

Ключевые характеристики тестов для определения антител к SARS-CoV-2

В. С. Берестовская, Т. В. Вавилова, А. В. Губанова, Н. Ю. Черныш

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года признала пандемией вспышку заболевания COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) и распространение нового коронавируса (SARS-CoV-2), вызвавшего это заболевание, пандемией. Вирус SARS-CoV-2 стимулирует выработку антигенспецифических антител, для которых разработаны коммерческие тесты. Особенно остро вопрос определения антител к SARS-CoV-2 обозначился в связи с началом массовой вакцинации населения. В связи с тем, что прочтение результата зависит от формата теста, необходимо понимание, каким образом антигенная мишень, состав иммуноглобулинов и способ выражения результата влияют на его интерпретацию. При анализе литературы установлено, что при COVID-19 антитела к нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2 могут обнаруживаться несколько раньше, чем антитела к спайковому антигену, вируснейтрализующие антитела направлены к рецептор-связывающему домену (RBD), сероконверсия иммуноглобулинов M и G начинается одновременно, а тесты на суммарные антитела потенциально более чувствительны за счет возможности улавливать антитела при различных особенностях иммунного ответа. Также отмечается проблема несопоставимости количественных результатов, полученных на разных системах. Эти факторы необходимо учитывать при выборе теста для выявления антител к SARS-CoV-2, которые позволят адекватно решить конкретную клинико-эпидемиологическую задачу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, серологическое тестирование, антигенные мишени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key features of tests for detection of SARS-CoV-2 antibodies

V. S. Berestovskaya, T. V. Vavilova, A. V. Gubanov, N. Yu. Chernysh

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

On March 11, 2020, the World Health Organization recognized the outbreak of the disease COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) and the spread of the new coronavirus (SARS-CoV-2), which caused this disease, as a pandemic. The SARS-CoV-2 virus stimulates the production of antigen-specific antibodies for which commercial tests have been developed. The issue of diagnosing antibodies to SARS-CoV-2 became especially acute together with the beginning of mass vaccination of the population. Due to the fact that the reading of the result depends on the test format, it is necessary to understand how the antigenic target, the composition of the immunoglobulins and the way of expressing the result affect its interpretation. When analyzing the literature, it was found that with COVID-19, antibodies to the nucleocapsid antigen of SARS-CoV-2 can be detected somewhat earlier than antibodies to the spike antigen; virus-neutralizing antibodies are directed to the receptor-binding domain, seroconversion of immunoglobulins M and G begins simultaneously, and tests for total antibodies are potentially more sensitive due to the ability to capture antibodies with various features of the immune response. The problem of incomparability of quantitative results obtained on different systems is also noted. These factors must be taken into account when choosing a test for detecting antibodies to SARS-CoV-2, which will adequately solve a specific clinical and epidemiological problem.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, serology testing, antigenic targets.

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

Продолжающаяся пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, приводит к драматическим медицинским, социальным и экономическим последствиям во всем мире. Несмотря на множество стратегий общественного здравоохранения, включая изоляцию, социальное дистанцирование, широкое использование масок и гигиену рук, эпидемиологическая ситуация в мире остается напряженной. На апрель 2021 года число заболевших во всем мире составило более 140 млн человек (по данным сайта www.worldometers.info/coronavirus), в России зарегистрировано более 4,7 млн подтвержденных случаев COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (по данным сайта стопкоронавирус.рф).

Вирус SARS-CoV-2 является новым патогеном, и представления об иммунном ответе на эту инфекцию еще продолжают формироваться. Накопленная за год пандемии информация, противоречащая первым гипотезам или, наоборот, дополняющая их, нуждается в постоянном обобщении, позволяющем поддерживать актуальность накопленных зна-

ний и их адекватное применение на практике. В связи с тем, что результаты серологического тестирования во многом будут зависеть от формата теста, данная работа посвящена систематизации имеющихся данных о тест-системах для определения антител к новому коронавирусу.

Серологическое тестирование

Серологическое тестирование – метод исследования, при котором в крови обнаруживается не сам возбудитель заболевания, а реакция иммунной системы на встречу с ним. Наличие антител позволяет говорить о контакте человека с возбудителем (антигеном), который вызвал активизацию иммунного ответа.

Основные цели определения антител к SARS-CoV-2

1. *Диагностика острой инфекции.* Обнаружение антител, вырабатываемых в организме человека в ответ на заражение вирусом SARS-CoV-2, является одним из критериев подтвержденного случая COVID-19. Определение имму-

ноглобулинов к *SARS-CoV-2* рекомендуется использовать только как дополнительный (факультативный) метод при невозможности исследования мазков методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или отрицательном результате МАНК. Допускается сбор парных образцов и повторное тестирование сыворотки через несколько дней при неясных результатах первого исследования. Выявление сероконверсии или динамика титра антител в парных сыворотках позволяют предположить характер инфекции: острая и (или) недавно перенесенная. Положительный результат исследования в первой пробе и отсутствие нарастания титра во втором образце могут быть связаны с перенесенной инфекцией, не имеющей отношения к текущему заболеванию [1, 2].

2. *Установление факта перенесенной ранее инфекции.* Антитела синтезируются при разном течении COVID-19, в том числе при бессимптомной форме, и появляются после вакцинации. Массовые обследования населения для оценки уровня популяционного иммунитета имеют решающее значение для уточнения рекомендаций по определениям случаев заболевания COVID-19, характеристики ключевых эпидемиологических параметров новой коронавирусной инфекции, понимания особенностей ее реального распространения, включая популяционную летальность, и оценки поствакцинального иммунитета на фоне широкомасштабной вакцинации населения [1, 3].

Всемирная организация здравоохранения обращает особое внимание на то, что необходимо осмотрительно подходить к проведению тестов на определение уровня антител и не применять их в качестве самостоятельного средства диагностики острой инфекции или при отслеживании контактов [2].

Антигенные мишени антител к *SARS-CoV-2*

Почти у всех иммунокомпетентных людей после контакта с *SARS-CoV-2* развивается антигенспецифический иммунный ответ. Среди четырех структурных белков *SARS-CoV-2* основными иммуногенами являются S (спайковый или антиген шипа) и N (нуклеокапсидный) белки. Оба являются мишенями для серодиагностики COVID-19, а большинство коммерческих тестов для обнаружения антител к *SARS-CoV-2* разработаны на основе S и (или) N антигена.

1. *Нуклеокапсидный (N) антиген.* Является самым распространенным вирусным фосфопротеином, синтезируемым и выделяемым при инфицировании новым коронавирусом. Он участвует в репликации вирусного генома, сборке вирусных частиц и играет важную роль в синтезе вирусной РНК. N-антиген обладает сильной иммуногенностью в раннем периоде заболевания [4].
2. *Спайковый (S) антиген.* Представляет собой крупный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц (S1 и S2), образующих протеиновый тример на мембране вируса. S1-субъединица формирует головку S-белка, и в ее С-концевой области располагается рецептор-связывающий домен, а в S2 субъединице – пептид слияния, к которому прилегают трансмембранный и цитоплазматический домены [4].
3. *Рецептор-связывающий домен (receptor binding domain, RBD).* RBD используется вирусом для проникновения в клетки хозяина путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 на клетке чело-

века. Обнаружение антител против S-белка, а особенно выявление антител к RBD антигену, дает информацию об эффективном гуморальном ответе. Большинство вируснейтрализующих антител направлены против RBD *SARS-CoV-2*, а обнаружение иммуноглобулинов против RBD при COVID-19 имеет высокую корреляцию со способностью плазмы нейтрализовать вирус [5]. В образцах крови пациентов с подтвержденным случаем COVID-19, собранных в период от 35 дней до 6 месяцев после появления симптомов, в 98,6% проб были обнаружены антитела к RBD *SARS-CoV-2*. Эти пробы показали положительное согласование результатов тестов с реакцией вируснейтрализации в 92,3% случаев. Примечательно, что образцы, отрицательные по антителам к RBD *SARS-CoV-2*, не обладали способностью нейтрализовать вирус [6]. В исследовании T.J. Ripperger и соавт. из 5882 проб был выявлен только один образец, в котором присутствовали антитела к RBD *SARS-CoV-2*, но при этом отсутствовали нейтрализующие антитела к новому коронавирусу [7].

Иммуноглобулины к S-антигену и RBD синтезируются в ответ на перенесенную инфекцию, а также могут возникать в ответ на введение вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») [8].

Влияние антигенной мишени на динамику антител к *SARS-CoV-2*

1. *Антитела к N антигену SARS-CoV-2 обнаруживаются раньше, чем антитела к S-антигену SARS-CoV-2.*

Показано, что чувствительность тестов, базирующихся на антителах к N-антигену (51%), выше по сравнению с возможностью обнаружения антител к S-антигену (43%) в раннем периоде сероконверсии (до 14-го дня от появления симптомов) COVID-19. Также авторы предположили, что у иммунокомпрометированных пациентов вероятность обнаружения антител к N-белку может быть выше, чем возможность получить положительные результаты на анти-S-тестах [9]. В работе J. Van Elslande и соавт. проводилось сравнение времени появления положительного результата на антитела при COVID-19 в период до 3 недель от момента появления симптомов заболевания. Было установлено, что иммуноглобулины к N-антигену становятся доступными для выявления в среднем на 2 дня раньше, чем иммуноглобулины к S-белку [10]. Аналогичная закономерность была установлена у пациентов с *SARS* в 2003 году, когда было обнаружено, что сероконверсия иммуноглобулинов к N-белкам наступала раньше, чем выявлялись антитела к S-белку [11].

Вне зависимости от антигенной мишени чувствительность тестов на антитела к *SARS-CoV-2* достигает максимальных значений к 15–21-му дню появления симптомов заболевания. В крупных исследованиях частота сероконверсии колеблется от 91 до 99% [14, 15].

Динамика антител при *SARS-CoV-2* имеет сложную нелинейную кинетику, отражающую выраженную гетерогенность уровня антител в популяции и множество факторов, влияющих на формирование иммунного ответа [7, 16].

2. *Антитела к S-антигену SARS-CoV-2 могут циркулировать более длительное время, чем антитела к N-антигену SARS-CoV-2.*

Название теста	Период после появления симптомов, дни	Период после положительной ПЦР, дни	PPA*(95% ДИ)
Иммуноглобулины М			
AdviseDx SARS-CoV-2 IgM, Abbott Laboratories Inc., Alinity	≤ 7		40,74% (28,7; 54,0)
AdviseDx SARS-CoV-2 IgM, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT	≤ 7		42,59% (30,3; 55,8)
Access SARS-CoV-2 IgM, Beckman Coulter, Inc.	≤ 7		54,5% (34,7; 73,1)
VIDAS SARS-CoV-2 IgM, bioMérieux SA	≤ 7		36,8% (19,1; 59,0)
LIAISON SARS-CoV-2 IgM Assay, DiaSorin Inc.		≤ 7	64,4% (54,6; 73,0)
Иммуноглобулины G			
SARS-CoV-2 IgG assay, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity	3–7		25,0% (3,19; 65,09)
AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II, Abbott Laboratories Inc., Alinity	≤ 7		49,3% (38,3; 60,4)
Access SARS-CoV-2 IgG, Beckman Coulter, Inc.		≤ 7	75,8% (59,0; 87,2)
Access SARS-CoV-2 IgG II, Beckman Coulter, Inc.	≤ 7		81,8 (52,3; 94,9)
VIDAS SARS-CoV-2 IgG, bioMérieux SA	≤ 7		36,8 (19,1; 59,0)
LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin Inc.		≤ 5	25,0 (14,6; 39,4)
Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), EUROIMMUN US Inc.		< 5	21,7 (16,9; 27,3)
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (COV2G), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.		0–6	56,0 (45,2; 66,4)
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.		0–7	50,9 (45,6; 56,0)
Суммарные иммуноглобулины			
Atellica IM SARS-CoV-2 Total (COV2T), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0–6		60,7% (49,7; 70,8)
Elecsys Anti-SARS-CoV-2, Roche Diagnostics	0–6		60,2% (52,3; 67,8)
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, Roche Diagnostics	0–7		90,6% (74,9; 98,0)
VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, Ortho Clinical Diagnostics, Inc.	≤ 8		80,0% (56,3; 94,3)

Примечание: PPA (positive percent agreement) – процент положительного согласования. PPA рассчитывается как процент положительных результатов оцениваемого и референтного метода, при которых результат оцениваемого метода является положительным. При сравнении результатов двух тестов, например ПЦР PhK SARS-CoV-2 и антител к SARS-CoV-2, использование PPA является более корректным, чем чувствительность метода.

Оценка долговечности титров циркулирующих антител проводилась в группе пациентов с подтвержденными случаями COVID-19. Исследуемая когорта была составлена из пациентов с бессимптомным, легким, умеренным и тяжелым течением COVID-19, наблюдение продолжалось с 6-го по 240-й день после появления симптомов заболевания. Титры анти-S антител к SARS-CoV-2 были относительно стабильны от 20-го до 240-го дня, период их полувыведения составил 140 дней (95% ДИ: 89–325), в то время как кинетика иммуноглобулинов к N-антигену SARS-CoV-2 в течение 8 месяцев обнаружила более короткий период полувыведения – 68 дней (95% ДИ: 50–106). Для титров антител к RBD SARS-CoV-2 расчетный период полувыведения был получен как 83 дня (95% ДИ: 62–126). Процент пациентов, сохраняющих серопозитивность от 6 до 8 месяцев (> 178 дней после появления симптомов заболевания) по антителам к S-антигену был 90%, по антителам к RBD – 88%. При этом реакция вирус-нейтрализации в те же сроки была положительна в 90% образцов. Таким образом, вируснейтрализующая способность согласуется с положительными результатами тестов на наличие антител к S-антигену и RBD [16].

Эти данные подтверждаются результатами, полученными Т. J. Rippeger и соавт. в исследовании ортогонального формата, включавшем независимые тесты к N-антигену, к S-антигену и тест вируснейтрализации. Было показано, что антитела к N-антигену чаще становятся неопределяемыми к 5–7-му месяцам, и это более характерно для легкого течения COVID-19. Способность к вируснейтрализации и положительный титр антител к S-антигену и RBD сохраняется не менее 5–7 месяцев, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [7].

Классы антител к SARS-CoV-2

При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 гуморальный иммунный ответ включает продукцию антител, включая иммуноглобулины А (IgA), иммуноглобулины М (IgM) и иммуноглобулины G (IgG).

1. Сероконверсия иммуноглобулинов М и G против SARS-CoV-2 происходит одновременно. Клиническое значение IgA при SARS-CoV-2 установлено недостаточно. Предположение о IgM, как раннем маркере инфицирования, не оправдалось. Во множестве исследований было показано, что особенностью иммунологического ответа на новую коронавирусную инфекцию является небольшой временной промежуток между появлением антител IgM и IgG, а иногда и одновременное их формирование [1, 12, 17, 18].

При анализе инструкций к тестам для определения антител к SARS-CoV-2, размещенных в открытом доступе, также не обнаруживаются преимущества IgM на первой неделе появления симптомов COVID-19 по сравнению с тестами, определяющими IgG и суммарные иммуноглобулины (табл. 1) [19].

Метаанализ Cochrane на основе 54 исследований, в которых использовались разные форматы тестов, подтвердил, что на 1-й неделе появления симптомов COVID-19 чувствительность тестов, определяющих IgM, составила 23% (95% ДИ: 15–34), что ниже, чем аналогичная характеристика для IgG 30% (95% ДИ: 22–39) и тестов, содержащих IgM и IgG 30% (95% ДИ: 21–41) [12]. Сероконверсия для всех классов иммуноглобулинов наступает в течение 1–3 недель после заражения [13, 17].

Иммуноглобулины IgM элиминируются быстрее, чем IgG [14]. В работе К. Li и соавт. на когорте из 1850 госпита-

лизированных пациентов с COVID-19 показано, что уровень общего IgM был относительно низким в 1-ю неделю, постепенно увеличивался к 5-й неделе, после чего следовало непрерывное снижение до исходного уровня в течение 12 недель (предел наблюдения). Уровень общего IgG был выше, чем IgM в течение 1-й недели и непрерывно увеличивался до 5-й недели, сохранял плато до 7-й недели, а затем постепенно снижался с 8-й недели, но все еще был значительно повышен в конце 12-й недели [20]. Наблюдаемая стойкость антител может варьироваться в зависимости от метода анализа, а некоторые исследования показали, что примерно у 5–10% пациентов IgG после перенесенной инфекции не обнаруживаются [14, 15]. Динамика антител у отдельных пациентов индивидуальна, и описаны случаи, когда у пациентов с COVID-19 иммунный ответ реализовался только с участием IgM без синтеза IgG [14]. При COVID-19 вероятность положительного результата IgM ниже, чем положительного результата IgG, но IgM могут сохраняться длительное время без активной болезни [20]. ВОЗ отмечает, что в текущих условиях не выявлено преимуществ определения IgM, по сравнению с другими форматами тестов [2], и рекомендует использовать в практическом здравоохранении IgG и суммарные антитела к SARS-CoV-2 [2, 3].

2. *Суммарные антитела к SARS-CoV-2.* В ряде исследований показана более высокая вероятность получения положительного результата у пациентов с подтвержденным COVID-19 при использовании суммарных антител к SARS-CoV-2. Вероятно, что объяснение этого может лежать в гетерогенности кинетики уровня разных классов антител к SARS-CoV-2. В работе С. Ю. Комбаровской и соавт. показано, что уровень IgM к N-антигену резко увеличивается к 3-й неделе заболевания и снижается к 8-й неделе, в то время как незначительный уровень IgG к N-антигену обнаруживается на 1-й неделе и сохраняется до 8 недель. Для антител к RBD отмечена обратная зависимость: плавный рост до невысоких концентраций IgM и резкое увеличение с поддержанием высокого уровня IgG до конца периода наблюдения [13]. Суммарный формат серологических тестов позволяет выявить наличие

антител у большинства пациентов вне зависимости от особенностей их иммунологического ответа. Таким образом, тесты, определяющие как IgM, так и IgG, выглядят более чувствительными, чем тесты для отдельных иммуноглобулинов [21].

Суммарные антитела широко используются в серологической диагностике вирусных инфекций. Определение антител к вирусу гепатита С, антител к ВИЧ, антител к сое-антигену вируса гепатита В проводится в формате тестов с суммарными антителами. Такой же формат тестов используется при оценке поствакцинального иммунного ответа к гепатиту А и гепатиту В. В серологической диагностике COVID-19 суммарные антитела рекомендованы как референтная (верифицирующая) система [1].

Формат результата исследования антител к SARS-CoV-2

Разработанные до настоящего времени методы ИФА и ИХЛ позволяют получать качественные, полуколичественные и количественные результаты. Формат теста определяется производителем и указывается в инструкции к тесту.

1. *Неколичественные тесты.* Неколичественные тесты предполагают результат в формате «отрицательный» или «положительный». Пороговое значение, которое может выражаться как отношение индекса/коэффициент, предназначено для интерпретации результата пациента как положительный или отрицательный в качественных тестах. Данные из инструкций к тестам для определения антител к SARS-CoV-2, размещенных в открытом доступе, демонстрируют разницу в выражении порогового значения для неколичественных тестов (табл. 2).

2. *Количественные тесты.* Количественные тесты характеризуются наличием шкалы измеряемых значений с определяемым нулем и выражением содержания аналита в единице объема. Количественные тесты позволяют надежно определить прирост или снижение титра антител. При этом отмечается значительная разница для тестов с количественным выражением результата как в интервале

Таблица 2
Способы выражения результата для тестов, определяющих антитела к SARS-CoV-2 [19]

Название теста	Диапазон измерений	Пороговое значение для положительного результата
Elecsys Anti-SARS-CoV-2, Roche Diagnostics		≥ 1,00 COI
VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, Ortho Clinical Diagnostics, Inc.		≥ 1,00 S/C
SARS-CoV-2 IgG assay, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity		≥ 1,40 Index (S/C)
Access SARS-CoV-2 IgG, Beckman Coulter, Inc.		≥ 1,00 S/CO
VIDAS SARS-CoV-2 IgG, bioMérieux SA		≥ 1,00 Index
AdviseDx SARS-CoV-2 IgM, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity		≥ 1,00 Index (S/C)
Access SARS-CoV-2 IgM, Beckman Coulter, Inc.		≥ 1,00 S/CO
VIDAS SARS-CoV-2 IgM, bioMérieux SA		≥ 1,00 Index
LIAISON SARS-CoV-2 IgM Assay, DiaSorin Inc.		≥ 1,10 Index
Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), EUROIMMUN US Inc.		≥ 1,10 Ratio
Atellica IM SARS-CoV-2 Total (COV2T), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0,05–10,00 Index	≥ 1,00 Index
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (COV2G), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0,50–20,00 Index	≥ 1,00 Index
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0,50–150,00 Index	≥ 1,00 Index
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, Roche Diagnostics	0,40–250,00 U/mL	≥ 0,80 U/mL
AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity	22,0–25 000,00 AU/mL	≥ 50,00 AU/mL
Access SARS-CoV-2 IgG II, Beckman Coulter, Inc.	2,00–450,00 AU/mL	≥ 10,00 AU/mL
LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin Inc.	До 400,00 AU/mL	≥ 15,00 AU/mL

измерения, так и в пороговом значении для установления положительного результата (табл. 2). На текущий момент гетерогенность тестов для определения антител к SARS-CoV-2 позволяет сравнивать результаты на разных системах только как положительные или отрицательные.

3. **Стандартизация тестов для определения антител к SARS-CoV-2.** Для своевременной оценки вакцин и методов лечения необходимы надежные исследования. Целью международной стандартизации серологических методов является гармонизация подходов к измерению антител к SARS-CoV-2. Это улучшит понимание эпидемиологии пандемии и поствакцинального иммунитета, а также обеспечит возможность сопоставления результатов из разных источников. В конце 2020 года ВОЗ объявила о создании первого международного стандарта ВОЗ для иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 (код NIBSC 20/136) Референсная панель стандарта NIBSC 20/136 содержит антитела ко всем антигенным мишеням и классам иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 [22].

Часть международных производителей провели стандартизацию своих тестов по отношению к первому международному стандарту ВОЗ, что обеспечивает прослеживаемость результата. Однако абсолютное количество иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 зависит от используемого теста.

Серологическая диагностика новой коронавирусной инфекции используется для того, чтобы подтвердить заболевание COVID-19 у отдельного человека. Также эти тесты могут определить долю лиц, ранее инфицированных SARS-CoV-2 или выработавших антитела после вакцинации. Уровень популяционного иммунитета в значительной мере влияет на разработку мероприятий по контролю и реагированию на пандемию COVID-19, необходимость поддержания строгих ограничительных мер на государственном и международном уровнях. После года пандемии COVID-19 имеется достаточное число исследований, установивших ключевые особенности иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 с учетом антигенных мишеней и форматов тестов. Сегодня стратегия серологического тестирования в общей популяции должна формироваться с учетом клинической задачи и достоверной информации для интерпретации результатов используемых тестов.

Список литературы / References

1. «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 10-я версия, 08.02.2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Дата обращения 10.04.2021. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 10 of 02/08/2021.
2. Диагностическое тестирование для определения вируса SARS-CoV-2. Временные рекомендации ВОЗ от 11.09. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-rus.pdf>. Дата обращения 10.04.2021. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance, 11 September 2020.

3. Всемирная организация здравоохранения. Протокол популяционного стратифицированного по возрасту сероэпидемиологического исследования инфекции COVID-19 у человека. Версия: 2.0 от 26.05.2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020-2-rus.pdf>. Дата обращения 10.04.2021. WHO. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. 26 May 2020.
4. Li D., Li J. Immunologic testing for SARS-CoV-2 infection from the antigen perspective. *J Clin Microbiol.* 2020; Dec 14; <https://doi.org/10.1128/JCM.02160-20>.
5. Suthar MS, Zimmerman MG, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med.* 2020, Jun 23; 1 (3): 100040.
6. Resman Rus K., Korva M., et al. Performance of the rapid high-throughput automated electrochemiluminescence immunoassay targeting total antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in comparison to the neutralization assay. *Journal of Clinical Virology (IF 2.777).* 2021; Apr 10. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104820>.
7. Ripperger T. J., Uhrhau J. L., et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. *Immunity.* 2020; Nov 17;53(5):925–933.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.004>.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КО-ВИД-Вак. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. <https://roszdravnadzor.gov.ru/upload/files/%D0%9D%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D1%8B/28.12.2020/%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%D0%BF%D0%BE%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%9B%D0%A1.pdf>
9. Burbelo PD, Riedo FX, et al., 2020. Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients. *J Infect Dis.* 2020; <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa273>.
10. Van Elslande J., Bram D., et al. Antibody response against SARS-CoV-2 spike protein and nucleoprotein evaluated by four automated immunoassays and three ELISAs. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 1557. e1–1557.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.038>.
11. Woo PC, Lau SK, et al. Differential sensitivities of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike polypeptide enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and SARS coronavirus nucleocapsid protein ELISA for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3054–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3054-3058.2005>.
12. Deeks J. J., Dinnes J., et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; Jun 25; 6 (6): CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>.
13. Комбарова С. Ю., Аleshkin A. V. и соавт. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Covid-19. <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/67>. Дата обращения 10.04.2021. Kombarova S. Yu., Aleshkin A. V., et al. The dynamics of antibodies to other antigens of the coronavirus SARS-CoV-2 in patients with confirmed Covid-19 infection. <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/67>.
14. Petersen L. R., Sami S., et al. Lack of antibodies to SARS-CoV-2 in a large cohort of previously infected persons. *Clin Infect Dis.* 2020; Nov 4; [ciaa1685](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1685). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1685>.
15. Kaufman H. W., Chen Zh., et al. Insights from Patterns of SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Serology Test Results from a National Clinical Laboratory, United States, March–July 2020. *Popul Health Manag.* 2021; Feb; 24 (S1): S35–S42. <https://doi.org/10.1089/pop.2020.0256>.
16. Dan J. M., Mateus J., et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *Science.* 2021; Feb 5; 371 (6529): eabf4063. <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>.
17. Qu J., Wu Ch., et al. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020; Nov 19; 71 (16): 2255–2258. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>.
18. Sethuraman N., Jeremiah S. S., Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2249–2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
19. In Vitro Diagnostics EUAs – Serology and Other Adaptive Immune Response Tests for SARS-CoV-2. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-serology-and-other-adaptive-immune-response-tests-sars-cov-2#isf11>. Дата обращения 10.04.2021.
20. Li K., Huang B., et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun.* 2020; Nov 27; 11 (1): 6044. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943>.
21. Колупаев В. Е., Тарасенко О. А. Критерии выбора серологических тестов в лабораторной диагностике COVID-19. *Вестник Росздравнадзора.* 2020, № 6, с. 53–61. <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-5-1-73-78>.
22. WHO/BS. 2020. 2403. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>. Дата обращения 10.04.2021.

Статья поступила / Received 19.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 21.04.2021
Принята в печать / Accepted 23.04.2021

Сведения об авторах

Берестовская Виктория Станиславовна, к. м. н., доцент.

ORCID: 0000-0001-5916-8076

Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф. ORCID: 0000-0001-8537-3639

Губанова Александра Валерьевна, клинический ординатор.

ORCID: 0000-0001-7222-081X

Черныш Наталия Юрьевна, к. м. н., доцент. ORCID: 0000-0002-3800-2680

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Берестовская Виктория Станиславовна.
E-mail: viksta@inbox.ru

About authors

Berestovskaya Victoria S., PhD Med, associate prof. ORCID: 0000-0001-5916-8076

Vavilova Tatiana V., DM Sci, prof. ORCID: 0000-0001-8537-3639

Gubanova Alexandra V., clinical intern. ORCID: 0000-0001-7222-081X

Chernysh Natalia Y., PhD Med, associate prof. ORCID: 0000-0002-3800-2680

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Berestovskaya Victoria S. E-mail: viksta@inbox.ru

Для цитирования: Берестовская В. С., Вавилова Т. В., Губанова А. В., Черныш Н. Ю. Ключевые характеристики тестов для определения антител к SARS-CoV2. *Медицинский алфавит.* 2021; (13): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-13-17>

For citation: Berestovskaya V. S., Vavilova T. V., Gubanova A. V., Chernysh N. Yu. Key features of tests for detection of SARS-CoV2 antibodies. *Medical alphabet.* 2021; (13): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-13-17>

