

Г.Л. Кисельова¹, І.А. Анастасій², О.Б. Тонковид¹, В.М. Ісаєв¹, К.В. Воронова¹, І.І. Шевель¹,
І.В. Сідорова¹, С.В. Карпеченко¹, А.А. Панченко¹

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПІСЛЯ ВАКЦИНАЦІЇ ВІД COVID-19

¹Медична лабораторія «ДІЛА», ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Мета оцінити особливості імунної відповіді у вакцинованих від COVID-19 серед співробітників ТОВ «МЛ «ДІЛА», дослідити рівні таких моніторингових показників, як імуноглобуліни М та G при застосуванні різних вакцин.

Матеріали і методи. У 603 співробітників, вакцинованих від COVID-19 препаратами CoronaVac, Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Moderna, досліджено імунну відповідь шляхом визначення імуноглобулінів класу М і G до різних білків-мішеней коронавірусу (білка S шипоподібного, білка N нуклеокапсидного), напівкількісним та кількісним методами на імунохемілюмінесцентному аналізаторі.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено наявність імунної відповіді у 99,2 % вакцинованих, порівняно зі 73,3 % співробітників, які перенесли COVID-19. Усі вакциновані виробляють захисні антитіла, незалежно від історії захворювання на COVID-19 до вакцинації. Ці антитіла утримуються принаймні протягом 4 міс., демонструючи певні коливання їх кількості, залежно від виду отриманої вакцини. Найстабільніший рівень антитіл забезпечує РНК вакцина Pfizer-BioNTech.

Висновки. Встановлена тривалість імунної відповіді (за результатами визначення антитіл) засвідчує ефективність вакцинації від COVID-19 та доцільність застосування бустерних доз вакцини.

Ключові слова: SARS-CoV-2, коронавірусна хвороба, вакцинація, захисні антитіла, імунна відповідь.

Нова коронавірусна хвороба, спричинена SARS-CoV-2, ось уже другий рік поспіль продовжує свій руйнівний шлях, уражаючи все більшу кількість населення, та вже призвела до загибелі більш ніж 5 млн людей у всьому світі. Розробка стратегій боротьби з COVID-19 безпосередньо залежить від стійкості та напруженості імунної відповіді як внаслідок одужання після перенесеного захворювання, так і внаслідок вакцинації [1].

Ми вже знаємо досить багато про гуморальну імунну відповідь після COVID-19. Ряд досліджень [2-5], в тому числі і це, здійснене серед співробітників лабораторії, які одужали від COVID-19 [6], показують, що антитіла після хвороби виробляються практично в усіх, у тому числі й тих, хто переніс інфекцію безсимптомно. В середньому циркуляція антитіл на рівні визначення тест-системою тривала 4,5 міс. Дослідження, проведене серед більш як 9 000 пацієнтів, які одужали від COVID-19, в Сполучених Штатах до листопада 2020 р., показало, що частота повторного зараження складає всього 0,7 % [7]. Ці результати збігаються і з іншими даними, які вказують на те, що ризик повторного захворювання досить низький, принаймні у короткостроковій перспективі. Так, за даними, опублікованими в журналі Lancet, група вчених прорахувала, що повторне інфікування SARS-CoV-2 в ендемічних умовах може статися в період від 3 міс. до 5 років після пікової відповіді антитіл, в середньому через 16 міс. Однак, незважаючи на такі, здавалося б, обнадійливі результати для тих, хто перехворів, автори статті відзначають, що вони рішучо виступають проти твердження про те, що, мовляв, довгострокове стримування та поборення епідемії може бути досягнуто тільки завдяки набуттю колективного імунітету від природної інфекції без вакцинації [1]. Тож наразі важливим фактором у пошуку відповіді на питання коли ж ми зможемо досягти колективного захисту від SARS-CoV-2, є знання та розуміння того, як довго вакцини здатні нас захистити.

Вже майже не викликає сумніву той факт, що особи, які не були вакциновані, у разі інфікування SARS-CoV-2, мали вищий ризик зараження та смерті від COVID-19, порівняно з тими, хто був повністю вакцинованим [8]. Але, з другого боку, не можна ігнорувати той факт, що вакцина не стала панацеєю від стримування розповсюдження нових мутованих штамів і на сьогодні вже найавторитетніші джерела відзначають той факт, що повністю вакциновані особи можуть хворіти на коронавірусну хворобу та розповсюджувати збудника серед оточуючих [9].

Більш ранні дослідження ефективності імунізації, ще до глобального розповсюдження мутованих штамів, показали високу ефективність вакцин Pfizer і Moderna, яку було оцінено у 94 % у разі отримання двох доз [10-12]. В умовах Дельта-пандемії ряд досліджень вказали на зниження ефективності Pfizer-BioNTech до 36-96 % та вакцини Moderna приблизно від 50 до 95 % від зараження, та все ж обидві показують все ще високий рівень захисту від госпіталізацій – до 60-95 % [13-15]. ВООЗ зазначає, що ефективність захисту від симптоматичного перебігу інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, що забезпечує вакцина від COVID-19 AZD1222, (AstraZeneca), складає 63,09 % [16]. Що ж стосується вакцини Sinovac-CoronaVac, тут ВООЗ наводить наступні дані щодо протективної активності. Це 51 % захист від симптоматичного перебігу хвороби, 100 % – від тяжкої форми COVID-19 і від госпіталізації, та 49,6 % – від нових варіантів коронавірусу [17].

Випадки зараження серед вакцинованих називають проривними інфекціями, тобто такими, що змогли подолати післявакцинний імунний захист [9]. Що передусім впливає на можливість таких «проривів»? Як довго тримається імунна відповідь, які саме типи вакцин найбільш ефективні та забезпечують найнадійніший та довготривалий захист, чи потрібні бустерні дози для вже вакцинованих і перехворілих? Відповідь на більшість цих запитань ще попереду.

Метою дослідження було:

- провести порівняльний аналіз ефективності вакцинації від SARS-CoV-2;
- вивчити особливості імунної відповіді після вакцинації від SARS-CoV-2, залежно від типу вакцини, що застосовувалася, віку, статі, термінів вакцинації, наявності захворювання на COVID-19 у минулому;
- дати оцінку поведінки основних моніторингових показників у динаміці, а саме визначення кількості й тривалості детекції імуноглобулінів класу М та G, спрямованих на мішень S (шипоподібний білок), та визначення наявності у вакцинованих імуноглобулінів класу G, спрямованих на мішень N (нуклеокапсидний білок).

Матеріали і методи

Об'єкт дослідження – співробітники ТОВ «МЛ «ДІЛА», вакциновані від SARS-CoV-2.

Суб'єкт дослідження – випадки захворювання на COVID-19 та визначення післявакцинної імунної відповіді шляхом детекції IgM, IgG, націлених на різні білки-мішені SARS-CoV-2, напівкількісним і кількісним методом.

Це дослідження стало першим з визначення особливостей імунної відповіді серед вакцинованого населення України за зазначеними показниками.

Період дослідження: березень 2020 – листопад 2021 р. Учасники дослідження – співробітники ТОВ «МЛ «ДІЛА». У скринінгову оцінку включено 2009 осіб, які працювали в МЛ ДІЛА за період дослідження, незалежно від тривалості роботи та форми зайнятості. З них за вказаний період були вакциновані 1490 осіб та 519 не мали вакцинації. Вказані когорти були основою для аналізу частоти захворювань на COVID-19 залежно від наявності вакцинації. У групі невакцинованих враховували всі випадки захворювань на COVID-19, а в групі вакцинованих для оцінки ефекту вакцинації для ризику захворіти враховували тільки випадки захворювань на COVID-19 після вакцинації.

Дослідження здійснювали з добровільним залученням співробітників медичної лабораторії ДІЛА. Співробітники, які брали участь у проєкті, дали інформовану згоду на участь і обробку персональних даних, що містять лікарську таємницю. Автори підтверджують, що всі етапи дослідження проводилися відповідно до настанов і регламентів щодо захисту прав пацієнтів відповідно до Гельсінської декларації. Статистичний аналіз здійснювали на основі деперсоніфікованих даних.

Усім учасникам було запропоновано заповнити анкету та відповісти на питання щодо захворювання у минулому та проходження вакцинації. Збір даних включав: стать і вік пацієнта, дату перенесеного захворювання; дату вакцинації; яка вакцина застосовувалася, кількість отриманих доз, наявність/відсутність побічних ефектів після введення вакцини. Дати та результати тестування на визначення антитіл класу М та G, націлених на мішень S (шипоподібний білок), антитіл класу G, націлених на мішень N (нуклеокапсидний білок), враховували за даними обстеження в медичній лабораторії ДІЛА. Когорта осіб, які були обстежені на визначення антитіл, склала 756 людей, з яких 603 (79,76 %) вакцинованих учасників і 153 (20,24 %) невакцинованих, які склали контрольну групу при визначенні наявності та напруженості імунітету. Для аналізу наявності та напруженості імунітету окремо виділяли підгрупи, що мали тільки вакцинацію (n=352), були вакциновані та хворіли до вакцинації (n=251), хворіли без вакцинації (n=70), не хворіли та не були вакциновані (n=83). У цій когорті (756 осіб) жінки складали 83 %. Вказана вибірка за статтю статистично достовірна, оскільки персонал медичної лабораторії на 80 % складається з жінок. Середній вік когорти 36 років (18-68). Серед вакцинованих 251 учасник переніс коронавірусну хворобу в період до вакцинації (за даними опитування). У розрізі отриманих вакцин група вакцинованих мала такий розподіл: Coronavac/Sinovac Biotech – 62, Covishield (Oxford/AstraZeneca) – 168, Moderna – 66, Pfizer/BioNTech – 303. Всі вакциновані учасники отримали дві дози вакцини. Також умовою участі у дослідженні, присвяченому визначенню імунної відповіді, була вимога, щоб минуло не менше 21 дня з моменту отримання другої дози.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані результати підлягали статистичному та клінічному аналізу.

Для визначення імуноглобулінів класу М (мішень S-шипоподібний білок) і класу G (мішень N-нуклеокапсидний білок) т/с АBBOTT, аналізатор Architect i2000sr, метод ІХЛА, напівкількісний.

Для визначення імуноглобулінів класу G (мішень S-шипоподібний білок) мішень S1-RBD – т/с АBBOTT, аналізатор Architect i2000sr, метод ІХЛА, кількісний.

Використано методи описової статистики з визначенням розподілів клінічних характеристик у відсотках (%) та розрахунком середньої арифметичної (М) і стандартного відхилення (SD) для кількісних параметрів. Вірогідність

різниці за частотою виявлення позитивних тестів і випадків захворювання оцінювали за критерієм Хі-квадрат. Визначали відносний ризик захворювань на COVID-19 у групах вакцинованих і невакцинованих з оцінкою 95 % довірчого інтервалу. Для порівняння кількісних показників застосовано методику дисперсійного аналізу (ANOVA).

Результати досліджень та їх обговорення

На першому етапі аналізу проведена загальна оцінка частоти захворювань співробітників на COVID-19 у цілому та залежно від статусу вакцинації. Результати наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота захворювань на COVID-19 у групах спостереження

Група	n	Випадки захворювань	Частота COVID-19, % (95 % ДІ)
Невакциновані	519	145	27,9 (24,0-31,8)
Вакциновані	1490	71	4,8 (3,6-6,0)
В тому числі:			
Covishield (Oxford/AstraZeneca)	283	25	8,8 (4,7-12,9)
Coronavac/Sinovac Biotech	262	16	6,1 (2,0-10,2)
Pfizer/BioNTech	694	20	2,9 (0,7-5,0)
Moderna	251	10	4 (0,7-7,3)
ВСЬОГО	2009	216	10,7 (9,3-12,1)

Встановлено суттєве перевищення частоти захворювань у групі невакцинованих 145/519 (27,9 %) проти групи вакцинованих – 71/1490 (4,8 %), $p < 0,001$. Разом з тим, є певна неоднорідність частоти захворювань серед вакцинованих різними вакцинами. Зіставлення ефективності окремих вакцин порівняно з групою невакцинованих представлено у вигляді оцінки відносного ризику виявлення захворювань COVID-19 – оцінка відношення шансів OR (95 % ДІ).

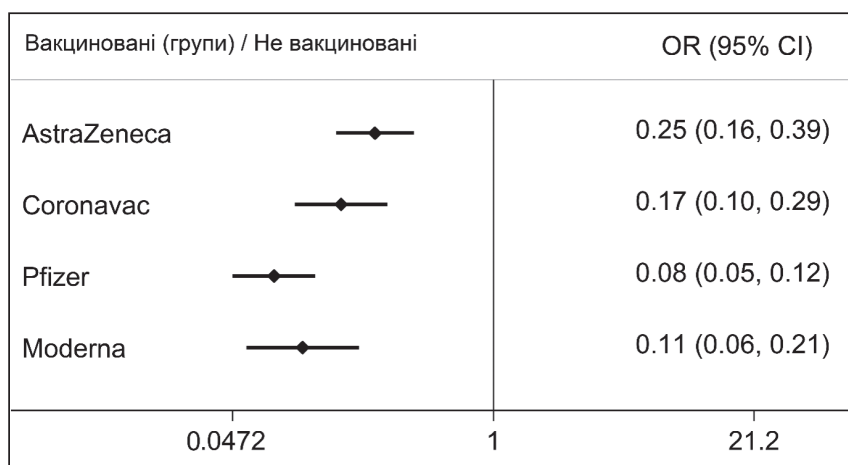
На малюнку 1 представлена оцінка статистично значущого ($p < 0,001$) зниження ризику захворювань після вакцинації у зіставленні з невакцинованими, яка проявляється у зниженні відносного ризику захворювання для вакцинованих AstraZeneca на 75 % – (OR=0,25), Coronavac на 83 % – (OR=0,17), Pfizer на 92 % – (OR=0,08), Moderna на 89 % – (OR=0,11). Всі наведені оцінки є статистично значущі ($p < 0,01$).

Детальніша оцінка зіставлення груп за оцінкою відносного ризику захворювання на COVID-19 наведена в таблиці 2.

Невакциновані виявляють підвищений ризик захворювання порівняно з вакцинованими Covishield (Oxford/

AstraZeneca) у 4 рази – OR=4,00 (2,54-6,30), порівняно з Coronavac/Sinovac Biotech у 5,96 разу, відносно вакцинованих вакциною Pfizer ризик вище у 13,07 разу та відносно вакцинованих Moderna у 9,34 разу. При цьому вакцини Covishield (Oxford/AstraZeneca) та Coronavac/Sinovac Biotech зіставні за своєю ефективністю (різниця статистично не значуща, $p > 0,05$). Також зіставні за ефективністю Pfizer і Moderna ($p > 0,05$). Оцінка для вакцинованих Pfizer проявляється у зниженні відносного ризику захворювання проти вакцинованих Covishield (Oxford/AstraZeneca) на 69 % (OR=0,31) та Coronavac/Sinovac Biotech на 54 % (OR=0,46). Подібна перевага виявляється і для вакцинованих Moderna. Слід зауважити, що наведена оцінка відносного ризику захворювань у проаналізованих підгрупах може залежати від ряду модифікуючих факторів, які на цьому етапі не вивчали в повному об'ємі.

Одним з таких чинників, що можуть в подальшому впливати на ефективність вакцинації, є наявність захворювання COVID-19 перед вакцинацією.



Мал. 1. Оцінка відносного ризику захворювань на COVID-19 після вакцинації у зіставленні з невакцинованими (відношення шансів OR і 95 % довірчий інтервал).

Таблиця 2

Оцінка відносного ризику захворювання на COVID-19 за зіставленням досліджуваних підгруп, OR (95 % ДІ)

Група	Невакциновані	AstraZeneca	Coronavac	Pfizer	Moderna
Невакциновані	1	4,00 (2,54-6,3)*	5,96 (3,47-10,2)*	13,07 (8,05-21,2)*	9,34 (4,82-18,1)*
AstraZeneca	0,25 (0,16-0,39)*	1	1,49 (0,78-2,9)	3,27 (1,78-6,0)*	2,34 (1,10-5,0)*
Coronavac	0,17 (0,10-0,29)*	0,67 (0,35-1,3)	1	2,19 (1,12-4,3)*	1,57 (0,70-3,5)
Pfizer	0,08 (0,05-0,12)*	0,31 (0,17-0,6)*	0,46 (0,23-0,9)*	1	0,72 (0,33-1,5)
Moderna	0,11 (0,06-0,21)*	0,43 (0,20-0,9)*	0,64 (0,28-1,4)	1,40 (0,65-3,0)	1

Примітка. * – статистично значуща оцінка ($p < 0,05$). Таблиця читається по горизонталі зліва направо, де групи в першому стовпчику відповідають чисельнику, а в наступних стовпчиках таблиці знаменник для порівнюваних груп. Оцінка відносного ризику (OR) менше 1 свідчить про знижений ризик, більше 1 – підвищений ризик.

Таблиця 3

Частота захворювань на COVID-19 в анамнезі до вакцинації

Група	n	Зареєстровані випадки захворювань до вакцинації	Частота захворювань на COVID-19 до вакцинації, % (95 % ДІ)
Covishield (Oxford/AstraZeneca)	283	47	16,6 (12,3-20,9)
Coronavac/Sinovac Biotech	262	54	20,6 (15,7-25,5)
Pfizer/BioNTech	694	149	21,5 (18,4-24,5)
Moderna	251	47	18,7 (13,9-23,6)
ВСЬОГО	1490	216	19,9 (17,9-22,0)
p (χ^2)*	p=0,349		

Примітка. p (χ^2) – оцінка вірогідності різниці між групами вакцинованих за частотою захворювань на COVID-19 до вакцинації.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наведені в таблиці 2 результати за частотою захворювань на COVID-19 в анамнезі до вакцинації суттєво не відрізняються в групах вакцинованих ($p > 0,05$). У цілому 19,9 % вакцинованих мають в анамнезі зареєстровані випадки захворювань на COVID-19 з варіабельністю цього показника від 16,6 до 21,5 % у групах з різними вакцинами. Тривалість періоду між захворюванням і наступною вакцинацією в середньому (221 ± 84) доби. Зважаючи на відсутність суттєвої різниці між групами вакцинованих за частотою захворювань в анамнезі, ми не враховували вплив цього чинника на ризик захворювання COVID-19 в період після вакцинації для окремих типів вакцин.

За іншими чинниками, в тому числі фактором тривалості спостереження (періоду після вакцинації), дослідження продовжується.

Наступним завданням цього етапу дослідження стало вивчення наявності та напруженості імунної відповіді до COVID-19 серед вакцинованих і невакцинованих співробітників. Чисельність цієї групи становила 756 осіб. Усі вакциновані учасники отримали дві дози вакцини та після останньої дози вакцинації минуло не менше 21 доби. Максимальний період спостереження для групи вакцинованих склав 4,5 міс. Характеристика групи наведена в таблиці 4.

Таблиця 4

Розподіл досліджуваної групи за факторами вакцинації та захворювання на COVID-19

Група	Хворіли	Не хворіли	Всього
Вакциновані	251 (33,2 %)	352 (46,56 %)	603 (79,76 %)
Невакциновані	70 (9,26 %)	83 (10,98 %)	153 (20,24 %)
ВСЬОГО	321 (42,46 %)	435 (57,54 %)	756 (100,0 %)

З метою визначення рівня імунної відповіді у вакцинованих визначали IgG (мішень S1, домен RBD, кількісний) т/с АBBOTT, Architect i2000sr, ІХЛА, кількісний та IgM (мішень S1+S2), IgG (мішень N) т/с АBBOTT, Architect i2000sr, ІХЛА, напівкількісний. З метою визначення серопозитивності невакцинованих визначали IgG

(мішень S1, домен RBD, напівкількісний) т/с Вестман Culter, DXI800, ІХЛА напівкількісний, та IgM (мішень S1+S2), IgG (мішень N) т/с АBBOTT, Architect i2000sr, ІХЛА, напівкількісний. Загальна оцінка результатів за наявністю імунної відповіді наведена в таблиці 5.

Таблиця 5

Частота виявлення імунної відповіді на SARS-CoV-2 у досліджуваних підгрупах

Група	n	Імунна відповідь	
		n	% (95 % ДІ)
Вакциновані	603	593	98,3 (97,3-99,4)
Невакциновані	153	38	24,8 (18-31,7)
В тому числі			
Вакциновані (SARS-CoV-2 в анамнезі)	251	248	98,8 (97,5-100,0)
Невакциновані (SARS-CoV-2 в анамнезі)	70	28	40 (28,5-51,5)
Невакциновані, не хворіли	83	10	12 (5,0-19,1)
ВСЬОГО	756	636	84,1 (81,5-86,7)

У цілому серед вакцинованих 98,3 % обстежених мають імунну відповідь. Серед невакцинованих, які перехворіли, суттєво рідше виявляється імунна відповідь – 40 % невакцинованих ($p < 0,001$), що, можливо, пов'язано з давніми термінами перенесеного захворю-

вання та зниженням рівня антитіл з плином часу. Цікавим виявилися результати обстеження групи учасників, які ще не вакцинувалися та вказали в анкеті, що не хворіли на коронавірусну хворобу. Однак серед цієї групи ($n=83$) імунну відповідь мали 12 % ($n=10$) обстежених, що свід-

чить про їх контакт із SARS-CoV-2 та безсимптомний перебіг захворювання. Частота серопозитивності серед невакцинованих становила 24,8 %.

Частота серопозитивності серед досліджуваної групи в цілому становила 55,7 %, що є недостатньою

для формування колективного імунного захисту, незважаючи на те, що в досліджуваній групі кількість вакцинованих (n=603) співробітників досягла 79,8 % від загального числа обстежених (n=756).

Таблиця 6

Частота імунної відповіді (позитивних результатів IgG, мішень S1, кількісний) залежно від виду вакцин

Група	n	Наявність імунної відповіді		В т. ч. з титром IgG більше 6 350	
		n	%	n	% (95 % ДІ)
Coronavac/Sinovac Biotech	62	61	98,4 %	7	11,3 (3,4-19,2)
Covishield (Oxford/AstraZeneca)	168	165	98,2 %	17	10,1 (5,6-14,7)
Moderna	66	65	98,5 %	56	84,8 (76,2-93,5)
Pfizer/BioNTech	307	302	99,7 %	240	78,2 (73,6-82,8)
Всі вакцини	603	593	98,3 %	320	53,1 (49,1-57,1)
P (χ ²)	-	p=0,419		p<0,0001	

Усі вакцини забезпечують імунну відповідь після щеплення на рівні 98-99 %. Разом з тим, частота виявлення протективного рівня IgG (вище 6 350 AU/ml, відповідно до інструкції виробника тесту t/c ABBOTT, Architect i2000sr), що на 99 % забезпечує нейтралізацію живого вірусу, в цілому складає 53,4 % випадку, але суттєво відрізняється за окремими вакцинами. Coronavac/Sinovac Biotech та Covishield (Oxford/AstraZeneca) забезпечують протективний рівень IgG у 10,1-11,3 %, тоді як Moderna та Pfizer/BioNTech – у 78,2-84,8 % (p<0,0001).

Ці результати корелюють з аналізом захворюваності на COVID-19 серед вакцинованих співробітників компанії.

Аналіз рівня IgG, залежно від віку досліджуваних, показав, що для вакцин Covishield (Oxford/AstraZeneca) та Coronavac/Sinovac Biotech майже не спостерігається вікової залежності. У вакцинованих Moderna рівень IgG вищий у молодших групах, а ось вакцина Pfizer/BioNTech показала збільшення рівня антитіл у старших вакцинованих (мал. 2).

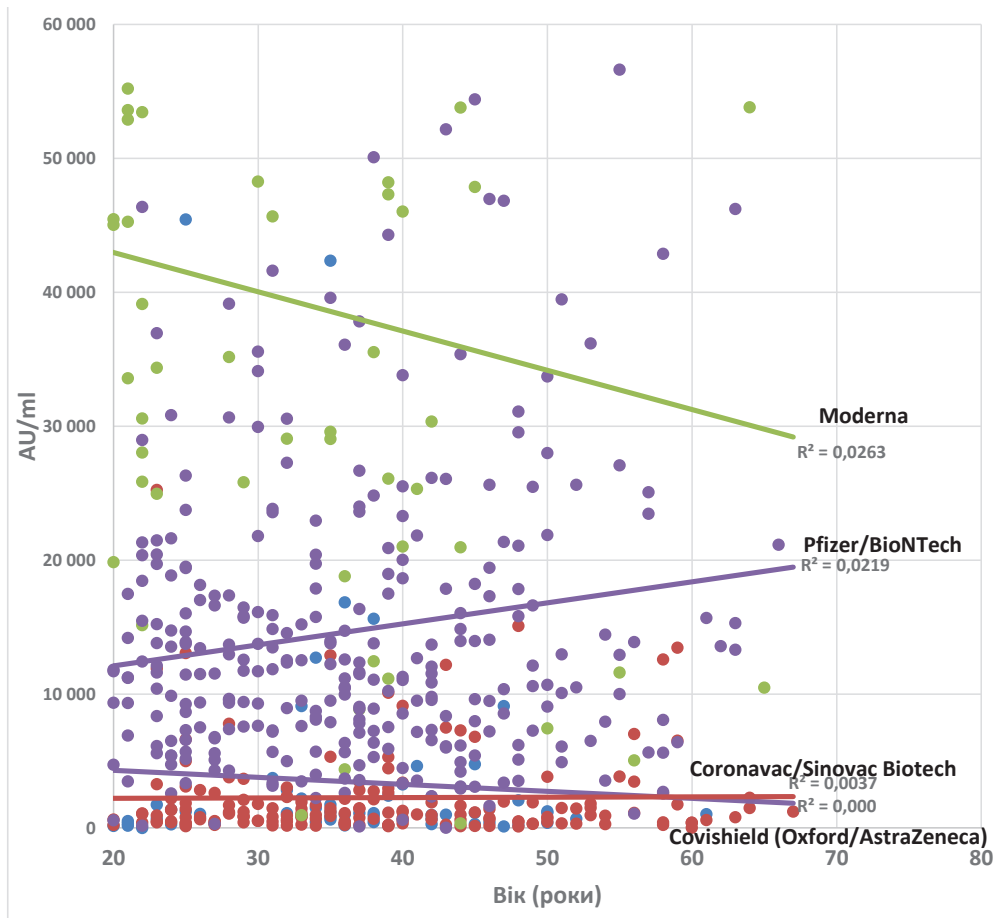
Наявні тенденції не є статистично значущі (p>0,05), що обумовлено значною варіабельністю титрів в окремих вікових групах.

Аналізуючи динаміку рівня імуноглобулінів класу G протягом 4 міс. після щеплення, можемо зазначити, що імунна відповідь зберігалася протягом 4 міс. після отримання другої дози у 99 % вакцинованих (табл. 7).

Таблиця 7

Частота збереження імунної відповіді та значення показників (IgG) протягом 4 міс. спостереження

Вакцина		Місяців після щеплення				Всього
		1	2	3	4	
Coronavac/Sinovac Biotech	%	100,0	92,31	100,0	100,0	98,33
	min-max	991-16 852	100-12 716	144-42 356	188-45 430	100-45 430
Covishield (Oxford/AstraZeneca)	%	100,0	100,0	100,0	97,81	98,14
	min-max	232-5 300	321-7 501	231-12 177	154-25 241	154-25 241
Moderna	%	98,15	100,0	100,0	100,0	98,48
	min-max	337-80 000	8 861-47 860	7 000-36 100	5 050-25 050	337-80 000
Pfizer/BioNTech	%	100,0	99,49	100,0	100,0	99,67
	min-max	300-46 213	157-65 965	570-66 920	178-17 492	157-66 920
ВСЬОГО	%	98,70	99,11	100,0	97,97	98,98
	min-max	232-80 000	100-65 965	144-66 920	154-45 430	100-80 000



Мал. 2. Розподіл титрів IgG залежно від віку.

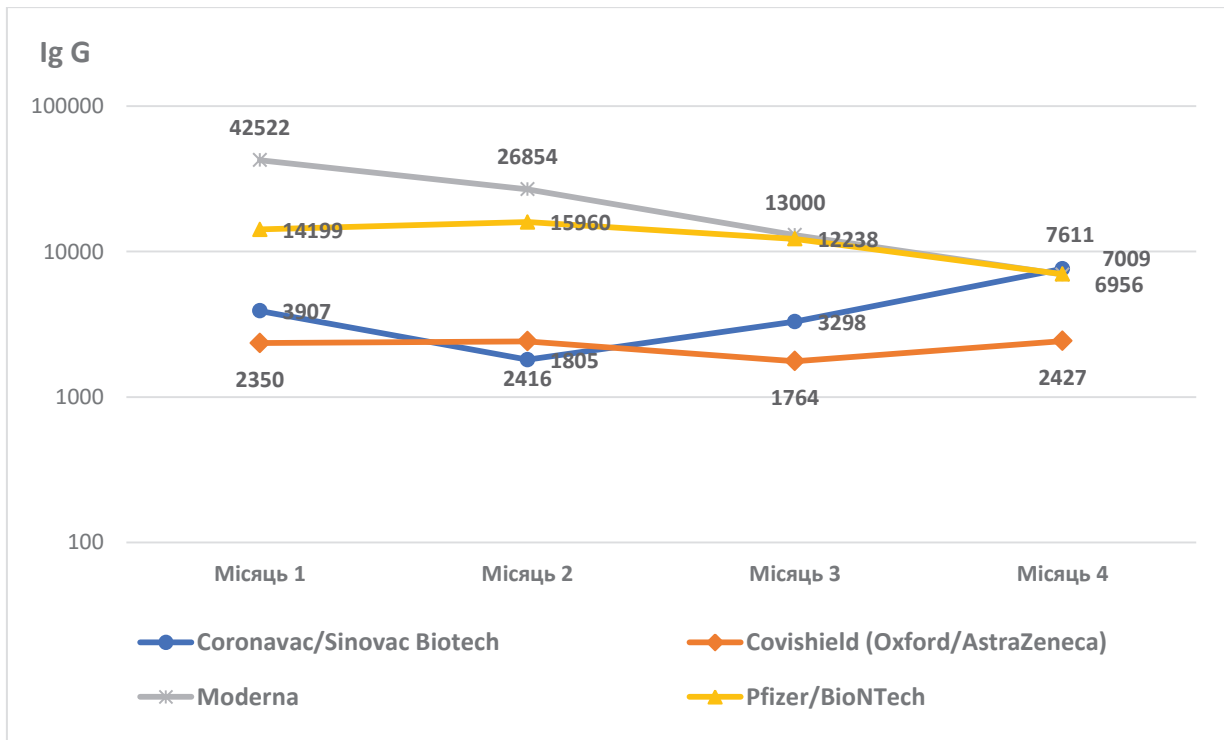
Найяскравіший «антитільний сплеск» спостерігався у вакцинованих Moderna та Pfizer, тоді як Coronavac і AstraZeneca показали значно менший антитілостимулювальний ефект. Деяке підвищення рівня антитіл з плином часу у вакцинованих Coronavac, ймовірно, пов'язано із захворюванням вакцинованих на COVID-19. Стосовно динаміки зниження титру антитіл з плином часу найбільш стабільні показники спостерігалися у вакцинованих Pfizer, а ось Moderna у нашому дослідженні продемонструвала чітку тенденцію до зниження рівня імуноглобулінів класу G протягом перших 4 міс. після вакцинації (мал. 3).

Наведені середні титри імуноглобулінів класу G за 4 міс. спостереження після вакцинації демонструють різні тенденції динаміки. Вакциновані Moderna показали статистично значуще зниження титрів IgG з $M(SD)=42\,522$ (22 889) AU/ml на 1-у міс. до 6 956 (2 695) через 4 міс., $p=0,034$. Дещо стабільніше, проте також статистично значуще зниження характерне для титрів IgG серед вакцинованих Pfizer/BioNTech: з 14 199 (12 736) AU/ml до 7 009 (9 217), $p=0,047$. Статистична значущість різ-

ниці між показниками в динаміці перебуває на мінімальному рівні ($p>0,01$ - $p<0,05$) в силу значної варіабельності даних, яка може залежати від багатьох клінічних та індивідуальних характеристик пацієнтів (в тому числі супутніх захворювань та інше). Ці результати радше мають констатуючий характер для досліджуваної когорти й потребують окремого поглибленого дослідження з врахуванням персоніфікованих клінічних характеристик пацієнтів.

Динаміка титрів серед вакцинованих Coronavac/Sinovac Biotech та Covishield (Oxford/AstraZeneca) не демонструє статистично значущих змін за 4 міс. спостереження ($p>0,05$). З клінічної точки зору напруженість імунної відповіді через 4 міс. після вакцинації залишається високою (клінічно значущою) для всіх вакцинованих, незалежно від виду вакцини.

На момент обстеження 16,9 % вакцинованих мали IgM до S білка коронавірусу. Привертає увагу особливість динаміки вказаного класу антитіл з плином часу. Показово, що у 21 % вакцинованих Coronavac та у 13 % вакцинованих AstraZeneca антитіла класу M



Мал. 3. Середні титри імуноглобулінів класу G за періодами дослідження.

(IgM до S білка) підвищувались на 3-4-у міс. після вакцинації, що з високою часткою ймовірності може свідчити про повторну зустріч з антигеном (вірусом SARS-CoV-2), тобто інфікування в цей період та симптомну або безсимптомну інфекцію. Показник динаміки визначення імуноглобулінів класу M у вакцинованих Pfizer та

Moderna є логічно динамічним – вироблення імуноглобулінів як реакція на вакцинацію та зниження з плином часу, що свідчить про найменший ризик захворювання на COVID-19 у вакцинованих Pfizer та Moderna принаймні протягом перших 4 міс. після вакцинації (табл. 8).

Таблиця 8

Визначення позитивних результатів IgM до S білка після вакцинації

Вакцина	Місяців після щеплення				Всього
	1	2	3	4	
Coronavac/Sinovac Biotech, %	12,50	7,69	21,21	0,0	14,75
Covishield (Oxford/AstraZeneca), %	0,00	0,00	5,56	13,24	11,88
Moderna, %	28,30	45,45	0,0	0,0	30,77
Pfizer/BioNTech, %	23,08	17,44	15,73	0,0	17,00
ВСЬОГО, %	25,33	17,86	15,71	12,24	16,89

Очікуваним виявився результат, що найбільша кількість осіб з антитілами класу G до N білка коронавірусу (27 %) визначалася саме серед вакцинованих інактивованою вакциною Sinovac, яка презентує системі імунітету весь антигенний набір вірусу. Визначення цього показника серед вакцинованих іншими вакцинами,

спрямованих на вироблення антитіл до S (шипоподібного білка) SARS-CoV-2, ймовірно, пов'язане з перенесеною хворобою в минулому або теперішньою (таблиця 9). В таблиці 3 було показано, що 19,9 % обстежених хворіли на COVID-19 до вакцинації, що пояснює отримані результати IgM після вакцинації.

Таблиця 9

Частота позитивних результатів IgM після вакцинації

Група	n	%
Coronavac/Sinovac Biotech	17/63	27,0
Covishield (Oxford/AstraZeneca)	5/167	3,0
Moderna	12/65	18,5
Pfizer/BioNTech	30/302	9,9
Всі вакцини	64/597	10,7

У цілому результати цього дослідження корелюють з результатами попереднього дослідження [6] щодо особливостей імунної відповіді після COVID-19.

Висновки

1. Всі вакцини забезпечують імунну відповідь після щеплення на рівні 98-99 %.
2. Імунна відповідь у вигляді циркуляції імуноглобулінів класу G після вакцинації тривала, як мінімум, протягом 4-4,5 міс.
3. Тривалість визначення антитіл як після хвороби, так і після вакцинації (поточне дослідження) свідчить

Література

1. Townsend, J. P., Hassler, H. B., Wang, Z., Miura, S., Singh, J., Kumar, S. et al. (2021) The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. *Lancet Microbe*. 2(12),666-675. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00219-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00219-6)
2. Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E. et al. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* (New York, N.Y.), 371(6529), eabf4063. <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>
3. Bartsch, Y. C., Fischinger, S., Siddiqui, S. M., Chen, Z., Yu, J., Gebre, M., Atyeo et al. (2021). Discrete SARS-CoV-2 antibody titers track with functional humoral stability. *Nature communications*, 12(1), 1018. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21336-8>
4. Robbiani, D. F., Gaebler, C., Muecksch, F., Lorenzi, J. C. C., Wang, Z., Cho, A. et al. (2020). Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 584(7821), 437-442. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
5. Qu, J., Wu, C., Li, X., Zhang, G., Jiang, Z., Li, X. et al. (2020). Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2255-2258. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>
6. Kyseliova, H., Anastasii, I., Tonkovyd, O., Isaiev, V., Sidorova, I., & Voronova, K. (2021). Features of the immune response formation to SARS-CoV-2 in patients who have recovered from COVID-19. *ACTUAL INFECTOLOGY*, 9(3), 12-19. <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.3.2021.236225>
7. Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., Coyle, P., Malek, J. A., Ahmed, A. A., Mohamoud, Y. A. et al. (2021). SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95 % efficacy. *EClinicalMedicine*, 35, 100861. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100861>

про доцільність ухвалення рішення про введення бустерних доз вакцини після вказаного періоду.

4. Встановлено суттєве перевищення частоти захворювань у групі невакцинованих проти групи вакцинованих.
5. Невакциновані мають підвищений ризик захворювання порівняно з вакцинованими Covishield (Oxford/AstraZeneca) у 4 рази, порівняно з Coronavac/Sinovac Biotech у 5,96 разу, відносно вакцинованих вакциною Pfizer ризик вище у 13,07 разу та відносно вакцинованих Moderna – у 9,34 разу.

6. Coronavac/Sinovac Biotech і Covishield (Oxford/AstraZeneca) забезпечують протективний рівень IgG (вище 6 350, відповідно до інструкції виробника тесту t/c ABBOTT, Architect i2000sr, що на 99 % забезпечує нейтралізацію живого вірусу) у 10,1-11,3 % вакцинованих, тоді як Moderna та Pfizer/BioNTech – у 78,2-84,8 %.

7. Ризик повторного захворювання найменший в осіб, які отримали РНК-вакцини (9,5 %), порівняно з векторною (25,0 %) та інактивованою (17,0 %).

8. Визначення рівня серопозитивності серед невакцинованих, який склав 24,8 %, свідчить, що четверта частина обстежених, ймовірно, перенесла COVID-19 безсимптомно та сформувала імунну відповідь.

8. Rates of COVID-19 Cases or Deaths by Age Group and Vaccination Status and Booster Dose. Retrieved from <https://data.cdc.gov/Public-Health-Surveillance/Rates-of-COVID-19-Cases-or-Deaths-by-Age-Group-and/d6p8-wqjm>

9. COVID-19 after Vaccination: Possible Breakthrough Infection <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases.html>

10. Pilišvili, T., Fleming-Dutra, K. E., Farrar, J.L., Gierke, R., Mohr, N. M., Talan, D. A. et al. (2021) Vaccine Effectiveness Among Healthcare Personnel Study Team. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel - 33 U.S. Sites, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 70(20),753-758. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7020e2>.

11. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S. et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

12. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R. et al. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

13. Puranik, A., Lenahan, P. J., Silvert, E., Niesen, M. J. M., Corchado-Garcia, J., O'Horo et al. (2021). Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *MedRxiv: the Preprint Server for Health Sciences*, 2021.08.06.21261707. <https://doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>

14. Tang, P., Hasan, M. R., Chemaitelly, H., Yassine, H. M., Benslimane, F. M., Al Khatib, H. A. et al. (2021). BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta

variant in Qatar. *Nature Medicine*, 27 (12), 2136–2143. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01583-4>

15. Tada, T., Zhou, H., Samanovic, M. I., Dcosta, B. M., Cornelius, A., Mulligan, M. J., & Landau, N. R. (2021). Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2021.07.19.452771. <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.452771>

FEATURES OF THE FORMATION OF THE IMMUNE RESPONSE AFTER VACCINATION AGAINST COVID-19

H.L. Kyseliova¹, I.A. Anastasiy², O.B. Tonkovyd¹, V.M. Isaiev¹, K.V. Voronova¹, I.I. Shevel¹, I.V. Sidorova¹, S.V. Karpechenko¹, A.A. Panchenko¹

¹DILA Medical Laboratory, ²O. Bogomolets National Medical University

SUMMARY. *The aim of the study is to evaluate the immune response of vaccinated against COVID-19 among the employees of LLC ML "DILA", to study the serum levels of such monitoring indicators as immunoglobulins M and G in the case of using different vaccines.*

Materials and methods. *In this study serum levels of M and G immunoglobulins to various coronavirus target proteins (S spike protein, N protein) were measured longitudinally in 603 employees vaccinated against COVID-19 with CoronaVac, Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Moderna. Immunochemiluminescent analyzer was used to determine serum levels of M and G immunoglobulins.*

Results. *An immune response was found among 99.2 % vaccinated compared to 73.3 % among recovered from COVID-19. All vaccinated individuals produce protective antibodies, regardless of the history of COVID-19 prior to vaccination. These antibodies were present for at least 4 months after vaccination, with fluctuations in their number depending on the type of vaccine received. The Pfizer-BioNTech RNA vaccine provided the most stable antibody levels.*

Conclusions. *The duration of the immune response (according to the results of the determination of antibodies after vaccination) indicates the effectiveness of vaccination and the advisability of uses a booster doses of the vaccine.*

Key words: SARS-CoV-2; coronavirus disease; vaccination; protective antibodies; immune response.

Відомості про авторів:

Кисельова Г.Л. – МЛ ДІЛА, сектор КН інфектологія; e-mail: H.Kyselova@dila.com.ua

16. WHO. The Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant] vaccine) COVID-19 vaccine: what you need to know. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

17. WHO. The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: What you need to know. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

Тонковид О.Б. – МЛ ДІЛА, фахівець з медичного моніторингу; e-mail: Oleh.Tonkovyd@dila.com.ua

Анастасій І.А. – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб національного медичного університету імені О.О. Богомольця; e-mail: likar93@gmail.com.

Ісаєв В.М. – МЛ ДІЛА, сектор КН інфектологія; e-mail: valeac777@gmail.com

Воронова К.В. – МЛ ДІЛА, сектор КН інфектологія; e-mail: K.Voronova@dila.com.ua

Шевель І.І. – МЛ ДІЛА, керівник групи санітарно-епідеміологічного режиму; e-mail: inessa.shevel@dila.com.ua

Сідорова І.В. – МЛ ДІЛА, медичний директор; e-mail: iryna.sidorova@dila.com.ua

Карпеченко С.В. – МЛ ДІЛА, керівник групи мотивації та обліку персоналу; e-mail: svetlana.karpechenko@dila.com.ua.

Панченко А.А. – МЛ ДІЛА, HR менеджер; e-mail: anna.panchenko@dila.com.ua

Information about the authors:

Kyseliova H.L. – ML DILA, sector of Infectology; e-mail: H.Kyselova@dila.com.ua

Tonkovyd O.B. – ML DILA, medical monitoring specialist; e-mail: Oleh.Tonkovyd@dila.com.ua

Anastasiy I.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of O. Bogomolets National Medical University; e-mail: likar93@gmail.com.

Isaiev V.M. – ML DILA, sector of Infectology; e-mail: valeac777@gmail.com

Voronova K.V. – ML DILA, sector of Infectology; e-mail: K.Voronova@dila.com.ua

Shevel I.I. – ML DILA, Head of the sanitary-epidemiological regime group; e-mail: inessa.shevel@dila.com.ua

Sidorova I.V. – ML DILA, Medical Director; e-mail: iryna.sidorova@dila.com.ua

Karpechenko S.V. – ML DILA, Manager of the personnel motivation and accounting group; e-mail: svetlana.karpechenko@dila.com.ua.

Panchenko A.A. – ML DILA, HR manager; e-mail: anna.panchenko@dila.com.ua

Конфлікт інтересів: немає.

The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.11.2022 р.