

ПРАКТИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ Й ПОТРЕБИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАКЦИН ВІД COVID-19

В. С. Копча

*Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

На підставі аналізу відомостей літератури наведено інформацію про сучасні вакцини від COVID-19, лабораторний контроль формування постінфекційного і післявакцинного імунітету. Зараз доступні заяви виробників про той чи інший рівень ефективності вакцин, виражений у відсотках. Найімовірніше, йдеться про рівень формування після вакцинації протективного імунітету до SARS-CoV-2 у певної частки осіб, які отримали конкретну вакцину. Ці цифри дуже різняться – від 50 до 95 %. Задля об'єктивізації такої оцінки запропоновано орієнтуватися на рівень у крові пацієнта антиковідних IgG, виражений у довільних зв'язувальних одиницях або «Binding antibody units» на одиницю об'єму – BAU/ml. При «середньому» та «вищому від середнього» рівнях антиковідних IgG (понад 200 BAU/ml) вакцинація може і повинна бути відтермінована. Особи з «низьким» рівнем антиковідних IgG (до 50 BAU/ml) потребують щеплення першочергово.

PRACTICAL EVALUATION OF THE EFFICACY AND NEEDS OF COVID-19 VACCINES

V. S. Kopcha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

The article represents the information on modern vaccines against COVID-19, laboratory control of the formation of post-infectious and post-vaccine immunity, based on the analysis of different literary references. A lot of statements of the manufacturers on the efficiency level of vaccines, expressed as a percentage, are now available. Those data are most likely about the level of formation of protective immunity to SARS-CoV-2 after vaccination in a certain proportion of individuals who received the particular type of vaccine, and they vary widely from 50 to 95 %. In order to objectify this assessment, it is suggested to focus on the blood level of anticoagulant IgG, expressed in «Binding antibody units» per unit volume – BAU/ml. At «average» and «above average» levels of anticoagulant IgG (more than 200 BAU/ml) vaccination can and should be delayed. The vaccination of individuals with «low» levels of anti-IgG (up to 50 BAU/ml) is in paramount concern.

Вступ. Уже другий рік поспіль триває пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. Як і будь-яка інша респіраторна інфекція, вона повинна розвиватися згідно з основними законами епідемічного процесу в середовищі сприйнятливої до неї людської популяції. Особливість епідемічного процесу COVID-19 полягає в тому, що ми не лише спостерігаємо, але і є його безпосередніми учасниками, маючи унікальну можливість відстежувати та аналізувати власне інфекційний процес у людини й динаміку епідемічного процесу коронавірусної хвороби у суспільстві. Дійсно, формально COVID-19 – нова інфекція для людини, але фактично це вже третя відома нам коронавірусна хвороба,

якій зовсім недавно передували SARS (2002 р.) і MERS (2012–2015 pp.).

За своєю суттю COVID-19 є інфекцією дихальних шляхів з основним аерозольним і додатковим фекально-оральним механізми передачі. Тому вона повинна підкорятися основним законам розвитку епідемічного процесу для цієї групи інфекцій, природно маючи свої особливості, пов'язані як із властивостями самого збудника, так і з особливостями популяції чутливих до неї макроорганізмів, а також зі спробами людини активно втручатися в епідемічний процес, використовуючи карантинні заходи та вакцинацію.

На жаль, навіть широкомасштабні карантинні заходи в континентальних і планетарному масштабах

не змогли привести до істотних успіхів, а по суті, тільки затягнули й видозмінили перебіг епідемічного процесу. На сьогодні в пандемії COVID-19 чітко не простежуються сезонність і циклічність, а сам епідемічний процес досі є безперервним з незначними коливаннями рівня захворюваності, зумовленими передусім запровадженням та послабленням жорстких карантинних обмежень. Зараз на епідемічний процес почала активно впливати вакцинація, але, враховуючи обмежену тривалість активного природного (післяінфекційного) і штучного (поствакцинного) імунітету, що в середньому не перевищує 6 міс., це може привести до того, що SARS-CoV-2 стане збудником рутинної сезонної, за типом грипу, ГРВІ. Але й досі, незважаючи на проведення широкомасштабної вакцинації, епідемічний процес неухильно активно прогресує. Ми ж наразі навчилися створювати досить ефективні прогностичні регресійні математичні моделі його еволюції.

Для COVID-19 характерна двохвилова сезонність, пов'язана з холодною порою року. А враховуючи те, що пандемія триває вже другий рік, можна відзначити й циклічність епідемічного процесу з тривалістю циклу близько 1 року. Але це тільки дуже приблизні дані, особливо з урахуванням раніше наведених чинників, що активно впливають на епідемічний процес.

Цікаво, що навіть на тлі активної вакцинації, яка почалася ще в грудні 2020 р. і досі набирає темпи, на фоні вже майже 241 млн уже імунних відносно SARS-CoV-2 осіб (які перехворіли), активність епідемічного процесу COVID-19 усе ж продовжує зростати. Зрозуміло, що для більшості вакцинокерованих інфекцій, до яких, сподіваємося, буде віднесено й COVID-19, потрібний рівень імунних осіб у людській популяції (колективний імунітет), не менший 80 %.

Основна частина. Важливо відзначити, що в епідеміології вакцинокерованих інфекцій є кілька дуже схожих, але по суті, неідентичних показників, які характеризують стан колективного імунітету. Це *показник колективного імунітету* (ПКІ) – власне показник охоплення активною імунізацією (вакцинацією) осіб у популяції у відсотках і показник осіб з реальним індивідуальним *рівнем імунного захисту* (ПІЗ). Рівень ПКІ, що здатен запобігти навіть епідемічним спалахам, перебуває в інтервалі 80–95 %, але він не може бути ідентичним ПІЗ, оскільки завжди при вакцинації певна частина людей залишатиметься неімунною. Тому ПКІ завжди перевищуватиме ПІЗ, що правда без

урахування вже імунних осіб, які раніше перенесли інфекцію. Зазначимо ПІЗ при окремих «керованих» інфекціях, наприклад у дитячій популяції: поліомієліт – >80 % до кожного штаму; епідпаротит – >85–90 %; дифтерія – >90 %; кір – >93 %; краснуха – >96 %.

На кінець листопада 2021 р. населення Землі, за даними інтернет-ресурсу Вікіпедії, становило близько 7,94 млрд осіб. Станом на кінець листопада 2021 р. число вакцинованих від COVID-19 досягло приблизно 3,33 млрд. Тобто, якщо врахувати число природно імунних осіб (які перенесли хворобу), гіпотетично захищеними є тільки 42 % мешканців планети.

Таким чином, стає очевидним, що до мінімально необхідних значень ПКІ та ПІЗ, які дорівнюють хоча б 80 %, ще далеко, навіть із супутніми темпами захворюваності й наростаючими темпами вакцинації. Але не все так сумно. Є країни, наприклад Ізраїль, які вже закінчили вакцинацію і досягли необхідного рівня ПКІ. Проте, враховуючи досить короткий період (3–6 міс.) збереження захисного активного (постінфекційного та поствакцинного) імунітету, цю перемогу в окремій країні також можна вважати лише короткостроковим успіхом і фактично тактичною удачею.

На сьогодні у світі переважно використовують 3 основні вакцини виробництва США і Великої Британії:

1) «BNT 162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)», Pfizer-BioNTech (US);

2) «AZD1222», AstraZeneca, University of Oxford (UK);

3) «mRNA-1273», Moderna (US).

Натепер BOOЗ і більшість країн світу схвалили та дозволили для застосування 9 вакцин:

1) «BNT 162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)», Pfizer-BioNTech (US), Nucleoside modified mRNA (основа – нуклеозидмодифікована мРНК);

2) «mRNA-1273», Moderna (US), mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (основа – мРНК, інкапсульована в ліпідні наночастинки);

3) «AZD1222», AstraZeneca, University of Oxford (UK), Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2 (основа – рекомбінантний аденовірусний вірус-вектор ChAdOx1, що кодує S- або Spike-білковий антиген SARS-CoV-2);

4) «AZD1222», SK BIO, AstraZeneca (Korea), Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2 (основа – рекомбінантний аденовірусний вірус-вектор ChAdOx1, що кодує S- або Spike-білковий антиген SARS-CoV-2);

5) «Covishield ChAdOx1_nCoV-19» (India) (Serum Institute of India), Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2 (основа – рекомбінантний аденовірусний вірус-вектор ChAdOx1, що кодує S- або Spike-білковий антиген SARS-CoV-2);

6) «Ad 26.COV2.S», Johnson & Johnson, Janssen Infection Diseases & Vaccines (US) Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein (основа – рекомбінантна вакцина, яка не реплікується, на базі аденовірусного вектора типу 26 (Ad26), що кодує Spike- або S-білок SARS-CoV-2);

7) «Sputnik V», The Gamaleya National Center (Russian Federation), Human Adenovirus Vector – based COVID-19 vaccine (основа – 2 вірусні вектори на базі аденовірусів людини (26 і 5 серотипів – rAd26 та rAd5, що несуть ген вірусу SARS-CoV-2, який кодує його S-білок));

8) «SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)» or «BBIBP-CorV», Sinopharm/BBIBP (Beijing Bio-Institute of Biological Products Co-Ltd, China), Inactivated, produced in Vero cells (основа – інактивований SARS-CoV-2, вирощений на культурі клітин Vero);

9) «SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)» (Sinovac), Inactivated, produced in Vero cells (основа – інактивований SARS-CoV-2, вирощений на культурі клітин Vero) [1].

Але насправді у світі вже застосовують значно більше вакцин, які дозволили органи влади окремих держав. Це стосується Росії, Китаю, Індії та низки інших країн:

1) «EpiVacCorona» (Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology, Russian Federation), Peptide antigen (основа – білковий антиген);

2) «COVID-19 Inactivated Vaccine» (Wuhan's subdivision of CNBG (China National Biotech Group)), subsidiary of China National Pharmaceutical Group (Sinopharm), Inactivated (основа – хімічно інактивованій культивованій цілісний SARS-CoV-2);

3) «COVID-19 Inactivated Vaccine» (Beijing's Wuhan's subdivision of CNBG (China National Biotech Group)), subsidiary of China National Pharmaceutical Group (Sinopharm), Inactivated (основа – хімічно інактивованій культивованій цілісний SARS-CoV-2);

4) «CoronaVac» (Sinovac, China), Inactivated (основа – хімічно інактивованій культивованій цілісний SARS-CoV-2);

5) «Covaxin» (Bharat Biotech, India), Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) (основа – інактивований SARS-CoV-2, вирощений на культурі клітин Vero).

Крім цього, за даними ВООЗ, на сьогодні на етапі доклінічних досліджень перебувають 184 ковідні вакцини, на стадії клінічних досліджень – 83, чекають дозволу і впровадження у клінічну практику – 8.

Нижче наведено джерело із сайту ВООЗ, в якому вказано також можливі кандидати на впровадження у клінічну практику, які ще перебувають на стадії розробки, доклінічних і початкових етапах клінічних випробувань: «COVID-19 – Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide. WHO» (COVID-19 – ситуація у світі з розробкою нової вакцини-кандидата від коронавірусу) [1, 2].

Наведені дані ілюструють те, що, незважаючи на активну боротьбу людства з COVID-19, перемога досі залишається за вірусом. Як показав досвід, на тлі глобалізації, активної міграції та руху людей по планеті карантинні й інші заходи обмеження, особливо на фоні мутацій SARS-CoV-2, не дали істотного ефекту. Залишилися надії тільки на те, що населення планети зможе все ж досягти необхідного РІЗ із метою створення хоча б тимчасового активного колективного імунітету. Для цього існує 2 шляхи: перший – «пасивний» (очікування того моменту, коли на COVID-19 перехворіє і збереже хоча б тимчасовий імунітет понад 80 % осіб у популяції), другий – «активний» (вакцинація).

Ми досі реально не знаємо числа тих, хто перехворів і хворіє на COVID-19 щодня. І сьогодні, навіть на тлі значної кількості діагностичних систем, маємо дуже приблизні цифри стосовно захворюваності на COVID-19. Насправді реальні цифри значно перевищують офіційні, як в окремих країнах, так і у світі. Просте математичне моделювання епідемічного процесу та епідеміологічна практика показують, що реальні показники захворюваності на COVID-19 перевищують офіційні мінімум у декілька разів, а можливо, і на порядок (це не стосується невеликих країн і регіонів, де практично все населення охоплено діагностичними дослідженнями відносно SARS-CoV-2).

Тому дуже важко сказати, який із вказаних двох шляхів буде «успішнішим». Якщо виходити з офіційних даних, то це «другий» (вакцинація), а якщо з реалій – то все ж «перший» шлях (природне зростання рівня захворюваності та формування постінфекційного імунітету). Крім того, реальна ефективність вакцин, їх безпека, адекватність доз і режимів за-

стосування далекі від заявлених їх розробниками та виробниками. Адже раніше для створення ефективної і, що важливо, безпечної вакцини вимагалось не менше 10 років. По суті, останнім часом нічого в цій сфері не змінилося, крім зниження жорстких вимог до самих вакцин і значної лібералізації у проведенні до- та клінічних досліджень їх ефективності й безпеки. Проте за рік у світі з'явилося понад 10 ковідних вакцин, які пройшли етапи від розробки до широкого практичного застосування, – всього за декілька місяців. Тому провести всі необхідні експертизи хоча б виходу вакцин на початковий етап клінічних випробувань за такий короткий термін фізично неможливо. Але їх уже впроваджено у найширшу клінічну практику.

Така лібералізація стала можливою тільки у зв'язку із серйозною загрозою з боку SARS-CoV-2 для здоров'я і життя людей. Але чи так це? Якщо відсторонитися від морально-етичних аспектів, які, по суті, й стали відправною точкою для «зниження» жорстких вимог до вакцин і багато в чому навіть «істерії» з боку влади багатьох, навіть «розвинених», країн, а провести холоднокровний аналіз, спираючись тільки на об'єктивні дані сухих та безпристрасних статистичних досліджень, можна з упевненістю стверджувати, що проблема COVID-19 досить серйозна, але не така трагічна. Навіть якщо взяти до уваги офіційні дані, то смертність при COVID-19 не перевищує 2,5 %. Але все ж необхідно визнати, що на сьогодні ми не маємо реальної об'єктивної картини, що характеризує як саму COVID-19, так і її епідемічний процес.

Відносно вакцинації ситуація з об'єктивністю складається значно гірше.

При будь-якій вакцинній кампанії, що тим більше проводиться у глобальних масштабах, повинні бути вирішені й винятково ясно висвітлені 3 основні аспекти, а саме:

1. Ефективність.
2. Безпека.
3. Доцільність застосування.

Для лібералізації нормативних вимог ВООЗ із метою забезпечення максимального доступу до безпечних та ефективних вакцин, які відповідають міжнародним стандартам якості й виробництва, є цілком об'єктивні причини. Це надзвичайна ситуація, пов'язана з пандемією COVID-19, і відсутність на сьогодні вакцин з реально доведеною високою ефективністю та безпекою. Тому ВООЗ і приступила до процедур PQ/EUL (Requalification/Emergency

Use Listing) – прекваліфікації вакцин і правил їх використання у надзвичайних ситуаціях.

Проте навіть за умов зниження вимог до якості та безпеки у надзвичайних умовах досі немає реальних та об'єктивних даних про оцінку ефективності вакцин і постінфекційного імунітету до SARS-CoV-2. У доступній літературі є заяви виробників про той чи інший рівень ефективності, виражений у відсотках. Найімовірніше, йдеться про рівень формування після вакцинації протективного імунітету до SARS-CoV-2 у певної частки осіб, які отримали конкретну вакцину. Ці цифри дуже різняться – від 50 до 95 %. Але жоден з виробників не вказує на ті критерії та показники, якими він керувався для визначення такої ефективності.

Найпростішим, достовірнішим, об'єктивнішим, загальновизнаним і обов'язковим для будь-якої вакцини є оцінювання її ефективності після досягнення певного рівня поствакцинного імунітету, вираженого у рівні концентрації імуноглобулінів (Ig) класу G у МО/мл (IU/ml), рідше – в титрах сумарних антитіл. Ці дані повинен наводити у своїх інструкціях сам виробник вакцин, таку ж інформацію в діагностичних тест-системах нерідко надають і виробники цих тестів. Але стосовно COVID-19 таких даних досі немає.

Об'єктивні причини цього наведено нижче. Але все ж слід зазначити, що донедавна ні у виробників вакцин, ні у дослідників через відсутність методів і способів кількісної оцінки рівня гуморального імунітету не було інструменту для отримання таких даних. Якісні та напівкількісні методи для таких досліджень фактично не придатні, навіть при використанні «всіляких хитрощів», про які також сказано нижче.

Таким чином, на сьогодні немає даних про так званий «захисний рівень» IgG до SARS-CoV-2. Тому поки що ми не можемо реально оцінити таке:

1. Який повинен бути мінімальний захисний рівень антиковідних IgG?
2. Чи забезпечує вакцинація протективний імунітет у конкретної людини?
3. Чи є в конкретної особи захист від COVID-19 у вигляді мінімального захисного рівня антитіл?
4. Нижче за який рівень антиковідних антитіл матиме місце ризик розвитку в пацієнта феномену «антитілозалежного посилення інфекції»? [3].

І це неповний список украй необхідних показників, які базуються всього лише на єдиному показнику – рівні або концентрації у крові пацієнта анти-

ковідних антитіл певного класу (найчастіше IgG), вираженій у МО/мл, відповідно до «універсального міжнародного стандарту (стандартів)» для таких антитіл або ж у вигляді титрів (також згідно з аналогічним стандартом, але для оцінки в титрах). Забігаючи наперед, слід зазначити, що не варто сприймати серйозно дослідження, в яких результати оцінки рівня антиковідних антитіл виражають у вигляді «відносних», «довільних» і, ще гірше, «оптичних» одиниць (OU/ml, OD/ml, AU/ml, опт. од./мл та ін.).

Украй важливо, що для якісного й, особливо, кількісного визначення рівня антиковідних антитіл виробники діагностичних систем використовують різні вірусні білки (найчастіше структурні), чи, навіть якщо застосовують один і той же білок (наприклад, Spike-білок SARS-CoV-2), то як діагностичний антиген у системі різні виробники використовують різні структурні компоненти такого білка. Тобто немає єдиного або хоча б однакового діагностичного стандарту, що приводить до виявлення антиковідних антитіл різної специфічності фактично до різних антигенів SARS-CoV-2. Саме даний факт не дозволяє стандартизувати результати таких тестів, і це наочно проілюстровано в ще неопублікованому дослідженні, в якому йдеться про те, що тест-системи різних виробників, які навіть використовують позитивний антитільний «контроль» та «калібратори», створено на основі вже існуючих міжнародних стандартів (NIBSC code: 20/136 і 20/268). Такі тест-системи дають суперечливі результати, які складно зіставити [4].

На жаль, відповідей на ці запитання в нас сьогодні немає. Тому й оцінити ефективність, безпеку і доцільність застосування ковідних вакцин ми не можемо. Але все ж такі дослідження вже започаткували.

Незважаючи на те, що пандемія COVID-19 триває вже 2 роки і перші імуноферментні (ІФА), імунохроматографічні (ІХА) й імунохемілюмінесцентні (ІХЛА) тест-системи для якісного виявлення у крові людини імуноглобулінів класів G та M до різних антигенів (найчастіше до нуклеокапсидного антигену і Spike-білка) SARS-CoV-2 з'явилися ще рік тому, тільки зараз почали з'являтися тест-набори, в тому числі й українських виробників, для кількісної оцінки вмісту антиковідних антитіл класу G.

Це стало можливим тільки після того як наприкінці 2020 р. на біотехнологічному ринку з'явилися розроблені NIBSC (The National Institute for Biological Standards and Control, Велика Британія) й затверджені ВООЗ стандарти:

- «WHO International Standard First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) NIBSC code: 20/136 Instructions for use (Version 2.0, Dated 17/12/2020)» [5];

- «WHO Reference Panel First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin NIBSC code: 20/268 Instructions for use (Version 3.0, Dated 17/12/2020)» [6].

Перший (код 20/136 за NIBSC) є стандартом для сумарних (усіх класів) нейтралізуювальних антиковідних до різних антигенів і білків SARS-CoV-2 антитіл (в 1 ампулі у ліофілізованому вигляді міститься 250 МО антитіл). При відновленні стандарту 0,25 мл дистильованої води отримуємо готовий стандартний зразок із вмістом антитіл у концентрації 1000 МО/мл. Саме на основі цього стандарту було запропоновано створювати нові стандарти для різних класів імуноглобулінів до різних антигенів SARS-CoV-2. Але в даному випадку запропоновано переводити МО (IU) у довільні зв'язувальні одиниці або «Binding antibody units» (BAU), де 1 МО стандарту сумарних зв'язувальних антитіл першого стандарту з кодом 20/136 буде еквівалентна 1 BAU вже конкретного класу імуноглобулінів, специфічних до різних антигенів SARS-CoV-2.

Тому на основі першого стандарту було розроблено другий стандарт з кодом 20/268 за NIBSC, який, по суті, є панеллю стандартів з відомим вмістом антиковідних антитіл, як сумарних нейтралізуювальних (Neut Ab), так і специфічних до конкретних антигенів SARS-CoV-2, а саме anti-RBD IgG (антитіла до рецепторозв'язувального домену (RBD) поверхневого глікопротеїну S або Spike-білка SARS-CoV-2), anti-S1 IgG (антитіла до субодиниці S1 S-білка SARS-CoV-2), anti-Spike IgG (антитіла до власне Spike- або S-білка SARS-CoV-2) і anti-N IgG (антитіла до нуклеокапсиду SARS-CoV-2). Вміст зазначених антитіл у цій панелі виражено не в МО/мл чи IU/ml, а в BAU/ml, тобто у довільних одиницях зв'язування, за винятком сумарних нейтралізуювальних антитіл, вміст яких, згідно із стандартом з кодом 20/136, виражено у вигляді МО/мл або IU/ml.

Пропозиція використовувати стандарт з кодом 20/136 як еталон (тобто замість МО/мл чи IU/ml – BAU/ml) має глибоке смислове навантаження, оскільки в першому стандарті вказано вміст anti-SARS-CoV-2 імуноглобулінів сумарного пулу різних класів і різної специфічності (до різних антигенів SARS-CoV-2). А окремих стандартів для конкретних

класів імуноглобулінів з конкретною специфічністю до окремих антигенів SARS-CoV-2, рівень яких можна було б виразити в МО/мл, ще немає. Тому другий стандарт (20/268) у вигляді панелі IgG, спрямованих до окремих антигенів вірусу, є першим кроком до створення серії або панелей стандартів для окремих класів імуноглобулінів до різних окремих антигенів SARS-CoV-2, де їх вміст вже буде виражений у вигляді МО/мл. Утім слід зазначити, що на сьогодні розробка таких вузькоспрямованих стандартів радше не доцільна і, навіть, марнотратна.

Важливо, що у другому стандарті (20/268), на відміну від першого (20/136), навіть у назві файлу для скачування із сайту NIBSC – «20-268_WHO_panel_neutralization_Ab» вказано не «зв'язувальні», а саме «нейтралізувальні» антитіла. Разом із тим, файл для скачування першого стандарту має назву «20-136_WHO_Standart_Immunoglobulin» і відображає суть самого стандарту як «стандарту імуноглобуліну». Можливо, розробники цих стандартів використовували терміни «зв'язувальні» та «нейтралізувальні» як синоніми, що допустимо для лабораторних діагностичних методів дослідження, але в імунології дані терміни мають різне значення, оскільки зв'язувальні та нейтралізувальні антитіла за своїми функціями в імунному й інфекційному процесах суттєво відрізняються. Для стандартів міжнародного рівня така двоїстість не припустима і повинна бути усунена або досконало роз'яснена. Але на сьогодні цю неточність можна тимчасово проігнорувати, враховуючи те, що це все ж перші стандарти anti-SARS-CoV-2 імуноглобулінів.

Вказані стандарти дали можливість розробникам і виробникам діагностичних тест-систем здійснити принциповий перехід від тест-систем із якісного та «напівкількісного» виявлення антиковідних антитіл до діагностичних наборів для їх кількісного визначення. Дійсно, такі тест-системи вже з'явилися, і вони не одиничні, але все ж ще дуже далекі від уніфікації. Передусім це стосується різноманіття використовуваних діагностичних антигенів. Так, різні виробники у своїх діагностичних системах застосовують різні компоненти SARS-CoV-2 або їх генно-інженерні аналоги, такі, як Spike-структурний білок (глікопротеїн) вірусу, субодиниця S1 S-білка, RBD домен S-білка, нуклеокапсидний чи N-білок та ін. [4].

Відсутність уніфікації стосується внутрішніх контролів, калібраторів, формул розрахунку і меж обліку показників результатів досліджень у цих тест-

системах. Тому такий детальний опис стандартів NIBSC-20/136 і -20/268, їх характеристика й аналіз були потрібні для адекватної, повноцінної та, що важливо, однакової оцінки показників результатів кількісних тест-систем різних виробників, оскільки навіть при використанні ними цих стандартів результати досліджень вказаних тест-систем істотно відрізняються і вимагають серйозної корекції.

Тому не варто сподіватися на те, що використання новітніх діагностичних тест-систем з кількісного виявлення антитіл до компонентів SARS-CoV-2 навіть «іменитих» виробників дасть можливість уже сьогодні повноцінно оцінювати динаміку антитілоутворення у процесі недуги і подальше формування активного післяінфекційного чи післявакцинного імунітету, розробку показників захисного індивідуального та популяційного рівня антитіл до SARS-CoV-2, ефективність, доцільність і, що важливо, безпеку різних коронавірусних вакцин.

Саме для усунення цієї проблеми у стандарті NIBSC-20/136 і було запропоновано замінити показник рівня антитіл МО/мл (чи IU/ml) на умовні одиниці – BAU/ml, а також застосовувати стандарт NIBSC-20/268, що не вирішує проблеми кардинально, але все ж дозволяє максимально уніфікувати результати оцінки рівня антиковідних антитіл для тест-систем різних виробників, що використовують різні структурні білки (гліко- та нуклеопротейди) SARS-CoV-2.

Але, якщо для оцінки постінфекційного імунітету ще можна миритися з існуючою ситуацією і навіть продовжувати застосовувати напівкількісні методи дослідження без жорсткої уніфікації, то для оцінки поствакцинного протективного рівня антитіл та безпеки вакцинації одноманітність використовуваних діагностичних тестів не просто необхідна, а обов'язкова.

Чи можливе розв'язання зазначеної проблеми вже зараз? Так, але тільки при використанні одних і тих же діагностичних систем конкретного виробника (краще навіть однієї партії продукції), який дотримується єдиного стандарту, наприклад 20/136, з виявлення рівня сумарних антитіл до SARS-CoV-2 (у МО/мл або BAU/ml) чи IgG до його S-глікопротеїну (в BAU/ml), застосовуючи стандарт з кодом 20/268. Але все ж, враховуючи серйозність і виняткову актуальність проблеми, необхідно прагнути до повної уніфікації використовуваних діагностичних тестів. Проте, на жаль, для цього необхідно пройти дуже складний шлях, витратити немало зусиль і часу.

Тому проблему «кількісної», а не якісної оцінки протективного антиковідного імунітету, ефективності вакцинації та вибору вакцин, режимів і доз їх застосування, безпеки й доцільності вакцинації вже неодноразово намагалися вирішувати, використовуючи діагностичні тести за якісним і напівкількісним визначенням антитіл. Але, на жаль, враховуючи технологію створення діагностичних наборів для ІФА та ІХЛА, це практично неможливо. Але чому?

Обидва методи передбачають облік спектрофотометрії результатів – або при прямому порівнянні оптичної щільності (ОЩ) зразка (показання приладу) і «позитивного» контролю, або перерахувавши ОЩ зразка за пропонованою виробником формулою в так званий «коефіцієнт позитивності». У першому випадку розраховують «пограничний» або «критичний» рівень (його ще позначають як «Cut off», чи «індекс переривання») для обліку результатів ОЩ зразка. Якщо вона рівна чи вища від «критичного» рівня, результат такого зразка позитивний, а якщо нижча – то негативний. Розрахунок критичної ОЩ не складний: $OЩ_{крит} = OЩ_{сер\ НК} + A$, де $OЩ_{сер\ НК}$ – середнє арифметичне значення ОЩ негативних контролів тест-набору (їх зазвичай 3); A – число, яке розрахував виробник. Оптична щільність негативних контролів, як правило, не перевищує 0,02–0,05, а при ОЩ понад 0,1 такий контроль не враховується та підлягає заміні, хоча бувають і більші значення (наприклад 0,15). Число « A », як правило, змінюється в інтервалі від 0,1 до 0,4 (можуть бути й інші показники). У другому випадку розрахунок і облік складніші, але базуються також на $OЩ_{крит}$. При цьому розраховують індекс обліку, який найчастіше називають «індексом позитивності» (ІП), чи «коефіцієнтом позитивності»: $ІП = OЩ_{взірця} / OЩ_{крит}$. Далі виробник розраховує і наводить облікові показники ІП (вони можуть бути в кожного виробника і кожної тест-системи того ж виробника різними). Найчастіше є 3 інтервали обліку: позитивний результат, негативний і такий, якого не враховують, – «сіра зона». Як приклад, можна навести такі показники обліку ІП для тест-набору «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG»: якщо $OЩ_{взірця} < 0,9$ – це негативний результат, якщо перебуває в інтервалі $0,9 \leq OЩ_{взірця} \leq 1,1$ – «сіра зона», якщо $OЩ_{взірця} > 1,1$ – позитивний. Зазначимо, що бувають і тест-системи зі «зворотним обліком», наприклад, $OЩ_{взірця} < 1$ – це позитивний, а не негативний результат. Лабораторія видає саме показники $OЩ_{взірця}$, а не реаль-

ний результат, щоправда зазначаючи інтервали обліку ІП, щоб клініцист сам зміг інтерпретувати результати пацієнта. На жаль, часто це вносить серйозну плутанину, а нерідко – й помилки.

Також необхідно визначитися і з можливими показниками ІП. Для кожного тест-набору вони можуть бути різними, оскільки багато показників, наприклад « A », у формулі розрахунку $OЩ_{крит}$ розраховує сам виробник. Отже, нам треба визначитися з граничними показниками ІП. Але спочатку визначимо межі $OЩ_{крит}$ ($OЩ_{крит} = OЩ_{сер\ НК} + A$). Оскільки $OЩ_{НК}$ перебуває в межах 0,02–0,1 (рідше вона вища – 0,15), то середнє арифметичне зазвичай трьох $OЩ_{НК}$ буде також в інтервалі 0,02–0,1–0,15. Тоді $OЩ_{крит} = 0,02–0,15 + 0,2–0,4$ або 0,22–0,55.

Оскільки спектрофотометр технічно не розрахований на вищі показники, $OЩ_{взірця}$ не може бути більшою 3,0 (перебуває в інтервалі від 0 до 3,0). Підставляючи у формулу $ІП = OЩ_{взірця} / OЩ_{крит}$ інтервальні значення $OЩ_{взірця}$ та $OЩ_{крит}$, отримуємо мінімальне значення ІП, близьке до нуля, а максимальне – в інтервалі 5,5–13,5 ($0 \leq ІП \leq 13,5$). Якщо розрахувати можливий інтервал ІП для напівкількісної тест-системи «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG», то він буде рівний, виходячи з того, що $OЩ_{крит} = OЩ_{сер\ НК} + A = 0,02–0,03 + 0,3 = 0,32–0,33$, ІП перебуватиме в інтервалі від 0 до 9,1 і вище. Ці дані важливі й дуже потрібні для подальшого аналізу проблеми.

Саме такий інтервал значень ІП і показник ІП дають можливість деяким авторам використовувати його для можливої кількісної, а точніше – «напівкількісної» оцінки вмісту в крові пацієнтів імунoglobulinів різних класів, часто це тільки IgG. Деякі дослідники [7] навіть пропонують новий показник у вигляді індексу або коефіцієнта «серопозитивності» й активно його застосовують. Але простий аналіз дозволяє стверджувати, що цей новий показник усього лише підмінює слово «позитивність» шляхом додавання до нього префіксу «сери-», що фактично є розрахунковим ІП, який розробив виробник для внутрішнього обліку результатів діагностичного дослідження тест-системи.

Тому коефіцієнт «серопозитивності» – не новий, а всього лише «придуманий» показник або нова назва ІП. Але все ж слід віддати належне авторам досліджень імунітету при COVID-19 в тому, що вони зважилися на використання хоч якихось даних і спробували максимально «витиснути» з існуючих

тест-систем хоч якісь показники, нехай примарні, так званої «напівкількісної» оцінки рівня антиковідних антитіл класу IgG.

Пояснимо, чому ці цифрові показники не можна застосовувати для конкретної числової оцінки рівня або концентрації антитіл. У тест-системах для ІФА і подібних до них, як правило, використовують один «позитивний» контроль, що містить специфічні антитіла, які виявляє дана тест-система. Але рівень зазначених антитіл у цьому контролі може істотно змінюватися в різних партіях тест-наборів того ж виробника, тим більше він серйозно відрізнятиметься від рівня антитіл у наборах різних виробників тестів для ІФА. Крім того, залежність ОЩ різних концентрацій антитіл навіть у стандартах при одномоментному дослідженні не є лінійною (лінійність можлива тільки в окремих інтервалах концентрацій антитіл). Для побудови графіка або комп'ютерного розрахунку формули концентрацій потрібний «калібратор» – набір стандартизованих взірців з відомим рівнем специфічних антитіл. Тільки тоді можна побудувати «примітивний» графік для обліку або комп'ютер запропонує регресійну математичну модель у вигляді формули чи самостійно розраховуватиме рівень антитіл у досліджуваному зразку за його ОЩ. Без «калібратора» й уніфікованого стандарту для його приготування кількісний і, що важливо, достовірний облік рівня антитіл у зразках не можливий. Можна тільки говорити про більший або менший рівень.

Але все ж варто заперечити, що з «якісних» і «напівкількісних» наборів для ІФА можна створити кількісні тест-набори, виразивши рівень антитіл або в «титрах», що простіше і більш достовірно, або в умовних чи довільних одиницях. Деякі виробники навіть ідуть на це, позначаючи дані одиниці як AU («Arbitrary Units»). Справді, це можливо, але тільки в тому разі, коли для оцінки рівня антитіл використовуватимуть тест-системи лише однієї партії, одного й того ж виробника, який має власний або уніфікований стандарт з конкретним і постійним вмістом досліджуваних специфічних антитіл. Але до грудня 2020 р. такого стандарту не існувало. Тому всі дослідження кількісної оцінки імунітету при COVID-19, у тому числі й поствакциного, до впровадження у практику міжнародних уніфікованих стандартів WHO NIBSC (коди 20/136 і 20/268) були лише орієнтовними. Така можливість з'явилася тільки зараз, разом із появою тест-систем для кількісного визначення рівня специфічних антиковідних антитіл, що спи-

раються на вказані стандарти. Це вкрай важливо, особливо для оцінки ефективності вакцин, корекції режимів їх застосування та безпеки.

Сьогодні такі тест-системи мають комерційне застосування. Як приклад, наведемо набори вітчизняних виробників – «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG QuantiSpike™» і «DIA®-SARS-CoV-2-NP-IgG», рівень антитіл виражено, відповідно, у BAU/ml і титрах. Слід сказати, що тест-система «Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG QuantiSpike™» виявляє рівень IgG, специфічних до S-білка коронавірусу, а тест-система «DIA®-SARS-CoV-2-NP-IgG» – до його нуклеокапсидного антигену.

Також слід навести дані ще офіційно неопублікованого дослідження, розміщеного на одному з інтернет-ресурсів MedRxiv (сервер препринта (передпублікацій) для дослідників у галузі охорони здоров'я) [4]. У цьому дослідженні оцінювали характеристики 5 тест-систем для кількісної оцінки рівня IgG:

1. **Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (Roche S tAb):** виробник – Roche Diagnostics, Rotkreuz, Швейцарія; метод дослідження – хемілюмінесцентний аналіз; виявляє сумарні антитіла проти рецепторозв'язувального домену (RBD) S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів – 0,4–2500 од./мл; порогове значення чутливості – 0,8 од./мл.

2. **Abbott SARS-CoV-2 IgG II (Abbott S IgG):** виробник – DiaSorin, Stillwater, США; метод дослідження – імуоферментний аналіз хемілюмінесцентних мікрочастинок (квантовий тест); виявляє IgG проти RBD S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів – 21–40 500 од./мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості – ≥ 50 од./мл.

3. **DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 TrimericS IgG (DiaSorin TriS IgG):** виробник – DiaSorin, Stillwater, США; метод дослідження – хемілюмінесцентний аналіз; виявляє IgG проти тримерного S-білкового антигену SARS-CoV-2; діапазон вимірів – 1,68–800 од./мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості – ≥ 13 од./мл.

4. **DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 S1/2 CLIA (DiaSorin S1/2 IgG):** метод дослідження – хемілюмінесцентний аналіз; виявляє IgG проти комбінованого антигену субодиниць S1/S2 S-білка SARS-CoV-2; діапазон вимірів – 3,8–400 од./мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості – ≥ 12 –15 од./мл.

5. **Virion/Serion ELISA agile SARS-CoV-2 IgG (Serion IgG):** виробник – Institut Virion-Serion, Вюрцбург, Німеччина; метод дослідження – імуоферментний аналіз; виявляє IgG проти загального S-білка

SARS-CoV-2; діапазон вимірів – 3–250 од./мл (довільних одиниць AU/ml); порогове значення чутливості – ≥ 10 –15 од./мл.

При оцінці результатів дослідження в цих тест-системах було з'ясовано, що, за міжнародним стандартом WHO NIBSC-20/136 із вмістом нейтралізуювальних антитіл 1000 МО/мл (для уніфікації та як еквівалент запропоновано замість МО довільні зв'язувальні одиниці BAU), ці результати далекі від стандарту, а їх облік потребує серйозної корекції – вимагає поправкових коефіцієнтів. Тільки результати однієї тест-системи «Roche S tAb» практично повністю відповідали стандарту.

Облік результатів за стандартом для «Abbott S IgG», «DiaSorin TriS IgG» і «Serion IgG» вимагав поправкових коефіцієнтів, які становили, відповідно, 0,143, 2,1 та 2,6, щоб отримані результати можна було якось уніфікувати й погоджувати зі стандартом WHO NIBSC-20/136 і перевести результати тестів з їх довільних одиниць (AU/ml) в єдиний для всіх тест-систем показник – BAU/ml.

Причину таких відмінностей результатів оцінки одних і тих же зразків сироваток у різних тест-системах пояснити просто. Це не відмінності в технологічних процесах чи методах дослідження, а виявлення у зразках хоч і антиковідних IgG, але різної специфічності, тобто спрямованих до різних антигенів або до епітопів даних антигенів SARS-CoV-2. Тому вирішити проблему можна шляхом уніфікації використання в різних тест-системах єдиного стандартизованого діагностичного антигену, що особливо важливо для оцінки поствакцинного імунітету. Передусім це стосується S-білка SARS-CoV-2, оскільки практично всі ковідні вакцини стимулюють синтез імуноглобулінів до SARS-CoV-2, саме специфічних до його S-білка чи його компонентів.

Як свідчать наведені дані, у вказаному дослідженні всі проаналізовані тест-системи показали добру кореляцію, але й у разі застосування поправкових коефіцієнтів показники різних тестів не були повністю взаємозамінними, навіть при перерахунку в BAU/ml з використанням міжнародного стандарту ВООЗ для специфічних імуноглобулінів анти-SARS-CoV-2. Натепер, застосовуючи поправкові коефіцієнти, узгодження цих різних тестів з наведенням їх показників до єдиної розмірності у BAU/ml, ми у короткостроковій перспективі вирішили тактичне завдання уніфікації та узгодження. Але це лише підкреслює необхідність подальшої стандартизації кількісної

оцінки постінфекційного і поствакцинного імунітету до SARS-CoV-2 як за стандартами імуноглобулінів людини, так і за діагностичними антигенами для відповідних тест-систем [8, 9].

Алгоритм оцінки доцільності й безпеки застосування вакцинації від COVID-19 з урахуванням відсутності даних про мінімальний захисний рівень антитіл до SARS-CoV-2

У ситуації, яка склалась, необхідно виходити з того, що в осіб, які перенесли COVID-19 й одужали, імунітет до SARS-CoV-2 зберігається протягом 3–6 міс., а активний – не менше 3 міс. Врахуймо і те, що багато пацієнтів переносять безсимптомну форму COVID-19, а також той факт, що значну частину людей, які перенесли за останні 6 міс. ГРВІ, на момент захворювання не було обстежено відносно COVID-19. Не слід забувати і про серйозну небезпеку розвитку на тлі вакцинації так званого «антитілозалежного ефекту посилення інфекції» [3].

Передусім необхідно розділити пацієнтів на 2 групи: 1-ша – особи, які перенесли COVID-19, 2-га – люди, які не хворіли на COVID-19.

Тепер слід оцінити необхідність вакцинації для кожної з груп.

Для 1-ї групи:

1. Якщо людина перенесла COVID-19, що підтверджено даними ПЛР-аналізу та/або наявністю в неї антитіл до SARS-CoV-2, причому від моменту одужання минуло не більше 3 міс., вакцинація не доцільна.

2. Якщо людина перенесла COVID-19, що підтверджено даними ПЛР-аналізу та/або наявністю в неї антитіл до SARS-CoV-2, і з моменту одужання минуло понад 3 міс., потрібен моніторинг наявності в пацієнта антиковідних антитіл. Коли IgG до SARS-CoV-2 у такої особи зберігаються, вакцинація не доцільна, якщо ж антитіла зникають, щеплення показане.

Для 2-ї групи перед вакцинацією обов'язковою умовою є дослідження на наявність у пацієнтів антиковідних антитіл класів IgM та IgG:

1. Якщо одночасно виявлено IgM та IgG до SARS-CoV-2, то, з високою ймовірністю, така особа перенесла COVID-19 протягом останніх 3 міс. За таких обставин вакцинація не доцільна і навіть небезпечна через уже згадану причину.

2. Якщо ж у пацієнта виявлено тільки IgM до SARS-CoV-2 (за умови абсолютної достовірності даних, коли лабораторна помилка виключена), то вірогідним є те, що він переносить гостру форму COVID-19. У такому разі вакцинація не показана й небезпечна.

3. Якщо виявлено лише IgG до SARS-CoV-2 (за умови абсолютної достовірності даних, коли лабораторна помилка виключена), то є висока вірогідність, що коронавірусну хворобу було перенесено понад 3 міс. тому. В такому випадку вакцинація не доцільна.

4. Якщо ні IgM, ані IgG до SARS-CoV-2 у пацієнта не виявлено, то, найімовірніше, він не хворів на COVID-19. Тому вакцинація потрібна.

Для пацієнтів 1-ї і 2-ї груп, в яких виявлено IgG до SARS-CoV-2 і вакцинацію визнано недоцільною, необхідний динамічний контроль відповідних IgG з інтервалом 1 раз на 1–2 міс. протягом не менше 3 міс., а пізніше – не рідше 1 разу на місяць.

У разі зникнення таких антитіл вакцинація показана.

Алгоритм оцінки доцільності й безпеки застосування вакцинації від COVID-19 з урахуванням наявності даних про мінімальний захисний рівень антитіл до SARS-CoV-2

У такій ситуації пацієнтів теж необхідно розділити на 2 групи: 1-ша – особи, які перенесли коронавірусну хворобу, 2-га – люди, які не хворіли на COVID-19.

Для 1-ї групи

Через 3 міс. після одужання від COVID-19 потрібен динамічний контроль у пацієнта рівня IgG до SARS-CoV-2 в МО/мл. Якщо він нижчий від мінімального захисного, вакцинація показана. Коли дорівнює мінімальному захисному або перевищує його, вона не доцільна. Якщо цей рівень украй високий, вакцинація не показана з огляду на можливість розвитку анафілактичних реакцій.

Для 2-ї групи перед вакцинацією обов'язковою умовою є дослідження на наявність у пацієнтів антитіл класів IgM та IgG до SARS-CoV-2. Якщо IgG виявлено, необхідно визначити їх рівень у МО/мл.

Далі – алгоритм, ідентичний описаному раніше для 2-ї групи (з урахуванням відсутності даних про мінімальний захисний рівень антитіл до SARS-CoV-2), за винятком пункту 3, який слід викласти в такій редакції.

Якщо в пацієнта достеменно виявлено тільки IgG до SARS-CoV-2 (лабораторна помилка абсолютно виключена) і їх рівень нижчий від мінімального захисного, вакцинація показана, коли ж дорівнює мінімальному захисному або перевищує його – не доцільна.

Оцінка ефективності вакцин

З появою міжнародних стандартів (NIBSC-20/136 і -20/268) кількісного вмісту в крові пацієнтів анти-

ковідних антитіл (сумарних або IgG), що мають різну специфічність до різних антигенів SARS-CoV-2 чи окремих їх компонентів, у клінічну практику було впроваджено доступні діагностичні тест-системи з кількісним визначенням рівня антиковідних антитіл. Як правило, вони дозволяють кількісно визначити у крові людини саме IgG, специфічні до S-білка SARS-CoV-2 (до повного глікопротеїду, його субодиниць або окремих сегментів білка).

Таким чином, з'явилася реальна можливість достовірно оцінити активність і тривалість активного постінфекційного та поствакцинного індивідуального і колективного імунітету.

Ми не враховуватимемо того факту, що дані діагностичні системи ще не досконалі, оскільки вони далекі від уніфікації і стандартизації. Зараз цією обставиною можна нехтувати, хоча згодом усе ж необхідно буде спиратися на жорстку стандартизацію для реальної і достовірної кількісної оцінки імунітету до SARS-CoV-2. Описані раніше 5 тест-систем чотирьох виробників при дотриманні офіційного стандарту WHO NIBSC-20/136 із вмістом нейтралізуючих антитіл 1000 МО/мл (для уніфікації стандартів МО/мл запропоновано виражати у довільних зв'язувальних одиницях – BAU/ml) показали, що облік їх результатів потребує корекції і вимагає поправкових коефіцієнтів від 0,143 до 2,6 (0,143; 2,1; 2,6). Результати тільки однієї тест-системи повністю відповідали міжнародному стандарту WHO NIBSC-20/136.

Вихід із даної ситуації простий, хоч і досить умовний. Натепер вимагати від виробників діагностичних систем змінювати технологію і кардинально коригувати самі тест-системи недоцільно хоча б через те, що це потребуватиме багато часу. Оптимально обрати ту тест-систему, результати якої відповідають уже існуючим стандартам WHO NIBSC-20/136 і -20/268 або будуть максимально наближені до них. Нарешті, у використовуваній тест-системі можна визначити стандартний поправковий коефіцієнт.

Таким чином, водночас вирішується проблема стандартизації та уніфікації діагностичних тест-систем для кількісної оцінки гуморального антиковідного імунітету. Щоправда, для уніфікації необхідно обирати стандарт WHO NIBSC-20/268, оскільки в ньому враховано як сумарні нейтралізуючі антитіла до SARS-CoV-2, так і специфічні IgG до різних антигенів SARS-CoV-2 або їх частин. Оптимально враховувати і порівнювати результати тих тест-систем, в яких використовують тотожні діагностичні антигени,

незалежно від виробника. Інакше доведеться пере-рахувувати результати за стандартом, оскільки анти-тіла різної специфічності матимуть і різний вміст.

У такий спосіб розв'язано проблему порівнюва-ності, відтворюваності та, що важливо, стандарти-зації результатів оцінки активності імунітету вже існуючими тест-системами.

Склалося так, що стандартом кількісної оцінки специфічного гуморального імунітету є визначення у крові пацієнта рівня специфічних або сумарних антитіл у вигляді титру чи (сучасніший варіант) рівня IgG у МО/мл (за міжнародним стандартом), а в на-шому випадку – у вигляді довільних зв'язувальних одиниць (BAU/ml).

Як правило, мінімальний захисний рівень специ-фічних IgG уже давно відомий, і його офіційно ви-користовують для більшості «керованих» інфекцій. Тому не повинна стати винятком і COVID-19. Для цього й розроблено описані раніше тест-системи.

Проте за надзвичайних умов сьогодення вимоги до ковідних вакцин і критеріїв їх ефективності надмі-ру лібералізовані (навіть при збереженні контроль-ної і регульовальної функції ВООЗ). Чого вартий тільки офіційний критерій ефективності вакцинації, виражений не в числі захищених від COVID-19 після щеплення, що є загальновідомим та всіма визнаним, а в рівні осіб, які все ж захворюють, але переносять недугу нетяжко і не потребують ушпиталення. До-слідно: «Efficacy against severe disease, which includes COVID-19 – related hospitalization, varies by age and by time after vaccination» (Ефективність стосовно тяжкого захворювання, яке включає госпіталізацію, пов'язану з COVID-19, залежить від віку та часу піс-ля вакцинації). Це пояснення до колонки таблиці «Efficacy against severe COVID-19» (Ефективність сто-совно тяжких форм COVID-19), що чітко зазначено у примітці, надрукованій дрібним шрифтом [10].

Безсумнівно, вкрай важливо зменшити число хворих на COVID-19 з тяжким і середньотяжким сту-пенями до 5 % та нижче. Та все ж потрібна реальна класична оцінка ефективності вакцинації. А з огляду на очікуваний вал вакцин з різним механізмом дії від різних виробників – і поготів.

Для динамічної оцінки активності антиковідного імунітету треба було б набрати статистично значущі групи хворих на COVID-19 з урахуванням статі, віку, ступеня тяжкості недуги. А далі через певні часові

інтервали визначати у пацієнтів рівень антиковідних антитіл. З метою оцінки активності постінфекційного імунітету, його напруженості й тривалості у вказа-них групах також періодично необхідно визначати рівень антитіл, здійснюючи статистичну обробку даних.

А от для оцінки мінімального захисного рівня антиковідних IgG потрібний кардинально інший під-хід. На сьогодні ми такої змоги не маємо.

Тому для цього необхідно працювати у двох на-прямках: використовувати дані груп пацієнтів, які вже перенесли COVID-19 і захворіли повторно, а також досліджувати групи хворих на COVID-19, які занеду-жали після вакцинації.

За таких обставин у 1-й групі потрібні динамічна оцінка активності постінфекційного антиковідного імунітету з певними часовими інтервалами та аналіз таких рівнів антиковідних IgG, при яких уможлиблю-ється повторне захворювання на COVID-19.

У 2-й групі (вакцинованих) необхідні динамічна оцінка активності поствакцинного імунітету також з певними часовими інтервалами й аналіз рівня за-значених IgG, при якому вакциновані особи можуть захворіти на COVID-19.

Дослідження повинні тривати не менше 6 міс. (се-редній показник максимальної тривалості імунітету при COVID-19) або й довше. Таким чином протягом 6–12 міс. можна буде достовірно оцінити показник мінімального захисного рівня антиковідних IgG.

Чи можна сьогодні оцінити доцільність і необ-хідність вакцинації від SARS-CoV-2, спираючись на стан антиковідних IgG без знання їх мінімального захисного рівня? Так, це можливо, якщо брати до уваги дані стандартів WHO NIBSC-20/136 і -20/268, де вказано, що рівень антитіл 700 BAU/ml і більший вважають високим, 20–300 BAU/ml і більший – серед-нім, а 10–50 BAU/ml – низьким. Зазначені дані отри-мано при аналізі сироваток пацієнтів, які перенесли COVID-19.

На основі зазначеного можна зробити такі висновки.

Висновки. При «середньому» та «вищому від се-реднього» рівнях антиковідних IgG (понад 200 BAU/ml) вакцинація може і повинна бути відтермінована. Особи з «низьким» рівнем антиковідних IgG (до 50 BAU/ml) потребують щеплення першочергово.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. – 20 January 2021. – https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Jan2021_v2.pdf
2. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. – 9 April 2021. – <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
3. Супотницький М. В. Неудобная иммунология / М. В. Супотницький // Актуальная инфектология. – 2016. – № 2 (11). – С. 73–97.
4. Anti-Spike protein assays to determine post-vaccination antibody levels: a head-to-head comparison of five quantitative assays / T. Perkmann, N. Perkmann-Nagele, T. Koller [et al.]. – <https://doi.org/10.1101/2021.03.05.21252977>
5. WHO International Standard. First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) NIBSC code: 20/136. Instructions for use (Version 2.0, Dated 17/12/2020). – <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-136.pdf>
6. WHO Reference Panel. First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. NIBSC code: 20/268. Instructions for use (Version 3.0, Dated 17/12/2020). – <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-268.pdf>
7. Особливості гуморальної імунної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19) / О. М. Зінчук, А. В. Петрух, Н. І. Гринчишин, К. К. Шваєвська // Актуальна инфектология. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 33–36.
8. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). Annex 2. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fifth report. WHO Technical Report Series 932. – 2004: Geneva, Switzerland. P. 73–131. – <https://www.who.int/bloodproducts/catalogue/en/>
9. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е. П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19 (2). – С. 13–30.
10. Creech C. B. SARS-CoV-2 Vaccines / C. B. Creech, Sh. C. Walker, R. J. Samuels // JAMA. – 2021. – Vol. 325 (13). – P. 1318–1320. – doi:10.1001/jama.2021.3199

Отримано 09.02.22