

Определение порогового значения защитного уровня антител класса G к SARS-CoV-2 в поздней фазе иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19

Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина, Н. И. Давыдова, С. С. Алексанин, В. Ю. Рыбников

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Определение эффективности и продолжительности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 имеет большое значение для тактики управления и прогнозирования течения пандемии COVID-19. Однако важно понимать, что высокая концентрация антител, которая характерна для острого иммунного ответа (в том числе после вакцинации), не будет сохраняться в его поздней стадии «памяти». Уровень антител по окончании острой фазы иммунного ответа неизбежно снижается, а затем, достигнув определенного предела, у большинства людей стабилизируется.

Цель настоящего исследования – обосновать пороговое значение «защитного» уровня антител к SARS-CoV-2 при использовании системы реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Результаты нашего исследования подтвердили, что через 6–10 и даже 18 месяцев после заболевания COVID-19 и через 6 месяцев после вакцинации индекс позитивности (ИП) уровня антител оставался относительно постоянным и сопоставимым. Учитывая риски нежелательных реакций и осложнений, вызванных избыточной иммунизацией при повторном введении вакцины на фоне высокого уровня антител, целесообразно ориентироваться на среднее значение уровня антител поздней фазы иммунного ответа, принимая этот уровень в качестве порогового значения «защитного» иммунитета. Полученные нами данные в совокупности с результатами зарубежных авторов позволяют предположить, что как инфицирование SARS-CoV-2, так и вакцинация в большинстве случаев приводят к формированию длительного гуморального иммунитета, которому соответствует диапазон концентрации SARS-CoV-2-IgG, равный ИП = $7,77 \pm 1,64$ или $102,63 \pm 29,31$ BAU/мл.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, антитела к SARS-CoV-2-IgG, пороговое значение антител при вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Determination of threshold value of protective level of class G antibodies to SARS-CoV-2 in late phase of immune response in COVID-19 convalescents

N. A. Alkhutova, N. A. Kovyazina, N. I. Davydova, S. S. Aleksanin, V. Yu. Rybnikov

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n. a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Determining the effectiveness and duration of humoral immunity to SARS-CoV-2 is of great importance for the management tactics and forecasting of the COVID-19 pandemic. However, it is important to understand that the high concentration of antibodies, which is characteristic of an acute immune response (including after vaccination), will not persist in its late stage of "memory". The level of antibodies at the end of the acute phase of the immune response inevitably decreases, and then, having reached a certain limit, it stabilizes in most people.

The purpose of this study is to substantiate the threshold value of the "protective" level of antibodies to SARS-CoV-2 when using the SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST reagent system of Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia.

The results of our study confirmed that 6–10 and even 18 months after the COVID-19 disease and 6 months after vaccination, the antibody level positivity index (IP) remained relatively constant and comparable. Taking into account the risks of adverse reactions and complications caused by excessive immunization with repeated administration of the vaccine against a background of high antibody levels, it is advisable to focus on the average value of the level of antibodies of the late phase of the immune response, taking this level as the threshold value of "protective" immunity. The data obtained by us together with the results of foreign authors suggest that both infection with SARS-CoV-2 and vaccination, in most cases, lead to the formation of long-term humoral immunity, which corresponds to the range of concentration of SARS-CoV-2-IgG equal to IP = $7,77 \pm 1,64$ or $102,63 \pm 29,31$ BAU / ml.

KEY WORDS: COVID-19, antibodies to SARS-CoV-2-IgG, threshold value of antibodies during vaccination against SARS-CoV-2 virus.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Несмотря на общий характер развития иммунитета на вакцину, иммунный ответ у каждого человека имеет индивидуальные особенности, генетически обусловленные наличием или отсутствием определенных антигенов системы HLA – продуктов Iг-генов (генов иммунного ответа) главного комплекса гистосовместимости (МНС), участвующих в представлении экзоантигенов антигенпрезентирующими клетками Т- и В-лимфоцитам, которые реализуют специфический иммунный ответ. Высокая специфичность

вируса-носителя гена, активация которого приводит к синтезу целевого антигена, является необходимым условием при создании рекомбинантных векторных вакцин. Наличие рецепторов для антигенов возбудителя на тканях-мишенях человека определяет вирулентность, тяжесть инфекционного заболевания, а также характер иммунного ответа, в том числе при вакцинации. Таким образом, эффективность вакцинации обуславливается не только характеристиками и условиями введения вакцины, но и способностью иммунной системы вакцинируемого реализовать адекватный иммунный ответ.

Традиционно при вакцинации отдельных групп повышенного риска (медицинские работники, беременные женщины, контингенты домов престарелых и интернатов, дети, лица с острыми и хроническими заболеваниями) применяют дифференцированный подход, что укладывается в современную тактику лечения и профилактики разных заболеваний человека [2]. Необходимость вакцинации разного контингента лиц привела к установлению «защитного» порогового уровня антител применительно к разным инфекциям. Понятие защитного уровня является условным, поскольку противоинфекционный иммунитет может быть эффективным даже в случае, если уровень антител не достигает защитного, в то время как наличие установленного «защитного» количества антител не всегда гарантирует стопроцентную защиту от инфекции.

Необходимо отметить, что статистически в 5–10 % случаев вакцинация не приводит к выработке «защитного» уровня антител. При этом низкий уровень вырабатываемых в ответ на вакцинацию антител, вероятно, может способствовать вирусоносительству и развитию феномена антителозависимого усиления инфекции [3], который описан при разных вирусных и бактериальных заболеваниях (лихорадка Эбола, Денге, Ку, желтая лихорадка, гепатит С, и т. д.). Напротив, для небольшого процента вакцинируемых характерна интенсивная продукция антител уже после первого введения компонентов вакцины и им, вероятно, не надо проводить ревакцинацию (которая требуется в соответствии с инструкцией по применению большинства вакцин) [2]. У людей с высоким уровнем антител присутствует риск гипериммунизации, которая может стать причиной нежелательных побочных действий и осложнений при повторном введении вакцины (ревакцинации) за счет эффекта подавления образования новых антител и формирования иммунных комплексов [2]. Таким образом, учет уровня антител при планировании и в ходе вакцинации (коррекция вакцинации) может препятствовать излишней иммунизации лиц с имеющимся «защитным» уровнем антител и позволяет определять контингент лиц, подлежащих вакцинации: с низким или, в определенных случаях, со средним уровнем антител.

Цель настоящего исследования – обосновать пороговое значение «защитного» уровня антител к *SARS-CoV-2* при использовании системы реагентов «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ», АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия.

Задачи исследования

- Оценить динамику антител класса G у реконвалесцентов COVID-19.
- Оценить уровень поствакцинальных антител в динамике после применения двухдозовой вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник-V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи).
- Определить пороговое значение ИП антител к *SARS-CoV-2* в группах со снижением антител в динамике у участников вакцинации и реконвалесцентов COVID-19.

Материалы и методы исследования

Мы провели ретроспективное исследование определения длительности (от 3 до 10 месяцев) гуморального ответа у 160 пациентов, перенесших с июня по декабрь 2020 года новую коронавирусную инфекцию, и динамическое определение в течение 6 месяцев антител к *SARS-CoV-2* у 83 участников вакцинации после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» [4].

В группе вакцинированных в течение 6 месяцев после вакцинации заболели COVID-19 7 (8,4 %) человек. Однако у всех заболевших не было отмечено случаев среднетяжелого и тяжелого течения заболевания. Определение антител проводили с помощью систем реагентов «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ» (качественный тест) и «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ» (количественный тест), АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). В системах реагентов «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ» используется рекомбинантный полноразмерный тримеризованный поверхностный гликопротеин S(Spike) вируса *SARS-CoV-2*, который позволяет выявлять пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен, что обуславливает специфичность этого метода для оценки протективного иммунного ответа.

Результат количественного теста выражали в международных единицах стандарта ВОЗ – First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human), NIBSC code: 20/136 BAU – «единицы связывающих антител». Уровень специфических антител IgG менее 10 BAU/мл расценивали как отрицательный результат количественного анализа.

Система реагентов «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ» (качественный тест) была протестирована на панели Anti-SARS-CoV-2, предназначенной для верификации серологических анализов на COVID-19, Национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC, Великобритания, 2020). Оценку результатов проводили полуколичественным методом с использованием расчетного индекса позитивности (ИП) по формуле: $ИП = \frac{ОП_{обр.}}{ОП_{крит.}}$, где $ОП_{обр.}$ – значение оптической плотности в лунке с контролем или анализируемым образцом, $ОП_{крит.} = ОП_{ср.} + 0,2$. Результат анализа считали положительным, если $ИП_{обр.} \geq 1,1$; отрицательным, если $ИП_{обр.} < 0,8$; результат признавался сомнительным, если $0,8 \leq ИП_{обр.} < 1,1$. Диагностическая чувствительность выявления IgG к *SARS-CoV-2* – 100 % (интервал 95,7 %,–100 %, с доверительной вероятностью 95 %), диагностическая специфичность теста – 100 % (интервал 98,5 %,–100 %, с доверительной вероятностью 95 %). Материалом для исследования служила сыворотка крови. Подготовка биоматериала проводилась в соответствии с инструкцией к системе реагентов.

Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ». Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel-2000 и Statistica 7.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде: $M \pm m$, Me (M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего, Me – медиана). Значимость различий при парных сравнениях оце-

нивали с помощью U-критерия Манна – Уитни и T-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. Связи между исследованными показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

В ходе выполнения первой задачи нами было установлено, что во всех группах динамического определения антител (через 3–4, 5–6, 7–8, 9–10 месяцев) после перенесенной новой коронавирусной инфекции распределение пациентов по характеру изменения количественного показателя антител было примерно одинаковым. Так, в каждой группе имелись пациенты с уменьшением или с увеличением индекса позитивности антител (ИП Ат), а также пациенты, у которых уровень антител в динамике не изменился. Было определено, что в течение 10 месяцев после перенесенного заболевания в 91,2% случаев не было обнаружено снижения ИП Ат до пограничных значений и ниже. Однако у 14 (8,75%) пациентов, у которых исходный ИП Ат был не более $2,95 \pm 0,33$, уровень *SARS-CoV-2-IgG* постепенно снижался, начиная с третьего месяца, до пороговых значений и ниже. Однако при этом у 64,1% переболевших COVID-19 уровень антител (в динамике от 3 до 10 месяцев) не изменился или даже повысился [4]. Особого внимания заслужил тот факт, что в группах пациентов со снижением уровня антител ИП Ат, определенный в динамике, находился примерно в одном и том же диапазоне (6,8–8,8), независимо от срока динамического наблюдения, а его среднее значение составило $7,83 \pm 1,35$. Средние ИП Ат через 3–10 месяцев после заболевания у пациентов со снижением уровня антител в динамике представлены в таблице 1.

В ходе решения второй задачи определили уровень *SARS-CoV-2-IgG* через 6 месяцев после вакцинации у 53 человек, среди которых были выделены группы со снижением уровня антител, со снижением ИП Ат до пороговых значений и ниже, с увеличением уровня антител и без динамики ИП Ат. (табл. 2).

Аналогично группе реконвалесцентов, в группе вакцинированных у 18 (34%) человек через 6 месяцев после вакцинации уровень антител не изменился или даже повысился (рис. 1, табл. 1). Необходимо отметить, что у вакцинированных снижение уровня антител в динамике произошло более чем у половины участников вакцинации. Как и в группах реконвалесцентов, нас больше всего интересовала подгруппа участников вакцинации со снижением уровня антител в динамике. Эта группа состояла из 35 (66%) человек: у одного (2%) из них уровень антител снизился до отрицательных значений, у 6 (11%) – до пограничных значений (0,8–1,1), у остальных 28 (53%) человек до среднего значения $7,22 \pm 0,68$.

Таким образом, среднее значение динамического ИП Ат в группе участников вакцинации со снижением уровня антител ($7,22 \pm 0,68$) было сопоставимо с таковым у лиц, перенесших COVID-19 ($7,83 \pm 1,35$). Ориентируясь на этот факт, мы разделили участников вакцинации со снижением уровня антител на две группы в зависимости от ИП Ат, полученного через 6 месяцев после вакцинации (ИП Ат < 7,0 и ИП Ат > 7,0). На рисунке 2 представлены индивидуальные графики шести-

Таблица 1
Динамика индекса позитивности антител класса G к *SARS-CoV-2* в группах реконвалесцентов со снижением уровня антител в течение 3–10 месяцев

Динамика антител через	n	ИП Ат исходный	ИП Ат в динамике
3–4 месяца	38	$12,86 \pm 0,71$	$8,03 \pm 0,74$
5–6 месяцев	23	$11,71 \pm 1,22$	$7,62 \pm 1,13$
7–8 месяцев	14	$14,84 \pm 1,02$	$8,83 \pm 1,16$
9–10 месяцев	7	$9,98 \pm 2,04$	$6,84 \pm 2,36$

Таблица 2
Уровень *SARS-CoV-2-IgG* у участников вакцинации в динамике

Статус уровня антител	n	Возраст, лет	ИП Ат исходный	ИП Ат через 6 месяцев
Снизился	28	$50,4 \pm 1,94$	$16,65 \pm 0,26$	$7,22 \pm 0,68$
Снизился до пороговых значений и ниже	7	$55,6 \pm 2,6$	$11,01 \pm 2,32$	$1,1 \pm 0,1$
Не изменился	9	$44,5 \pm 3,4$	$16,32 \pm 0,95$	$15,67 \pm 1,04$
Повысился	9	$46,5 \pm 4,68$	$6,05 \pm 1,86$	$15,5 \pm 1,3$

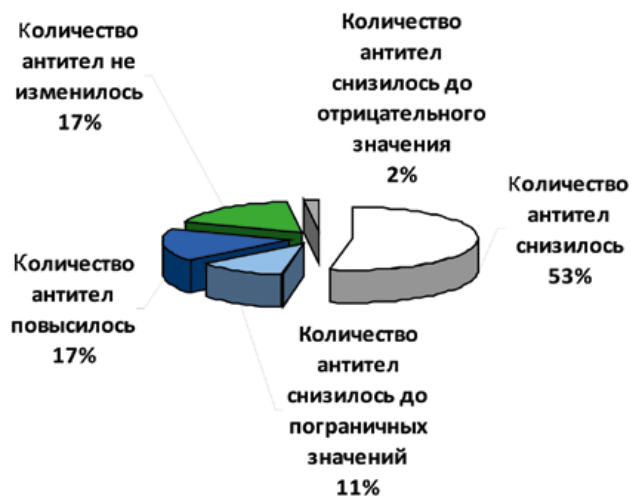
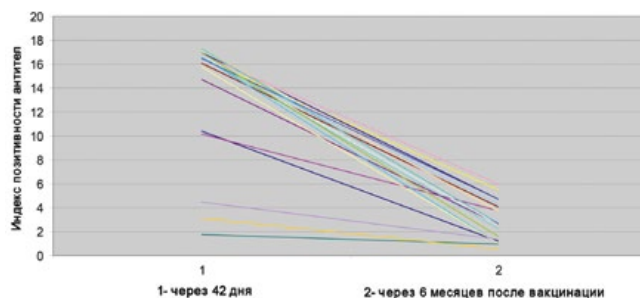
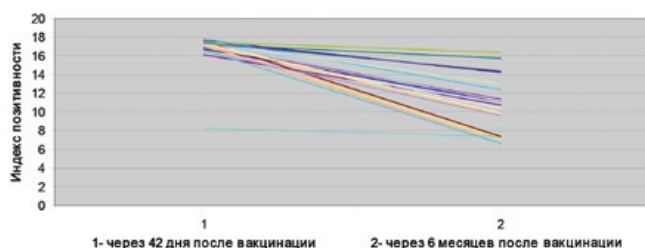


Рисунок 1. Динамика уровня антител через 6 месяцев после вакцинации



Показатель	Возраст, лет	ИП Ат через 42 дня	ИП Ат через 6 месяцев
		После вакцинации	
n		20	
M	53,6	11,40	2,92
m	2,1	1,19	0,37
Me	54,5	16,45	2,67
1q	46,5	10,40	1,30
3q	60,8	16,80	4,11

Рисунок 2. Группа участников вакцинации с ИП Ат < 7,0 в динамике через 6 месяцев. Индивидуальные графики снижения индекса позитивности антител.



Показатель	Возраст лет	ИП Ат через 42 дня	ИП Ат через 6 месяцев
		После вакцинации	
n		15	
M	47,3	12,25	10,81
m	3,64	1,28	0,85
Me	47,5	17,30	10,69
1q	41,0	17,00	8,50
3q	54,5	17,47	12,70

Рисунок 3. Группа участников вакцинации с ИП > 7,0 в динамике через 6 месяцев. Индивидуальные графики снижения индекса позитивности антител.

Таблица 3
Динамика снижения индекса позитивности уровня антител к SARS-CoV-2 в группах переболевших COVID-19 и в динамике через 6 месяцев после вакцинации «Спутник V»

Обследованные с динамикой уровня антител	n	Исходный ИП	В динамике
Реконвалесценты через:	3–4 месяца	38	12,86 ± 0,71
	5–6 месяцев	23	11,71 ± 1,22
	7–8 месяцев	14	14,84 ± 1,02
	9–10 месяцев	7	9,98 ± 2,04
Через 6 месяцев после вакцинации «Спутником V»	53	15,28 ± 0,56	6,76 ± 0,63

месячной динамики уровня антител 20 человек с ИП Ат < 7,0 через 6 месяцев после вакцинации, которые демонстрируют, что концентрация антител у них активно снижалась: через 6 месяцев среднее значение ИП Ат в этой группе составило $2,92 \pm 0,37$. Принимая во внимание данные, полученные нами при изучении динамики уровня антител у перенесших COVID-19, можно допустить, что в группе вакцинированных в течение последующих 3 месяцев произойдет дальнейшее снижение уровня антител до пороговых значений и ниже.

Индивидуальные графики шестимесячной динамики уровня антител 15 человек с ИП Ат > 7,0 через 6 месяцев после вакцинации представлены на рисунке 3.

Обращает на себя внимание, что медиана среднего возраста в группе вакцинированных с ИП Ат < 7,0 была на 7 лет больше чем в группе вакцинированных с ИП Ат > 7,0. (54,5 [рис. 2] и 47,5 [рис. 3], соответственно). Возможно, этот факт обуславливается так называемым иммунным старением, которое характеризуется снижением и нарушением регуляции иммунного ответа при старении организма. При этом медианы исходных ИП Ат в эти группы были сопоставимы (16,45 и 17,3) (рис. 2, 3). Средний индекс позитивности уровня антител в подгруппе с ИП Ат > 7,0 через 6 месяцев после вакцинации составил $10,81 \pm 0,85$. Таким образом, при обследовании как 160 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, так и 83 участников вакцинации мы наблюдали, что в фазе острого иммунного ответа (во время первичного инфицирования) и через 21–42 дня после введения вакцины уровень антител в подавляющем большинстве случаев был

высоким. Через 1–3 месяца у части обследованных уровень антител начал снижаться (подгруппы со снижением антител в динамике, см. табл. 1, 2), причем динамика снижения имела индивидуальные различия. Через 6–10 и даже 18 месяцев после заболевания и через 6 месяцев после вакцинации снижение уровня антител стабилизировалось и ИП Ат оставался относительно постоянным и сопоставимым (табл. 3).

Обсуждение

Специфический или адаптивный иммунный ответ на патоген – процесс, состоящий из нескольких стадий. После начальных стадий распознавания и представления антигена следует активация Т- и В-лимфоцитов: немногочисленные клоны этих клеток, экспрессирующих на мембране Т- и В-клеточные рецепторы к антигенным детерминантам возбудителя, пролиферируют и численность клонов возрастает. В частности, В-клетки дифференцируются в короткоживущие плазматические клетки, секретирующие антитела с повышенной аффинностью, а также В-клетки памяти, плазматические клетки и плазматические клетки памяти. В целом при первичном иммунном ответе формируется иммунологическая память, которая при повторной встрече с возбудителем будет обеспечивать защиту организма от инфекционного агента за счет продукции антител В-клетками памяти и плазматическими клетками памяти.

Одним из эффективных механизмов иммунной защиты является продукция высокоаффинных антител. В ходе иммунного ответа аффинность антител усиливается. Процесс повышения аффинности происходит в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов (костном мозге, селезенке и лимфоидной ткани). Так, после инфицирования или вакцинации активированные специфические CD4⁺ Т-клетки стимулируют В-клетки к пролиферации. Сначала В-клетки дифференцируются в плазмобласты, которые, как правило, секретируют низкоаффинные антитела. Однако повторяющиеся циклы пролиферации и соматической гипермутации на протяжении иммунного ответа приводят к отбору В-клеток с рецептором, характеризующимся лучшей способностью связывать антиген. Этот отбор продолжается до тех пор, пока аффинность антител не достигнет максимума. Таким образом, в течение иммунного ответа усиливается сродство В-клеток к антигену.

В то же время наличие иммунной памяти к антигенам возбудителя не всегда может обеспечить адекватный иммунный ответ при повторном инфицировании. Защитный гуморальный иммунитет определяется не только количеством, но и качеством антител. Например, высокие уровни нейтрализующих антител обеспечивают защиту без необходимости инициации иммунного ответа при повторной встрече с возбудителем. Однако низкий уровень нейтрализующих антител, наличие антител к нерелевантным антигенам либо высокая вирусная нагрузка при повторном заражении будут приводить к инициации вторичного иммунного ответа за счет активации плазматических клеток памяти. При этом условия формирования и поддержания иммунной памяти при инфекции и вакцинации являются сложными, но ключевыми факторами, понимание которых необходимо для предотвращения инфекции.

Для SARS-CoV-2 в большинстве исследований до сих пор анализировалась острая фаза иммунного ответа, которая

длится несколько месяцев после заражения [5]. При этом остается неустановленной роль долгоживущих плазматических клеток памяти в продукции специфических антител к *SARS-CoV-2*. Turner JS *et al.*, (2021) наблюдали двухфазную картину концентрации антител к *SARS-CoV-2* в сыворотке крови людей в течение года (рис. 4) [6]. В исследовании [6] у 15 из 19 человек примерно через 7 месяцев после заражения были обнаружены плазматические клетки памяти, которые секретируют антитела, специфичные к S-белку *SARS-CoV-2*. Следует отметить, что и через 11 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 количество таких плазматических клеток оставалось стабильным у 14 из них. Обнаруженные плазматические клетки не размножались, что позволило классифицировать их как истинные плазматические клетки памяти.

Wang Z. *et al.*, (2021) определили, что от 6 до 12 месяцев после заражения *SARS-CoV-2* концентрация нейтрализующих антител остается неизменной [7]. О том, что острая иммунная реакция длится даже более 6 месяцев, свидетельствовал проведенный авторами в течение года анализ В-клеток памяти, специфичных для *SARS-CoV-2*, в крови выздоравливающих людей. Эти В-клетки памяти непрерывно повышали реактивность своих антител посредством процесса, известного как соматическая гипермутация. Данный факт был подтвержден авторами с помощью тестов *in vitro* по нейтрализации антител широкого набора штаммов вариантов *SARS-CoV-2* [7]. Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение COVID-19» версии 11 в числе требований к донорам антиковидной плазмы указана вируснейтрализующая активность плазмы в разведении 1:160. Проведенное специалистами АО «Вектор-Бест» научное исследование с использованием метода нейтрализации S – псевдотипированного вируса сыворотками ($n=56$), содержащими антитела к S-белку *SARS-CoV-2*, и наборов реагентов «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ» (количественный тест) с целью установления соответствия вируснейтрализующей активности (титром в реакции нейтрализации) и концентрацией IgG к *SARS-CoV-2* позволило прийти к осторожным выводам о «защитном» уровне антител: 10–80 BAU/мл – невысокий уровень вируснейтрализующей активности антител; 80–100 BAU/мл – средний уровень вируснейтрализующей активности антител; > 150 BAU/мл – высокий уровень вируснейтрализующей активности антител.

В этой связи необходимо отметить, что относительно *SARS-CoV-1* (коронавируса, который был первоначально идентифицирован в 2003 году и вызывает тяжелый острый респираторный синдром [SARS]) сообщалось о постоянном присутствии высоких концентраций нейтрализующих антител в сыворотке крови в течение более 17 лет [8]. Исследования Gaebler C. *et al.*, (2021) показали, что формирование долгосрочного иммунитета может быть ожидаемо и при инфицировании *SARS-CoV-2*. Авторы сообщили об исследовании уровня сывороточных антител и В-клеток памяти, специфичных для *SARS-CoV-2*, примерно через год после заражения. Изучение динамики уровня антител в течение 6 месяцев [9] и результаты, полученные через год, позволили авторам утверждать о переходе от продукции антител плазматическими клетками острой иммунной реакции к генерации антител плазматическими клетками памяти. При этом известно, что 10–20% плазматических

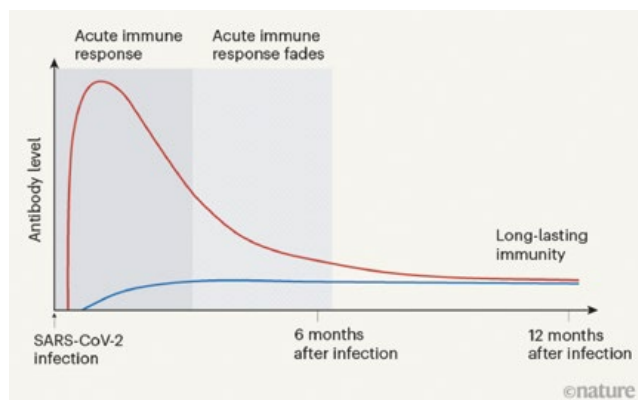


Рисунок 4. Схема иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2. Turner JS *et al.* (2021).

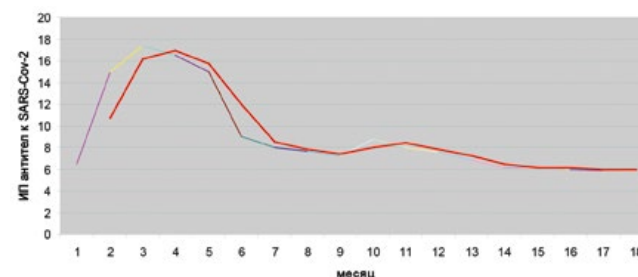


Рисунок 5. Динамика антител у реконвалесцентов COVID-19 в течение 18 месяцев после заболевания.

клеток при острой иммунной реакции трансформируются в плазматические клетки памяти [10], обеспечивая длительную персистенцию защитных антител на уровне 10–20% от их концентрации в острой фазе (рис. 4, синяя линия) [11].

Принимая во внимание данные, полученные зарубежными коллегами, мы построили график снижения ИП Ат у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, и наблюдали аналогичный характер динамики уровня антител в период от 1 до 18 месяцев (рис. 5). Это позволяет высказать предположение, что при инфицировании *SARS-CoV-2* острая фаза иммунной реакции длится в течение первых шести месяцев, чему соответствует относительно высокий уровень антител (ИПА Ат от 17,24 до 11,71). Начиная с 6-го месяца и до окончания периода наблюдения (18 месяцев) иммунный ответ переходит в следующую, позднюю фазу, чему соответствует стабилизированный уровень антител, который, вероятно, поддерживается плазматическими клетками памяти. Результаты нашего исследования показали, что среднее значение ИП Ат в поздней, долговременной фазе иммунного ответа соответствует диапазону 6,4–8,8 ($7,62 \pm 1,2$).

Важно, что производитель предоставил нам сведения о деталях стандартизации системы реагентов «*SARS-CoV-2*-IgG-ИФА-БЕСТ», а в последующем запустил в производство систему реагентов для количественного определения уровня антител к *SARS-CoV-2*. Это позволило нам провести полуколичественное определение уровня антител, отобрать образцы сыворотки крови с ИП в диапазоне 6,4–8,8, затем в этих же образцах провести количественное определение антител, результат исследования выразить в международных единицах BAU/мл (табл. 4). Таким образом, был определен числовой эквивалент диапазона ИП Ат $7,77 \pm 1,64$ в международных единицах количества антител – $102,63 \pm 29,31$ BAU/мл (табл. 4).

Таблица 4
Сопоставление индекса позитивности антител к SARS-CoV-2 и концентрации антител к SARS-CoV-2 в международных единицах ВАУ/мл с использованием систем реагентов «АО Вектор-Бест» в образцах сыворотки крови пациентов (n = 20)

Показатель	Индекс позитивности антител, ИП Ат	Международные единицы, ВАУ/мл
M	7,77	102,63
SD	1,64	29,31
Me	7,37	99,70
1q	6,63	90,80
3q	8,98	101,35
min	4,20	56,20
max	10,83	195,00

На основании проведенного исследования уровень антител в поздней, долговременной фазе иммунного ответа соответствует диапазону $102,63 \pm 29,31$ ВАУ/мл.

Заключение

Важно понимать, что высокие концентрации уровня антител, которые характерны для острого иммунного ответа (в том числе после вакцинации), не будут сохраняться в его поздней стадии «памяти» [12]. Также для расчета сроков ревакцинации целесообразно ориентироваться на расчет «периода полураспада» образовавшихся антител, так как это противоречит двухфазной картине иммунного ответа (рис. 4). Уровень антител по окончании острой фазы иммунного ответа неизбежно снижается, а затем, достигнув определенного предела, у большинства людей стабилизируется. Результаты нашего исследования подтвердили этот факт, поскольку через 6–10 и даже 18 месяцев после заболевания COVID-19 и через 6 месяцев после вакцинации снижение уровня антител стабилизировалось и ИП Ат оставался относительно постоянным и сопоставимым (табл. 3). Известно, что индивидуальный подход при планировании вакцинации (ревакцинации) обладает рядом таких преимуществ, как эффективность, быстрое достижение коллективного иммунитета, снижение циркуляции возбудителя, уменьшение случаев вирусносительства, снижение побочных реакций и экономическая выгода [2]. Учитывая риски нежелательных реакций и осложнений, вызванных избыточной иммунизацией при повторном введении вакцины на фоне высокого уровня антител, целесообразно ориентироваться на среднее значение уровня антител поздней фазы иммунного ответа, принимая этот уровень в качестве порогового значения «защитного» иммунитета.

Полученные нами данные в совокупности с результатами зарубежных авторов позволяют предположить, что как инфицирование SARS-CoV-2, так и вакцинация в большинстве случаев приводят к формированию длительного гуморального иммунитета, которому соответствует диапазон концентрации SARS-CoV-2-IgG, равный $IP = 7,77 \pm 1,64$ или $102,63 \pm 29,31$ ВАУ/мл.

Список литературы / References

1. Попова А.Ю. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19 / А.Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 124–130. DOI 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
2. Медуницын Н.В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации / Н.В. Медуницын // Иммунология. – 2017. – Т. 38. – № 3. – С. 148–154. DOI 10.18821/0206-4952-2017-38-3-148-154.
3. Медуницын Н.В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации / Н.В. Медуницын // Иммунология. – 2017. – Т. 38. – № 3. – С. 148–154. DOI 10.18821/0206-4952-2017-38-3-148-154.
4. Миронов А.Н., Супотницкий М.В., Лебединская Е.В. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у вакцинированных и переболевших // Биопрепараты. – 2013. – № 3. – С. 12–25.
5. Mironov A.N., Supotnitskiy M.V., Lebedinskaya E.V. The phenomenon of antibody-dependent enhancement of infection in vaccinated and convalescents // Biopreparats (Biopharmaceuticals). 2013. No. 3. P. 12–25.
6. Динамика уровня антител класса G к SARS-CoV-2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / С.С. Алексанин, Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина, В.Ю. Рыбников // Медицинский алфавит. – 2021. – № 30. – С. 7–11. DOI 10.33667/2078-5631-2021-30-7-11.
7. Aleksanin S.S., Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Rybnikov V. Yu. Dynamics of level of class G antibodies to SARS-CoV-2 after new coronavirus infection COVID-19. Medical alphabet. 2021; (30): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-7-11>.
8. Sette A, Croft S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021 Feb 18;184(4):861–880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33497610; PMCID: PMC7803150.
9. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Rauseo AM, Schmitz AJ, Hansen L, Haile A, Klebert MK, Pusic I, O'Halloran JA, Presti RM, Ellebedy AH. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature. 2021 Jul;595(7867):421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4. Epub 2021 May 24. PMID: 34030176.
10. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Goebler C, Hoffmann HH, Barnes CO, Cipolla M, Ramos V, Oliveira TY, Cho A, Schmidt F, Da Silva J, Bednarski E, Aguado L, Yee J, Daga M, Turroja M, Millard KG, Jankovic M, Gazumyan A, Zhao Z, Rice CM, Bieniasz PD, Caskey M, Hatziioannou T, Nussenzweig MC. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature. 2021 Jul;595(7867):426–431. doi: 10.1038/s41586-021-03696-9. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34126625; PMCID: PMC8277577.
11. Anderson DE, Tan CW, Chia WN, Young BE, Linster M, Low JH, Tan YJ, Chen MI, Smith GJD, Leo YS, Lye DC, Wang LF. Lack of cross-neutralization by SARS patient sera towards SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(11):900–902. doi: 10.1080/22221751.2020.1761267. PMID: 32380903; PMCID: PMC7241448.
12. Goebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Bregon G, Höglöf T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shmeliovich I, Robbani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Mehndru S, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature. 2021 Mar;591(7851):639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33461210; PMCID: PMC8221082.
13. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. Nature. 1997 Jul 10;388(6638):133–4. doi: 10.1038/40540. PMID: 9217150.
14. Amanna IJ, Carlson NE, Sifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med. 2007 Nov 8;357(19):1903–15. doi: 10.1056/NEJMo0606092. PMID: 17989383.
15. Hammarlund E, Thomas A, Amanna IJ, Holden LA, Slayden OD, Park B, Gao L, Sifka MK. Plasma cell survival in the absence of B cell memory. Nat Commun. 2017 Nov 24;8(1):1781. doi: 10.1038/s41467-017-01901-w. PMID: 29176567; PMCID: PMC5701209.

Статья поступила / Received 02.02.2022

Получена после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 01.03.2022

Сведения об авторах

Алхутова Наталья Александровна, к.б.н., с.н.с. НИЛ отдела лабораторной диагностики. E-mail: nalhutova@yandex.ru
Ковязина Надежда Алексеевна, к.м.н., зав. лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nakovzn@gmail.com
Давыдова Наталья Ивановна, к.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики
Рыбников Виктор Юрьевич, д.м.н., д. псих. н., проф., зам. директора по научной и учебной работе, медицине катастроф
Алексанин Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор. E-mail: medicine@nrcerm.ru

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитичева» МЧС России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Алхутова Наталья Александровна. E-mail: nalhutova@yandex.ru

Для цитирования: Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., Давыдова Н.И., Алексанин С.С., Рыбников В.Ю. Определение порогового значения защитного уровня антител класса G к SARS-CoV-2 в поздней фазе иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19. Медицинский алфавит. 2022; (6): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-11-16>.

About authors

Alkhutova Natalya A., PhD Bio Sci, senior researcher, Scientific Research Laboratory, Dept of Laboratory Diagnostics. E-mail: nalhutova@yandex.ru
Kovyazina Nadezhda A., PhD Med, head of the Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of the Dept of Laboratory Diagnostics. E-mail: nakovzn@gmail.com
Davydova Natalia I., PhD Med, head of Laboratory of Clinical Immunology, Dept of Laboratory Diagnostics.
Rybnikov Viktor Yu., DM Sci (habil.), Doctor Psy Sci (habil.), professor, deputy director for Scientific and Educational Work, Disaster Medicine
Aleksanin Sergey S., DM Sci (habil.), professor, RA's corresponding member, director. E-mail: medicine@nrcerm.ru

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n. a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Alkhutova Natalya A.. E-mail: nalhutova@yandex.ru

For citation: Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Davydova N.I., Aleksanin S.S., Rybnikov V. Yu. Determination of threshold value of protective level of class G antibodies to SARS-CoV-2 in late phase of immune response in COVID-19 convalescents. Medical alphabet. 2022; (6): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-11-16>.

