

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ложноположительным результатом определения IgM к SARS-CoV-2

С.К. Пылаева^{1,2}, Р.Ф. Сайфуллин², Л.С. Карань³, О.А. Стуколова³, Л.И. Козловская^{1,4}, Д.О. Синявкин⁵, А.А. Ишмухаметов^{1,4}

¹ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

⁵ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Clinical and laboratory characteristics of patients with false positive IgM test for SARS-CoV-2

S.K. Pylaeva^{1,2}, R.F. Sayfullin², L.S. Karan³, O.A. Stukolova³, L.I. Kozlovskay^{1,4}, D.O. Sinyavkin⁵, A.A. Ishmukhametov^{1,4}

¹ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Drugs of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Central Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

⁵ City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health of the City of Moscow, Russia

Аннотация

Массовая заболеваемость COVID-19 создаёт нагрузку на диагностические лаборатории, что может негативно влиять на точность проводимых исследований и приводить к увеличению ложноположительных результатов анализа. Целью работы была оценка частоты возникновения ложноположительных результатов определения IgM к SARS-CoV-2 и выявление особенностей пациентов с такими результатами.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании приняли участие 102 человека: 1) медицинские сотрудники с двукратными положительными результатами IgM и отрицательными IgG к SARS-CoV-2; 2) сотрудники с двукратными отрицательными результатами IgM и IgG; 3) контрольная группа – пациенты с коронавирусной инфекцией, находившиеся в стационаре на лечении. Лабораторное обследование включало определение маркеров аутоиммунных заболеваний и антител к SARS-CoV-2 с использованием различных методов (иммунохроматический анализ, иммунохимиллюминесцентный анализ (ИХЛА), иммуноферментный анализ), а также определение вирус-нейтрализующих антител (ВНА). **Результаты.** В группах 1 и 2 выявлены случаи хронического аутоиммунного тиреоидита (8%), псориаза (4%),

Summary

The widespread occurrence of COVID-19 places significant pressure on diagnostic laboratories, potentially compromising the accuracy of tests performed and leading to an increase in false-positive results.

The aim was to assess the incidence of false-positive IgM results to SARS-CoV-2 and to identify the characteristics of patients with such results.

Materials and Methods. 102 participants were included in this retrospective study: 1) medical staff with double positive IgM and negative IgG results to SARS-CoV-2; 2) staff with double negative IgM and IgG results; 3) control group – patients with coronavirus infection who were hospitalised for treatment. Laboratory examination included determination of autoimmune disease markers and antibodies to SARS-CoV-2 using different methods (ICA, IHLA, ELISA), and determination of virus-neutralising antibodies.

Results. Groups 1 and 2 showed cases of chronic autoimmune thyroiditis (8%), psoriasis (4%), non-specific ulcerative colitis (1.5%) and antiphospholipid syndrome (1.5%). There were no statistically significant differences in the incidence of chronic diseases or markers of autoimmune diseases between study groups 1 and 2. In the first group, 13% of participants were

неспецифического язвенного колита (1,5%) и антифосфолипидного синдрома (1,5%). При сравнении встречаемости хронических заболеваний, а также маркеров аутоиммунных заболеваний не было установлено статистически значимых различий между исследуемыми группами 1 и 2. В первой группе, при использовании ИХЛА во втором образце крови, отрицательный результат определения IgM к SARS-CoV-2 был зафиксирован у 13% участников, положительные или сомнительные результаты в других тест-системах варьировались от 29% до 59% наблюдений. Сероконверсия по IgG, определяемая методом ИХЛА, не была зарегистрирована ни в одном из тестов в первой группе. Таким образом, наиболее убедительным доказательством ложноположительности антител к SARS-CoV-2 является отсутствие сероконверсии по IgG, выявленное при исследовании методом «парных сывороток» с одной тест-системой. В целях контроля сроков сероконверсии было проведено обследование пациентов с COVID-19 (Группа 3): сыворотки крови всех пациентов содержали IgG к SARS-CoV-2 на 17-19 день заболевания.

Заключение. Статистически значимого влияния сопутствующей аутоиммунной патологии на ложноположительные результаты IgM к SARS-CoV-2 не выявлено. Тем не менее, выявлена вероятность повторного получения ложноположительных результатов при использовании тест-систем на схожих антигенах.

Ключевые слова

SARS-CoV-2, COVID-19, IgM, IgG, ВНА, ложноположительный результат.

Введение

Пандемия COVID-19 5 мая 2023 г. была признана заболеванием, более не являющимся чрезвычайной ситуацией в области мирового здравоохранения. Однако, несмотря на завершённый статус пандемии, SARS-CoV-2 продолжает циркулировать во всех странах мира, что требует продолжения проведения профилактических мер, диагностики новых случаев и лечения пациентов.

Для диагностики COVID-19 в настоящее время используются как молекулярно-биологические методы для выявления вирусной РНК в клиническом материале, так и иммунологические тесты для выявления белков-антигенов вируса и антител к нему [1]. Необходимо учитывать, что массовый характер заболеваемости неизменно накладывает ограничения на точность проведения диагностики. В частности, при необходимости проведения строгих противоэпидемических мероприятий и обязательного тестирования для определённых контингентов, закреплённых законодательно, возникает вопрос о ложноположительных результатах тестирования, которые сильно зависят от специфичности тестов [2]. В настоящее время ограниченное количество работ посвящено теме ложноположительных результатов определения антител к SARS-CoV-2

negative for SARS-CoV-2 IgM when ICLA was used in the second blood sample; positive or doubtful results with other test systems ranged from 29% to 59% of observations. IgG seroconversion as determined by ICLA was not detected in any of the tests in the first group. Thus, the most convincing evidence of false-positive antibody to SARS-CoV-2 is the absence of seroconversion by IgG detected in the paired serum study with one system. To monitor the timing of seroconversion, COVID-19 patients (group 3) were tested: sera from all patients contained IgG to SARS-CoV-2 on days 17-19 of illness.

Conclusion. No statistically significant effect of concomitant autoimmune pathology on false-positive IgM results to SARS-CoV-2 was found. However, the likelihood of repeated false-positive results was determined when using test systems with similar antigens.

Keywords

SARS-CoV-2, COVID-19, IgM, IgG, NAT, false positive results.

в сыворотке крови, однако встречаются описания клинических случаев с ложноположительными результатами, но они носят единичный характер и часто выявлены на фоне течения другого заболевания [3-5]. В то же время при прогнозировании влияния чувствительности и специфичности на результаты тестов определения антител, при распространённости заболевания в популяции в 5%, и специфичности теста в 99%, на 100 тысяч населения 950 человек получают ложноположительный результат [6]. Так, частота ложноположительных результатов определения IgM к SARS-CoV-2 при специфичности тестов 98,7% и распространённости заболевания в 5% составляет 6-27 на 1000 человек, а при распространённости в 20% – 5-22 на 1000 человек [7]. Такая распространённость ложноположительных результатов будет неизбежно приводить к организационным проблемам у людей с ложноположительными результатами в случае необходимости проведения карантинных и других противоэпидемических мероприятий. Например, согласно нормативным документам в г. Москве, в случае оказания плановой медицинской помощи необходимо иммунологическое исследование на наличие антител к SARS-CoV-2 [8,9]. В то же время нет чёткого алгоритма действий для

пациентов с ложноположительным результатом определения IgM к SARS-CoV-2, что затрудняет получение плановой медицинской помощи [10]. Более того, пациент с ложноположительным результатом определения IgM к SARS-CoV-2 неизбежно подвергается дальнейшей диагностике, которая не всегда даёт однозначные результаты.

Возникновение ложноположительных результатов определения IgM может быть связано с эндогенными факторами: аутоиммунные заболевания, наличие гетерофильных антител, лизоцима, комплемента и перекрёстных антител [11–13]. Однако данные исследований неоднозначны, и данная проблема требует дальнейшего изучения в контексте диагностики COVID-19.

Целью работы была оценка частоты возникновения ложноположительных результатов определения IgM к SARS-CoV-2 с использованием различных тест-систем и выявление особенностей пациентов с такими результатами, таких как наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе или иммунологических маркеров аутоиммунных заболеваний. Исследование методом «парных сывороток» с определением сероконверсии по IgG использовали для установления «истинности» результата IgM [14].

Материалы и методы

В рамках настоящей работы было проведено пилотное ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование в период с 08.07.2020 до 01.10.2020. Объём выборки не был предварительно определён. Этическое заключение получено в локальном этическом комитете ФБУН «Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора», протокол № 105 от 08.07.2020.

Для осуществления межгруппового сравнения были сформированы две экспериментальные группы (1 и 2). Дополнительно была создана контрольная группа (группа 3) с целью уточнения реальных сроков сероконверсии по IgG.

Группа 1 исследования представляет собой экспериментальную группу, состоящую из 34 сотрудников ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»). Участники группы были отобраны на основании наличия двукратно положительных результатов определения IgM к SARS-CoV-2 и отрицательных результатов определения IgG к SARS-CoV-2 в парных сыворотках, собранных с интервалом не менее 14 дней. Все участники не проявляли клинических симптомов COVID-19 и не имели положительных

результатов исследования носоглоточных мазков на РНК SARS-CoV-2 в ходе еженедельного скринингового обследования, проводимого в течение их работы в ГБУЗ «ГКБ 52» до включения в исследование и в течение месяца после его завершения.

Группа 2 представляет собой негативную контрольную группу, сформированную с целью сравнения клинико-лабораторных данных с экспериментальной группой. В состав группы вошли 34 сотрудника ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ», отобранные методом парного подбора к первой группе. Критериями включения в контрольную группу являлись: наличие двукратных отрицательных результатов определения антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в парных сыворотках, взятых с интервалом не менее 14 дней, отсутствие клинических проявлений COVID-19, а также отсутствие положительных результатов исследования носоглоточных мазков на РНК SARS-CoV-2 в ходе еженедельного скринингового обследования, проводимого в течение времени работы в ГБУЗ «ГКБ 52» до включения в исследование и в течение месяца после. Следует отметить, что у двоих участников группы были зарегистрированы случаи COVID-19 на 18-й и 19-й день после взятия второго образца сыворотки, однако, учитывая сроки заболевания, мы решили не исключать их из исследования.

В группу 3, обозначенную как позитивная контрольная группа, вошло 34 пациента, находившихся на лечении в ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ». У всех участников данной группы при поступлении в стационар были зафиксированы отрицательные результаты определения антител IgM и IgG к SARS-CoV-2, однако наблюдались клинические проявления COVID-19. Также у всех пациентов был получен положительный результат исследования мазков из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2.

Для сравнения экспериментальной и положительной контрольной групп был проведён анализ амбулаторных диспансерных карт с акцентом на изучение хронических заболеваний, а также осуществлён устный опрос сотрудников, в ходе которого были собраны дополнительные данные о наличии хронических заболеваний.

Лабораторные исследования, направленные на определение предрасположенности к ложноположительным результатам, выполнялись на втором образце сыворотки. Обследование включало определение маркеров аутоиммунных заболеваний, а также оценку общей концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G. Определение концентрации ревматоидного фактора

(РФ) и общей концентрации иммуноглобулинов А, М и G проводилось методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU 640 (Beckman Coulter Inc., США). Дополнительно были исследованы антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину и антитела к гликопротеиду с использованием наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) (Euroimmun AG, Германия). Антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе были также определены методом ИФА с использованием анализатора DxI (Beckman Coulter Inc., США).

Лабораторное исследование первой сыворотки на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2 было осуществлено методом иммунохимиллюминесцентного анализа (ИХЛА) с использованием анализатора CL-200 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай) (тест-системы лота № 1 SARS-CoV-2 IgM 105-019881-00; SARS-CoV-2 IgG 105-019882-00; серия 2020050100). Дальнейшие исследования в группах 1 и 2 выполнялись всеми тест-системами параллельно во втором образце сыворотки. Дополнительно второй образец сыворотки крови анализировался на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2 с помощью ИХЛА с использованием лота № 2 (SARS-CoV-2 IgM 105-019881-00; SARS-CoV-2 IgG 105-019882-00; серия 2020050211). В группе 3 исследования парных сывороток выполнялись тест-системой ИХЛА, лот № 2. Характеристики использованных тест-систем представлены в таблице 1.

Определение вирус-нейтрализующих антител (ВНА) было выполнено согласно ранее опубликованной методике [15] в клеточной культуре Vero (WHO Biologicals, ВОЗ, Швейцария). Исследование проводилось на парных образцах сыворотки крови, полученных от участников, включённых в группы 1 и 2. Сыворотки, которые не проявили вирус-нейтрализующей активности в разведении 1:8, считались негативными.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакетов программ MS Excel и IBM SPSS 23.0, методами описательной статистики, 95% доверительные интервалы для долей рассчитаны на основе бутстрепа. При расчёте средних показателей оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Проверка гипотез о значимости различий между независимыми выборками осуществлялась при помощи точного критерия Фишера и U-критерия Манна-Уитни. Уровень значимости различий определён в 5%.

Результаты

Клинико-лабораторное сравнение экспериментальной (1) и негативной контрольной (2) групп

Средний возраст участников первой и второй групп составил 43 ± 12 года. Интервал между заборами крови в среднем для группы 1 составил 49 [34,5-58] дней, в то время как для группы 2 этот показатель составил 43,5 [39-51,2] дня. В

Таблица 1. Диагностическая характеристика использованных тест-систем выявления антител к SARS-CoV-2

Метод	Производитель, анализатор	Антигены SARS-CoV-2 в составе тест-системы	Аналит	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИХЛА, лот № 1	Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай, Mindray CL-2000	N, S	IgM	81,7	91,7
			IgG	96,3	93,9
ИХЛА, лот № 2	Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай, Mindray CL-2000	N, S	IgM	89,6	93,3
			IgG	100	94,9
ИХА	Inzek International Trading B.V., Нидерланды, ручной метод	*	IgM	85,0	96,0
			IgG	100	98,0
ИФА № 1	NovaTec Immundiagnostica GmbH, Германия, ручной метод	N	IgM	57	100
			IgG	100	99,2
ИФА № 2	Euroimmun AG, Германия, ручной метод	S1(RBD)	IgA	100	92,4
			IgG	93,8	99,0

Примечание: ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ; ИХА - иммунохроматографический анализ; ИФА - иммуноферментный анализ; * – Не указано в инструкции производителя.

обеих группах отмечалось преимущественное преобладание женщин (91,2%), что, вероятно, обусловлено преобладанием женщин среди сотрудников здравоохранения [16]. В то время как в позитивной контрольной группе 3 доля женщин составила 47 (30-64) %.

В результате анализа амбулаторных карт и опроса лиц из групп 1 и 2 были выявлены следующие аутоиммунные заболевания: хронический аутоиммунный тиреоидит (n=6), псориаз (n=3), неспецифический язвенный колит (n=1) и антифосфолипидный синдром (n=1) (таблица 2). Проведённое сравнение данных о наличии хронических заболеваний, включая анамнестическую информацию о наличии аутоиммунных заболеваний, а также анализ маркеров аутоиммунных заболеваний не выявило статистически значимых различий между исследуемыми группами. В общей сложности маркеры аутоиммунных заболеваний были выявлены у 41 участника из 68, включённых в обе исследуемые группы, что существенно превышает количество лиц, проявляющих клинические симптомы данных заболеваний (n=11, таблица 2).

Сравнение тест-систем для определения антител в SARS-CoV-2

В ходе параллельного определения антител к SARS-CoV-2 с использованием различных тест-систем во втором образце сыворотки в опытной группе при применении ИХЛА лот № 1 отрицательный результат был зафиксирован лишь у 9 участников, в то время как положительные или сомнительные результаты по IgM в других тест-системах сохранялись в диапазоне от 29% до 59% наблюдений (таблица 3). Также у 5 пациентов из опытной группы были получены положительные или сомнительные результаты определения IgG к SARS-CoV-2 с использованием ИХЛА-метода. У одного из участников были выявлены положительные результаты по IgA к SARS-CoV-2. В негативной контрольной группе положительные или сомнительные результаты по IgM, IgG и IgA к SARS-CoV-2 были зарегистрированы у 7 человек (таблица 3).

Сероконверсия по IgG методом ИХЛА (двумя лотами) не зарегистрирована ни в одном тесте в экспериментальной группе 1.

Для проверки достоверности ложноположительных результатов определения антител к SARS-CoV-2 было проведено исследование вирус-нейтрализующей активности в первом и втором образцах сыворотки крови от участников, относящихся к группам 1 и 2. Ни у одного из участников обеих групп ВНА не было выявлено.

В целях уточнения реальных сроков сероконверсии по IgG в ИХЛА тест-системе было проведено динамическое обследование пациентов с COVID-19 (Группа 3). В среднем разница между последним отрицательным и первым положительным результатом определения IgG составила 6 дней (Me 6,0 [5;7] дней). Антитела класса G были выявлены во всех сыворотках пациентов группы 3 на 17-19 день заболевания.

Обсуждение

С учётом ожидаемого числа случаев ложноположительных результатов (от 5 до 27 на 1000 исследований) [6], на фоне проведения массового скринингового обследования среди населения неизбежно возникает вопрос о возможной предрасположенности к ложноположительным результатам у пациентов. В настоящее время в литературе описаны клинические примеры ложноположительных результатов определения антител к SARS-CoV-2 на фоне других заболеваний [3,4]. Такие наблюдения не позволяют полноценно оценить истинное количество ложноположительных результатов тестов, как и определить особенности, приведшие к таким результатам. Нами было предположено наличие влияния аутоиммунных заболеваний на получение ложноположительных результатов, но в ходе проведённого исследования данной корреляции подтверждено не было, что может быть связано с малым размером выборки. А также, с учётом описанных клинических случаев [3,4], отсутствие различий в нашей выборке можно объяснить тем, что у пациентов с установленным аутоиммунным диагнозом и у тех, у кого обнаружены маркеры аутоиммунных заболеваний, не было клинических проявлений на момент обследования [19]. Несмотря на то, что в анализе общих концентраций иммуноглобулинов классов А, М и G, выявлено повышение концентрации IgA в отрицательной контрольной группе, данная информация, ввиду отсутствия клинических признаков аутоиммунных заболеваний, скорее всего, не является достоверной. Таким образом, требуется проведение отдельного исследования с формированием выборки пациентов, непосредственно страдающих аутоиммунными заболеваниями различной степени компенсации для определения вклада аутоиммунных заболеваний в перекрёстную реактивность антител при выявлении ложноположительного результата.

Другим важным, но вполне предсказуемым, результатом нашего исследования является наблюдение о «персистенции» ложноположитель-

Таблица 2. Сравнительный анализ анамнестических данных о хронических заболеваниях и маркерах аутоиммунных заболеваний: иммуноглобулины классов А, М, G в группах 1 и 2

Заболевание в анамнезе	Наличие в группе 1 (n=34), n (%), ДИ)	Наличие в группе 2 (n=34), n (%), ДИ)	p*
Сравнение анамнестических данных о хронических заболеваниях			
Гипертоническая болезнь	3 (9, 0-20)	9 (26, 12-42)	0,185
Сахарный диабет	1 (3, 0-10)	1 (3, 0-10)	1
Аутоиммунные заболевания	5 (15, 3-28)	6 (18, 6-31)	0,733
Онкологические заболевания	3 (9, 0-20)	3 (9, 0-19)	1
Бронхиальная астма	3 (9, 0-21)	1 (3, 0-10)	0,613
Болезни опорно-двигательного аппарата	5 (15, 3-27)	7 (21, 8-35)	0,751
Патология щитовидной железы (по результатам УЗИ)	3 (9, 0-20)	7 (21, 8-35)	0,303
Хронические бактериальные заболевания, вне обострения	6 (18, 6-31)	6 (18, 6-31)	1
Сравнение наличия маркеров аутоиммунных заболеваний			
Наличие любого из маркеров у пациента	19 (56, 38-72)	22 (65, 48-80)	0,805
Антитела к гликопротеиду (а-ГП)	7 (21, 6-36)	4 (12, 3-23)	0,511
Антитела к тиреопероксидазе (а-ТПО)	8 (23, 10-38)	5 (15, 3-28)	0,537
Ревматоидный фактор (РФ), суммарный	0	2 (6, 0-14)	—**
АТ к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)	0	4 (12, 3-23)	—
Антинуклеарный фактор (АНФ)	2 (6, 0-15)	0	—
Антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК)	0	1 (3, 0-10)	—
Антитела к кардиолипину (а-КЛ)	1 (3, 0-10)	0	—
Антитела к тиреоглобулину (а-ТГ)	0	1 (3, 0-10)	—
Сравнение общих концентраций иммуноглобулинов классов А, М, G			
IgM	146,5 ±62,1	128,5 ±46,6	0,115
IgA	215,2 ±79,2	245,5 ±97	0,030***
IgG	1179,3 ±206,3	1282,3 ±222,85	0,132

Примечание: * – критерий Фишера; U-критерий Манна-Уитни; ** – проведение сравнения невозможно; *** – разница статистически достоверна.

Таблица 3. Сравнение результатов определения антител к SARS-CoV-2 в различных тест-системах в группах 1 и 2

Класс антител	Метод	«Положительно» или «сомнительно» в опытной группе (n=34), n (%), ДИ)	«Положительно» или «сомнительно» в негативной контрольной группе (n=34), n (%), ДИ)
IgM	ИХЛА лот 1	34 (100)	0
	ИХЛА лот 2	20 (59, 41-76)	0
	ИХА	15 (44, 29-60)	0
	ИФА 1	10 (29, 14-46)	2 (6, 0-16)
IgG	ИХЛА лот 1	0	0
	ИХЛА лот 2	0	0
	ИХА	0	0
	ИФА 1	4 (12, 3-23)	3 (9, 0-19)
	ИФА 2	1 (3, 0-10)	0
IgA	ИФА 2	1 (3, 0-10)	2 (6, 0-15)

Примечание: ИХЛА - иммунохемилюминесцентный анализ; ИХА - иммунохроматографический анализ; ИФА - иммуноферментный анализ.

ных антител. Следует отметить, что использованные тест-системы использовали разные антигены: в тест-системе NovaТес в качестве антигена используется N-белок SARS-CoV-2, в тест-системе Mindray используются рекомбинантные N и S-белки SARS-CoV-2 [11], а в тест-системе Inzek конкретный антиген не указан в инструкции производителя и в доступной литературе. Следовательно, необходимо учесть, что повторные ложноположительные результаты возможны при использовании тест-систем, основанных на одинаковых антигенах, и последовательное определение антител в других тест-системах без учёта используемого антигена не всегда позволяет дать однозначный ответ.

Очевидным оптимальным вариантом служит исследование тест-системой, основанной на другом антигене, или определение ВНА, но такой подход значительно ограничен как необходимостью внедрения двух тест-систем в одном лечебно-профилактическом учреждении одновременно, так и ограниченной информированностью врачей-клиницистов о наличии и составе тест-систем, используемых в лабораториях. Определение же ВНА ограничено научно-исследовательскими институтами и не является широкодоступным.

В то же время результаты нашего исследования подтверждают эффективность метода «парных сывороток» для диагностики COVID-19. Учитывая накопленные мировые данные о сроках сероконверсии [14,15], согласующиеся с ними данные о 96% сероконверсии к 14-му дню в позитивной контрольной группе в нашем исследова-

нии – отсутствие сероконверсии по IgG к SARS-CoV-2 с интервалом 14 дней является наиболее простым и практичным способом выявления ложноположительных IgM. Учитывая полученные нами данные – обнаружение у 5 пациентов положительных или сомнительных результатов определения IgG в ИФА тест-системах и отсутствие положительных результатов в изначально используемой ИХЛА системе, справедливо предположить, что исследование «парных сывороток» должно проводиться в той же тест-системе, что и первое исследование, что, однако, лишь упрощает использование этого метода.

Выводы

Нами не выявлено значимого влияния сопутствующей аутоиммунной патологии или ряда хронических заболеваний на получение ложноположительных результатов определения IgM к SARS-CoV-2. Продемонстрирована высокая вероятность повторного определения ложноположительных IgM к SARS-CoV-2 при использовании тест-систем, основанных на схожих антигенах, что не исключает более однозначные результаты при использовании тест-систем, основанных на других антигенах.

Наиболее однозначным ответом на вопрос о ложноположительности антител к SARS-CoV-2, учитывающим доступность и простоту, является отсутствие сероконверсии по IgG к SARS-CoV-2, выявленное при исследовании методом «парных сывороток», с использованием одной тест-системы.

Литература

1. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*. 2021 May;20(5):593-605. doi: 10.1038/s41563-020-00906-z. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33589798; PMCID: PMC8264308.
2. Elefante E, Tani C, Zucchi D, et al. Are patients with systemic lupus erythematosus more prone to result false-positive for SARS-CoV2 serology? *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):577. Epub 2020 May 27. PMID: 32456766.
3. Tzouveleki A, Karampitsakos T, Krompa A, et al. False Positive COVID-19 Antibody Test in a Case of Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jul 7;7:399. doi: 10.3389/fmed.2020.00399. PMID: 32733908; PMCID: PMC7358541.
4. Monte Serrano J, García-Gil MF, Cruañas Monferrer J, et al. COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae*: SARS-CoV-2 false positive or coinfection? *Int J Dermatol*. 2020 Oct;59(10):1282-1283. doi: 10.1111/ijd.15090. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767368; PMCID: PMC7436546.
5. Kumleben N, Bhopal R, Czymionka T, et al. Test, test, test for COVID-19 antibodies: the importance of sensitivity, specificity and predictive powers. *Public Health*. 2020 Aug;185:88-90. doi: 10.1016/j.puhe.2020.06.006. Epub 2020 Jun 11.
6. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 25;6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.
7. Приказ МЗ РФ №198н от 19.03.2020, редакция от 26.12.2023.
8. Приказ Департамента здравоохранения Москвы № 688 от 07.07.2020.
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 8.1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 01.10.2020.
10. Ye Q, Zhang T, Lu D. Potential false-positive reasons for SARS-CoV-2 antibody testing and its solution. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4242-4246. doi: 10.1002/jmv.26937. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33710634; PMCID: PMC8250967.
11. Liu W, Long X, Wan K, et al. The endogenous factors affecting the detection of serum SARS-CoV-2 IgG/IgM antibodies by ELISA. *J Med Virol*. 2022 May;94(5):1976-1982. doi: 10.1002/jmv.27557. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34967441; PMCID: PMC9015225.

12. Pellegrino G, Mancuso S, Colasanti T, et al. Lack of cross-reactivity between rheumatoid factor IgM and anti-S1 receptor binding domain of SARS-CoV-2 IgM: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jul;40(7):1417-1419. doi: 10.55563/clinexprheumatol/irb45o. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35579083.
13. Nuccetelli M, Pieri M, Grelli S, et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discov*. 2020 May 26;6:38. doi: 10.1038/s41420-020-0275-2. PMID: 32501411; PMCID: PMC7249039.
14. Kozlovskaya L, Pinaeva A, Ignatyev G, et al. Isolation and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 variants collected in Russia during the COVID-19 outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:40-46. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.024.
15. Dhatt R, Theobald S, Buzuzi S, et al. The role of women's leadership and gender equity in leadership and health system strengthening. *Global Health, Epidemiology and Genomics*. 2017;2:e8. doi:10.1017/ghg.2016.22
16. Lou B, Li TD, Zheng SF, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J*. 2020 Aug 27;56(2):2000763. doi: 10.1183/13993003.00763-2020. PMID: 32430429; PMCID: PMC7401320.
17. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. 2020 Aug;101(8):791-797. doi: 10.1099/jgv.0.001439. PMID: 32430094; PMCID: PMC7641391.
18. Kharlamova N, Dunn N, Bedri SK, et al. False Positive Results in SARS-CoV-2 Serological Tests for Samples From Patients With Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2021 May 3;12:666114. doi: 10.3389/fimmu.2021.666114. PMID: 34012450; PMCID: PMC8126683.

Сведения об авторах

Пылаева София Константиновна – младший научный сотрудник клинического отдела

Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова РАН, зав. учебной лабораторией кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. E-mail: pylaevava@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4106-0184.

Сайфуллин Руслан Фаридович – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. E-mail: ppsaifullin@rambler.ru. ORCID 0000-0003-0191-3728.

Карань Людмила Станиславовна – руководитель научной группы разработки новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва. E-mail: karan@cmd.su. ORCID 0000-0002-5927-460.

Стуколова Ольга Алексеевна – руководитель научной группы протеомного анализа, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва. E-mail: olga.vasilyeva@cmd.su. ORCID:0000-0002-0741-3735.

Козловская Любовь Игоревна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН, доцент кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. E-mail: kozlovskaya_li@chumakovs.su. ORCID 0000-0002-3029-1035.

Синявкин Дмитрий Ованесович – городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

Ишмухаметов Айдар Айратович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН. E-mail: sue_polio@chumakovs.su. ORCID 0000-0001-6130-4145.

Поступила 30.08.2024.

Статья принимает участие в Ермольевском конкурсе научных публикаций