
13 мая 2020 г.

COVID-19 и Постинфекционный Иммуитет

Ограниченные данные, множество оставшихся вопросов

Robert D. Kirkcaldy, MD, MPH¹; Brian A. King, PhD, MPH¹; John T. Brooks, MD¹

Это перевод одноименной статьи, опубликованный 11 мая в Журнале Американской медицинской Ассоциации (JAMA) <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766097/>. Перевод выполнен Кротовским М.А. ординатором по внутренней медицине Yale-Waterbury, ред. д.м.н. Г.Э. Улумбекова.

В отсутствии эффективного лечения или биомедицинской профилактики (вакцины), усилия по борьбе с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19) основываются на нефармацевтических вмешательствах: индивидуальные профилактические меры (например, мытье рук, ношение масок), обработка общественных пространств, физическое дистанцирование, введение самоизоляции (карантина), закрытие школ и площадок для массовых мероприятий, а также ограничения на рабочем месте, которые принимаются на национальном, региональном и местном уровне. В дополнение к этим мерам общественного здравоохранения (в РФ - аналог – сан.-эпид. надзор), развитие коллективного иммунитета также может обеспечить защиту от COVID-19. **Однако, возникает ли такой иммунитет у людей после того, как они выздоровели от COVID-19, неизвестно.** После многих инфекций, вызванных другими вирусными патогенами (например, вирусом гриппа), стойкого иммунного ответа не возникает.

Понимание того, возникает ли иммунитет или же снижается тяжесть повторного заболевания при реинфекции после выздоровления от COVID-19, необходимо для корректировки (ослабления или усиления) популяционных мер, таких как физическое дистанцирование. Понимание потенциального постинфекционного иммунитета также имеет важное значение для эпидемиологических оценок (например, популяционной восприимчивости, моделирования передачи заболевания), серологических методов лечения (например, плазмой реконвалесцентов) и вакцинирования. В этой статье мы опишем то, что **в настоящее время известно об иммунном ответе на COVID-19**, выделим ключевые пробелы в знаниях и определим возможности для будущих исследований.

COVID-19 вызывается инфекцией с тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (или SARS-CoV-2). После инфицирования определяются антитела IgM и IgG, которые вырабатываются в течение нескольких дней или недель после появления симптомов у большинства инфицированных лиц.¹⁻³ Почему некоторые пациенты не вырабатывают гуморальный иммунный ответ, что видно по обнаруживаемым антителам (*видимо, имеется в виду низкий титр антител*), неизвестно. К этой неопределенности добавляется неясная связь между антительным ответом и клиническим улучшением. Результаты небольшого исследования с участием 9 пациентов с COVID-19 показали, что

более высокая клиническая тяжесть приводила к выработке более высокого титра антител.¹ Однако, обнаружение антител и **более высокие титры не всегда коррелировали с клиническим улучшением COVID-19.**^{2,3} Кроме того, легкие симптомы COVID-19 могут исчезнуть до сероконверсии (что видно по обнаруживаемым IgM и IgG), хотя **обнаруживаемые антитела IgM и IgG предшествовали снижению вирусной нагрузки вирусом SARS-CoV-2.**^{2,3}

С большей уверенностью можно говорить о том, что **вирусная нагрузка, как правило, достигает пика на ранних стадиях заболевания, а затем снижается по мере выработки антител и повышения их титров в течение последующих 2–3 недель.**^{2,3} Частота успеха в культивировании вируса из образцов носоглотки (*взятых у пациента*) **быстро снижается в течение первой недели при легкой форме болезни**, но абсолютная продолжительность, с которой пациент мог бы выделять инфекционный вирус, неизвестна.² Постоянное обнаружение вирусной РНК в течение многих дней или недель после выздоровления от COVID-19 в концентрациях, близких к пределу обнаружения при имеющихся анализах, вероятно, **не представляет значимого клинического или общественного риска для здоровья**, особенно при отсутствии симптомов², однако, окончательных доказательств еще нет.

Стойкость нейтрализующих антител (НАТ, прежде всего IgG) против SARS-CoV-2 еще **не определена**; описано их сохранение **до 40 дней** с момента появления симптомов.¹ В этом контексте может иметь значение длительность антительного ответа против других коронавирусов человека. Например, после заражения SARS-CoV-1 (вирус, вызвавший SARS), концентрации IgG оставались высокими в течение приблизительно **4-5 месяцев**, а затем постепенно медленно снижались в течение следующих **2-3 лет.**⁴ НАТ после заражения MERS-CoV (вирус, вызвавший Ближневосточный респираторный синдром) аналогично сохранялись **до 34 месяцев** у выздоровевших пациентов.

Обнаружение IgG и НАТ не является синонимом стойкого иммунитета. Что касается COVID-19, небольшое сообщение в препринте, не прошедшем рецензирования, содержит единственные данные о возможном постинфекционном иммунитете у приматов.⁶ В этом исследовании 4 макаки-резуса были заражены SARS-CoV-2, и после выздоровления они **не заболели при повторном заражении тем же вирусом** через 28 дней после первой инокуляции.⁶ Могут ли люди быть повторно заражены SARS-CoV-1 и MERS-CoV, неизвестно; SARS не появляется с 2004 года, а случаи MERS остаются спорадическими. Реинфекции могут происходить, по крайней мере, у 3 из 4 других распространенных коронавирусов человека, а именно 229E, NL63 и OC43, которые обычно вызывают легкие респираторные заболевания.⁷ Причины этой повторной инфекции не полностью известны, но данные свидетельствуют о том, что это может быть как кратковременный защитный иммунитет, так и повторное воздействие генетически различных форм одного и того же вирусного штамма.

До настоящего времени **не было подтверждено повторных инфекций человека SARS-CoV-2.** Для доказательства реинфекции обычно требуется документирование культуры новой инфекции после отсутствия вируса от предыдущей инфекции или доказательства реинфекции молекулярно отличной формой того же вируса. В одном сообщении среди двух здоровых людей, которые выздоровели от COVID-19 и имели два или более отрицательных результата последовательных полимеразных цепных реакции (ПЦР) из образцов верхних дыхательных путей с интервалом не менее 24 часов, РНК SARS-CoV-2

снова спорадически обнаруживалась в мазках из горла до десяти дней.⁸ РНК SARS-CoV-2 была также обнаружена в мазках из горла или носоглотки более чем через 20 дней после отрицательных результатов теста.⁹ В другом отчете у 18 пациентов вирусная нагрузка (определяется по порогу цикла ПЦР), была ниже и существенно снижалась от значений во время пика болезни.¹⁰ У этих описанных в отчетах пациентов, при положительных результатах теста после выздоровления, симптоматика была минимальной или вообще отсутствовала, при рентгенологическом исследовании также наблюдалась стабильная картина, либо улучшение симптомов пневмонии.^{8,10} **В настоящее время также нет доказательств того, что такие люди передавали SARS-CoV-2 другим людям после клинического выздоровления.** Однако эту возможность передачи нельзя исключать, особенно для лиц, которые могут быть предрасположены к длительному выделению других патогенных микроорганизмов, например, из-за иммунодефицитных состояний.

Также вероятно, что эти случаи представляют собой постоянное или рецидивирующее заболевание COVID-19 или даже реальную реинфекцию. С другой стороны, они могут быть вызваны длительным спорадическим выделением вирусной РНК (на уровне или около предела обнаружения анализа), или изменениями в методике сбора, обработке образцов или условиях их хранения, влияющих на эффективность теста. Эти случаи в ситуации отсутствия достаточных данных различить невозможно, соответственно, **сохраняется значительная неопределенность в данной области.** Необходим рутинный сбор таких данных, как вирусная нагрузка (измеряемая порогом цикла анализа ПЦР) и вирусная культура, а также их сбор у большой выборки пациентов в соответствии со стандартными протоколами.

Серологические анализы для выявления антител к SARS-CoV-2 быстро становятся доступными и будут иметь решающее значение для оценки распространенности инфекций, в том числе бессимптомных. Однако, в настоящее время на основании результатов этих анализов **преждевременно судить, обладает ли человек иммунитетом к повторному заражению.** Еще предстоит определить стандарты эффективности (включая чувствительность и специфичность) для растущего числа серологических анализов, а также потенциальную перекрестную реактивность с другими коронавирусами (дающими ложноположительные результаты). Массовое тестирование людей, у которых не было COVID-19, и популяций с низкой распространенностью SARS-CoV-2, **может генерировать больше ложноположительных результатов, чем истинно положительных.** Это явление может усложнить клиническую и эпидемиологическую интерпретацию результатов, особенно если серологические тесты не обладают высокой специфичностью или если не используется какая-либо форма подтверждающего тестирования. С фундаментальной точки зрения **еще предстоит определить, соответствует ли сильный IgG ответ иммунитету.** Хорошо спланированные длительные массовые исследования лиц, которые выздоровели от COVID-19, необходимы для мониторинга признаков и симптомов рецидивирующего заболевания. Длительные (лонгитюдные) исследования могут также позволить зафиксировать возможные повторные воздействия вируса, определить связь с клиническими и лабораторными исследованиями других альтернативных этиологий (*в т.ч. возбудителей*), с серологическим тестированием, попытками выделить вирус в культуре и провести сравнение его генома с изолированными вирусными образцами. В краткосрочной перспективе **возможные рецидивы инфекции можно выявить путем мониторинга обращений в медицинские организации и в службу санэпиднадзора, с требованием сообщать и расследовать такие случаи для подтверждения рецидива.**

Таким образом, имеющиеся ограниченные данные об антительном (гуморальном) ответе на SARS-CoV-2 и родственные коронавирусы, а также данные небольшого исследования на модели с животными, позволяют предположить, **что выздоровление от COVID-19 может обеспечивать иммунитет против повторного заражения, по крайней мере, временно.** Тем не менее, **иммунный ответ на COVID-19 еще не до конца изучен**, и точные данные о постинфекционном иммунитете отсутствуют. В условиях такой неопределенности, вдумчивое и тщательное изучение данных будет иметь важное значение. Именно это позволит сформировать политику, планирование и практику общественного здравоохранения (*противоэпидемическим мер*).

Ссылки

1. Zhao J , Yuan Q , Wang H , et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. Published online March 28, 2020. doi:[10.1093/cid/ciaa344](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
2. Wölfel R , Corman VM , Guggemos W , et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. Published online April 1, 2020. doi:[10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
3. To KK , Tsang OT , Leung WS , et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574. doi:[10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
4. Wu L-P , Wang N-C , Chang Y-H , et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(10):1562-1564. doi:[10.3201/eid1310.070576](https://doi.org/10.3201/eid1310.070576)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
5. Payne DC , Iblan I , Rha B , et al. Persistence of antibodies against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1824-1826. doi:[10.3201/eid2210.160706](https://doi.org/10.3201/eid2210.160706)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
6. Bao L , Deng W , Gao H , et al. Lack of reinfection in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. Preprint posted May 1, 2020. doi:[10.1101/2020.03.13.00-226](https://doi.org/10.1101/2020.03.13.00-226)
7. Cavanaugh D . Coronaviruses and toroviruses. In: Zuckerman AJ , Banatvala JE , Pattinson JR , Griffiths PD , Schoub BD , eds. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 5th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2004:379-397. doi:[10.1002/0470020970.ch10](https://doi.org/10.1002/0470020970.ch10)
8. Xing Y , Mo P , Xiao Y , Zhao O , Zhang Y , Wang F . Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10). doi:[10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
9. Xiao AT , Tong YX , Zhang S . False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: rather than recurrence. *J Med Virol*. Published online April 9, 2020. doi:[10.1002/jmv.25855](https://doi.org/10.1002/jmv.25855)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
10. Young BE , Ong SWX , Kalimuddin S , et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;232(15):1488-1494. doi:[10.1001/jama.2020.3204](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204)[Article](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)