



Амвросьева Т.В.¹, Богуш З.Ф.¹✉, Бельская И.В.¹, Поклонская Н.В.¹, Юденкова Т.В.¹,
Калачик О.В.², Комиссаров К.С.², Чеботарева Т.К.², Щерба А.Е.², Фролова М.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Результаты сравнительных серологических исследований по изучению характеристик постинфекционного и поствакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идея, концепция, планирование и дизайн исследований, анализ результатов, редактирование – Амвросьева Т.В., Калачик О.В., Щерба А.Е., Комиссаров К.С.; проведение исследований, учет и оформление результатов, анализ результатов, подготовка текста и иллюстраций – Богуш З.Ф., Бельская И.В., Поклонская Н.В., Юденкова Т.В.; сбор материала, анализ результатов – Чеботарева Т.К., Фролова М.А.

Подана: 29.06.2022

Принята: 14.11.2022

Контакты: labsanvir@gmail.com

Резюме

Введение. Иммунокомпрометированные лица, которыми являются реципиенты почки и печени, относятся к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19, что объясняет особый интерес к этой категории пациентов в условиях высокой заболеваемости данной инфекцией и массовой вакцинации доступными вакцинами.

Цель. Изучение характеристик гуморального постинфекционного и поствакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени на основе качественного и количественного серотестирования.

Материалы и методы. Изучение особенностей постинфекционного иммунитета проводили в группе иммунокомпрометированных лиц (n=213). Группа включала реципиентов почки (n=177) и печени (n=26) с ПЦР-подтвержденным диагнозом COVID-19. В группу по изучению поствакцинального иммунитета вошли реципиенты почки (n=56) и печени (n=12), иммунизированные препаратами Спутник V (Россия) или Vero Cell (Китай). В сравнительных исследованиях использовали простую рандомизированную выборку иммунокомпетентных переболевших COVID-19 пациентов (n=163), соответствующую по возрастной и половой структуре группе обследуемых реципиентов, а также удобную выборку иммунокомпетентных лиц, вакцинированных препаратами Спутник V (n=257) и Vero Cell (n=160). Серотестирование по обнаружению IgG к S- и N-белкам SARS-CoV-2 осуществляли методом ИФА. Достоверные интервалы для пропорций рассчитывали по методу Вальда. Достоверность обнаруживаемых различий оценивали по методу χ^2 (хи-квадрат).



Результаты. В работе представлены данные сравнительного серологического тестирования переболевших COVID-19 реципиентов почки и печени. Установлено, что частота выявления постинфекционных IgG к N- и/или S-белкам SARS-CoV-2 в группе реципиентов почки составила 88,1%, в группе реципиентов печени – 91,3%, в группе иммунокомпетентных лиц – 91,7%. При этом доля серопозитивных к N-белку во всех группах наблюдения была ниже, по сравнению с таковой к S-белку, с достоверной разницей в группе реципиентов почки (59,9% и 86,4% соответственно, $p < 0,001$). Общая динамика снижения доли серопозитивных лиц в период наблюдения до 12 месяцев от начала клинических проявлений инфекции в обеих группах реципиентов и в группе иммунокомпетентных лиц имела общие закономерности, однако показатели серопревалентности по IgG к N-белку с течением времени (9–12 месяцев от начала заболевания) достоверно различались и были гораздо более высокими в группе иммунокомпетентных лиц ($p < 0,001$). Несмотря на наличие общих закономерностей формирования постинфекционного антительного ответа, показатели серопревалентности к SARS-CoV-2 и длительности сохранения постинфекционных антител в группе реципиентов почки были несколько ниже, чем в группе реципиентов печени и у иммунокомпетентных лиц.

Иммунологическая эффективность вакцинации (доля лиц с наличием поствакцинальных антител) в группе реципиентов почки оказалась достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе иммунокомпетентных пациентов, как после иммунизации вакциной Спутник V (68,0% и 98,8% соответственно), так и Vero Cell (58,1% и 95,0% соответственно). У реципиентов печени достоверных различий с иммунокомпетентными лицами в показателях поствакцинального ответа выявлено не было.

Закключение. Полученные данные указывают на определенные различия в характеристиках постинфекционного и поствакцинального антительного ответа, обусловленные иммунным статусом пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, постинфекционный иммунитет, поствакцинальный иммунитет, антитело, вакцинация

Amvrosieva T.¹, Bohush Z.¹✉, Belskaya I.¹, Paklonskaya N.¹, Yudziankova T.¹, Kalachyk A.²,
Komisarau K.², Chabatarova T.², Shcherba A.², Fralova M.²

¹ Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,
Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Belarus

Results of Comparative Serological Studies of Post-Infection and Post-Vaccination Immunity Characteristics to SARS-CoV-2 in Kidney and Liver Recipients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: idea, concept, planning and design of studies, analysis of results, editing – Amvrosieva T., Kalachyk A., Shcherba A., Komisarau K.; research, accounting and presentation of results, analysis of results, text and illustrations – Bohush Z., Belskaya I., Paklonskaya N., Yudziankova T.; collection of material, analysis of results – Chabatarova T., Fralova M.

Submitted: 29.06.2022

Accepted: 14.11.2022

Contacts: labsanvir@gmail.com

Abstract

Introduction. Immunocompromised individuals, such as kidney and liver recipients, are at high risk for a severe course of COVID-19, which explains the special interest in this category of patients in conditions of high incidence of this infection and mass vaccination with available vaccines.

Purpose. To study the characteristics of humoral post-infection and post-vaccination immunity to SARS-CoV-2 in kidney and liver recipients based on qualitative and quantitative serotesting.

Materials and methods. The study of characteristics of post-infection immunity was carried out in the group of immunocompromised individuals (n=213) including kidney (n=177) and liver (n=26) recipients with PCR confirmed COVID-19, while the study of post-vaccination immunity was carried out in the group of kidney (n=56) and liver (n=12) recipients immunized with Sputnik V (Russia) or Vero Cell (China). In comparative studies, a simple randomized sample was used of immunocompetent patients who recovered from COVID-19 (n=163), corresponding in age and gender to that of the recipients examined, as well as a convenient sample of immunocompetent individuals vaccinated with Sputnik V (n=257) and Vero Cell (n=160). Serotesting for the detection of IgG to S and N proteins of SARS-CoV-2 was carried out by ELISA. Reliable intervals for proportions were calculated using the Wald method. The significance of the detected differences was assessed by the χ^2 (chi-square) method.

Results. The paper presents data on comparative serological testing of kidney and liver recipients recovered from COVID-19. The detection rate of post-infectious IgG to N and S proteins of SARS-CoV-2 was found to be 88.1% in the group of kidney recipients, 91.3% in the group of liver recipients, and 91.7% in the group of immunocompetent individuals. At the same time, the proportion of N protein seropositive subjects in all groups of

observation was lower in comparison with that to S protein, with a significant difference in the group of kidney recipients (59.9% and 86.4%, respectively, $p < 0.001$). The overall dynamics of the decrease in proportion of seropositive individuals during the observation period up to 12 months from the onset of clinical manifestations of infection in both groups of recipients and in the group of immunocompetent individuals had common patterns, however, seroprevalence rates for IgG to N protein significantly differed over time (9–12 months from the onset of the disease) and were much higher in the group of immunocompetent individuals ($p < 0.001$). Despite the presence of general patterns of post-infection antibody response formation, seroprevalence rates to SARS-CoV-2 and the duration of post-infection antibody persistence were slightly lower in the group of kidney recipients than in the group of liver recipients and in immunocompetent individuals. The immunological efficacy of vaccination (the proportion of individuals with post-vaccination antibodies) in the group of kidney recipients was significantly lower ($p < 0.001$) than in the group of immunocompetent patients after both Sputnik V (68.0% and 98.8%, respectively) and Vero Cell (58.1% and 95.0%, respectively) immunization. In liver transplant recipients, there were no significant differences with immunocompetent individuals in terms of post-vaccination response.

Conclusion. The data obtained indicate certain differences in characteristics of post-infection and post-vaccination antibody response due to patients' immune status.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, post-infection immunity, post-vaccination immunity, antibody, vaccination

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с иммуносупрессией имеют повышенный риск последствий контакта с возбудителем COVID-19. В ряде клинических сообщений из Европы и США показатели летальности среди инфицированных SARS-CoV-2 реципиентов органов и тканей составляют 23–28%, что значительно превышает летальность среди обычных пациентов с данной инфекцией (<5%) [1, 2]. Поэтому в условиях продолжающейся пандемии чрезвычайно актуальными являются исследования, направленные на изучение постинфекционного иммунного ответа и оценку эффективности применяемой иммунопрофилактики среди иммунокомпрометированных лиц.

Опубликованные на сегодняшний день результаты немногочисленных исследований по проблеме постинфекционного гуморального иммунитета у реципиентов почки и печени содержат весьма противоречивые данные об особенностях сероконверсии, связи тяжести течения инфекции с уровнями продукции анти-SARS-CoV-2 антител, кинетике их образования и длительности сохранения [3–6]. Практически вся накопленная к настоящему времени информация о развитии поствакцинального гуморального иммунитета касается мРНК-вакцин. Она свидетельствует о более низкой эффективности их использования для реципиентов по сравнению с таковой в популяции в целом [7–10].

В Республике Беларусь до начала настоящих исследований системное изучение особенностей гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени не проводилось. Данные, касающиеся сроков формирования и сохранения

разных классов антител к возбудителю COVID-19, а также напряженности и протективности гуморального иммунитета в условиях эпидемической заболеваемости и применения доступных вакцинных препаратов для этой группы населения в нашей стране практически отсутствуют.

В настоящей работе представлены характеристики гуморального постинфекционного и поствакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени, полученные в ходе проведенных серологических исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение характеристик гуморального постинфекционного и поствакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени на основе качественного и количественного серотестирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили с февраля 2021 г. по апрель 2022 г.

Изучение характеристик постинфекционного гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 осуществляли в группе реципиентов почки и печени (n=213) с ПЦР-подтвержденным диагнозом COVID-19, находящихся под наблюдением в Минском НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии.

Изучение характеристик поствакцинального иммунитета проводили в группе привитых реципиентов (n=68) после двухэтапной иммунизации векторной нереплицирующейся вакциной на основе аденовирусов человека Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия) или инактивированной цельновирионной вакциной Vero Cell («Синофарм», Китай). В исследование были включены реципиенты почки и печени старше 18 лет, вакцинированные препаратами Спутник V или Vero Cell в срок не ранее 3 месяцев после трансплантации.

Всего проанализировано 716 образцов венозной крови. Для оценки гуморального иммунного ответа на перенесенную инфекцию, а также для определения уровня поствакцинального иммунитета, сформированного на S-белок (включая RBD) SARS-CoV-2, использовали наборы «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Определение IgG к N-белку коронавируса SARS-CoV-2 осуществляли с помощью наборов «N-CoV-2-IgG PS» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия) и «SARS-CoV-2-IgG-NP-ИФА-М, G» (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь). Постановку иммуноферментного анализа (ИФА) выполняли в соответствии с инструкциями производителей.

В сравнительных исследованиях использовали простую рандомизированную выборку иммунокомпетентных переболевших COVID-19 пациентов (n=163), соответствующую по возрастной и половой структуре группе обследуемых реципиентов, и удобную выборку иммунокомпетентных лиц, вакцинированных препаратами Спутник V (n=257) и Vero Cell (n=160).

Достоверные интервалы для пропорций рассчитывали по методу Вальда. Достоверность обнаруживаемых различий оценивали по методу χ^2 (хи-квадрат).

Таблица 1
Демографические характеристики групп реципиентов, участвовавших в серологическом тестировании
Table 1
Demographic characteristics of the groups of recipients involved in serological testing

Параметр оценки	Доля реципиентов					
	почки, %			печени, %		
	переболевшие COVID-19 (n=177)	привитые вакциной Спутник V (n=25)	привитые вакциной Vero Cell (n=31)	переболевшие COVID-19 (n=23)	привитые вакциной Спутник V (n=12)	привитые и далее переболевшие COVID-19 (n=13)
Возраст						
18–34 года	14,7	8,0	–	–	–	–
35–49 лет	41,8	36,0	48,4	21,7	10,0	15,4
50–64 года	35,6	32,0	35,5	60,9	40,0	53,8
Более 64 лет	7,9	24,0	16,1	17,4	50,0	13,8
Пол						
Женщины	46,3	28,0	58,1	56,5	50,0	61,5
Мужчины	53,7	72,0	41,9	43,5	50,0	38,5

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях осуществления массовой иммунизации против COVID-19 на фоне продолжающейся эпидемической заболеваемости для исследований были сформированы следующие группы иммунокомпрометированных лиц:

- реципиенты почки (n=177) и реципиенты печени (n=23) с ПЦР-подтвержденным COVID-19, протекающим в легкой, среднетяжелой или тяжелой форме;
- реципиенты почки (n=25) и реципиенты печени (n=12), прошедшие иммунизацию вакциной Спутник V;
- реципиенты почки (n=31), прошедшие иммунизацию вакциной Vero Cell;
- привитые разными вакцинами реципиенты печени (n=13), далее перенесшие COVID-19.

В табл. 1 представлены основные демографические характеристики каждой из наблюдаемых групп.

Характеристики постинфекционного гуморального иммунитета у реципиентов почки и печени

В результате проведенных серодиагностических исследований было установлено, что частота выявления IgG к обоим белкам (S + N) SARS-CoV-2 у реципиентов почки (n=173) составила 58,2%, IgG только к S-белку – 28,2%, только к N-белку – 1,7%. В группе реципиентов печени (n=23) IgG и к S-, и к N-белку обнаруживались у 73,9% обследованных, IgG только к S-белку – у 17,4%. Ни у одного из пациентов этой группы присутствие IgG только к N-белку SARS-CoV-2 без их наличия к S-белку не отмечено (рис. 1).

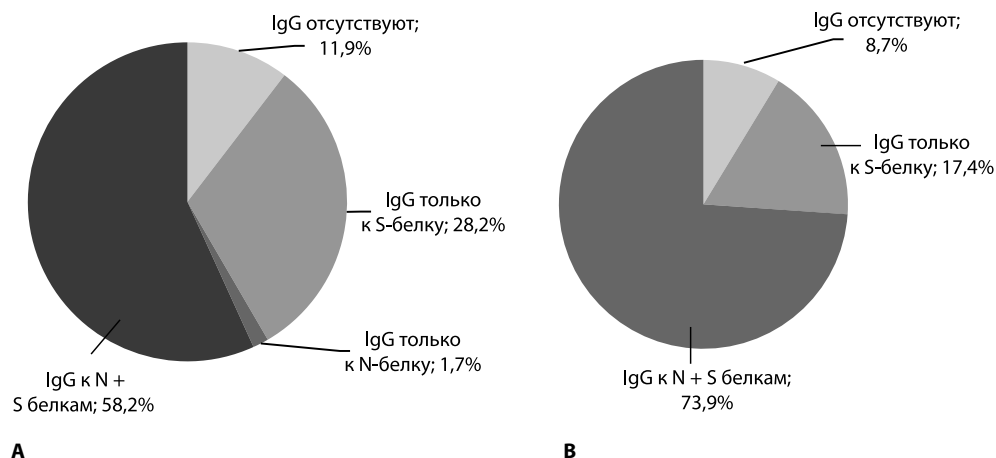


Рис. 1. Частота выявления анти-SARS-CoV-2 антител у реципиентов почки (А) и печени (В) к разным белкам возбудителя COVID-19
Fig. 1. Frequency of detection of SARS-CoV-2 antibodies to different proteins of the COVID-19 pathogen in kidney (A) and liver (B) recipients

Спустя 21 и более суток от начала появления клинических симптомов COVID-19 IgG к S- и/или N-белкам возбудителя обнаруживались у 88,1% [82,5%; 92,1%] реципиентов почки (рис. 2). Серопревалентность по IgG к S-белку составила 86,4% [80,7%; 90,8%] и была достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с таковой к N-белку – 59,9% [52,5%; 66,8%]. У реципиентов печени показатели серопревалентности по IgG к S- и/или N-белкам SARS-CoV-2 (91,3% [72,0%; 98,8%]), а также по IgG к S- (91,3% [72,0%; 98,8%]) и N-белкам (73,9% [53,2%; 87,7%]) по отдельности были незначительно выше по сравнению с таковыми у реципиентов почки. В группе иммунокомпетентных лиц соответствующие показатели регистрировались на уровне 91,7% [87,4%; 94,7%], 91,5% [86,3%; 94,9%] и 86,3% [81,2%; 90,1%]. В сравнительном аспекте исследования иммунокомпрометированных пациентов с иммунокомпетентными достоверные различия в показателях серопревалентности были установлены только у реципиентов почки и только в отношении IgG к N-белку SARS-CoV-2 (59,9% против 86,3%, $p < 0,001$).

Оценка напряженности сформировавшегося у реципиентов почки постинфекционного гуморального иммунитета, базирующаяся на количественном определении уровня IgG к поверхностному S-белку (включая рецептор-связывающий домен – RBD) SARS-CoV-2, показала их большой разброс как у реципиентов почки, так и у реципиентов печени (рис. 3).

Так, доля реципиентов почки с высокими концентрациями IgG к S-белку (>300 BAU/ml) составила 52,0%, реципиентов печени – 66,6%, с очень высокими концентрациями (>500 BAU/ml) – 26,0% и 57,1% соответственно.

Количественные показатели напряженности постинфекционного гуморального иммунного ответа по IgG к N-белку возбудителя также характеризовались широким разбросом данных и колебались в пределах от 100 у. е./мл до более 3000 у. е./мл (рис. 4).

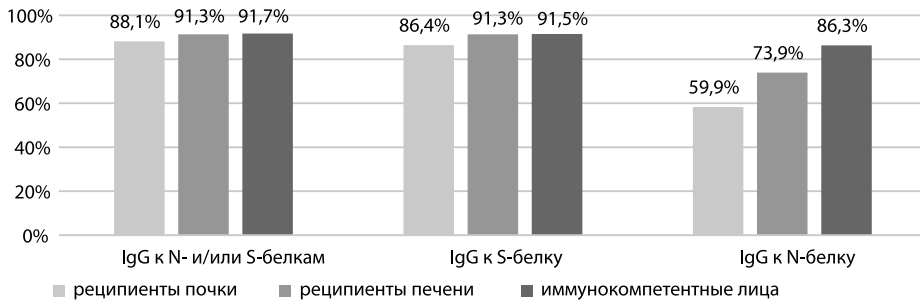


Рис. 2. Серопревалентность по IgG к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени
Fig. 2. IgG seroprevalence to SARS-CoV-2 in kidney and liver recipients

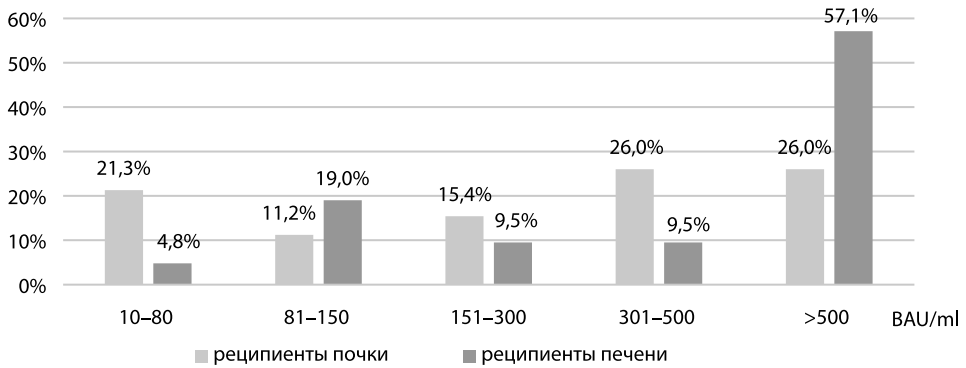


Рис. 3. Напряженность постинфекционного иммунного ответа у реципиентов почки и печени, оцениваемая по уровню IgG к S-белку SARS-CoV-2 в BAU/ml
Fig. 3. Intensity of post-infection immune response in kidney and liver recipients assessed by the level of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG in BAU/ml

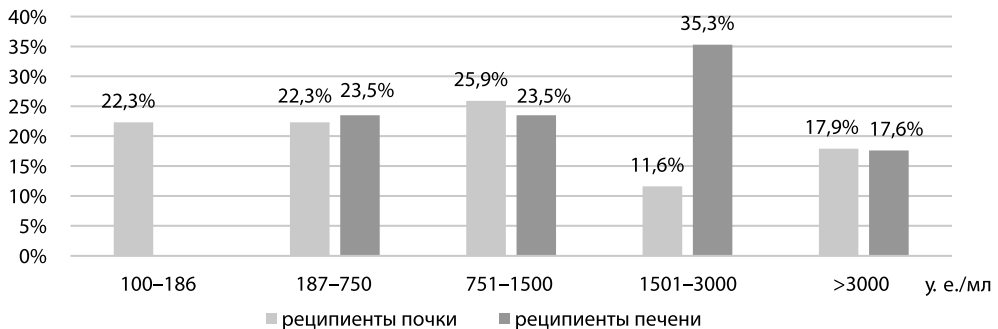


Рис. 4. Напряженность постинфекционного иммунного ответа у реципиентов почки и печени, оцениваемая по уровню IgG к N-белку SARS-CoV-2 в у. е./мл
Fig. 4. Intensity of post-infection immune response in kidney and liver recipients assessed by the level of anti-SARS-CoV-2 N-protein IgG in c.u./ml

Доля реципиентов почки с высокими концентрациями IgG к N-белку (>1500 у. е./мл) составила 29,5%. В группе реципиентов печени этот показатель был значительно выше – 52,9%. Частота регистрации IgG к N-белку в концентрации, превышающей 3000 у. е./мл, у пациентов обеих групп была соизмерима – 17,9% у реципиентов почки и 17,6% у реципиентов печени.

Среди реципиентов почки 18–64 лет частота выявления IgG к N- и/или S-белкам колебалась в пределах 84,6–92,1%, у лиц старше 64 лет она была незначительно ниже – 78,6% (табл. 2). Серонегативные по IgG реципиенты регистрировались в каждой из

Таблица 2
Частота выявления IgG к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени разных возрастных групп
Table 2
Frequency of detection of anti-SARS-CoV-2 IgG in kidney and liver recipients of different age groups

Возрастная группа	Доля серопозитивных по IgG к N-белку, %	Доля серопозитивных по IgG к S-белку, %	Доля серопозитивных по IgG к N- и/или S-белкам, %	Доля серонегативных, %
Реципиенты почки				
18–34 года (n=26)	53,9 [35,5%; 71,3%]	76,9 [57,6%; 89,3%]	84,6 [65,9%; 94,5%]	15,4 [5,5%; 34,2%]
35–49 лет (n=74)	58,1 [46,7%; 68,7%]	87,8 [78,3%; 93,7%]	87,8 [78,3%; 93,7%]	12,2 [6,3%; 21,7%]
50–64 года (n=63)	61,9 [49,5%; 72,9%]	90,5 [80,4%; 95,9%]	92,1 [82,3%; 97,0%]	7,9 [3,0%; 17,7%]
Старше 64 лет (n=14)	71,4 [45,0%; 88,7%]	78,6 [51,7%; 93,2%]	78,6 [51,7%; 93,2%]	21,4 [6,8%; 48,3%]
Реципиенты печени				
35–49 лет (n=5)	60,0 [22,9%; 88,4%]	100	100	0
50–64 года (n=14)	85,7 [58,8%; 97,2%]	100	100	0
Старше 64 лет (n=4)	50,0 [15,0%; 85,0%]	50,0 [15,0%; 85,0%]	50,0 [15,0%; 85,0%]	50,0 [15,0%; 85,0%]

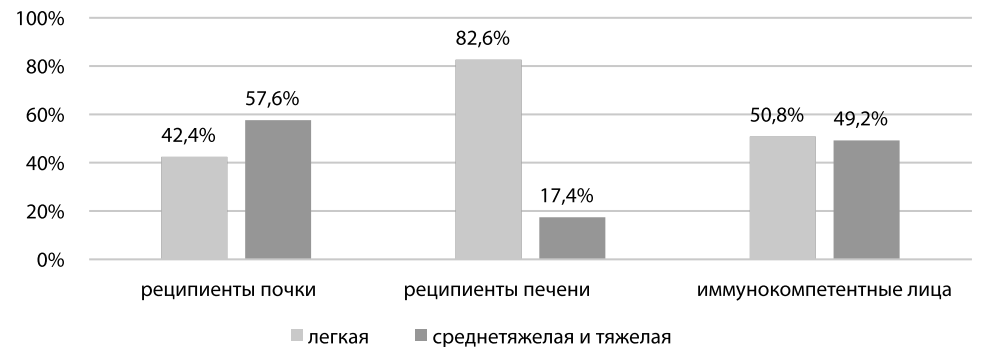


Рис. 5. Частота регистрации легкой, среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц
Fig. 5. Frequency of registration of mild, moderate and severe forms of COVID-19 in immunocompromised and immunocompetent individuals



возрастных групп с максимальным показателем (21,4%) у лиц старше 64 лет. Среди реципиентов печени частота выявления IgG к N- и/или S-белкам достигала 100% в возрастных группах 35–49 лет и 50–64 лет. У лиц старше 64 лет этот показатель составил 50,0%. Статистически значимых различий в частоте выявления анти-SARS-CoV-2 IgG в зависимости от возраста реципиентов не выявлено.

У 42,4% [35,3%; 49,7%] реципиентов почки инфекция протекала в легкой форме, у 57,6% [50,3%; 64,7%] – в среднетяжелой и тяжелой форме. В группе реципиентов печени в подавляющем большинстве случаев регистрировалась легкая форма COVID-19 (82,6% [62,3%; 92,6%]), на долю среднетяжелого течения инфекции пришлось всего 17,4% [6,4%; 37,7%], что было достоверно ниже по сравнению с группами реципиентов почки ($p < 0,001$) и иммунокомпетентных лиц ($p < 0,001$), где эти показатели составили 50,8% [45,3%; 56,2%] и 49,2% [43,8%; 54,7%] соответственно (рис. 5).

Среди реципиентов почки с легкой формой инфекции серопревалентность по IgG к S- и/или N-белкам SARS-CoV-2 составила 81,3% [71,0%; 88,7%], со среднетяжелой и тяжелой – 93,1% [86,3%; 96,9%]. В группе реципиентов печени эти показатели регистрировались на уровне 89,5% [67,4%; 98,3%] и 100% [45,4%; 100%] соответственно. У иммунокомпетентных пациентов при легком течении COVID-19 IgG к S- и/или N-белкам SARS-CoV-2 определялись в 96,5% [87,4%; 99,7%] случаев, при среднетяжелом и тяжелом – в 95,8% [90,3%; 98,4%]. По результатам сравнительного тестирования иммунокомпрометированных пациентов и иммунокомпетентных (соответствующих по тяжести форм) достоверных различий данных показателей не выявлено (рис. 6).

У реципиентов почки при легком течении COVID-19 частота выявления IgG к N-белку SARS-CoV-2 составила 56,0% [44,7%; 66,7%], из них в 21,4% [11,5%; 36,2%] случаев регистрировались высокие количественные показатели напряженности иммунитета (концентрация антивирусных IgG к N-белку > 1500 у. е./мл). Среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением этот показатель был выше – 62,8% [53,1%; 71,5%], из которых 34,4% [23,9%; 46,6%] приходилось на пациентов с показателями

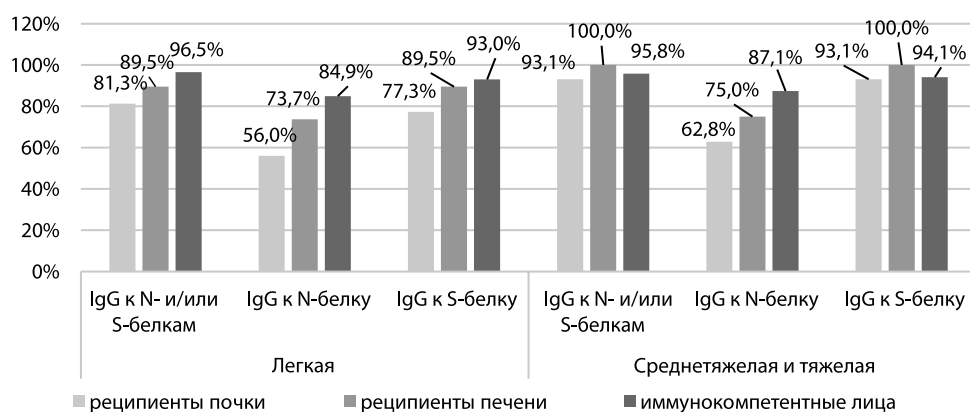


Рис. 6. Серопревалентность по IgG у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных лиц в зависимости от тяжести течения COVID-19

Fig. 6. IgG seroprevalence in immunocompromised and immunocompetent individuals depending on COVID-19 severity

концентрации >1500 у. е./мл. IgG к S-белку SARS-CoV-2 определялись у 77,3% [66,6%; 85,4%] пациентов данной группы с легкими формами инфекции, со среднетяжелыми и тяжелыми – у 93,1% [86,3%; 96,9%]. Высокие показатели напряженности иммунного ответа (концентрация IgG к S-белку >300 BAU/мл) регистрировались в 43,1% [31,2%; 55,9%] случаев при легком течении, что оказалось достоверно ниже по сравнению со среднетяжелым и тяжелым течением – 65,3% ($p=0,008$).

Показатели частоты выявления IgG к N-белку у реципиентов печени с легким (73,7% [50,9%; 88,6%]) и со среднетяжелым (75,0% [28,9%; 96,6%]) течением инфекции были соизмеримыми. Из них концентрация IgG к N-белку >1500 у. е./мл регистрировалась в 50,0% [26,8%; 73,2%] и 66,7% [20,9%; 94,4%] случаев соответственно. Частота выявления IgG к S-белку была несколько выше: 89,5% [67,4%; 98,3%] – при легком течении инфекции и 100% [45,4%; 100%] – при среднетяжелом. Высокие показатели напряженности иммунного ответа (концентрация IgG к S-белку >300 BAU/мл) регистрировались в 70,6% [46,6%; 87,5%] и 50,0% [15,0%; 85,0%] соответственно.

Среди иммунокомпетентных лиц со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 серопревалентность по IgG к N-белку составила 87,1% [80,6%; 91,7%], к S-белку – 94,1% [88,2%; 97,3%], при легкой – 84,9% [75,7%; 91,1%] и 93,0% [82,8%; 97,7%] соответственно.

В сравнительном аспекте с иммунокомпетентными лицами статистически достоверные различия были выявлены у реципиентов почки в отношении показателей серопревалентности по IgG к N-белку как при тяжелом течении инфекции ($p<0,001$), так и при легкой ее форме ($p<0,001$).

Частота регистрации разных форм COVID-19 и серопревалентность в зависимости от тяжести течения инфекции и от возраста иммунокомпрометированных лиц представлена в табл. 3. Среди реципиентов почки в возрастной категории 18–34 года COVID-19-инфекция с одинаковой частотой протекала как в легкой, так и в среднетяжелой и тяжелой формах. У пациентов старше 35 лет преобладало среднетяжелое и тяжелое течение инфекции. При этом у лиц старше 50 лет различия были достоверно значимыми ($p=0,03$). Среди реципиентов печени во всех возрастных группах значительно чаще регистрировалось легкое течение инфекции с достоверным преобладанием в возрастной группе 50–64 года ($p<0,001$). При среднетяжелом и тяжелом течении инфекции показатели серопревалентности у реципиентов почки 18–64 лет были несколько выше по сравнению с таковыми у лиц с легкой формой COVID-19. У пациентов старше 64 лет разница в показателях составила 40%. У подавляющего большинства реципиентов печени независимо от возраста и от тяжести течения инфекции были выявлены постинфекционные антитела, за исключением 2 пациентов старше 64 лет, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Напряженность иммунного ответа отдельно по IgG к N- и S-белкам SARS-CoV-2 в зависимости от формы течения инфекции у иммунокомпрометированных лиц различных возрастных групп представлена на рис. 7. Так, во всех возрастных группах реципиентов почки со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции показатели напряженности иммунного ответа по N-белку (>1500 у. е./мл) превышали таковые в сравнении с легкими формами. Результаты анализа напряженности иммунитета по S-белку (>300 BAU/мл) выявили ту же тенденцию, особенно у лиц старше 50 лет. Среди реципиентов печени, преимущественно перенесших инфекцию в легкой форме, таких зависимостей не было выявлено.



Таблица 3
Частота регистрации легкой, среднетяжелой и тяжелой форм инфекции и серопревалентность к SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени разных возрастных групп
Table 3
Frequency of registration of mild, moderate and severe forms of infection and seroprevalence to SARS-CoV-2 in kidney and liver recipients of different age groups

Возрастная группа	Легкая форма, %	Серопревалентность при легком течении (по IgG к S- и/или N-белкам, %)	Среднетяжелая и тяжелая форма, %	Серопревалентность при среднетяжелом и тяжелом течении (по IgG к S- и/или N-белкам, %)
Реципиенты почки				
18–34 года	50,0 [32,1%; 68,9%]	76,9 [47,1%; 92,5%]	50,0 [32,1%; 68,9%]	92,3 [64,6%; 100%]
35–49 лет	44,6 [33,8%; 55,9%]	84,8 [68,6%; 93,8%]	55,4 [44,1%; 66,2%]	90,2 [76,9%; 96,7%]
50–64 года	39,7 [28,5%; 52,0%]	84,0 [64,7%; 94,2%]	60,3 [48,0%; 71,5%]	97,4 [85,3%; 100%]
Старше 64 лет	28,6 [11,3%; 55,0%]	50,0 [15,0%; 85,0%]	71,4 [45,0%; 88,7%]	90,0 [57,4%; 100%]
Реципиенты печени				
35–49 лет	80,0 [36,0%; 98,0%]	100 [45,4%; 100%]	20,0 [2,0%; 64,0%]	100 [16,8%; 100%]
50–64 года	85,7 [58,8%; 97,2%]	100 [71,8%; 100%]	14,3 [2,8%; 41,2%]	100 [29,0%; 100%]
Старше 64 лет	75,0 [28,9%; 96,6%]	33,3 [5,6%; 79,8%]	15,0 [3,4%; 71,1%]	100 [16,8%; 100%]

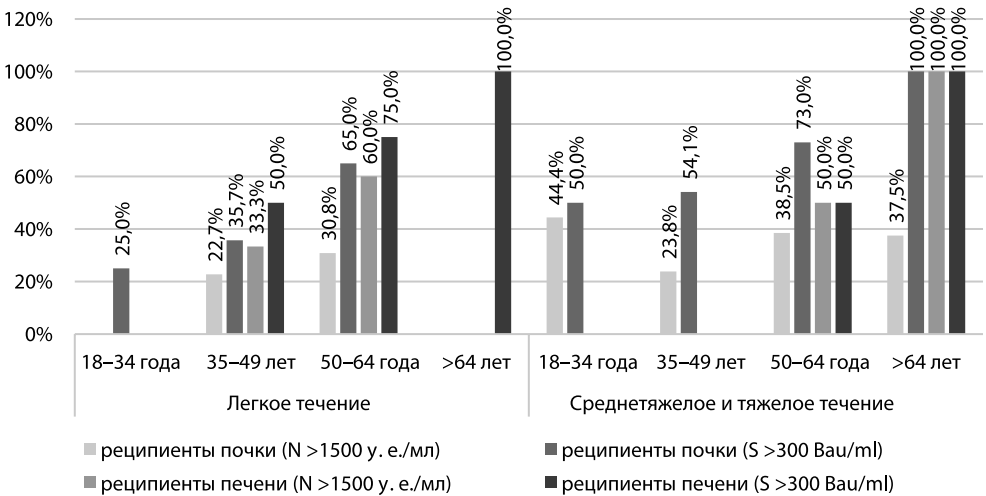


Рис. 7. Напряженность иммунного ответа по IgG к N-белку (>1500 у. е./мл) и IgG к S-белку (>300 BAU/мл) у иммунокомпрометированных лиц в зависимости от возраста и тяжести перенесенного заболевания
Fig. 7. Intensity of the immune response by IgG to N-protein (>1500 c.u./ml) and IgG to S-protein (>300 BAU/ml) in immunocompromised individuals depending on age and severity of the disease

Кинетику и длительность сохранения постинфекционных анти-SARS-CoV-2 IgG к N- и S-белкам в группах реципиентов почки и печени и в группе иммунокомпетентных лиц оценивали в процессе серотестирования в разные сроки от начала заболевания (до 1 мес., 1–3 мес., 3–5 мес., 5–9 мес., 9–12 мес.). В группах реципиентов почки и иммунокомпетентных лиц период наблюдения составил 1 год, реципиентов печени – 9 месяцев. Спустя месяц от начала заболевания IgG к N-белку регистрировались у 57,6% реципиентов почки. У 56,5% переболевших они сохранялись в течение 3 месяцев. Далее, вплоть до года, наблюдалось их снижение до 24,5% (рис. 8). В отношении IgG к S-белку отмечалась аналогичная тенденция в динамике сохранения антител: постепенное снижение от 82,9% в 1–3 месяца до 70,3% спустя год от начала заболевания (рис. 9). У реципиентов печени, по сравнению с реципиентами почки, показатели были незначительно выше как в период до 1 месяца (по IgG к N-белку –

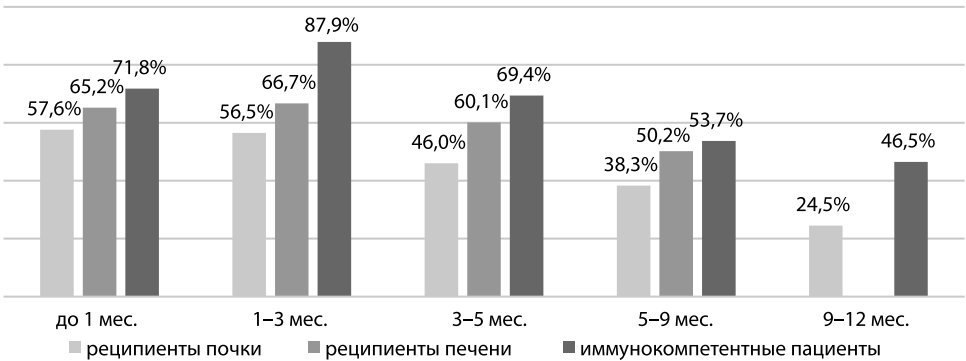


Рис. 8. Длительность сохранения анти-SARS-CoV-2 IgG к N-белку у реципиентов почки, печени и иммунокомпетентных лиц
Fig. 8. Duration of anti-SARS-CoV-2 IgG to N-protein in kidney and liver recipients, and in immunocompetent patients

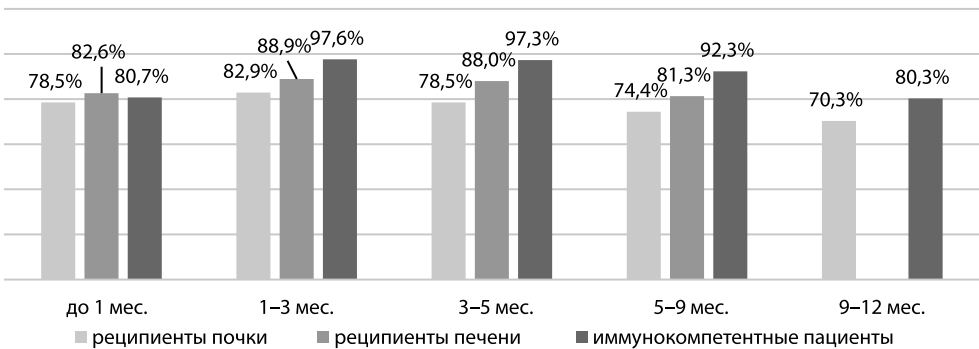


Рис. 9. Длительность сохранения анти-SARS-CoV-2 IgG к S-белку у реципиентов почки, печени и иммунокомпетентных лиц
Fig. 9. Duration of anti-SARS-CoV-2 IgG to S-protein in kidney and liver recipients, and in immunocompetent patients



65,2% против 57,6%; по IgG к S-белку – 82,6% против 78,5%), так и спустя 9 месяцев от начала инфекции (по IgG к N-белку – 50,2% против 38,3%; по IgG к S-белку – 81,3% против 74,4%). Из данных рис. 8 и 9 видно, что при сравнении динамики сохранения противовирусных антител у реципиентов почки, печени и у иммунокомпетентных лиц отмечаются одинаковые зависимости, выражающиеся в тенденции к снижению частоты регистрации IgG к N- и S-белкам во всех группах пациентов с более высокими показателями у иммунокомпетентных лиц. Статистическая обработка данных показала, что в период 9–12 месяцев от начала заболевания доля серопозитивных по анти-SARS-CoV-2 IgG к N-белку реципиентов почки (24,5% [17,0%; 33,9%]) была достоверно ниже, чем иммунокомпетентных лиц (46,5% [37,6%; 55,6%]), $p < 0,001$.

Характеристики гуморального иммунитета у привитых реципиентов печени, далее перенесших COVID-19

У реципиентов печени ($n=13$), иммунизированных вакциной Спутник V ($n=7$), COVID-19-инфекция протекала в легкой форме, а у привитых Vero Cell ($n=6$) легкое и тяжелое течение регистрировалось с одинаковой частотой.

У всех реципиентов данной группы определялись IgG к S-белку SARS-CoV-2. При этом IgG к N-белку были выявлены у 42,9% [15,8%; 75,0%] реципиентов, вакцинированных препаратом Спутник V, и у 66,7% [29,6%; 90,8%] – Vero Cell. Напряженность иммунного ответа была выше у лиц, перенесших заболевание после иммунизации вакциной Спутник V. Так, IgG к S-белку в концентрации >300 BAU/мл регистрировались у 100% обследованных, IgG к N-белку в концентрации >1500 у.е./мл – у 66,7%. Среди реципиентов, заболевших после вакцинации Vero Cell, эти показатели составили 50% и 0% соответственно.

Характеристики поствакцинального антительного ответа у реципиентов почки и печени

Согласно результатам проведенных исследований по изучению серостатуса привитых установлено, что спустя 42 дня от начала вакцинации уровень серопревалентности реципиентов почки после иммунизации вакциной Спутник V ($n=25$) составил 68,0% [48,3%; 82,9%], Vero Cell ($n=31$) – 58,1% [40,7%; 73,6%]. При этом показатели серопревалентности у реципиентов почки оказались достоверно ниже ($p < 0,001$) таковых, регистрируемых в группах иммунокомпетентных лиц, привитых как вакциной Спутник V (98,8% [96,5%; 99,8%]), так и Vero Cell (95,0% [90,3%; 97,6%]).

Группа иммунизированных реципиентов печени оказалась немногочисленной ($n=12$), так как она была лимитирована количеством выполненных трансплантаций в период настоящих исследований. В этой группе все пациенты были вакцинированы препаратом Спутник V, 5 из которых к моменту проведения серологического тестирования получили 3 дозы препарата. Поствакцинальные антитела были определены у всех 100% пациентов данной группы.

Каждая из групп исследования состояла как из пациентов, перенесших COVID-19 до иммунизации, так и не имевших в анамнезе контакта с вирусом перед вакцинацией. По результатам серологических исследований установлено, что у всех реципиентов почки, ранее переболевших COVID-19 и вакцинированных препаратом Спутник V, регистрировались IgG к SARS-CoV-2, в то время как среди не болевших ранее и привитых этой вакциной они выявлялись только у 55,6% [33,7%; 75,5%] (рис. 10).

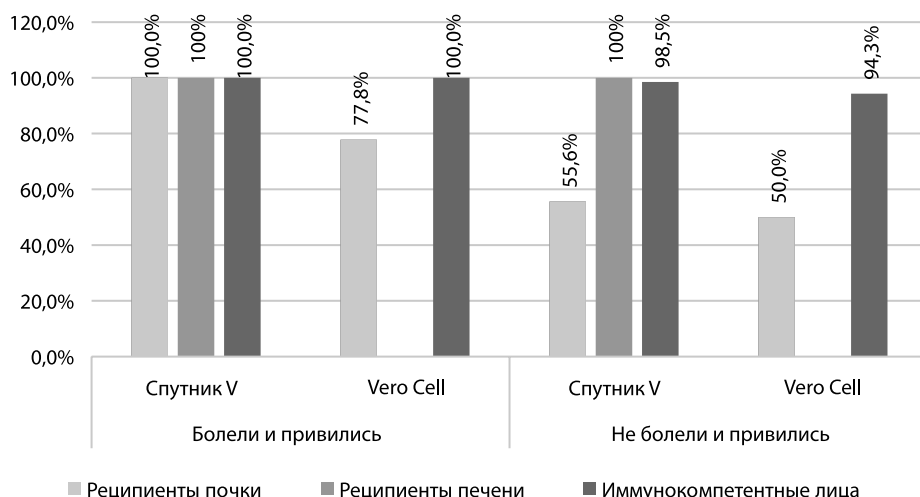


Рис. 10. Частота выявления анти-SARS-CoV-2 IgG у переболевших и не болевших ранее COVID-19 реципиентов почки, привитых разными вакцинами
Fig. 10. Frequency of detection of anti-SARS-CoV-2 IgG in kidney recipients recovered from COVID-19 and in non-compromised recipients vaccinated with different vaccines

У переболевших и иммунизированных вакциной Vero Cell анти-SARS-CoV-2 антитела были обнаружены у 77,8% [44,3%; 94,7%] лиц, у неболеющих и привитых – только у 50,0% [30,7%; 69,3%]. У реципиентов почки, не перенесших заболевание перед вакцинацией, частота антителообразования была достоверно ниже ($p < 0,001$) таковой в аналогичных группах иммунокомпетентных лиц после вакцинации как препаратом Спутник V (98,5% [94,2%; 99,6%]), так и Vero Cell (94,3% [90,2%; 98,1%]).

Несколько неожиданными оказались результаты, полученные у привитых реципиентов печени – среди них у всех 100% (как переболевших, так и не перенесших инфекцию) были выявлены IgG к SARS-CoV-2.

У вакцинированных реципиентов почки серопревалентность к возбудителю в разных возрастных группах варьировала. Так, после иммунизации вакциной Спутник V среди лиц 18–34 лет она составила 50,0% [9,5%; 90,6%], 35–49 лет – 66,7% [35,1%; 88,3%], 50–64 лет – 62,5% [30,4%; 86,5%], в группе старше 64 лет – 83,3% [41,8%; 98,9%]. После вакцинации Vero Cell наблюдалась тенденция к уменьшению доли серопозитивных лиц среди привитых с 68,7% [44,2%; 86,1%] в возрастной группе 35–49 лет до 50,0% [23,7%; 76,3%] – в группе 50–64 года и 40,0% [11,6%; 77,1%] – старше 64 лет. Достоверных различий в частоте формирования поствакцинальных антител в зависимости от возраста реципиентов не выявлено.

При анализе напряженности поствакцинального иммунного ответа высокие концентрации IgG к S-белку SARS-CoV-2 (> 300 BAU/ml) отмечались у 50,0% [23,7%; 76,3%] серопозитивных реципиентов почки, иммунизированных вакциной Спутник V, и у 45,5% [21,3%; 72,0%] – привитых Vero Cell. Среди реципиентов печени, привитых вакциной Спутник V, доля лиц с высокими показателями напряженности поствакцинального иммунитета составила 40,0% [11,6%; 77,1%]. В сравнительном аспекте

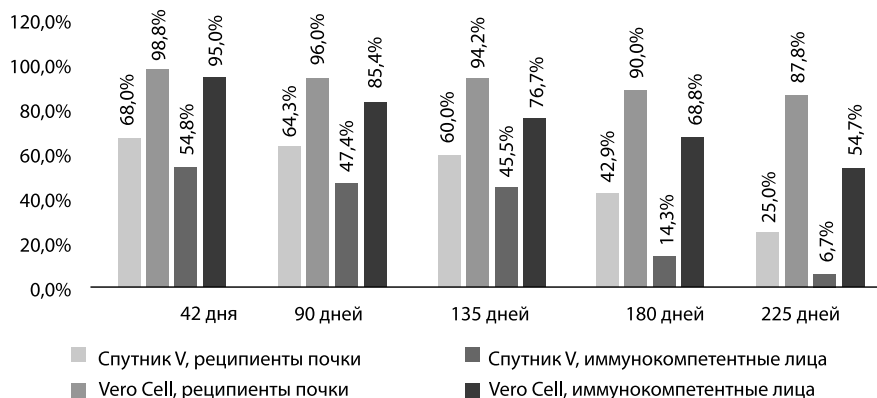


Рис. 11. Длительность сохранения анти-SARS-CoV-2 IgG к S-белку у реципиентов почки после иммунизации вакцинами Гам-КОВИД-Вак и Vero Cell

Fig. 11. Duration of anti-SARS-CoV-2 IgG to S-protein in kidney recipients after immunization with Gam-COVID-Vac and Vero Cell vaccines

с иммунокомпетентными лицами (для вакцины Спутник V – 65,7% [58,5%; 72,3%], для Vero Cell – 47,1% [37,8%; 56,6%]) статистически достоверной разницы в показателях напряженности поствакцинального иммунитета не выявлено.

Длительность сохранения анти-SARS-CoV-2 IgG у привитых реципиентов почки и в группах сравнения изучали в динамике поствакцинального периода: через 42, 90, 135, 180 и 225 сут. от начала иммунизации. Полученные данные свидетельствовали о существенном снижении доли серопозитивных реципиентов почки спустя 6 месяцев от начала вакцинации: с 68,0% [48,3%; 82,9%] до 42,9% [15,8%; 75,0%] при использовании препарата Спутник V и с 58,1% [40,7%; 73,6%] до 14,3% [2,8%; 41,5%] – Vero Cell (рис. 11). На 225-е сут. противовирусные антитела в данной группе сохранялись у 25,0% [6,3%; 59,9%] вакцинированных препаратом Спутник V и у 6,7% [1,7%; 31,8%] – Vero Cell. Для сравнения: у иммунокомпетентных лиц, привитых вакциной Спутник V, частота регистрации поствакцинальных антител спустя полгода от начала вакцинации составила 90,0% [83,2%; 94,3%], спустя 225 сут. – 87,8% [78,8%; 93,4%]; у привитых Vero Cell эти показатели регистрировались на уровне 68,8% [57,8%; 78,1%] и 54,7% [42,6%; 66,3%] соответственно. Выраженное снижение доли серопозитивных иммунизированных реципиентов почки наблюдалось спустя 6 месяцев от начала вакцинации препаратом Спутник V и спустя 4 месяца – Vero Cell.

В группе реципиентов печени поствакцинальные анти-SARS-CoV-2 IgG к S-белку определялись у всех пациентов на всех этапах динамического наблюдения. Четыре реципиента, обследованных на 225-е сут. после вакцинации, также были серопозитивными.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения настоящей работы результаты серологических исследований по изучению характеристик гуморального иммунитета против SARS-CoV-2 у реципиентов почки и печени дают основания сделать следующие предварительные выводы:

- постинфекционные IgG к N- и/или S-белкам SARS-CoV-2 обнаруживались у подавляющего большинства как реципиентов почки (88,1%), так и реципиентов печени (91,3%), их показатели были сопоставимы с таковыми у иммунокомпетентных лиц (91,7%);
- частота выявления постинфекционных IgG к N-белку к SARS-CoV-2 в обеих группах наблюдения была ниже по сравнению с таковой к S-белку (59,9% и 86,4% – среди реципиентов почки, 73,9% и 91,3% – среди реципиентов печени соответственно) со статистически достоверной разницей в группе реципиентов почки ($p < 0,001$);
- в сравнительном аспекте с иммунокомпетентными лицами серопревалентность по N-белку у реципиентов почки была достоверно ниже (59,9% против 86,3%, $p < 0,001$);
- доли серопозитивных реципиентов почки разных возрастных групп колебались в пределах от 78,6% (более 64 лет) до 92,1% (50–64 года), среди реципиентов печени в возрасте старше 64 лет доля серопозитивных была значительно ниже (50,0%), чем в других возрастных группах (100%);
- среднетяжелые и тяжелые формы течения COVID-19 достоверно чаще регистрировались у реципиентов почки (57,6%) и у иммунокомпетентных лиц (49,2%), по сравнению с частотой регистрации этих форм у реципиентов печени (17,4%) – $p < 0,001$;
- показатели серопозитивности и напряженности иммунного ответа у иммунокомпрометированных лиц зависели от тяжести течения инфекции и были выше при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции с достоверной разницей у реципиентов почки (частота регистрации высоких концентраций S-белка при легком течении составила 43,1%, при тяжелом – 65,3%, $p = 0,008$);
- тяжесть течения инфекции и напряженность иммунитета у реципиентов почки напрямую зависели от возраста реципиентов и были выше у лиц старше 50 лет;
- характер формирования постинфекционного антительного ответа как в группе реципиентов почки, так и в группе реципиентов печени имел общие закономерности, однако показатели серопревалентности, кинетики и длительности сохранения постинфекционных антител в группе реципиентов почки были ниже, чем в группе реципиентов печени;
- динамика снижения доли серопозитивных лиц в период до года после начала клинических проявлений в обеих группах обследованных реципиентов и иммунокомпетентных лиц имела общие зависимости, однако с течением времени (9–12 месяцев от начала заболевания) они достоверно различались (по серопозитивности к N-белку) и были гораздо более высокими в группе иммунокомпетентных лиц ($p < 0,001$);
- в группе реципиентов почки иммунологическая эффективность вакцинации (доля лиц с наличием поствакцинальных антител) оказалась достоверно ниже, чем в группе иммунокомпетентных лиц ($p < 0,001$), – как после иммунизации вакциной Спутник V (68,0% и 98,8% соответственно), так и Vero Cell (58,1% и 95,0% соответственно);
- у реципиентов печени достоверных различий с иммунокомпетентными лицами в показателях поствакцинального ответа не было выявлено (у всех вакцинированных препаратом Спутник V реципиентов регистрировались анти-SARS-CoV-2 IgG к S-белку);



- выраженное снижение доли серопозитивных реципиентов почки, иммунизированных вакциной Спутник V, наблюдалось спустя 6 месяцев от начала вакцинации, привитых Vero Cell – спустя 4 месяца.

Представленные в настоящей работе результаты дополняют накопленную информацию зарубежных и отечественных исследователей, касающуюся особенностей формирования постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунитета против COVID-19 у реципиентов солидных органов. Данные особенности, отражающие более низкие показатели серопревалентности к возбудителю, а также напряженности антительного ответа и длительности его сохранения, по сравнению с иммунокомпетентными лицами, указывают на необходимость использования в отношении реципиентов индивидуальных схем лечения инфекции и ее иммунопрофилактики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baden L.R. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N.Engl J Med.* 2021;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
2. Dagan N. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N.Engl J Med.* 2021;384:1412–1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765
3. Benotmane I. In-depth virological assessment of kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3162–3172.
4. Silvano J. Viral clearance and serological response to SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.11.008>
5. Favà A. A comprehensive assessment of long-term SARS-CoV-2-specific adaptive immune memory in convalescent COVID-19 Solid Organ Transplant recipients. *Kidney Int.* 2022;101(5):1027–1038. doi: 10.1016/j.kint.2021.12.029
6. Zervou F.N. SARS-CoV-2 antibody responses in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(5):e13728. doi: 10.1111/tid.13728
7. Benotmane I. Weak anti-SARSCoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2021;99(6):1487–1489. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.014
8. Sattler A. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *Clin Invest.* 2021;131(14):e150175. doi: 10.1172/JCI150175
9. Yi S.G. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration. *Transplantation.* 2021;105(7):e72–e73. doi: 10.1097/TP.0000000000000000
10. Grupper A. Humoral Response to the Third Dose of Sars-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022;50:041-1345(22)00164-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.02.011