

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-5-286-304>

УДК 616-015:612.017.1 614.217:616.91

© Коллектив авторов, 2021

Фатхутдинова А.М.¹, Бадамшина Г.Г.^{1,2}, Сизова Е.П.², Пяташина М.А.³, Ставропольская Л.В.², Габидинова Г.Ф.¹, Залялов Р.Р.^{1,4}**Формирование коллективного иммунитета и риск COVID-19 у медицинских работников**¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ул. Бултерова, 49, Казань, Россия, 420012;²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», ул. Сеченова, 13а, Казань, Россия, 420061;³Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан, ул. Большая Красная, 30, Казань, Россия, 420111;⁴ТАУЗ «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр», ул. Аделя Кутуя, 88, Казань, Россия, 420073**Введение.** На сегодняшний день особый интерес вызывают вопросы, касающиеся защиты медицинских работников от заражения COVID-19, включая данные по иммунологической защищенности медицинского персонала.**Цель исследования** — изучение серопревалентности по наличию IgG к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа в различных группах медицинских работников с последующей оценкой риска развития COVID-19 в зависимости от иммунного статуса и профессиональной группы.**Материалы и методы.** Изучение напряженности иммунитета к COVID-19 проводилось в рамках широкомасштабной программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации [15] с учётом протокола, рекомендованного ВОЗ, на базе лабораторий ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)». Из выборки исследования, проведённого в Республике Татарстан, были отобраны медицинские работники (301 человек) без новой коронавирусной инфекции в анамнезе и с отсутствием клинической симптоматики данного заболевания в момент забора биоматериала (июнь 2020 г.); отсутствие перенесённой новой коронавирусной инфекции верифицировалось по Единой государственной информационной системе «Электронное здравоохранение Республики Татарстан». В группу сравнения были включены 52 работника, относящихся к инженерно-техническому персоналу и не занятых в лечебных учреждениях, соответствовавших указанным выше критериям включения. В совокупности группа наблюдения (медицинские работники и группа сравнения) включала 12,1% участников популяционного исследования.**Результаты.** В контрольной группе было выявлено 36,5% серопозитивных на наличие антител IgG к белку нуклеокапсида, среди врачей — 23,7%, медицинских сестёр — 38,9%. У медицинских сестёр по сравнению с врачами серопозитивность обнаруживалась достоверно чаще. Занятость медицинских работников в условиях временных инфекционных госпиталей не повлияла на формирование антител к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2. Выявлена сравнительно низкая распространённость серопозитивности среди врачей временных инфекционных госпиталей. Вероятность сероконверсии уменьшалась с возрастом и не зависела от пола и указания в анамнезе на недавний контакт с больными COVID-19.

Анализ дожития до конца исследуемого периода показал, что вероятность остаться здоровыми к концу периода наблюдения была наиболее низкой у врачей из лечебных учреждений, не относящихся к временным инфекционным госпиталям. Риск COVID-19 у серонегативных лиц был повышенным, но без статистической достоверности.

Заключение. По данным иммунологических исследований на наличие антител IgG к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 установлено, что распространённость серопревалентности у медицинских сестёр достоверно выше по сравнению с врачами, медицинские сестры лечебных организаций молодого возраста имеют более высокие показатели серопревалентности к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2. По данным проспективного наблюдения выявлено, что врачи лечебных организаций, не отнесённых к временным инфекционным госпиталям, имеют более высокий риск развития симптоматической формы COVID-19, что может быть связано как с недостаточной эффективностью противоэпидемических мероприятий, так и с особенностями иммунного ответа и подходами, применяемыми для его оценки. В текущей эпидемической ситуации выявление антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 может быть использовано для принятия решения о распределении обязанностей среди медицинского персонала.**Этика.** Все участники исследования подписали согласие на участие в исследовании. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.**Ключевые слова:** COVID-19; белок нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2; иммуноглобулины класса G; медицинские работники; профессиональные обязанности; заболеваемость**Для цитирования:** Фатхутдинова А.М., Бадамшина Г.Г., Сизова Е.П., Пяташина М.А., Ставропольская Л.В., Габидинова Г.Ф., Залялов Р.Р. Формирование коллективного иммунитета и риск COVID-19 у медицинских работников. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(5): 286–304. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-5-286-304>**Для корреспонденции:** Лилия Минвагизовна Фатхутдинова, зав. кафедрой гигиены, медицины труда ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, д-р мед. наук, профессор. E-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com**Участие авторов:**

Фатхутдинова А.М. — изучение литературы, формирование цели, задач исследования, организация исследования, обобщение полученных результатов, написание выводов;

Бадамшина Г.Г. — изучение литературы, формирование выборки и базы данных, проведение иммуно-эпидемиологического исследования, построение таблиц, обобщение полученных результатов, написание выводов;

Сизова Е.П. — проведение иммуноэпидемиологического популяционного исследования, обобщение полученных результатов;

- Пяташина М.А. — организация иммуно-эпидемиологического популяционного исследования, обобщение полученных результатов;
- Ставропольская Л.В. — проведение иммуно-эпидемиологического популяционного исследования, обобщение полученных результатов;
- Габидинова Г.Ф. — статистическая обработка результатов, построение рисунков, таблиц;
- Залялов Р.Р. — проведение проспективного анализа заболеваемости COVID-19.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 20.06.2021 / Дата принятия к печати: 22.06.2021 / Дата публикации: 12.07.2021

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции (далее COVID-19) представляет собой угрозу для общественного здоровья во всем мире [1]. COVID-19 является результатом заражения коронавирусом SARS-CoV-2 и впервые был обнаружен в Китае в 2019 году [2–5]. В состав вириона SARS-CoV-2 входят четыре основных структурных белка: белок-«шипа» (*spike*, S-белок), обеспечивающий проникновение вириона в клетку хозяина через связывание с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) на поверхности клетки, мембранный белок (M-белок), белок оболочки вириона (E-белок), а также белок нуклеокапсида (N-белок), прикрепляющийся к цепи геномной РНК для производства нуклеопротеидного комплекса [6, 7].

При возникновении контакта с возбудителем SARS-CoV-2 в организме человека могут образовываться антитела к различным белкам вируса SARS-CoV-2, относящиеся к иммуноглобулинам класса G, M, A [7–10]. При этом защитная роль антител к определенным структурным белкам вируса SARS-CoV-2 не в полной мере установлена [7, 10–12].

После разработки и коммерциализации тест-систем для определения иммуноглобулинов класса G к вирусу SARS-CoV-2 в различных странах мира, в т. ч. в Российской Федерации, были проведены масштабные иммуно-эпидемиологические исследования [13–24]. В исследованиях по изучению иммунитета в различных группах населения определялись в большинстве случаев антитела к S-белку и белку нуклеокапсида (N-белку).

Особый интерес вызывают вопросы, касающиеся защиты медицинских работников от заражения COVID-19, включая данные по иммунологической защищенности медицинского персонала [22, 23, 25–29]. Имеются отдельные исследования по изучению популяционного гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 среди медицинских работников [22], в том числе проведенные в Российской Федерации [30], однако практически отсутствуют проспективные наблюдения с оценкой рисков заражения вирусом SARS-CoV-2 в различных группах медицинских работников с разным уровнем исходного иммунного ответа.

Цель исследования — изучение серопревалентности по наличию антител класса G к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 в отдельных группах медицинских работников (врачи и медицинские сестры временных инфекционных госпиталей — далее ВИГ, врачи и медицинские сестры других лечебных учреждений — далее ЛУ) с последующим анализом риска развития новой коронавирусной инфекции в зависимости от иммунного статуса и профессиональной группы в ходе 150-дневного проспективного наблюдения.

Материалы и методы. Изучение напряженности иммунитета к COVID-19 проводилось в рамках широкомасштабной программы Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации [15] с учетом протокола, рекомен-

дованного ВОЗ, на базе лабораторий ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)». Из выборки исследования, проведенного в Республике Татарстан [19], были отобраны медицинские работники (301 человек) без новой коронавирусной инфекции в анамнезе и с отсутствием клинической симптоматики данного заболевания в момент забора биоматериала (июнь 2020 г.); отсутствие перенесенной новой коронавирусной инфекции верифицировалось по Единой государственной информационной системе «Электронное здравоохранение Республики Татарстан». В группу сравнения были включены 52 работника, относящихся к инженерно-техническому персоналу и не занятых в лечебных учреждениях, соответствовавших указанным выше критериям включения. Характеристики групп представлены в **таблице 1**. В совокупности группа наблюдения (медицинские работники и группа сравнения) включала 12,1% участников популяционного исследования.

Среди обследованных женщины составляли 83%. Все подгруппы были сопоставимы по возрасту. Прямой контакт в течение 14 дней до отбора биоматериала с больными новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) отметили (по результатам анкетирования) 14,8% участников исследования.

В группе медицинских работников 46,2% были врачами, 53,8% — медицинскими сестрами. В условиях временных инфекционных госпиталей, организованных на территории Республики Татарстан, были заняты 32,9%, в других медицинских организациях — 68,1% медицинских работников, включенных в исследование.

Напряженность иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 изучалась методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов для анализа сыроворотки крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2, произведенных ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора (г. Оболенск), серия 04 (дата изготовления 04.2020, РУ № РЗН 2020/10268 от 08.05.2020). Измерялись оптические плотности контрольного и испытуемых образцов на спектрофотометре (анализаторе иммуноферментном микропланшетном автоматическом *Infinite F50* (Tecan Austria GmbH, Австрия)) при длине волны 450 нм. Результаты учитывались качественным методом и считались положительными, если величина коэффициента позитивности S/C была равна или выше 1,1 (в соответствии с инструкцией к тест-системе). Аналитическая чувствительность набора составляет не менее 91%, аналитическая специфичность набора составляет не менее 95% при соблюдении правил взятия, транспортирования и хранения биоматериала.

В течение 150 дней от момента забора биоматериала в группе наблюдения отслеживались случаи новой коронавирусной инфекции на основании включения пациента в Федеральный регистр больных COVID-19.

Таблица 1
Социально-демографические и эпидемиологические характеристики группы наблюдения (353 человека)

Показатель	% (95% ДИ)	Возраст, лет	
		М (σ)	Диа-пазон (min-max)
Пол:			
Женщины (n=293)	83,0 (79,1–86,9)	43,7 (13,3)	18–81
Мужчины (n=60)	17,0 (13,1–20,9)	45,8 (13,2)	20–71
Указание в анамнезе на недавний контакт с больны-ми новой коронавирусной инфекцией (по результатам анкетирования) ¹ :			
Нет (n=301)	85,2 (81,3–89,1)	43,9 (13,4)	18–81
Да (n=52)	14,8 (10,9–18,7)	45,2 (12,1)	23–73
Место работы:			
Контрольная груп-па (n=52)	14,7 (10,8–18,6)	42,8 (11,2)	19–64
ЛУ ² (n=202)	57,2 (53,3–61,1)	44,0 (13,5)	19–81
ВИГ ³ (n=99)	28,1 (24,2–32,2)	44,8 (13,8)	20–73
Профессиональные группы:			
Контроль (n=52)	14,7 (10,8–18,6)	42,8 (11,2)	19–64
Врачи (n=139)	39,4 (35,5–43,3)	47,7	21–81
Медсестры (n=162)	45,9 (42,0–49,8)	41,4	16–74
Профессиональные группы с учетом места работы:			
Контрольная груп-па (n=52)	14,7 (10,8–18,6)	42,8 (11,2)	19–64
ВИГ			
врачи (n=43)	12,2 (8,3–16,1)	48,8 (12,8)	26–73
медсестры (n=56)	15,9 (12,0–19,8)	41,7 (13,9)	20–70
ЛУ			
врачи (n=96)	27,2 (23,3–31,1)	47,2 (13,9)	23–81
медсестры (n=106)	30,0 (26,1–33,9)	41,2 (12,6)	19–74

Примечания: ¹ 1–14 дней до забора крови, ² ВИГ — временные инфекционные госпитали, созданные для лечения пациентов с COVID-19, ³ ЛУ — лечебные учреждения.

Для обработки полученных результатов использовалось программное обеспечение R (версия 1.3.1073). Применены общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики. Для анализа зависимости серопревалентности (да/нет — с учётом величины коэффициента позитивности) от пола, возраста, наличия контактов с больными и профессиональной группы построены однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии с последующим расчетом отношений шансов с 95% доверительными интервалами. При построении многофакторных моделей использовалась процедура обратного исключения на основе критерия Акаике (AIC). В многофакторные модели вводились как отдельные переменные (пол, возраст, наличия контактов с больными, профессиональная группа с учётом места работы), так и их попарные взаимодействия.

Для сравнения рисков новой коронавирусной инфекции в различных профессиональных группах в ходе 150-дневного наблюдения построены кривые дожития Каплана-Мейера. С целью исследования зависимости за-

болеваемости COVID-19 от пола, возраста, наличия контактов с больными, профессиональной группы и исходной серопозитивности по иммуноглобулину класса G к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2 применён анализ дожития с построением моделей пропорциональных рисков Кокса. Предположение о пропорциональности рисков проверялось при помощи построения кривых остатков Шенфельда; при непропорциональности рисков применялось деление групп наблюдения на временные страты с отдельным подсчётом отношений рисков в различных стратах.

Различия считались достоверными при $p < 0,05$; дополнительно анализировались результаты при значении $p < 0,1$. Для расчёта уровней статистической значимости при сравнении средних значений применялся t критерий Стьюдента, для сравнения кривых Каплана-Мейера — логранговый тест, для оценки логистических регрессионных моделей и модели пропорциональных рисков Кокса — Z-тест.

Результаты. По данным проведённых иммунологических исследований установлено, что доля лиц, серопозитивных на наличие антител IgG к вирусу SARS-CoV-2, в контрольной группе составила 36,5%, среди врачей — 23,7%, среди медицинских сестёр — 38,9% (табл. 2а). Медсестры не отличались от контрольной группы по доле серопозитивных лиц: отношение шансов 1,1 (95% ДИ 0,58–2,14). Среди врачей серопозитивных было несколько меньше, чем в контрольной группе: отношение шансов 0,54 (95% ДИ 0,27–1,08).

Внутри группы медицинских работников сероконверсия выявлялась достоверно чаще у медицинских сестёр по сравнению с врачами (табл. 2б): отношение шансов 2,04 (95% ДИ 1,24–3,40). Занятость медицинских работников в условиях временных инфекционных госпиталей не повлияла на формирование антител IgG к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 (табл. 2б): отношение шансов 1,1 (95% ДИ 0,66–1,84). Обращает на себя внимание сравнительно низкая распространённость (20,9%) работников, серопозитивных на наличие антител IgG к вирусу SARS-CoV-2, среди врачей временных инфекционных госпиталей (табл. 2а) по сравнению с контрольной группой: отношение шансов 0,46 (95% ДИ 0,18–1,14).

В группе мужчин доля серопозитивных была несколько ниже по сравнению с женщинами (табл. 2а): отношение шансов 0,58 (95% ДИ 0,29–1,08). С возрастом доля серопозитивных увеличивалась (табл. 2а): отношение шансов 1,02 (95% ДИ 1,0–1,03) на год жизни. Вероятность сероконверсии не была достоверно связана с недавним контактом с больными новой коронавирусной инфекцией (табл. 2а): отношение шансов 1,35 (95% ДИ 0,73–2,48), что, возможно, является следствием повсеместной циркуляции вируса на территории Республики Татарстан и наличия большого количества носителей бессимптомных форм среди жителей.

Многофакторная логистическая регрессия с включением в модель отдельных переменных «пол», «возраст», «наличие контактов с больными», «профессиональная группа»: инженерно-технические работники (ИТР), врачи ВИГ, медсестры ВИГ, врачи ЛУ, медсестры ЛУ», а также их попарных взаимодействий позволила уточнить представленные выше результаты однофакторного регрессионного анализа и получить оценки влияния разных видов профессиональной деятельности на наличие сероконверсии по IgG к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2,

Таблица 2а

Однофакторные логистические регрессионные модели зависимости серопозитивности по IgG к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 (тест положителен/отрицателен) от пола, возраста, наличия контактов с больными и профессиональной группы

Фактор/Серопозитивность		n	%	$\beta \pm m$	ОШ [95% ДИ]	p
Пол:						
Женщины	Тест положителен	101	34,5%	—	—	—
	Тест отрицателен	192	65,5%			
Мужчины	Тест положителен	14	23,3%	−0,54±0,14*	0,58 [0,29–1,08]	0,096
	Тест отрицателен	46	76,7%			
Возраст, лет				0,02±0,01*	1,02 [1,00–1,03]	0,067
Указание в анамнезе на недавний контакт с больными новой коронавирусной инфекцией (по результатам анкетирования):						
Нет	Тест положителен	95	31,6%	—	—	—
	Тест отрицателен	206	68,4%			
Да	Тест положителен	20	38,5%	0,30±0,31	1,35 [0,73–2,48]	0,33
	Тест отрицателен	32	61,5%			
Профессиональные группы:						
Контрольная группа	Тест положителен	19	36,5%	—	—	—
	Тест отрицателен	33	63,5%			
Врачи	Тест положителен	33	23,7%	−0,61±0,35*	0,54 [0,27–1,08]	0,08
	Тест отрицателен	106	76,3%			
Медсестры	Тест положителен	63	38,9%	0,10±0,33	1,10 [0,58–2,14]	0,76
	Тест отрицателен	99	61,1%			
Место работы:						
Контрольная группа	Тест положителен	19	36,5%	—	—	—
	Тест отрицателен	33	63,5%			
ВИГ	Тест положителен	33	33,3%	−0,14±0,36	0,87 [0,43–1,77]	0,69
	Тест отрицателен	66	66,7%			
ЛУ	Тест положителен	63	31,2%	−0,24±0,33	0,78 [0,42–1,51]	0,46
	Тест отрицателен	139	68,8%			
Профессиональные группы с учётом места работы:						
Контрольная группа	Тест положителен	19	36,5%	—	—	—
	Тест отрицателен	33	63,5%			
Врачи (ВИГ)	Тест положителен	9	20,9%	−0,78±0,47*	0,46 [0,18–1,14]	0,10
	Тест отрицателен	34	79,1%			
Медсестры (ВИГ)	Тест положителен	24	42,9%	0,26±0,39	1,30 [0,60–2,84]	0,50
	Тест отрицателен	32	57,1%			
Врачи (ЛУ)	Тест положителен	24	25,0%	−0,55±0,37	0,58 [0,28–1,21]	0,14
	Тест отрицателен	72	75,0%			
Медсестры (ЛУ)	Тест положителен	39	36,8%	0,01±0,35	1,01 [0,51–2,03]	0,98
	Тест отрицателен	67	63,2%			

Примечание: * — $p \leq 0,1$.

Таблица 2б

Однофакторные логистические регрессионные модели зависимости серопозитивности по IgG к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 (тест положителен/отрицателен) от вида деятельности в группе медицинских работников

Фактор/Серопозитивность		n	%	$\beta \pm m$	ОШ [95% ДИ]	p
Вид деятельности:						
Врачи	Тест положителен	33	23,7%	—	—	—
	Тест отрицателен	106	76,3%			
Медсестры	Тест положителен	63	38,9%	0,71±0,26*	2,04 [1,24–3,40]	0,005
	Тест отрицателен	99	61,1%			
Место работы:						
ВИГ	Тест положителен	33	33,3%	—	—	—
	Тест отрицателен	66	66,7%			
ЛУ	Тест положителен	63	31,2%	0,10±0,26	1,10 [0,66–1,84]	0,71
	Тест отрицателен	139	68,8%			

Примечание: * — $p \leq 0,1$.

скорректированные с учётом потенциальных кофундеров и модифицирующих факторов.

Возраст оказался значимым модифицирующим фактором: в старших возрастах вероятность сероконверсии уменьшалась. На **рисунке 1** представлены рассчитанные с учётом построенной модели коэффициенты логистической регрессии β для разных типов профессиональной деятельности в зависимости от возраста. Более высокая вероятность сероконверсии у медицинских сестёр младших возрастных групп, работающих в ЛУ, не отнесённых к временным инфекционным госпиталям, по сравнению с контрольной группой, была статистически значима (см. описание модели в подписи к **рис. 1**), что может быть связано с большей вовлечённостью медицинских сестёр молодого возраста в производственный процесс в период пандемии COVID-19.

Вероятность сероконверсии по результатам многофакторного моделирования не зависела от пола и указания в анамнезе на недавний контакт с больными новой коронавирусной инфекцией.

Анализ вероятности дожития, проведённый с применением кривых Каплана–Мейера (**рис. 2а**), показал, что вероятность остаться здоровыми на протяжении периода

наблюдения (150 дней) у медицинских работников была существенно ниже. В группе инженерно-технических работников новые случаи COVID-19 были выявлены у 3-х человек (5,8%), тогда как среди врачей заболели 19 человек (13,7%), а среди медицинских сестёр — 14 человек (8,6%).

Вероятность остаться здоровыми к концу исследуемого периода была наиболее низкой у врачей ЛУ, не отнесённых к временным инфекционным госпиталям (**рис. 2б**): в группе врачей ЛУ лишь 85,4% (82 из 96 врачей ЛУ под наблюдением) остались здоровыми на 150-й день наблюдения, что является самым низким показателем по сравнению с остальными профессиональными группами.

Модель пропорциональных рисков Кокса была применена для изучения зависимости заболеваемости COVID-19 от пола, возраста, наличия в анамнезе контакта с больными, профессиональной деятельности с учётом места работы и исходного серологического статуса по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2 (наличие/отсутствие сероконверсии) со стратификацией по времени (до/после 60 дней с момента взятия биоматериала) (**табл. 3**). Введение временных страт в модель пропорциональных рисков Кокса (до 60-го дня наблюдения и после 60-го дня

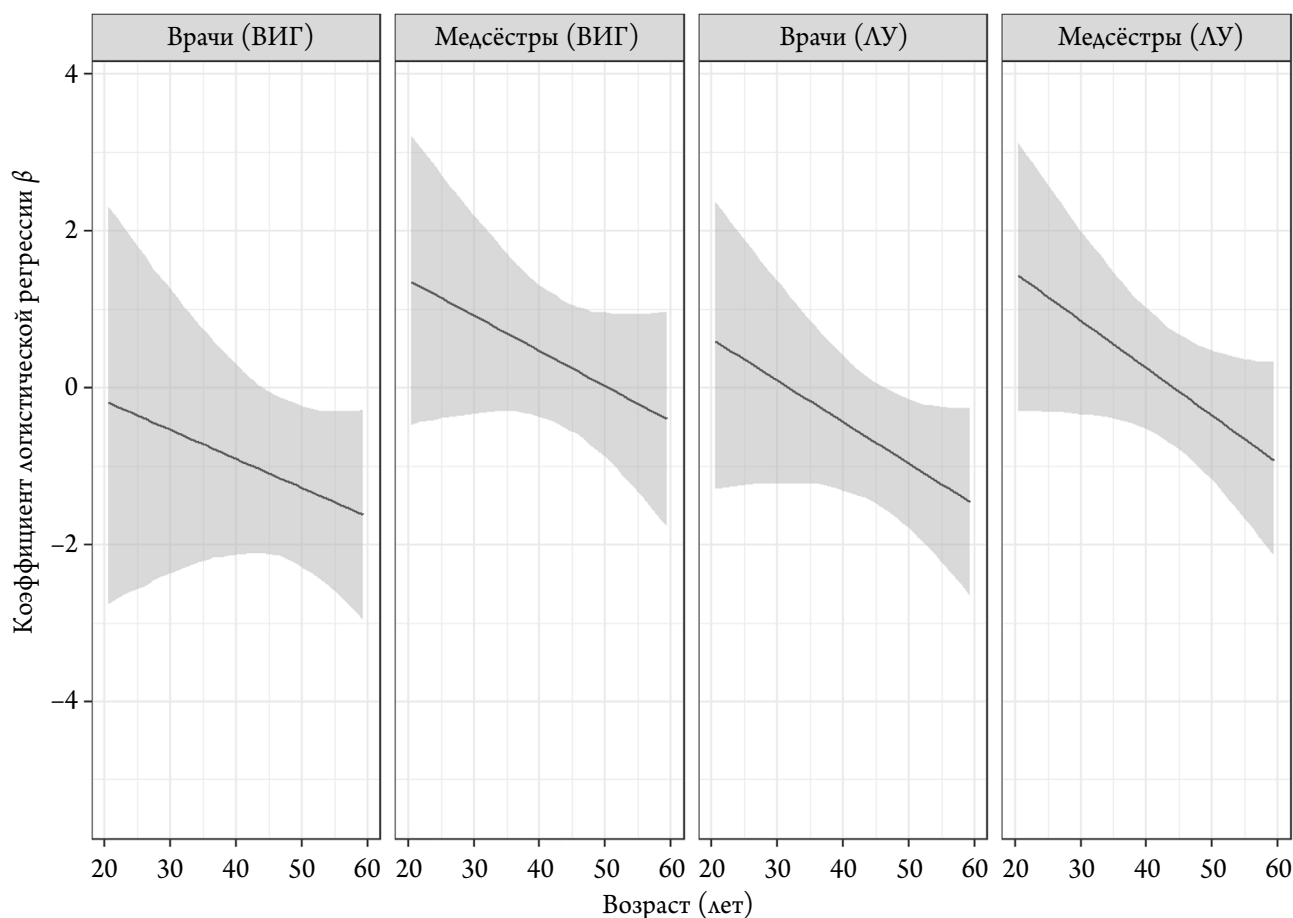


Рис. 1. Расчётные коэффициенты логистической регрессии β для разных типов профессиональной деятельности в зависимости от возраста в модели многофакторной логистической регрессии:

IgG (положителен/отрицателен) = $-3,72 + 0,07AGE^1 + 0,52COVID_Doctor + 2,26COVID_Nurse + 1,66HOSPITAL_Doctor + 2,63HOSPITAL_Nurse^2 + 0,47CONTACT - 0,04AGE \times COVID_Doctor - 0,04AGE \times COVID_Nurse - 0,05AGE \times HOSPITAL_Doctor - 0,06AGE \times HOSPITAL_Nurse^3$ ($p=0,02$), где: AGE — возраст, лет; COVID_Doctor — врачи, работающие в ВИГ, COVID_Nurse — медсёстры, работающие в ВИГ, HOSPITAL_Doctor — врачи, работающие в ЛУ; HOSPITAL_Nurse — медсёстры, работающие в ЛУ; CONTACT — наличие контакта с больными (по результатам анкетирования), ¹ — $p=0,02$, ² — $p=0,09$, ³ — $p=0,08$

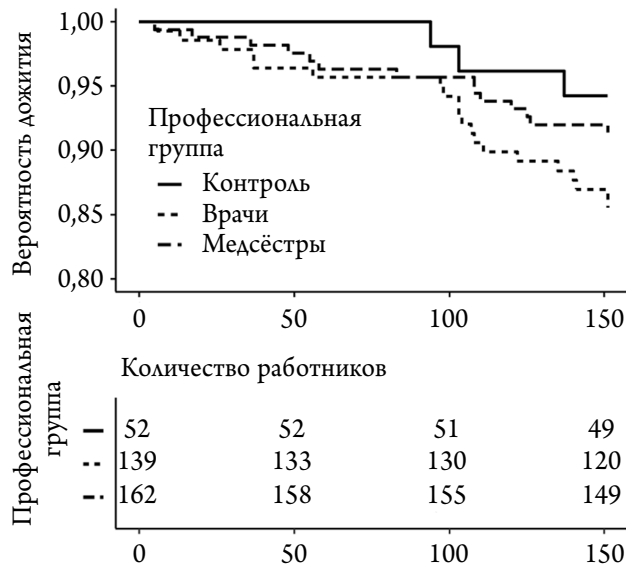


Рис. 2а. Риск COVID-19 в отдельных профессиональных группах в течение 5 месяцев от начала исследования (кумулятивные доли выживших, кривые Каплана-Мейера, $p=0,1$)

наблюдения) было обосновано анализом остатков Шенфельда (рис. 3), свидетельствующим о наличии тенденции ($p<0,1$) к непропорциональности рисков во времени. Другими словами, влияние исходного серологического статуса по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2 различалось в начальный и последующий периоды наблюдения: в первые 60 дней относительный риск заболевания COVID-19 у серонегативных лиц составил 1,18, а в период после 60 дней от начала наблюдения — 1,74. Однако рассчитанные статистические риски были недостоверны, что не позволяет сделать заключение о защитной роли серопозитивного статуса по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2.

Обсуждение. В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции большие надежды возлагаются на формирование коллективного иммунитета. Систематический обзор и мета-анализ, включивший 47 им-

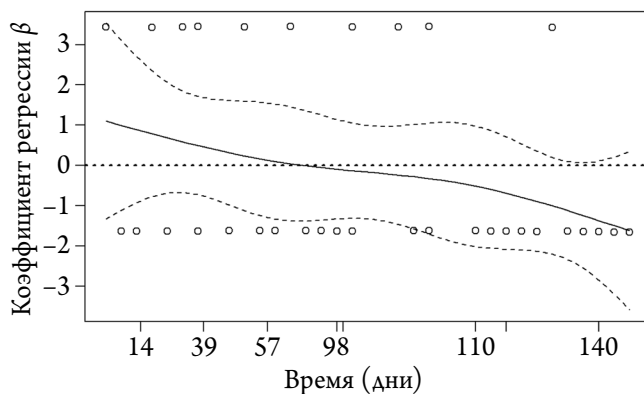


Рис. 3. График остатков Шенфельда для модели пропорциональных рисков Кокса, описывающей риск COVID-19 в зависимости от исходного серологического статуса по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2 ($p=0,09$)

Fig. 3. Schoenfeld residuals plot for the Cox proportional hazards model describing COVID-19 risk as a function of the level of IgG response to SARS-CoV-2 N-protein at the start point of the study ($p=0,09$)

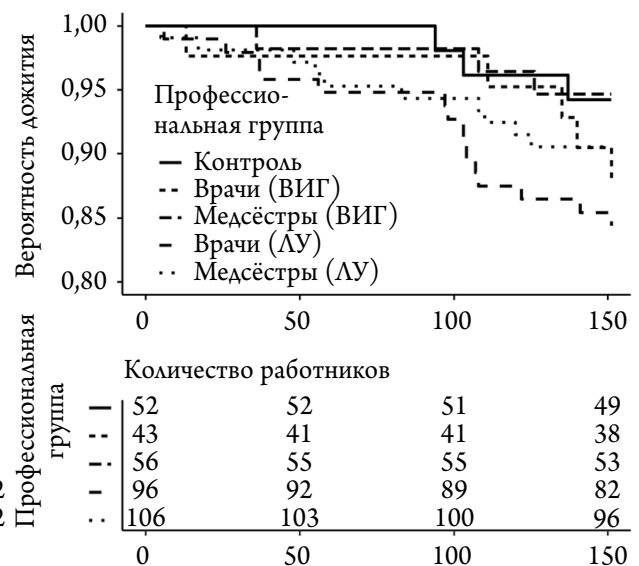


Рис. 2б. Риск COVID-19 в отдельных профессиональных группах с учётом места работы в течение 5 месяцев от начала исследования (кумулятивные доли выживших, кривые Каплана-Мейера, $p=0,2$)

муно-эпидемиологических популяционных исследований среди населения в целом (случайно выбранные люди разных возрастов, профессий, этнического происхождения, образования и социально-экономического статуса, проживающие в определенном географическом регионе, при

Таблица 3а
Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса: риск COVID-19 в зависимости от профессиональной группы и исходного серологического статуса по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2

Фактор	β	p	ОР [95% ДИ]
Профессиональная группа:			
Контрольная группа	—	—	—
Врачи	0,77*	0,08	2,17 [0,91; 5,18]
Медсестры	0,19	0,68	1,21 [0,49; 2,98]
Исходный серологический статус (анализ в интервале 0–60 дней):			
Наличие сероконверсии	—	—	—
Отсутствие сероконверсии	0,18	0,63	1,19 [0,58; 2,48]
Исходный серологический статус (анализ в интервале 61–150 дней):			
Наличие сероконверсии	—	—	—
Отсутствие сероконверсии	0,56	0,26	1,75 [0,66; 4,69]

Примечания: * — $p \leq 0,1$; исходная модель включала переменные «пол», «возраст», «недавний контакт с больными COVID-19 в анамнезе», «профессиональная деятельность», «сероконверсия по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2», «временная страта» (до/после 60 дней с момента взятия биоматериала) и их попарные взаимодействия; окончательная модель: Риск COVID-19 = $0,77DOCTOR + 0,19NURSE + 0,18IgG(negative, days 0-60) + 0,56IgG(negative, days 61-150)$, где: DOCTOR — врачи; NURSE — медсестры; IgG(negative, days 0–60) — отсутствие сероконверсии (анализ в интервале 0–60 дней); IgG(negative, days 61–150) — отсутствие сероконверсии (анализ в интервале 61–150 дней).

Таблица 36

Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса: риск COVID-19 в зависимости от профессиональной группы с учётом места работы и исходного серологического статуса по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2

Фактор	β	p	ОР [95% ДИ]
Профессиональная группа с учётом места работы:			
Контрольная группа	—	—	—
Врачи, работающие в ВИГ	0,59	0,26	1,82 [0,65; 5,12]
Медсестры, работающие в ВИГ	-0,24	0,69	0,78 [0,24; 2,57]
Врачи, работающие в ЛУ	0,85*	0,06	2,33 [0,95; 5,70]
Медсестры, работающие в ЛУ	0,36	0,44	1,44 [0,57; 3,65]
Исходный серологический статус (анализ в интервале 0–60 дней):			
Наличие сероконверсии	—	—	—
Отсутствие сероконверсии	0,17	0,65	1,18 [0,57; 2,46]
Исходный серологический статус (анализ в интервале 61–150 дней):			
Наличие сероконверсии	—	—	—
Отсутствие сероконверсии	0,55	0,27	1,74 [0,65; 4,65]

Примечания: * — $p \leq 0,1$; исходная модель включала переменные «пол», «возраст», «недавний контакт с больными COVID-19 в анамнезе», «профессиональная деятельность с учётом места работы», «сероконверсия по IgG к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2», «временная страта» (до/после 60 дней с момента взятия биоматериала) и их попарные взаимодействия; окончательная модель: $\text{Риск COVID-19} = 0,59\text{COVID_Doctor} - 0,24\text{COVID_Nurse} + 0,85\text{HOSPITAL_Doctor} + 0,36\text{HOSPITAL_Nurse} + 0,17\text{IgG(negative, days 0–60)} + 0,55\text{IgG(negative, days 61–150)}$, где: COVID_Doctor — врачи, работающие в ВИГ; COVID_Nurse — медсестры, работающие в ВИГ; HOSPITAL_Doctor — врачи, работающие в ЛУ; HOSPITAL_Nurse — медсестры, работающие в ЛУ; $\text{IgG(negative, days 0–60)}$ — отсутствие сероконверсии (анализ в интервале 0–60 дней); $\text{IgG(negative, days 61–150)}$ — отсутствие сероконверсии (анализ в интервале 61–150 дней).

отсутствии предыдущего статуса COVID-19, с исключением из анализа групп риска, в том числе медицинских работников) с участием около 400 тыс. человек из 23 стран мира, показал, что серопревалентность к SARS-CoV-2 среди населения в целом варьировала от 0,37% до 22,1% при совокупной оценке 3,38% (95% ДИ 3,05–3,72%) [24].

Систематический обзор и мета-анализ 49 исследований, включающих около 130 тыс. медицинских работников без предыдущего статуса новой коронавирусной инфекции, показали, что расчетная общая распространенность антител против SARS-CoV-2 среди медработников составила 8,7% (95% доверительный интервал 6,7–10,9%) [22]. При этом учитывались результаты любого серологического теста (например, иммуноферментный анализ, хемилюминесцентный иммуноанализ), используемый для обнаружения SARS-CoV-2 антитела (IgA, IgG и IgM).

Результаты настоящего исследования показывают высокую серопревалентность в российской выборке — как в контрольной группе (36,5%), так и среди медицинских работников (среди врачей — 23,7%, среди медицинских сестер — 38,9%), значительно превышающую аналогич-

ные показатели, полученные в сопоставимых по дизайну международных исследованиях.

Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 у медицинских работников и контрольной группы в целом была сопоставима, различия являлись статистически незначимыми, что может свидетельствовать о важной роли средств индивидуальной защиты и других мер предосторожности, которые применяются медицинским персоналом. К близкому заключению приходят и другие авторы, отмечая отсутствие существенных различий в серопревалентности медицинского и немедицинского (вспомогательного) персонала [23, 26, 32, 33] и/или приоритетную роль социальных и семейных контактов [26, 34]. *Wu* и соавторы (2020), установили, что смертность в группе медицинских работников от COVID-19 была ниже, чем среди представителей других профессий [35]. Однако в некоторых выборках — Лондон [36], серопревалентность среди медицинских работников была почти в 2 раза выше, чем у населения в целом.

Достоверные более высокие показатели серопревалентности к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 у медицинских сестёр по сравнению с врачами являются, вероятно, следствием воздействия различной вирусной нагрузки и времени контакта. Ряд авторов также подтверждают более высокую распространённость положительных ПЦР-тестов [27] и серопревалентности [martin] среди медицинских сестёр по сравнению с другими группами медицинских работников и отмечают роль прямых продолжительных контактов с пациентами [37]. Средний медицинский персонал, учитывая функциональные обязанности, связанные с более высокой кратностью контакта с пациентами (постановка инъекций, выдача лекарственных препаратов, измерение температуры и другие манипуляции), имеет более длительный контакт с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, что, вероятно, предполагает большую вирусную нагрузку и длительность воздействия вируса SARS-CoV-2 [10].

Выявленные нами статистически значимо высокие показатели серопревалентности у медицинских сестер ЛУ молодого возраста, вероятно, связаны с большей вовлеченностью этой группы в производственный процесс в период пандемии COVID-19, сравнительно низкой (по сравнению с медицинскими работниками, занятыми в условиях временных инфекционных госпиталей) распространенностью заражения вирусом SARS-CoV-2, особенностями применения средств индивидуальной защиты, особенно в начальный период подъема заболеваемости COVID-19, а также особенностями формирования антител к вирусу SARS-CoV-2 в молодом возрасте. Применение тест-системы к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2, может, по мнению ряда авторов, повышать валидность серологических тестов для лиц пожилого возраста [38]; однако даже в условиях применения серологического теста, с большей вероятностью выявляющего иммунный ответ к SARS-CoV-2 у пожилых людей, была установлена обратная зависимость серопревалентности от возраста. Аналогичные результаты отмечены и другими авторами [23, 37, 39]. В ряде исследований зависимость серопревалентности от возраста не обнаруживалась [26, 34, 40, 41].

Полученные в данной работе результаты об отсутствии влияния пола на формирование антител класса G к белку нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 согласуются с данными других авторов [26, 34, 40, 41].

Отсутствие влияния фактора «работа в условиях временных инфекционных госпиталей» на формирование антител класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2, выявленное в ходе данного исследования, может объясняться высокой эффективностью применения средств индивидуальной защиты и противоэпидемической настороженностью персонала. Другими авторами неоднократно отмечалась более низкая серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 медицинского персонала отделений реанимации и интенсивной терапии, где потенциально вероятность высоких вирусных нагрузок очень высокая, но персонал очень хорошо защищён [22, 23, 36, 37, 41, 42, 43]. Piccoli и соавторы (2021) установили, что вероятность сероконверсии среди работников госпиталей, развёрнутых в южной части Швейцарии специально для борьбы с новой коронавирусной инфекцией (аналог российских ВИГ), лишь незначительно превышала таковую для медицинского персонала других лечебных учреждений [44].

Согласно общепринятым механизмам формирования иммунного ответа к вирусной инфекции [7], для медицинских работников, для которых серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 была сопоставима с показателями группы контроля, можно было бы предположить наличие защитного иммунитета к коронавирусной инфекции, сопоставимого с группой контроля. В данной работе, основываясь на сравнении кривых Каплайна–Мейера, построенных для медицинских работников, с кривыми для контрольной группы, нами выявлена сравнительно низкая вероятность остаться здоровыми к концу исследуемого периода у медицинских работников по сравнению с группой контроля.

Риск заболеть новой коронавирусной инфекцией к концу исследуемого периода у врачей, преимущественно занятых в условиях лечебных учреждений, был в 2,33 раза выше, чем в контрольной группе. При этом исходный уровень серопревалентности в этой группе был сопоставим с остальными профессиональными группами. В группах медицинских сестёр ЛУ и врачей ВИГ относительные риски также были больше 1,0, но оценки рисков были статистически недостоверными. В группе медицинских сестёр ВИГ относительный риск был ниже 1,0.

Данное обстоятельство подтверждает высокую значимость эффективных противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, включая средства индивидуальной защиты и организационные процедуры. Так, Heinzerling и соавторы (2020) утверждают, что на раннем этапе пандемии в одной из клиник Калифорнии был описан клинический случай заражения от одного и того же пациента сразу 3-х медицинских работников из 121, не пользовавшихся средствами индивидуальной защиты, тогда как среди 146 работников, применявших защитные средства, не заболел никто [42].

Следует отметить, что наличие антител класса IgG к белку нуклеокапсиды вируса SARS-CoV-2 не защищало медицинских работников в полной мере: часть медицинских работников в течение 150-дневного периода наблюдения была инфицирована и имела яркую клиническую симптоматику COVID-19.

Описываемое исследование является первым среднесрочным (150 дней) проспективным исследованием по из-

учению защитной роли сероконверсии на риск развития COVID-19 у медицинских работников. Ранее Houlihan и соавторы (2020) опубликовали результаты 1-месячного наблюдения за группой серопозитивных и серонегативных медицинских работников (по антителам к S-белку) [39]. В группе серонегативных лиц был инфицирован 13% против 3% в группе серопозитивных лиц. Аналогичные результаты были получены Letizia и соавторами (2021) на выборке молодых (18–20 лет) новобранцев морской пехоты США в ходе 6-недельного наблюдения: относительный риск заболеть новой коронавирусной инфекцией у серопозитивных рекрутов был равен 0,45 (95% ДИ 0,32–0,65) [45]. Обе группы авторы отметили, что защитный эффект сероконверсии был подтверждён только на коротком временном интервале. Наше исследование также показало, что сероконверсия связана с более низкой вероятностью заболеть COVID-19, особенно в первые 2 месяца, однако относительные риски были недостоверны, что не позволяет сделать заключение о защитной роли серопозитивного статуса по IgG к белку нуклеокапсиды SARS-CoV-2.

Выбор целевого антигена, по мнению Burgess и соавторов (2020), имеет решающее значение для оценки иммунологической защищённости организма. В частности, некоторые авторы полагают, что нейтрализующими свойствами, в отличие от антител к белку нуклеокапсиды, обладают антитела к S-белку [10, 46, 47]. Необходимо также учесть возможное снижение со временем титра антител [48].

Важным предположением, которое требует дальнейшего изучения, является роль недостаточно эффективных организационных практик в медицинских учреждениях [49].

Гипотезы, предполагаемые нами в ходе данной работы, требуют постановки новых целей и задач, и разработки дизайна исследования, предусматривающего увеличенный объём выборки, расширение панели тестов с включением тестов на развёрнутый ряд структурных белков и, возможно, изучение клеточного иммунитета [50], повторные тестирования иммунологического статуса в течение наблюдения, удлинение периода наблюдения и учёт особенностей эпидемического процесса в период наблюдения.

Заключение. По данным иммунологических исследований на наличие антител IgG к белку нуклеокапсиды вируса SARS-CoV-2 установлено, что распространённость серопревалентности у медицинских сестёр достоверно выше по сравнению с врачами, медицинские сестры лечебных организаций молодого возраста имеют более высокие показатели серопревалентности к белку нуклеокапсиды вируса SARS-CoV-2. По данным проспективного наблюдения выявлено, что врачи лечебных организаций, не отнесённых к временным инфекционным госпиталям, имеют более высокий риск развития симптоматической формы COVID-19, что может быть связано как с недостаточной эффективностью противоэпидемических мероприятий, так и с особенностями иммунного ответа и подходами, применяемыми для его оценки. В текущей эпидемической ситуации выявление антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 может быть использовано для принятия решения о распределении обязанностей среди медицинского персонала.

Список литературы

1. Sirleaf E.J., Clark H. Report of the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response: making COVID-19 the last pandemic. *The Lancet*. 2021, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01095-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01095-3)
2. Shi Y., Wang G., Cai X.P., Deng J.W., Zheng L., Zhu H.H. et al. An overview of COVID-19. *Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May; 21(5): 343–60. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>
3. Stoye E. China coronavirus: how many papers have been published? *Nature*. 2020 Jan 30. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00253-8>
4. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva, Switzerland: WHO; 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> TagedEnd Published 2020. Accessed April 26, 2020
5. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May; 55(5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
6. Arya R., Kumari S., Pandey B., Mistry H., Bihani S.C., Das A. et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *Journal of Molecular Biology*. 2021 January; 2(433): 166725 <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024>
7. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B. SARS-CoV-2 Immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020 Nov 14; 396(10262): 1595–606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
8. Chowdhury M.A., Hossain N., Kashem M.A., Shahid M.A., Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *Infect Public Health*. 2020 Nov; 13(11): 1619–1629. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>
9. Long Q., Liu B., Deng H., Wu G.C., Deng K., Che Y.K. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun; 26(6): 845–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
10. Özçürümmez M.K., Ambrosch A., Frey O., Haselmann V., Holdenrieder S., Kiehntop M. et al. SARS-CoV-2 antibody testing-questions to be asked. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul; 146(1): 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.020>
11. Altmann D.M., Douek D.C., Boyton R.J. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity. *Lancet*. 2020 May 16; 395(10236): 1527–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30985-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30985-5)
12. Kang H., Wang Y., Tong Z., Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol*. 2020 Nov; 92(11): 2263–5. <https://doi.org/10.1002/jmv.26114>
13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Бабуря Е.А., Михеенко О.П., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020; 5 (12): 62–71. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71>
14. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахов С.В., Чеснокова М.В., Дубровина В.И. и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3: 106–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-106-113>
15. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3: 124–130. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130>
16. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В. и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3: 114–23. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-114-123>
17. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Кутырев В.В., Кожанова О.И., Черкасская Т.С. и др. Характеристика популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у жителей Саратова и Саратовской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4: 106–16. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-106-116>
18. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Носков А.К., Ковалев Е.В., Карпушенко Г.В. и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 на территории Ростовской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4: 117–124. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-117-124>
19. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Пяташина М.А., Сизова Е.П., Юзлибаева Л.Р. и др. Характеристика серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстан на фоне COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 6(97): 518–28. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-2>
20. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Степанова Т.Ф., Шаруха Г.В., Летюшев А.Н. и др. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 5(97): 392–400. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-1>
21. Erikstrup C., Hothner C.E., Vestegard Pederson O.B., Molbak K., Skov R.L., Holm D.K. et al. Estimation of SARS-CoV-2 Infection Fatality Rate by Real-time Antibody Screening of Blood Donors. *Clinical Infectious Diseases*. 15 January 2021; 2(72): 249–53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa849>
22. Galanis P., Vraika I., Fragkou D., Bilali A., Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2021 Feb; 108: 120–34. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008>
23. Lidström A.K., Sund F., Albinsson B., Lindbäck J., Westman G. Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden. *Ups J Med Sci*. 2020 Nov; 125(4): 305–10. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1793039>
24. Rostami A., Sepidarkish M., Leeflang M.M.G., Riahi S.M., Shideh M.N., Esfandyari S. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct 24; 1198–743X(20): 30651–30660. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.020>
25. Бухтияров И.В. Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии covid-19. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 1 (61): 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>
26. Algado-Selles N., Gras-Valentí P., Chico-Sánchez P., Mora-Muriel J.G., Soler-Molina Vi.M., Hernández-Maldonado M. et al. Frequency, Associated Risk Factors, and Characteristics of COVID-19 Among Healthcare Personnel in a Spanish Health Department. *Am J Prev Med* 2020; 59(6): e221–e229. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.07.014>
27. Barrett E.S., Horton D.B., Roy J., Gennaro M.L., Brooks A., Tischfield J. et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers in New Jersey, at the onset of the U.S. COVID-19 pandemic. *BMC Infect Dis*. 2020; 853. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05587-2>
28. Editorial. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020; 395(10228): 922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9)
29. Kluytmans-van den Bergh M.F.Q., Buiting A.G.M., Pas S.D., Bentvelsen R.G. et al. Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease

- 2019 in 2 Dutch hospitals during an early phase of the pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(5): e209673. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9673>
30. Сизова Е.П., Пяташина М.А., Ставропольская Л.В., Бадамшина Г.Г., Фатхутдинова Л.М. Изучение гуморального иммунитета у медицинских работников, находящихся в контакте с пациентами с COVID-19. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021; 2(35): 73–77. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-335-2-70-74>
 31. Chan J.F., Yip C.C., To K.K., Tang T.H.C., Wong S.C.Y., Leung K.H. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23; 58(5): e00310–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
 32. Hunter E., Price D.A., Murphy E., Schim van der Loeff I., Baker K.F., Lendrem D. et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020; 395(10234): e77–e78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3)
 33. Korth J., Wilde B., Dolf S., Anastasiou O., Krawczyk A., Jahn M. et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020 May 13; 128: 104437. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104437>
 34. Steensels D., Oris E., Coninx L., Nuyens D., Delforge M.L., Vermeersch P. et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA*. 2020; 324(2): 195–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11160>
 35. Wu M., Xie C., Wu R., Shu Y., Wang L., Li M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) infection among healthcare workers in Hubei Province, China. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1321>
 36. Grant J., Wilmore S., McCann N., Donnelly O., Lai R., Kinsella M. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare workers at a London NHS Trust. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020; 42(2), 212–4. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.402>
 37. Martin C.A., Patel P., Goss C., Jenkins D.R., Price A., Barton L. et al. Demographic and occupational determinants of anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity in hospital staff. *J Public Health (Oxf)*. 2020 Nov 16: fdaa199. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa199>
 38. Pancrazzi A., Magliocco P., Lorubbio M., Vaggelli G., Galano A., Mafucci M. et al. Comparison of serologic and molecular SARS-CoV 2 results in a large cohort in Southern Tuscany demonstrates a role for serologic testing to increase diagnostic sensitivity. *Clin Biochem*. 2020 Jul 20; 0009–9120(20): 30791–30798. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.07.002>
 39. Houlihan C.F., Vora N., Byrne T., Lewer D., Kelly G., Heaney J. et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet*. 2020; 396(10246): e6–e7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31484-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31484-7)
 40. Mansour M., Leven E., Muellers K., Stone K., Mendu D.R., Wajnberg A. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies among healthcare workers at a tertiary academic hospital in New York City. *J Gen Intern Med*. 2020 Aug; 35(8): 2485–2486. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05926-8>
 41. Stubblefield W.B., Talbot H.K., Feldstein L.R., Tenforde M.W., Rasheed M.A.U., Mills L. et al. Self, for the Influenza Vaccine Effectiveness in the Critically Ill (IVY) Investigators, Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Healthcare Personnel During the First Month of Caring for Patients With COVID-19 — Nashville, Tennessee. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; ciaa936. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa936>
 42. Heinzerling A., Stuckey M.J., Scheuer T., Xu K., Perkins K.M., Resseger H. et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient — Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 17; 69(15): 472–476. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>
 43. Shields A., Faustini S.E., Perez-Toledo M., Jossi S., Aldera E., Allen J.D. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. *Thorax*. 2020; 75(12): 1089–94. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215414>
 44. Piccoli L., Ferrari P., Piumatti G., Jovic S., Rodriguez B.F., Mele F. et al. Risk assessment and seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers of COVID-19 and non-COVID-19 hospitals in Southern Switzerland. *The Lancet Regional Health — Europe*. 2021; 1: 100013. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100013>
 45. Letizia A.G., Ge Y., Vangeti S., Goforth C., Weir D.L., Kuzmina N.A. et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00158-2)
 46. Burgess S., Ponsford M.J., Gill D. Are we underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2? *BMJ*. 2020 Sep 3; 370: m3364. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3364> PMID: 32883673.
 47. Lee C.Y.P., Lin R.T.P., Renia L., Ng L.F.P. Ng Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
 48. Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020. 19; 52 (5): 737–741. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
 49. Шпагина Л.А., Кузьмина Л.П., Котова О.С., Шпагин И.С., Камнева Н.В., Кузнецова Г.В. и др. COVID-19 у медицинских работников (обзор литературы и собственные данные). *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 1 (61): 18–26. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-18-26>
 50. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.B., Olsson A. et al. T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020 Oct 1; 183(1): 158–168. e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017> Epub 2020 Aug 14.

Liliya M. Fatkhutdinova¹, Gulnara G. Badamshina^{1,2}, Elena P. Sizova², Marina A. Patyashina³, Lidiya V. Stavropolskaya², Gulnaz F. Gabidinova¹, Ramil R. Zalyalov^{1,4}

Immune response to SARS-CoV-2 and the risk of COVID-19 among different groups of healthcare workers

¹Kazan State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan, Russia, 420012;

²Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, 13A, Sechenova str., Kazan, Russia, 420061;

³Department of Rospotrebnadzor for the Republic of Tatarstan, 30, Bolshaya Krasnaya str., Kazan, Russia, 420111;

⁴Republican Medical Center for Information and Analysis, 88, Adelya Kutuya str., Kazan, Russia, 420073

Introduction. To date, issues related to the protection of medical workers from COVID-19 infection, including immunological protection, are of particular interest.

The aim of the study was to explore seroprevalence of the IgG to SARS-CoV-2 N-protein in various groups of medical workers with the following assessment of the risk of COVID-19, depending on the seropositivity and occupational group.

Materials and methods. The study of the strength of immunity to COVID-19 was carried out within the framework of the large-scale Rospotrebnadzor program to assess population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Russian Federation, considering the protocol recommended by WHO, on the basis of the laboratories of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan. From the sample of the study conducted in the Republic of Tatarstan, medical workers (301) were selected without a history of a new coronavirus infection and with no clinical symptoms of this disease at the time of biomaterial sampling (June 2020); the absence of the transferred new coronavirus infection was verified by the Unified State Information System "Electronic Health of the Republic of Tatarstan". The comparison group included 52 employees belonging to the engineering and technical personnel and not employed in medical institutions who met the above inclusion criteria. In the aggregate, the observation group (medical workers and the comparison group) included 12.1% of the participants in the population study.

Results. The rate of seropositivity was 36.5% in the control groups, 23.7% — in doctors, and 38.9% — in nurses. Compared to doctors, seroprevalence was higher in nurses. The employment of medical workers in temporary infectious diseases hospitals did not affect the production of the IgG to SARS-CoV-2 N-protein. A relatively low prevalence of seropositivity among doctors of temporary infectious diseases hospitals was revealed.

The probability of seroconversion decreased with age and did not depend on gender or history of recent contacts with COVID-19 patients.

The survival analysis showed that the probability of remaining healthy by the end of the follow-up was the lowest among doctors from medical and preventive institutions that did not serve as temporary infectious diseases hospitals. The risk of COVID-19 in seronegative individuals was higher, but without statistical significance.

Conclusion. According to the data of immunological studies for the presence of IgG antibodies to the nucleocapsid protein of the SARS-CoV-2 virus, it was found that the prevalence of seroprevalence in nurses is significantly higher than that of doctors, nurses of medical and prophylactic organizations of young age have higher seroprevalence to the nucleocapsid protein of the SARS-CoV-2. According to prospective observation, it was revealed that doctors of medical and prophylactic organizations that are not classified as temporary infectious diseases hospitals have a higher risk of developing a symptomatic form of COVID-19, which may be due to both the insufficient effectiveness of anti-epidemic measures and the peculiarities of the immune response and approaches, used to evaluate it. In the current epidemic situation, the detection of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus can be used to decide on the distribution of responsibilities among medical personnel.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 virus nucleocapsid protein; class G immunoglobulins; medical workers; professional responsibilities; morbidity

For citation: Fatkhutdinova L.M., Badamshina G.G., Sizova E.P., Patyashina M.A., Stavropolskaya L.V., Gabidinova G.F., Zalyalov R.R. Immune response to SARS-CoV-2 and the risk of COVID-19 among different groups of healthcare workers. *Med. truda i prom. ecol.* 2021; 61(5): 286–304. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-5-286-304>

For correspondence: Liliya M. Fatkhutdinova, Head of the Department of Hygiene and Occupational Medicine, Kazan State Medical University, Dr. of Sci. (Med.), professor. E-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Information about authors: Fatkhutdinova L.M. <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>

Badamshina G.G. <https://orcid.org/0000-0003-0088-6422>

Sizova E.P. <https://orcid.org/0000-0002-6302-3993>

Patyashina M.A. <https://orcid.org/0000-0002-8642-5194>

Stavropolskaya L.V. <https://orcid.org/0000-0001-5987-5328>

Gabidinova G.F. <https://orcid.org/0000-0003-2616-5017>

Zalyalov R.R. <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>

Contribution:

Fatkhutdinova L.M. — study of literature, formation of goals, research objectives, organization of research, generalization of the results obtained, writing conclusions;

Badamshina G.G. — studying the literature, forming a sample and a database, conducting an immunoepidemiological study, constructing tables, summarizing the results obtained, writing conclusions;

Sizova E.P. — carrying out immunoepidemiological population, generalization of the results obtained;

Patyashina M.A. — organization of an immunoepidemiological population study, generalization of the results;

Stavropolskaya L.V. — carrying out immunoepidemiological population, generalization of the results obtained;

Gabidinova G.F. — statistical processing of results, construction of figures, tables;

Zalyalov R.R. — conducting a prospective analysis of the incidence of COVID-19.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 20.06.2021 / Accepted: 22.06.2021 / Published: 12.07.2021

Introduction. The pandemic of new coronavirus infection (COVID-19) poses a threat to public health around the world [1]. COVID-19 is the result of infection with the SARS-CoV-2 coronavirus and was first detected in China in 2019 [2–5]. The SARS-CoV-2 virion contains four main structural proteins: the spike protein (S-protein), which ensures the penetration of the virion into the host cell through binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on the cell surface, membrane protein (M-protein), virion envelope protein (E-protein), as well as a nucleocapsid protein (N-protein), which attaches to the genomic RNA chain to produce a nucleoprotein complex [6, 7].

When contact with the SARS-CoV-2 virus occurs in the human body, antibodies to various proteins of the SARS-CoV-2 virus, belonging to classes G, M, A of immunoglobulins, could be produced [7–10]. At the same time, the protective role of antibodies to certain structural proteins of the SARS-CoV-2 virus has not been fully established [7, 10–12].

After the development and commercialisation of test systems for the determination of class G immunoglobulins to the SARS-CoV-2 virus in various countries of the world, including the Russian Federation, large-scale immune-epidemiological studies were carried out [13–24]. In these studies of immunity in various population groups, antibodies to the S-protein and the nucleocapsid protein (N-protein) were detected in most cases.

Of particular interest are issues related to the protection of medical workers from COVID-19 infection, including data on the immunological protection of medical personnel [22, 23, 25–29]. There are several studies on humoral immunity to SARS-CoV-2 among medical workers [22], including those carried out in the Russian Federation [30], however, there are practically no prospective observations with an assessment of the risks of infection with the SARS-CoV-2 virus in various groups of medical workers depending on the initial level of the immune response.

The aim of the study was to estimate seroprevalence of antibodies of class G against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein among various groups of medical workers — doctors and nurses of temporary infectious diseases hospitals created for coronavirus (THC), doctors and nurses of other medical and preventive institutions (MPI), with subsequent analysis of the risk of new coronavirus infection depending on the initial immune status and occupational group during a 150-day follow-up.

Materials and methods. The study of immune response to the SARS-CoV-2 virus was carried out in the frame of the large-scale program ruled by the state body responsible for the epidemiological surveillance — Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). The program aim is to assess the herd immunity to the SARS-CoV-2 virus in the population of the Russian Federation [15]. The protocol recommended by WHO was implemented. From the regional sample included in the advertised study in the Republic of Tatarstan [19], medical workers (301 people) without a previous history of new coronavirus infection and with no clinical symptoms of COVID-19 at the time of biosampling (June 2020) were selected; the absence of new coronavirus infection was verified by the Unified State Information System "Electronic Health Care of the Republic of Tatarstan". The comparison group included 52 workers and was formed from engineering and technical workers (ITW) not employed in medical institutions who met the above inclusion criteria.

The characteristics of the groups are presented in **table 1**. In total, the study sample (medical workers and the comparison group) encompassed 12.1% of the participants in the regional population study.

Women accounted for 83% of the group under study. All subgroups were age matched. Direct contact with patients with new coronavirus infection (COVID-19) within 14 days prior to biomaterial sampling was pointed out (in to the questionnaire) by 14.8% of the study participants.

In the group of healthcare workers, 46.2% were doctors, 53.8% nurses. 32.9% of them were employed in temporary infectious diseases hospitals created for coronavirus, 68.1% — in other medical organisations.

The immune response to the SARS-CoV-2 N-protein was detected by the enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) using commercial kits for the analysis of human blood serum for the presence of specific class G immunoglobulins to the SARS-CoV-2 N-protein, produced by the State Scientific Center for Applied Microbiology

Table 1
Socio-demographic and epidemiological characteristics of the groups under study (353 people)

Socio-demographic and epidemiological characteristics	% (95% CI)	Age, years	
		M (σ)	Min-Max
Gender:			
Females (n=293)	83,0 (79,1–86,9)	43,7 (13,3)	18–81
Males (n=60)	17,0 (13,1–20,9)	45,8 (13,2)	20–71
History of recent contact with COVID-19 patients (according to the questionnaire)¹:			
No (n=301)	85,2 (81,3–89,1)	43,9 (13,4)	18–81
Yes (n=52)	14,8 (10,9–18,7)	45,2 (12,1)	23–73
Types of healthcare institutions:			
Controls (n=52)	14,7 (10,8–18,6)	42,8 (11,2)	19–64
MPI ² (n=202)	57,2 (53,3–61,1)	44,0 (13,5)	19–81
THC ³ (n=99)	28,1 (24,2–32,2)	44,8 (13,8)	20–73
Occupational groups:			
Controls (n=52)	14,7 (10,8–18,6)	42,8 (11,2)	19–64
Doctors (n=139)	39,4 (35,5–43,3)	47,7	21–81
Nurses (n=162)	45,9 (42,0–49,8)	41,4	16–74
Occupational groups by types of healthcare institutions:			
Controls (n=52)	14,7 (10,8–18,6)	42,8 (11,2)	19–64
MPI			
Doctors (n=96)	12,2 (8,3–16,1)	48,8 (12,8)	26–73
Nurses (n=106)	15,9 (12,0–19,8)	41,7 (13,9)	20–70
THC			
Doctors (n=43)	27,2 (23,3–31,1)	47,2 (13,9)	23–81
Nurses (n=56)	30,0 (26,1–33,9)	41,2 (12,6)	19–74

Note: ¹ 1–14 days before blood sampling; ² THC — temporary infectious diseases hospitals created for coronavirus, MPI — other medical and preventive institutions.

and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Obolensk), series 04 (production date 04.2020, RU No. RZN 2020/10268 dated 08.05.2020). The optical densities of the control and test samples were measured on a spectrophotometer (an automatic enzyme-linked immunosorbent microplate analyser Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Austria)) at a wavelength of 450 nm. The results were taken into account qualitatively and were considered positive if the S / C positivity coefficient was equal to or higher than 1.1 (in accordance with the instructions for the test system). The analytical sensitivity of the kit is at least 91%, the analytical specificity is at least 95%, being subject to the rules for taking, transporting and storing the biomaterial.

Within 150 days from the blood sampling, cases of new coronavirus infection were monitored on the basis of the patient's inclusion in the Federal Register of COVID-19 Patients.

For statistical analysis the R software (version 1.3.1073) was used. The generally accepted methods of parametric and nonparametric statistics were applied. To analyse the dependence of seroprevalence (yes/no — taking into account the value of the positivity coefficient) on gender, age, contacts with patients and the occupational group, univariable and multivariable models of logistic regression were built with subsequent calculation of odds ratios with 95% confidence intervals. When selecting multivariable models, the backward exclusion procedure based on the Akaike criterion (AIC) was used. Full model included all independent variables (gender, age, contacts with patients, occupational groups by types of healthcare institutions), as well as their pairwise interactions.

To compare the risks of new coronavirus infection in various occupational groups, Kaplan–Meier survival curves were plotted. To estimate the adjusted hazard ratios, the Cox proportional hazards models was applied. The assumption of risk proportionality was tested by plotting Schoenfeld's residual; if the risks were not proportional, time strata with a separate calculation of the hazard ratios were applied.

Differences were considered significant at $p < 0.05$ level; $p < 0.1$ levels were analysed as well. Means were compared by the Student's *t* test, the Kaplan–Meier curves — by the log rank test, the Cox proportional hazards model — by the *z*-test.

Results. The seropositivity rate of IgG to the N-protein of the SARS-CoV-2 virus was 36.5% in controls, 23.7% — in doctors, and 38.9% — in nurses (*table 2a*). The proportion of seropositive individuals in nurses did not differ from the control group: odds ratio 1.1 (95% CI 0.58–2.14). In doctors, the seropositivity was slightly fewer than in the control group: the odds ratio 0.54 (95% CI 0.27–1.08).

Among healthcare workers, seroconversion occurs significantly more often in nurses than in doctors (*table 2b*): odds ratio 2.04 (95% CI 1.24–3.40). The employment of medical workers in temporary infectious diseases hospitals did not affect the production of the IgG to SARS-CoV-2 N-protein (*table 2b*): odds ratio 1.1 (95% CI 0.66–1.84). Noteworthy is the relatively low prevalence (20.9%) of workers who were seropositive for the presence of IgG to the N-protein of the SARS-CoV-2 in doctors of temporary infectious diseases hospitals (*table 2a*) compared with the control group: odds ratio 0.46 (95% CI 0.18–1.14).

In the men's group, the seropositivity rate was slightly lower than in women (*table 2a*): odds ratio 0.58 (95% CI 0.29–1.08). With age, the seropositivity rate increased (*table 2a*): odds ratio 1.02 (95% CI 1.0–1.03) per living year. The likelihood of seroconversion was not reliably associated

with recent contact with the COVID-19 patients who had new coronavirus infection (*table 2a*): odds ratio 1.35 (95% CI 0.73–2.48). This may happen due to the widespread virus circulation in the Republic of Tatarstan and many carriers of asymptomatic forms in residents.

The next step of data analysis was multivariable logistic regression with insertion of variables "gender", "age", "contacts with COVID-19 patients", "professional group: engineering and technical workers (ITW), THC doctors, THC nurses, MPI doctors, MPI nurses", as well as their pairwise interactions. It helped clarify the results of univariable regression analysis presented above and obtain estimates of the influence of different types of professional activity on the seroconversion for IgG to the SARS-CoV-2 N-protein (adjusted for potential cofounders and modifying factors).

Age turned out to be a significant modifying factor: at older ages, the likelihood of seroconversion decreased. *Figure 1* shows the logistic regression coefficients β calculated with considering the model for different types of professional activity, depending on age. The higher likelihood of seroconversion in MPI nurses of younger ages, compared with the control group, was statistically significant (see model description in the caption to *Fig. 1*), which may be associated with the greater involvement of young nurses in the work processes during the COVID-19 pandemic.

According to the results of multivariable modeling, the likelihood of seroconversion did not depend on gender or the indication of recent contact with COVID-19 patients in the anamnesis.

An analysis of the survival probability, carried out using the Kaplan–Meier curves (*Fig. 2a*), showed that staying healthy during the observation period (150 days) was significantly lower for healthcare workers. In the group of engineering and technical workers, new cases of COVID-19 were detected in 3 people (5.8%), 19 cases in doctors (13.7%), and 14 cases (8.6%) in nurses.

The likelihood of staying healthy by the end of the follow-up period was the lowest in doctors of MPI not classified as THC (*Fig. 2b*). In the group of MPI doctors, only 85.4% (82 out of 96 MPI doctors under supervision) remained healthy at 150th day of follow-up which is the lowest rate in comparison with other professional groups.

The Cox proportional hazards model helped to study the dependence of the incidence of COVID-19 on sex, age, contact with COVID-19 patients, professional activity, with considering the place of work and initial serological status for IgG to the SARS-CoV-2 N-protein (presence/absence of seroconversion) with time stratification (before after 60 days from the moment of sampling) (*table 3*). The introduction of time strata into the Cox proportional risk model (up to the 60th day of follow-up and after the 60th day of follow-up) was justified by analysing Schoenfeld residuals (*Fig. 3*), indicating a tendency ($p < 0.1$) to disproportionate risks in time. In other words, the effect of baseline IgG serological status for the SARS-CoV-2 N-protein differed in the initial and subsequent periods of observation. In the first 60 days, the relative risk of COVID-19 disease in seronegative individuals was 1.18, and in the period after 60 days from the beginning of observation — 1.74. However, the calculated risks were insignificant, which does not allow us to conclude the protective role of the seropositive IgG status to the SARS-CoV-2 N-protein.

Discussion. In the context of the ongoing COVID-19 pandemic, great hopes are pinned on the formation of herd immunity. A systematic review and meta-analysis, which included 47 immunoepidemiological studies in the general

Table 2a

Univariate logistic regression models of probability of seropositivity to the IgG to SARS-CoV-2 N-protein (test positive/negative), depending on the gender, age, contact with COVID19 patients and occupational group

Variable/Seropositivity		n	%	$\beta \pm m^1$	OR [95% CI]	p
Gender:						
Females	Test positive	101	34,5%	—	—	—
	Test negative	192	65,5%			
Males	Test positive	14	23,3%	-0,54±0,14*	0,58 [0,29–1,08]	0,096
	Test negative	46	76,7%			
Age, years				0,02±0,01*	1,02 [1,00–1,03]	0,067
History of recent contact with COVID-19 patients (according to the questionnaire)²:						
No	Test positive	95	31,6%	—	—	—
	Test negative	206	68,4%			
Yes	Test positive	20	38,5%	0,30±0,31	1,35 [0,73–2,48]	0,33
	Test negative	32	61,5%			
Occupational groups:						
Controls	Test positive	19	36,5%	—	—	—
	Test negative	33	63,5%			
Doctors	Test positive	33	23,7%	-0,61±0,35*	0,54 [0,27–1,08]	0,08
	Test negative	106	76,3%			
Nurses	Test positive	63	38,9%	0,10±0,33	1,10 [0,58–2,14]	0,76
	Test negative	99	61,1%			
Types of healthcare institutions³:						
Controls	Test positive	19	36,5%	—	—	—
	Test negative	33	63,5%			
THC	Test positive	33	33,3%	-0,14±0,36	0,87 [0,43–1,77]	0,69
	Test negative	66	66,7%			
MPI	Test positive	63	31,2%	-0,24±0,33	0,78 [0,42–1,51]	0,46
	Test negative	139	68,8%			
Occupational groups by types of healthcare institutions:						
Controls	Test positive	19	36,5%	—	—	—
	Test negative	33	63,5%			
Doctors (THC)	Test positive	9	20,9%	-0,78±0,47*	0,46 [0,18–1,14]	0,10
	Test negative	34	79,1%			
Nurses (THC)	Test positive	24	42,9%	0,26±0,39	1,30 [0,60–2,84]	0,50
	Test negative	32	57,1%			
Doctors (MPI)	Test positive	24	25,0%	-0,55±0,37	0,58 [0,28–1,21]	0,14
	Test negative	72	75,0%			
Nurses (MPI)	Test positive	39	36,8%	0,01±0,35	1,01 [0,51–2,03]	0,98
	Test negative	67	63,2%			

Notes: ¹ * — $p \leq 0,1$; ² — 1–14 days before blood sampling, ³ THC — temporary infectious diseases hospitals created for coronavirus, MPI — other medical and preventive institutions.

Table 2b

Univariable logistic regression models of probability of seropositivity to the IgG to SARS-CoV-2 N-protein (test positive/negative), depending on the type of professional activity of medical workers

Variable/Seropositivity		n	%	$\beta \pm m^1$	OR [95% CI]	p
Occupational groups:						
Doctors	Test positive	33	23,7%	—	—	—
	Test negative	106	76,3%			
Nurses	Test positive	63	38,9%	0,71±0,26*	2,04 [1,24–3,40]	0,005
	Test negative	99	61,1%			
Types of healthcare institutions ² :						
THC	Test positive	33	33,3%	—	—	—
	Test negative	66	66,7%			
MPI	Test positive	63	31,2%	0,10±0,26	1,10 [0,66–1,84]	0,71
	Test negative	139	68,8%			

Note: ¹ * — $p \leq 0,1$; ² THC — temporary infectious diseases hospitals created for coronavirus, MPI — other medical and preventive institutions.

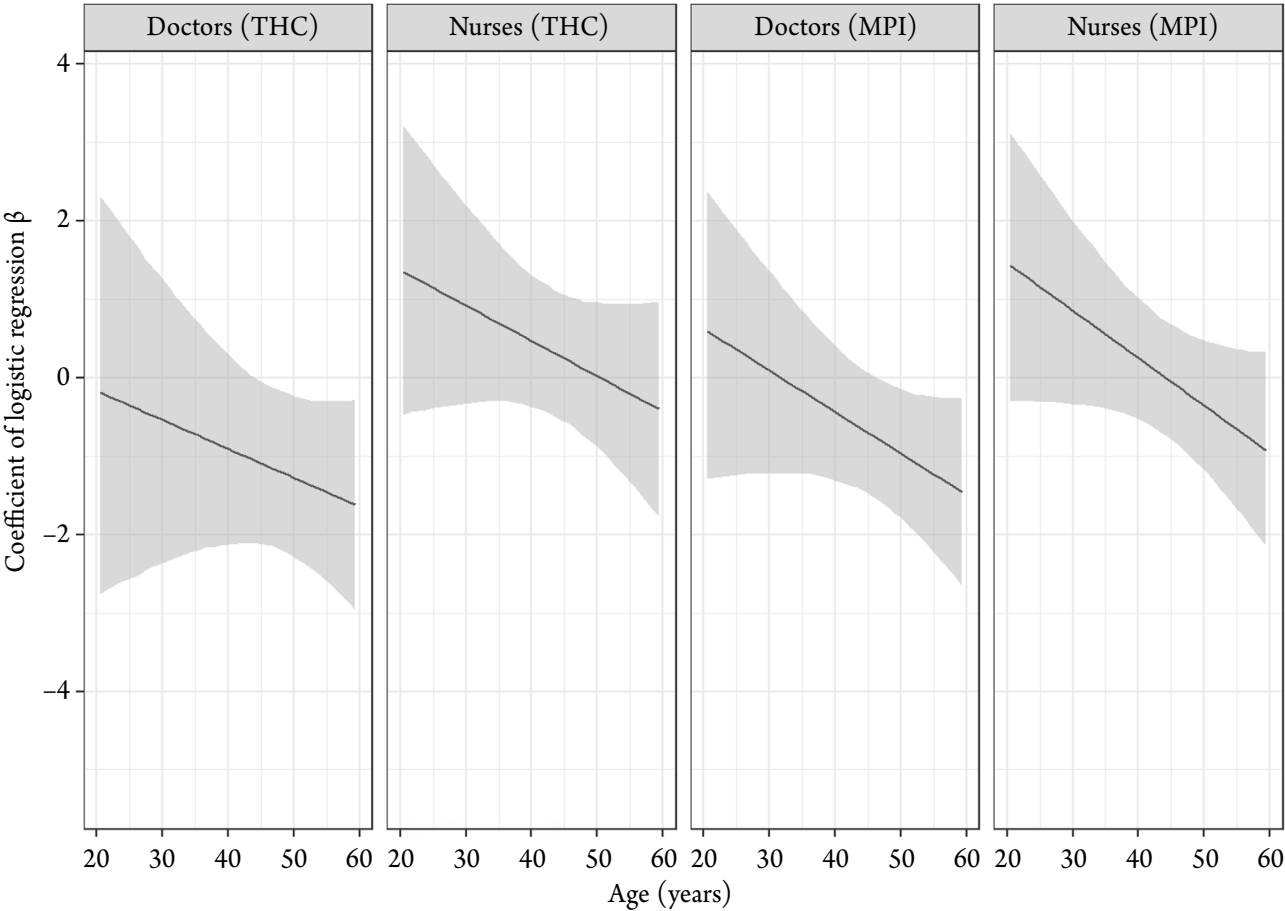


Fig. 1. Predicted coefficients of logistic regression β for different groups of professional activity, depending on age, in multivariate logistic regression model:
IgG (test positive/negative) = $-3,72 + 0,07AGE^1 + 0,52COVID_Doctor + 2,26COVID_Nurse + 1,66HOSPITAL_Doctor + 2,63HOSPITAL_Nurse^2 + 0,47CONTACT - 0,04AGE \times COVID_Doctor - 0,04AGE \times COVID_Nurse - 0,05AGE \times HOSPITAL_Doctor - 0,06AGE \times HOSPITAL_Nurse^3$ ($p=0,02$), where: AGE — age in years; COVID_Doctor — doctors from temporary infectious diseases hospitals, COVID_Nurse — nurses from temporary infectious diseases hospitals, HOSPITAL_Doctor — doctors from other medical and preventive institutions; HOSPITAL_Nurse — nurses from other medical and preventive institutions; CONTACT — contact with COVID-19 patients, ¹ — $p=0,02$, ² — $p=0,09$, ³ — $p=0,08$

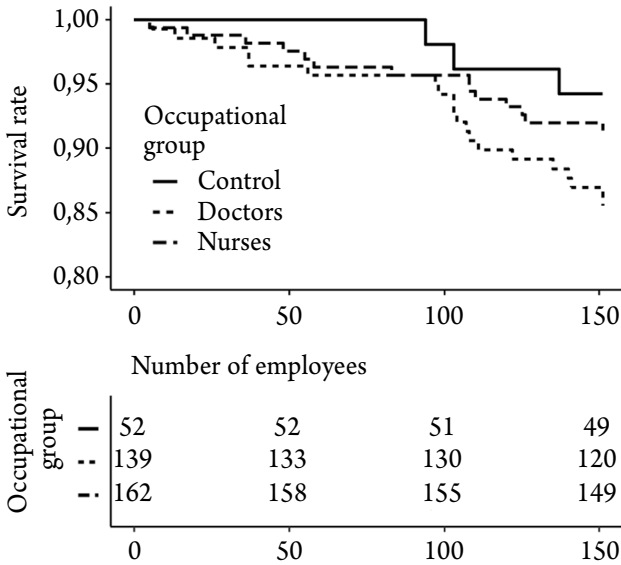


Fig. 2a. COVID-19 risk in different occupational groups within 5 months from the start of the study (cumulative survival rates, Kaplan-Meier curves, $p=0.1$)

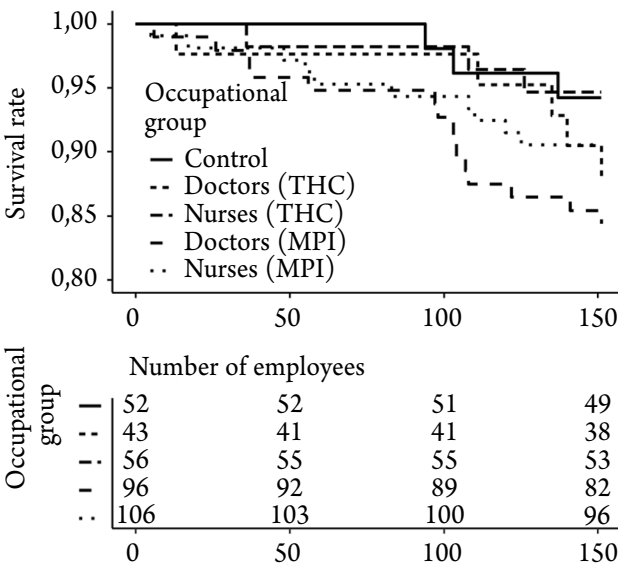


Fig. 2b. COVID-19 risk in different occupational groups, taking into account the place of work, within 5 months from the start of the study (cumulative survival rates, Kaplan-Meier curves, $p=0.2$)

Table 3a

The Cox proportional hazards model: the risk of COVID-19 depending on the occupational group and the level of IgG response to SARS-CoV-2 N-protein at the start point of the study

Factor	β^1	p	HR [95% CI] ²
Occupational groups:			
Controls	—	—	—
Doctors	0,77*	0,08	2,17 [0,91; 5,18]
Nurses	0,19	0,68	1,21 [0,49; 2,98]
Initial immune status (HRs in time window 0–60 days):			
Seroconversion	—	—	—
No seroconversion	0,18	0,63	1,19 [0,58; 2,48]
Initial immune status (HRs in time window 61–150 days):			
Seroconversion	—	—	—
No seroconversion	0,56	0,26	1,75 [0,66; 4,69]

Notes: ¹ * — $p \leq 0,1$; ² a full model included variables "gender", "age", "contacts with COVID-19 patients", "occupational groups: engineering and technical workers (ITW), doctors, nurses", "seroconversion of IgG response to SARS-CoV-2 N-protein at the start point of the study", "time stratum" (before/after 60 days from the time of sampling), as well as their pairwise interactions.

Table 3b

The Cox proportional hazards model: the risk of COVID-19 depending on the occupational group, taking into account the place of work, and the level of IgG response to SARS-CoV-2 N-protein at the start point of the study

Factor	β^1	p	HR [95% CI] ²
Occupational groups by types of healthcare institutions³:			
Controls	—	—	—
Doctors (THC)	0,59	0,26	1,82 [0,65; 5,12]
Nurses (THC)	-0,24	0,69	0,78 [0,24; 2,57]
Doctors (MPI)	0,85*	0,06	2,33 [0,95; 5,70]
Nurses (MPI)	0,36	0,44	1,44 [0,57; 3,65]
Initial immune status (HRs in time window 0–60 days):			
Seroconversion	—	—	—
No seroconversion	0,17	0,65	1,18 [0,57; 2,46]
Initial immune status (HRs in time window 61–150 days):			
Seroconversion	—	—	—
No seroconversion	0,55	0,27	1,74 [0,65; 4,65]

Notes: ¹ * — $p \leq 0,1$; ² a full model included variables "gender", "age", "contacts with COVID-19 patients", "occupational groups by types of healthcare institutions: engineering and technical workers (ITW), THC doctors, THC nurses, MPI doctors, MPI nurses", "seroconversion of IgG response to SARS-CoV-2 N-protein at the start point of the study", "time stratum" (before/after 60 days from the time of sampling), as well as their pairwise interactions; ³ THC — temporary infectious diseases hospitals created for coronavirus, MPI — other medical and preventive institutions.

population (randomly selected people of different ages, occupation, ethnicity, education and socio-economic status, living in a certain geographic region, in the absence of a previous status of COVID-19, healthcare workers and other groups under high risks being excluding from the analysis)

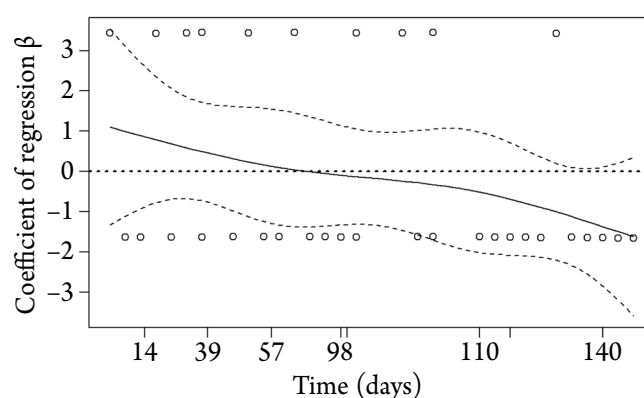


Fig. 3. Schoenfeld residuals plot for the Cox proportional hazards model describing COVID-19 risk as a function of the level of IgG response to SARS-CoV-2 N-protein at the start point of the study ($p=0.09$)

with the participation of about 400 thousand people from 23 countries, showed that seroprevalence to SARS-CoV-2 in the general population varied from 0.37% up to 22.1% with a cumulative estimate of 3.38% (95% CI 3.05–3.72%) [24].

A systematic review and meta-analysis of 49 studies involving about 130,000 healthcare workers with no previous COVID-19 status showed that the estimated overall prevalence of SARS-CoV-2 antibodies was 8.7% (95% confidence interval 6.7–10.9%) [22]. The authors considered the results of any serological test (for example, enzyme immunoassay, chemiluminescence immunoassay) used to detect SARS-CoV-2 antibodies (IgA, IgG and IgM).

The study results showed high seroprevalence to the SARS-CoV-2 N-protein in the Russian sample — both in the control group (36.5%) and in medical workers (in doctors — 23.7%, in nurses — 38.9%). It significantly exceeded similar rates in international studies of similar design.

Seroprevalence to the SARS-CoV-2 N-protein in healthcare workers and the control group was comparable. The differences were statistically insignificant, indicating the critical role of personal protective equipment and other precautions used by medical personnel. Other authors also come to a similar conclusion, noting the absence of significant differences in the seroprevalence of medical and non-medical (technical) personnel [23, 26, 32, 33] and/or the priority role of social and family contacts [26, 34]. Wu et al. (2020) found that the death rate in the group of medical workers from COVID-19 was lower than among representatives of other professions [35]. However, in some samples — London [36], seroprevalence in healthcare workers was almost two times higher than among the general population.

Significantly higher seroprevalence to the SARS-CoV-2 N-protein in nurses compared to doctors is most likely a consequence of exposure to different viral loads and exposure times. Several authors also confirm the higher prevalence of positive PCR tests [27] and seroprevalence [37] in nurses compared with other groups of medical workers and note the role of direct long-term contacts with patients [37]. Nursing personnel have more prolonged contact with patients infected with SARS-CoV-2, considering the functional responsibilities associated with a higher frequency of contact with patients (setting up injections, dispensing drugs, measuring temperature and other manipulations). This probably suggests a high viral load and duration of exposure to the SARS-CoV-2 [10].

The statistically significant high seroprevalence rates identified in young MPI nurses are likely associated with the greater involvement of this group in the work processes during the COVID-19 pandemic, relatively low (compared to THC medical workers) by the alertness of infection with the SARS-CoV-2, the peculiarities of the use of personal protective equipment, especially in the initial period of the rise in the incidence of COVID-19, and the peculiarities of the formation of antibodies to the SARS-CoV-2 at a young age. Test systems for the SARS-CoV-2 N-protein, according to some authors, may show increased sensitivity in elderly [38]. However, even under the conditions of using a serological test, which is more likely to detect an immune response to SARS-CoV-2 in the elderly, an inverse relationship of seroprevalence with age has been established. Similar results were noted by other authors [23, 37, 39]. In several studies, the dependence of seroprevalence on age was not found [26, 34, 40, 41].

The results on the absence of gender influence on the formation of class G antibodies to the SARS-CoV-2 N-protein virus match the data of other authors [26, 34, 40, 41].

The absence of the influence of the factor "work under conditions of THC" on the formation of class G antibodies to the SARS-CoV-2 N-protein, revealed in this study, can be explained by the high efficiency of the use of personal protective equipment and anti-epidemic protection of personnel. Other authors have repeatedly noted a lower seroprevalence to the SARS-CoV-2 in the intensive care unit staff, where the likelihood of high viral loads is very high but workers are well-protected [22, 23, 36, 37, 41, 42, 43]. Piccoli et al. (2021) found that the likelihood of seroconversion in workers of special coronavirus hospitals deployed in the southern part of Switzerland (analogue of Russian THC) only slightly exceeded that for medical personnel of other hospitals [44].

According to the generally accepted mechanisms of immune response to viral infections [7], in case of comparable seroprevalences to the SARS-CoV-2 N-protein in healthcare workers and the control group, one could assume the same degree of protection in both healthcare workers and the control group. In this study, based on a comparison of the Kaplan–Meier curves for healthcare workers and the control group, we revealed a relatively low probability of staying healthy by the end of the follow-up period among healthcare workers compared with the control group.

The risk of contracting COVID-19 by the end of the study period was 2.33 times higher in doctors employed in MPI not serving as temporary infectious diseases hospitals, than in the control group. At the same time, the initial level of seroprevalence in this group was comparable to the other occupational groups. In MPI nurses and THC doctors, the relative risks were also more than 1.0, but the risk estimates were statistically unreliable. In the group of MPI nurses, the relative risk was below 1.0.

This fact confirms the high importance of effective anti-epidemic measures in healthcare organisations, including personal protective equipment and organisational procedures. Thus, Heinzerling et al. (2020) argue that at the early stage of the pandemic in one of the California clinics, a clinical case

of infection from the same patient was described by three out of 121 medical workers who did not use personal protective equipment; in 146 workers who used protective equipment, no one fell ill [42].

The presence of IgG to the SARS-CoV-2 N-protein did not fully protect healthcare workers: some of the medical workers were infected during the 150-day observation period and had vivid clinical symptoms of COVID-19.

This study is the first medium-term (150 days) prospective study investigating the protective role of seroconversion on the risk of developing COVID-19 in healthcare workers. Earlier, Houlihan et al. (2020) published the results of a 1-month follow-up of a group of seropositive and seronegative healthcare workers (for antibodies to S-protein) [39]. In the group of seronegative individuals, infection occurred in 13% versus 3% in the group of seropositive individuals. Similar results were obtained by Letizia et al. (2021) on a sample of young (18–20 years old) US Marine Corps recruits during a 6-week observation. The relative risk of contracting COVID-19 in seropositive recruits was 0.45 (95% CI 0.32–0.65) [45]. Both groups of authors noted that the protective effect of seroconversion was confirmed only in a short time interval. Our study also showed that seroconversion was associated with a lower likelihood of contracting COVID-19, especially in the first two months. Still, the relative risks were insignificant, which does not allow us to conclude the protective role of IgG seropositive status to the SARS-CoV-2 N-protein.

According to Burgess et al. (2020), the choice of the target antigen is of decisive importance for assessing the immunodefence of the organism. Some authors believe that antibodies to the S-protein have neutralising properties compared to antibodies to the N-protein [10, 46, 47]. It is also necessary to consider the possible decrease in the titer of antibodies over time [48].

Another important assumption that requires further study is the role of insufficiently effective organisational practices in healthcare institutions [49].

The hypotheses offered in the study require the setting of new goals and objectives. Research design should reckon for increased sample size, an expansion of the test panel to include tests for different structural proteins and, possibly, cellular immunity [50], repeated measurements, longer follow-up; considering the peculiarities of the epidemic process during the follow-up period should be considered as well.

Conclusion. According to the data of immunological studies for IgG presence to the SARS-CoV-2 N-protein, it was found out that seroprevalence in nurses was significantly higher than that of doctors; MPI nurses of young age have higher seroprevalence to the SARS-CoV-2 N-protein. In 150-day follow-up, it was revealed that doctors working in medical and preventive institutions that did not serve as temporary coronavirus hospitals had a higher risk of developing symptomatic forms of COVID-19, which may be due to both insufficient effectiveness of anti-epidemic measures and the peculiarities of the immune response and approaches for its evaluation. In the current epidemic situation, the detection of IgG to the SARS-CoV-2 can be used to decide on the distribution of responsibilities among healthcare personnel.

References

1. Sirleaf E.J., Clark H. Report of the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response: making COVID-19 the last pandemic. *The Lancet*. 2021; 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01095-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01095-3)
2. Shi Y., Wang G., Cai X.P., Deng J.W., Zheng L., Zhu H.H. et al. An overview of COVID-19. *Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May; 21(5): 343–60. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>
3. Stoye E. China coronavirus: how many papers have been published? *Nature*. 2020 Jan 30. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00253-8>
4. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva, Switzerland: WHO; 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> TagedEnd Published 2020. Accessed April 26, 2020.
5. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May; 55(5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
6. Arya R., Kumari S., Pandey B., Mistry H., Bihani S.C., Das A. et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *Journal of Molecular Biology*. January 2021; 2(433): 166725 <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024>
7. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B. SARS-CoV-2 Immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020; 396(10262): 1595–606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
8. Chowdhury M.A., Hossain N., Kashem M.A., Shahid M.A., Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *Infect Public Health*. 2020 Nov; 13(11): 1619–1629. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>
9. Long Q., Liu B., Deng H., Wu G.C., Deng K., Che Y.K. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun; 26(6): 845–848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
10. Özçürümez M.K., Ambrosch A., Frey O., Haselmann V., Holdenrieder S., Kiehltop M. et al. SARS-CoV-2 antibody testing-questions to be asked. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul; 146(1): 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.020>
11. Altmann D.M., Douek D.C., Boyton R.J. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity. *Lancet*. 2020 May 16; 395(10236): 1527–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30985-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30985-5)
12. Kang H., Wang Y., Tong Z., Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol*. 2020 Nov; 92(11): 2263–65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26114>
13. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Babura E.A., Mikheenko O.P., Lyalina L.V. et al. Herd immunity of sars-cov-2 among the population of Kalinigrad region amid the COVID-19 epidemic. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(5): 62–71 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71>
14. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Balakhonov S.V., Chesnokova M.V., Dubrovina V.I. et al. Experience in Studying Seroprevalence to SARS-CoV-2 Virus in the Population of the Irkutsk Region during COVID-19 Outbreak. *Problemy osobo opasnykh infektsij*. 2020; (3): 106–13 (in Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-106-113>
15. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V. et al. Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population in Saint-Petersburg during the COVID-19 Epidemic. *Problemy osobo opasnykh infektsij*. 2020; 3: 124–30 (in Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130>
16. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Historik O.A., Mosevich O.S., Lyalina L.V. et al. Assessment of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population of the Leningrad Region during the COVID-19 Epidemic. *Problemy osobo opasnykh infektsij*. 2020; 3: 114–23 (in Russian) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-114-123>
17. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Kuttyrev V.V., Kozhanova O.I., Cherkasskaya T.S. et al. Characteristics of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 in Residents of the Saratov Region under COVID-19 Epidemic. *Problemy osobo opasnykh infektsij*. 2020; (4): 106–16 (in Russian) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-106-116>
18. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Noskov A.K., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V. et al. Assessment of Population Immunity to SARS-CoV-2 Virus in the Rostov Region. *Problemy osobo opasnykh infektsij*. 2020; (4): 117–24 (in Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-117-124>
19. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Patyashina M.A., Sizova E.P., Yuzlibaeva L.R. et al. Characteristics of seroprevalence to SARs-CoV-2 among the population of the Republic of Tatarstan against the background of COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2020; 6 (97): 518–28 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-2>
20. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Stepanova T.F., Sharuh G.V., Letyushev A.N. et al. Distribution of seroprevalence to SARs-CoV-2 among residents of the Tyumen region in the epidemic period COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2020; 5(97): 392–400 (in Russian) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-1>
21. Erikstrup C., Hother C.E., Vestegar Pederson O.B., Molbak K., Skov R.L., Holm D.K. et al. Estimation of SARS-CoV-2 Infection Fatality Rate by Real-time Antibody Screening of Blood Donors. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 2(72): 249–253. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa849>
22. Galanis P., Vraika I., Fragkou D., Bilali A., Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2021 Feb; 108: 120–34. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008>
23. Lidström A.K., Sund F., Albinsson B., Lindbäck J., Westman G. Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden. *Ups J Med Sci*. 2020 Nov; 125(4): 305–310. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1793039>
24. Rostami A., Sepidarkish M., Leeftang M.M.G., Riahi S.M., Shiadeh M.N., Esfandiyari S. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct 24; 1198–743X (20): 30651–30660. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.020>
25. Bukhtiyarov I.V. Epidemiological, clinical, and expert problems of occupational infectious diseases of workers during medical care in the COVID-19 pandemic. *Med. truda i prom. ekol*. 2021; 61(1): 4–12. (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>
26. Algado-Selles N., Gras-Valentí P., Chico-Sánchez P., Mora-Muriel J.G., Soler-Molina Vi.M., Hernández-Maldonado M et al. Frequency, Associated Risk Factors, and Characteristics of COVID-19 Among Healthcare Personnel in a Spanish Health Department. *Am J Prev Med*. 2020; 59(6): e221–e229. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.07.014>
27. Barrett E.S., Horton D.B., Roy J., Gennaro M.L., Brooks A., Tischfield J. et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers in New Jersey, at the onset of the U.S. COVID-19 pandemic. *BMC Infect Dis*. 2020; 853. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05587-2>
28. Editorial. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020; 395(10228): 922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9)
29. Kluytmans-van den Bergh M.F.Q., Buiting A.G.M., Pas S.D.,

- Bentvelsen R.G. et al. Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease 2019 in 2 Dutch hospitals during an early phase of the pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5): e209673. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9673>
30. Sizova E.P., Patyashina M.A., Stavropolskaya L.V., Badamshina G.G., Fatkhutdinova L.M. The Study of Humoral Immunity in Healthcare Workers Exposed to COVID-19 Patients. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2021;(2): 70–4 (in Russian). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-335-2-70-74>
 31. Chan J.F., Yip C.C., To K.K., Tang T.H.C., Wong S.C.Y., Leung K.H. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23; 58(5): e00310–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
 32. Hunter E., Price D.A., Murphy E., Schim van der Loeff I., Baker K.F., Lendrem D. et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020; 395 (10234): e77–e78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3)
 33. Korth J., Wilde B., Dolff S., Anastasiou O., Krawczyk A., Jahn M. et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020 May 13; 128: 104437. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104437>
 34. Steensels D., Oris E., Coninx L., Nuyens D., Delforge M.L., Vermeersch P et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA*. 2020; 324(2): 195–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11160>
 35. Wu M., Xie C., Wu R., Shu Y., Wang L., Li M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) infection among healthcare workers in Hubei Province, China. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1321>
 36. Grant J., Wilmore S., McCann N., Donnelly O., Lai R., Kinsella M. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare workers at a London NHS Trust. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020; 42(2), 212–214. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.402>
 37. Martin C.A., Patel P., Goss C., Jenkins D.R., Price A., Barton L. et al. Demographic and occupational determinants of anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity in hospital staff. *J Public Health (Oxf)*. 2020 Nov 16: fdad199. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdad199>
 38. Pancrazzi A., Magliocca P., Lorubbio M., Vaggelli G., Galano A., Mafucci M. et al. Comparison of serologic and molecular SARS-CoV 2 results in a large cohort in Southern Tuscany demonstrates a role for serologic testing to increase diagnostic sensitivity. *Clin Biochem*. 2020 Jul 20; 0009–9120(20): 30791–30798. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.07.002>
 39. Houlihan C.F., Vora N., Byrne T., Lewer D., Kelly G., Heaney J. et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet*. 2020; 396 (10246): e6–e7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31484-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31484-7)
 40. Mansour M., Leven E., Muellers K., Stone K., Mendu D.R., Wajnberg A. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies among healthcare workers at a tertiary academic hospital in New York City. *J Gen Intern Med*. 2020 Aug; 35(8): 2485–2486. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05926-8>
 41. Stubblefield W.B., Talbot H.K., Feldstein L.R., Tenforde M.W., Rasheed M.A.U., Lisa Mills L. et al. Self, for the Influenza Vaccine Effectiveness in the Critically Ill (IVY) Investigators, Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Healthcare Personnel During the First Month of Caring for Patients With COVID-19 — Nashville, Tennessee. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; ciaa936. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa936>
 42. Heinzerling A., Stuckey M.J., Scheuer T., Xu K., Perkins K.M., Resseger H. et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient — Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 17; 69(15): 472–76. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>
 43. Shields A., Faustini S.E., Perez-Toledo M., Jossi S., Aldera E., Allen J.D. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. *Thorax*. 2020; 75(12): 1089–94. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215414>
 44. Piccoli L., Ferrari P., Piumatti G., Jovic S., Rodriguez B. Fernandez, Mele F. et al. Risk assessment and seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers of COVID-19 and non-COVID-19 hospitals in Southern Switzerland. *The Lancet Regional Health — Europe*. 2021; 1: 100013. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100013>
 45. Letizia A.G., Ge Y., Vangeti S., Goforth C., Weir D.L., Kuzmina N.A. et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00158-2)
 46. Burgess S., Ponsford M.J., Gill D. Are we underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2? *BMJ*. 2020 Sep 3; 370: m3364. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3364> PMID: 32883673.
 47. Lee C.Y.P., Lin R.T.P., Renia L., Ng L.F.P. Ng Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
 48. Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020. 19; 52 (5): 737–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
 49. Shpagina L.A., Kuz'mina L.P., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kamneva N.V., Kuznecova G.V. et al. COVID-19 u medicinskih rabotnikov (obzor literatury i sobstvennye dannye). *Med. truda i prom. ekol*. 2021; 1(61): 18–26. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-18-26> (in Russian).
 50. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.B., Olsson A. et al. T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020 Oct 1; 183(1): 158–168. e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017> Epub 2020 Aug 14.