-19: Immunology and treatment options / S. Felsenstein [et al.] // *Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 215. – Art. 108448. – doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
- Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19 / R. Patel [et al.] // *mBio*. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. e00722-20. – doi: 10.1128/mBio.00722-20.
- Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset / B. Lou [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020. – Vol. 56, iss. 2. – Art. 2000763. – doi: 10.1183/13993003.00763-2020.
- Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020 / A. Haveri [et al.] // *Euro Surveill*. – 2020. – Vol. 25, iss. 11. – Art. 2000266. – doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266/
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management / A. U. Anka [et al.] // *Scand J Immunol*. – 2021. – Vol. 93, iss. 4. – Art. e12998. – doi: 10.1111/sji.12998.
- COVID-19: imbalanced cell-mediated immune response drives to immunopathology / J. Wang [et al.] // *Emerg Microbes Infect*. – 2022. – Vol. 11, iss. 1. – P. 2393-2404. – doi: 10.1080/22221751.2022.2122579.
- The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections / R. J. Hsu [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 832394. – doi: 10.3389/fimmu.2022.832394.

References

- World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-Covid-19---11-march-2020>
- Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399(10326):757-768. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1.
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, Cai XF, Wang DQ, Hu Y, Ren JH, Tang N, Xu YY, Yu LH, Mo Z, Gong F, Zhang XL, Tian WG, Hu L, Zhang XX, Xiang JL, Du HX, Liu HW, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
- Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus. Rekomendacii (vremennyye) ob organizacii okazanija medicinskoj pomoshhi pacientam s infekciej COVID-19. Prikaz № 900 (july 21, 2021) [Internet]. Available from: <https://clck.ru/35rwRu> (Russian).
- Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus. Ob utverzhdanii rekomendacij (vremennyh) ob organizacii okazanija medicinskoj pomoshhi pacientam s infekciej COVID-19 i Algoritmov. Prikaz № 20 (jan. 11, 2022) [Internet]. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/приказ_МЗ_2022_20.pdf (Russian).
- Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus. Ob organizacii okazanija medicinskoj pomoshhi pacientam s infekciej COVID-19. Prikaz № 841 (june 22, 2022) [Internet]. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/приказ_МЗ_2022_841.pdf (Russian).
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
- Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, Smith TC, Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2):e00722-20. doi: 10.1128/mBio.00722-20.
- Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, Yu F, Ge SX, Zou QD, Yuan Q, Lin S, Hong CM, Yao XY, Zhang XJ, Wu DH, Zhou GL, Hou WH, Li TT, Zhang YL, Zhang SY, Fan J, Zhang J, Xia NS, Chen Y. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000763. doi: 10.1183/13993003.00763-2020.
- Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, Pitkäpaasi M, Blomqvist S, Rönkkö E, Kantele A, Strandin T, Kallio-Kokko H, Mannonen L, Lappalainen

- M, Broas M, Jiang M, Siira L, Salminen M, Puumalainen T, Sane J, Melin M, Vapalahti O, Savolainen-Kopra C. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(11):2000266. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266.
11. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, Sabzevari A, Azizi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998.
12. Wang J, Li Q, Qiu Y, Lu H. COVID-19: imbalanced cell-mediated immune response drives to immunopathology. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2393-2404. doi: 10.1080/22221751.2022.2122579.
13. Hsu RJ, Yu WC, Peng GR, Ye CH, Hu S, Chong PCT, Yap KY, Lee JYC, Lin WC, Yu SH. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *Front Immunol.* 2022;13:832394. doi: 10.3389/fimmu.2022.832394.

FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION DEPENDING ON THE RESULTS OF SEROLOGICAL DIAGNOSIS

S. A. Lialikau¹, S. B. Volf¹, I. A. Kurstak¹, S. N. Demidik¹, O. N. Mahiliavets¹, E. V. Kotova², N. E. Markevich²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

To date, over 270 million people have been ill with COVID-19 and more than 2 million have died. Tens of thousands of new cases of the disease are still registered in the world every day, so the assessment of the methods for diagnosing SARS-CoV-2 associated pathology remains highly relevant.

The aim of the study was to evaluate the variability of clinical and laboratory parameters in patients with SARS-CoV-2 infection depending on the results of serological diagnostics.

Material and methods. 170 patients (88 women, 82 men aged 23 to 90 years) diagnosed with community-acquired interstitial pneumonia following SARS-CoV-2 infection were examined in accordance with the clinical protocol, in 80 of them the blood levels of IL-1 β , IL-6, IL-18, CXCL8, and interferon- α were determined.

Results. It was found that only in 34.09% of cases a negative PCR result for the presence of the genetic material of SARS-CoV-2 viruses in patients diagnosed with interstitial pneumonia coincided with a negative result of testing for IgG and/or IgM to the viral antigen. A positive PCR result was confirmed by the presence of elevated levels of antibodies in 64.29% of cases. In PCR-positive patients, stage II-III respiratory failure was determined significantly more often than in PCR-negative ones (in 40.28% and 16.32% of cases, respectively, $p < 0.01$), and their condition was more often regarded as severe and extremely severe (in 31.94% and 10.0% of cases, respectively, $p < 0.05$). The level of antibodies was associated with the severity of the immune response to a viral infection: the volume of lung damage, the blood level of the pro-inflammatory cytokine IL-18, acute phase inflammation proteins, and the activity of intracellular enzymes were significantly higher in patients with elevated levels of IgG and/or IgM than in patients with negative results of these tests.

Conclusions. The determining of IgM and IgG specific to the Spike antigen of the SARS-CoV-2 virus does not duplicate, but complements the molecular genetic study. PCR helps to detect the presence of the genetic material of the virus. Detection of the level of antibodies can be used to make a conclusion about the intensity and stage of the immune response to a viral infection.

Key words: SARS-CoV-2, serological diagnostics, pro-inflammatory cytokines, immune response.

For citation: Lialikau SA, Volf SB, Kurstak IA, Demidik SN, Mahiliavets ON, Kotova EV, Markevich NE. Features of clinical and laboratory parameters in patients with SARS-CoV-2 infection depending on the results of serological diagnosis. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(5):460-465. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-460-465>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Ляликов Сергей Александрович / Lialikau Sergey, e-mail: lalikov@tut.by, ORCID: 0009-0007-0085-0661

Вольф Сергей Борисович / Volf Sergey, e-mail: volf_sb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4016-3440

Курстак Ирина Андреевна / Kurstak Iryna, email: ishchurko@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4002-9839

Могилевец Ольга Николаевна / Mahiliavets Olga, e-mail: onmogilevec@gmail.com, ORCID: 0009-0005-9263-1380

Демидик Светлана Николаевна / Demidik Svetlana, e-mail: svdemidik@tut.by, ORCID: 0000-0002-9841-9015

Котова Екатерина Владимировна / Kotova Ekaterina, e-mail: kotova010675@mail.ru

Маркевич Наталья Борисовна / Markevich Natalia, e-mail: nata.markevich.73@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 27.06.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 28.09.2023