



**Vilniaus  
universitetas**

# Apie COVID-19 serologinius testus ir revakcinacijos tvarką

Aurelija Žvirblienė  
*VU Gyvybės mokslų centras*

???

**Kada revakcinuotis nuo COVID-19?**

**Ką rodo serologiniai testai?**

**Ar vakcinos apsaugos nuo *omikron* atmainos?**

**DĖL LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO 2020 M. GRUODŽIO 23  
D. ĮSAKYMO NR. V-2997 „DĖL GYVENTOJŲ SKIEPIJIMO VALSTYBĖS BIUDŽETO  
LĖŠOMIS ĮSIGYJAMA COVID-19 LIGOS (KORONAVIRUSO INFEKCIJOS) VAKCINA  
ORGANIZAVIMO TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO“ PAKEITIMO**

2021 m. lapkričio 16 d. Nr. V-2594

Vilnius

„28<sup>3</sup>. Trečiaja COVID-19 vakcinės doze naudojant COVID-19 vakciną Comirnaty praėjus **ne mažiau kaip 28 dienoms** nuo antrosios COVID-19 vakcinės dozės suleidimo dienos, gali skiepytis:

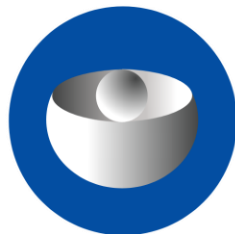
28<sup>3</sup>.1. 12 m. ir vyresni pacientai, sergantys lėtinėmis imunitetą silpninančiomis ligomis arba kurių imuninės sistemos funkcija yra sunkiai sutrikusi dėl kitų priežasčių,;

28<sup>3</sup>.2. 18 m. ir vyresni pacientai, kurie po paskiepijimo pagal skiepijimo schemą neturi anti-SARS-CoV-2 IgG antikūnų

28<sup>4</sup>. Trečiaja Comirnaty .... arba antrąja Janssen arba Comirnaty ... vakcinės doze ...gali skiepytis 18 m. ir vyresni asmenys **ne anksčiau kaip po 120 dienų;**

28<sup>4</sup>.2. naudojant pusę COVID-19 vakcinės Spikevax dozės (0,25 ml) gali skiepytis 18 m. ir vyresni asmenys **ne anksčiau kaip po 180 dienų ...;**

28<sup>4</sup>.3. neskiepijami asmenys, paskiepyti ... ir persirgę COVID-19 liga kai ji patvirtinta teigiamu laboratorinio SARS-CoV-2 PGR tyrimo rezultatu (nepriklausomai nuo persirgimo ir skiepavimo (ar vakcinės dozių ir persirgimo) eiliškumo).“



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

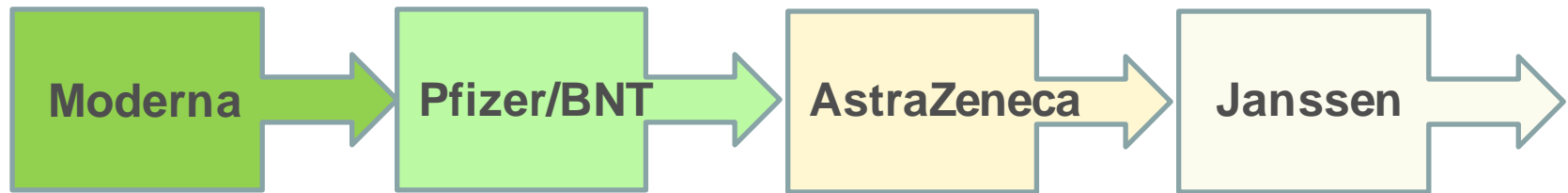
EMA's human medicines committee ([CHMP](#)) has concluded

<....> that booster doses may be considered at least 6 months after the second dose for people aged 18 years and older.

***At national level***, public health bodies may issue official recommendations on the use of booster doses, taking into account emerging effectiveness data and the limited safety data.

# Vakcinų sukelta apsauga mažėja po 4-6 mėn.

- Daugėja užsikrėtimo atvejų
- Mažėja antikūnų lygis
- iRNR vakcinos geriau apsaugo nei vektorinės



Tikslinga revakcinuotis anksčiau nei po 6 mėn:

- Rizikos grupės asmenims (>65 m. viršsvoris, diabetas...)
- Paskiepytiems AZ arba Janssen vakcina

# VAKCINACIJA SUSTIPRINANČIAJA DOZE NUO COVID-19 LIGOS



KOKIA VAKCINA  
PASISKIEPYTA ANKSČIAU?



PO KIEK LAIKO?



KOKIA VAKCINA SKIEPYTIS  
SUSTIPRINANČIAJA DOZE?

Pagal pilną vakcinacijos  
schemą pasiskiepyta:

„Comirnaty“  
„Spikevax“  
„Vaxzevria“

Praėjus 120 d. (4 mėn.)  
nuo pilnos vakcinacijos

ARBA

Praėjus 180 d. (6 mėn.)  
nuo pilnos vakcinacijos

„Comirnaty“

„Spikevax“

Pagal pilną vakcinacijos  
schemą pasiskiepyta:

„Janssen“

Praėjus 120 d. (4 mėn.)  
nuo pilnos vakcinacijos

ARBA

Praėjus 180 d. (6 mėn.)  
nuo pilnos vakcinacijos

„Comirnaty“ arba  
„Janssen“

„Spikevax“

Vakcinai nuo COVID-19 užsiregistruoti galima  
Karštąja linija 1808 arba [www.koronastop.lt](http://www.koronastop.lt)

# Galimybių paso (GP) pakeitimai

## ***Nauja tvarka nuo 2021-12-01***

- GP bus išduodamas tik atlikus ***PGR testą***, kuris galios 72 valandas.
- Po teigiamo serologinio testo GP galiojimo laikas bus pratęstas 60 d. tiek ***paskiepytiems***, tiek persirgusiems asmenims.
- ***Paskiepytiems asmenims*** vienas serologinis testas bus kompensuojamas valstybės lėšomis

## ***Nauja tvarka nuo 2021-12-28***

- GP bus išduodamas vaikams ***nuo 12 m.*** amžiaus,
- Nustatomas GP galiojimo terminas – ***7 mėnesiai*** (210 d. po pilnos vakcinacijos). Galiojimo terminas nebus taikomas revakcinuotiems asmenims, taip pat asmenims iki 18 m.

# Vakcinacija persirgus COVID-19

- Persirgusieji skiepijami *viena* vakcinos doze
- Persirgus po pilnos vakcinacijos, *revakcinacija nereikalinga*

**Skiepai + persirgimas = stipri apsauga**



**Humoralinio imuninio atsako dinamika:  
*ką rodo serologiniai testai?***

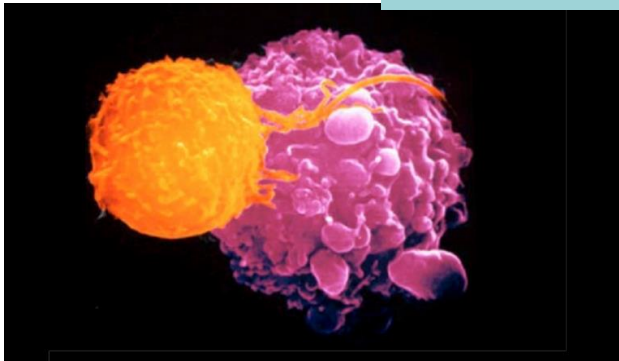
# Įgytojo imuniteto „veikėjai“



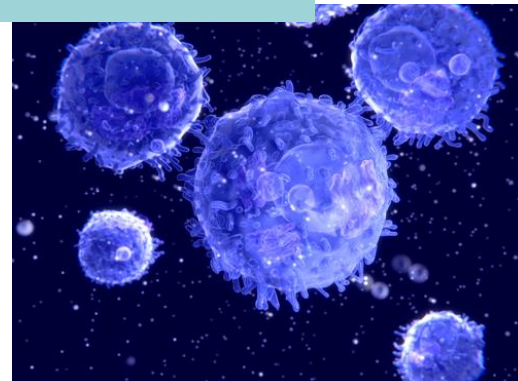
**B limfocitai gamina antikūnus**

Antikūnai gali **neutralizuoti** virusus ar bakterijas

## T limfocitai



**Citotoksiniai T limfocitai** žudo užkrėstas ląsteles



**T helperiai** padeda kitoms imuninės sistemos ląstelėms

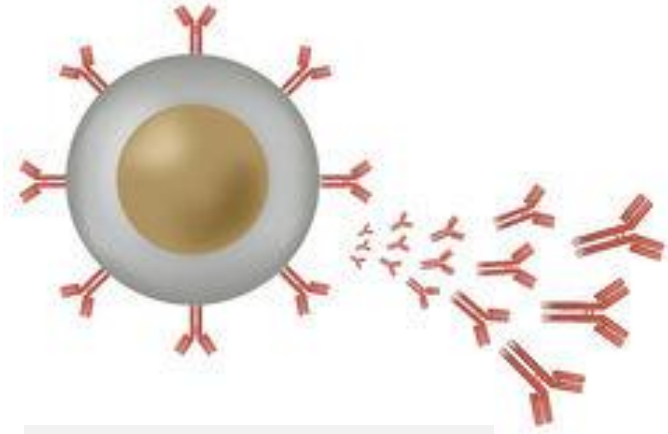
**Apsauga = antikūnai + ląstelinis imunitetas**

# Antikūnų susidarymo dinamika

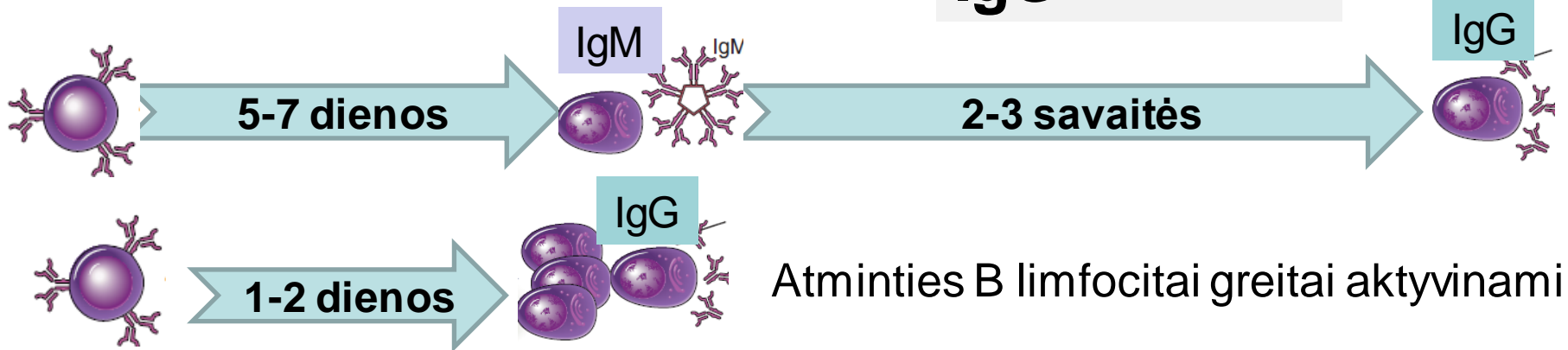
➤ Naivieji B limfocitai aktyvinami ir pradeda sekretuoti IgM **po 5-7 dienų**

➤ Po 2-3 savaičių pasikeičia imunoglobulinų **klasė** (izotipas)

➤ Atminties B limfocitai antikūnų **nesekretuoja**

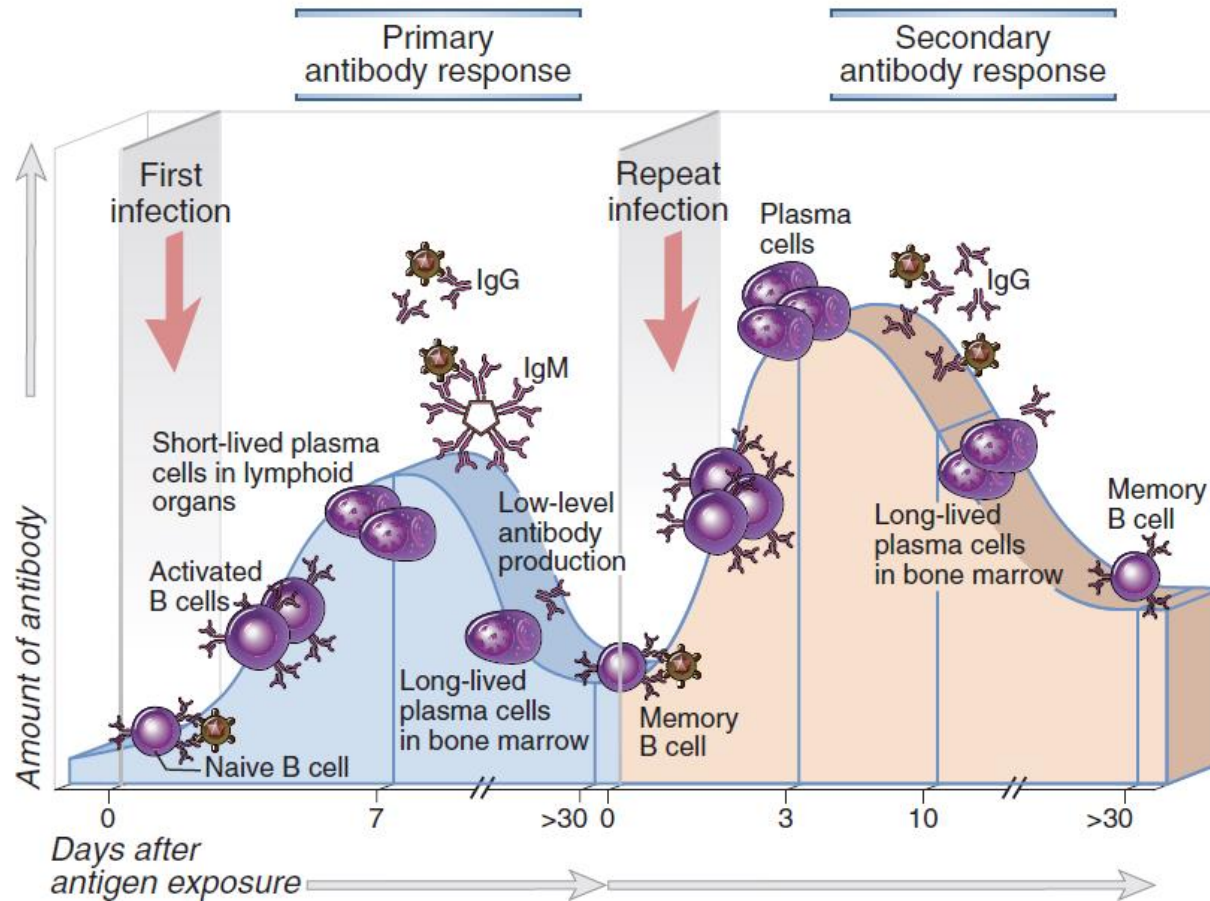


**IgM**  
**IgA** (gleivinėse)  
**IgG**



Atminties B limfocitai greitai aktyvinami

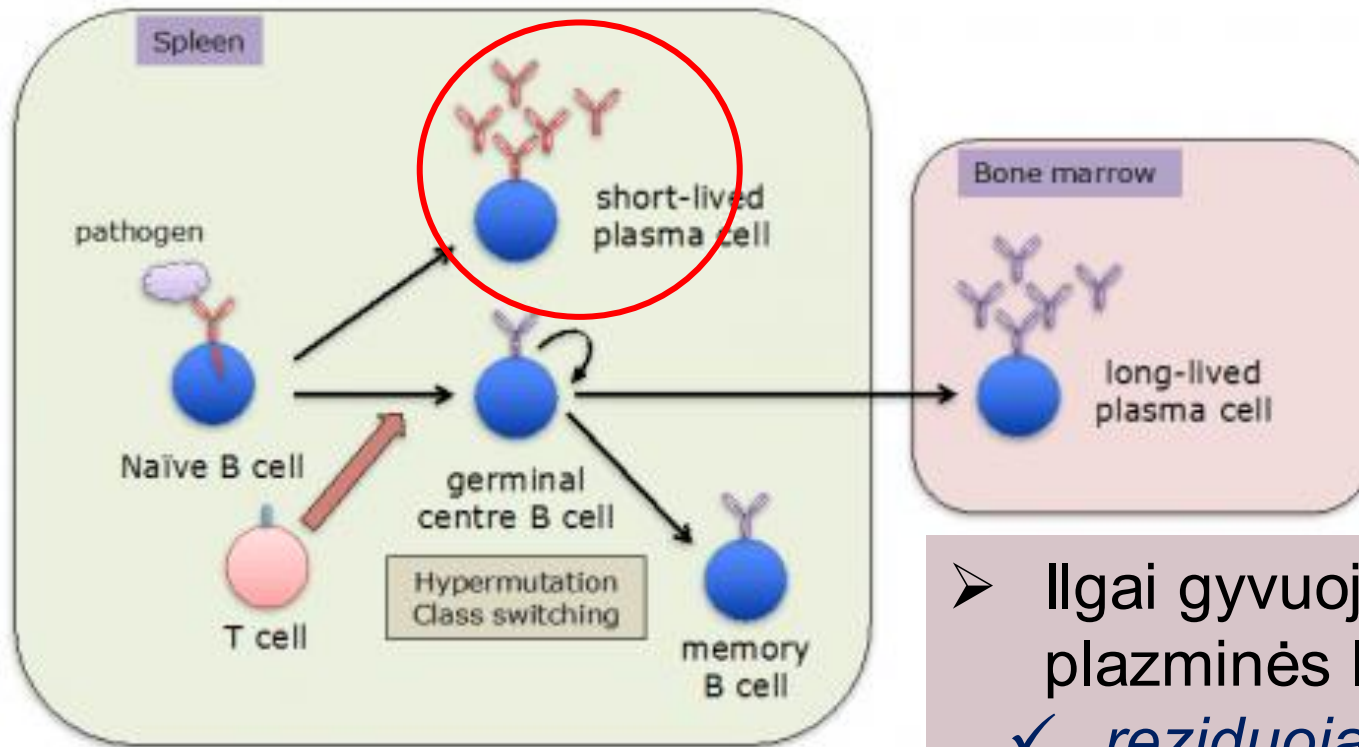
# Pakartotinė antigeno dozė sustiprina imuninį atsaką



- Susidaro atminties B limfocitai
- Susidaro ilgai gyvuojančios plazminės ląstelės
- Pasikeičia antikūnų klasė (IgM - IgG)
- Sustipėja antikūnų afiniškumas (sąveikos stiprumas)

# B limfocitų subpopuliacijos

- Plazminės ląstelės
  - ✓ *sekretuoja antikūnus*

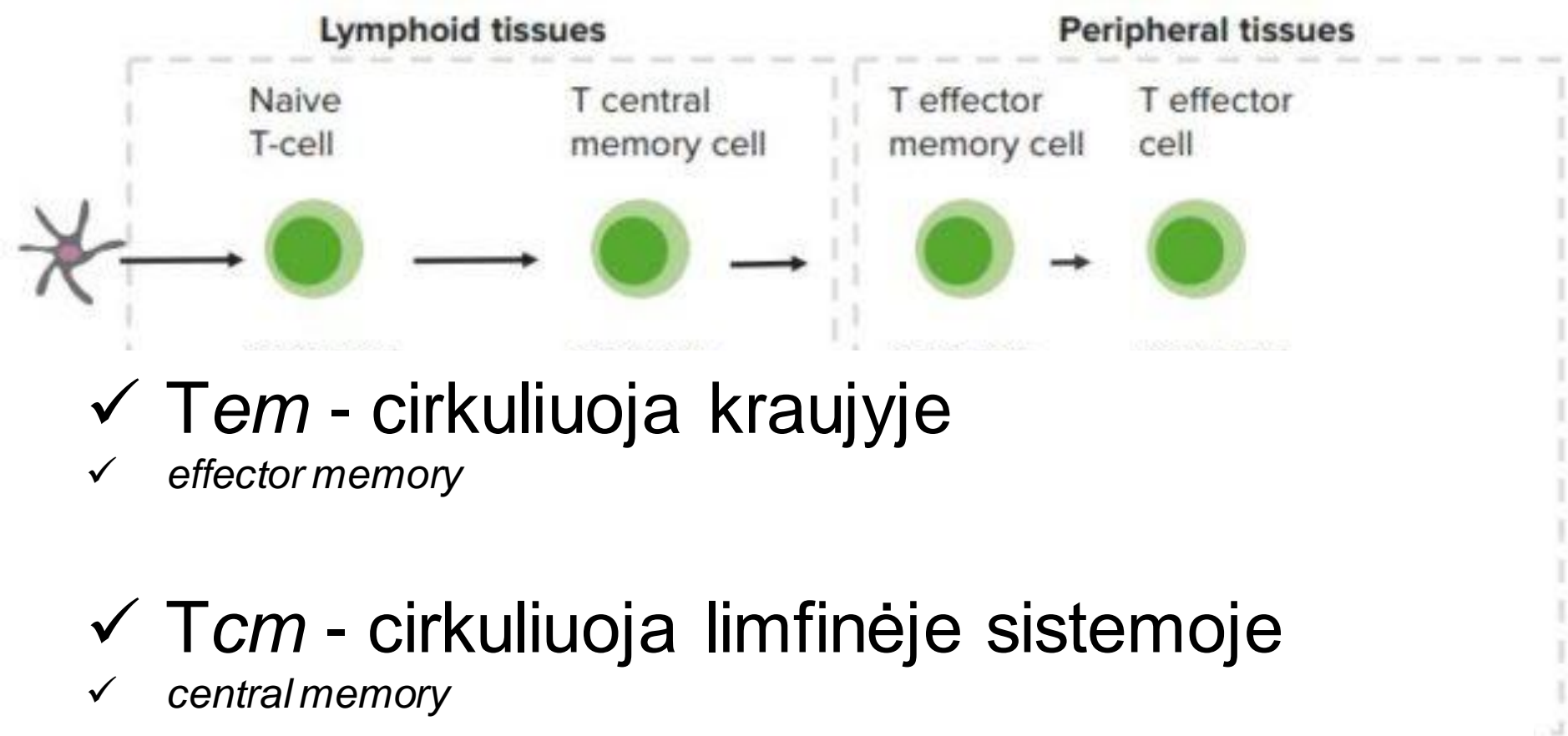


- Atminties B limfocitai
  - ✓ *nesekretuoja antikūnų*

- Ilgai gyvuojančios plazminės ląstelės
  - ✓ *reziduoja kaulų čiulpuose*
  - ✓ *sekretuoja antikūnus*

***Antikūnų lygio mažėjimas yra natūralus procesas***

# Atminties T limfocitai



✓ *Tem* - cirkuliuoja kraujyje

✓ *effector memory*

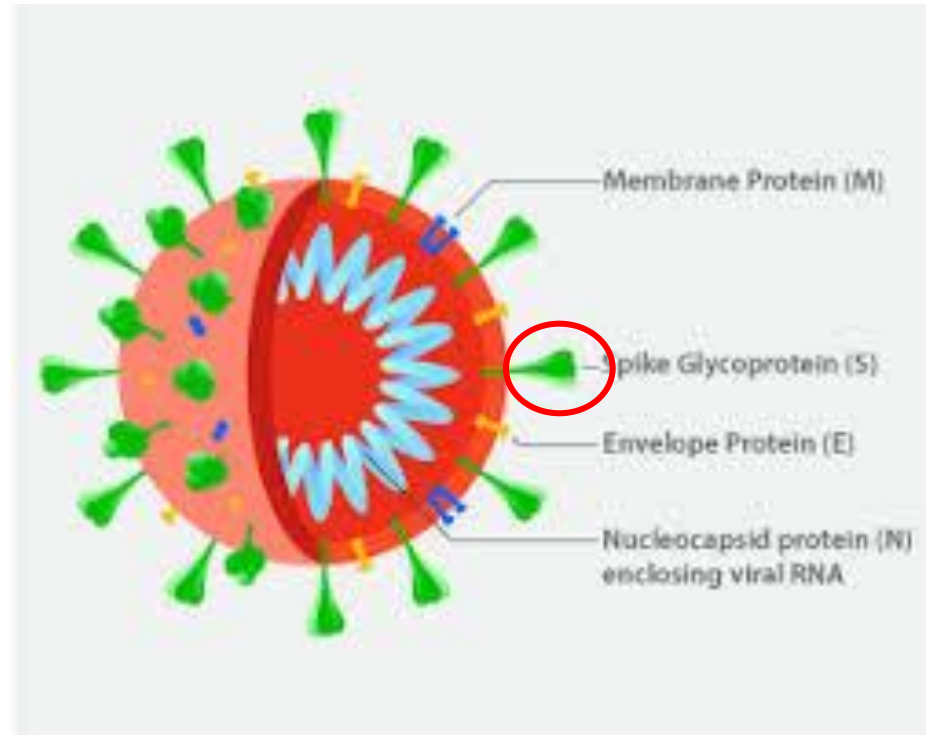
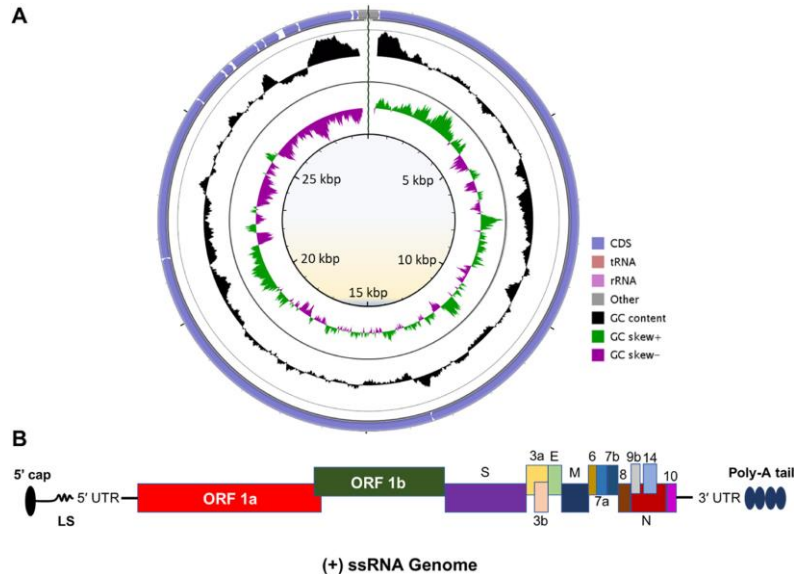
✓ *Tcm* - cirkuliuoja limfinėje sistemoje

✓ *central memory*

✓ *Trm* - reziduoja buvusios infekcijos vietoje

✓ *tissue resident memory*

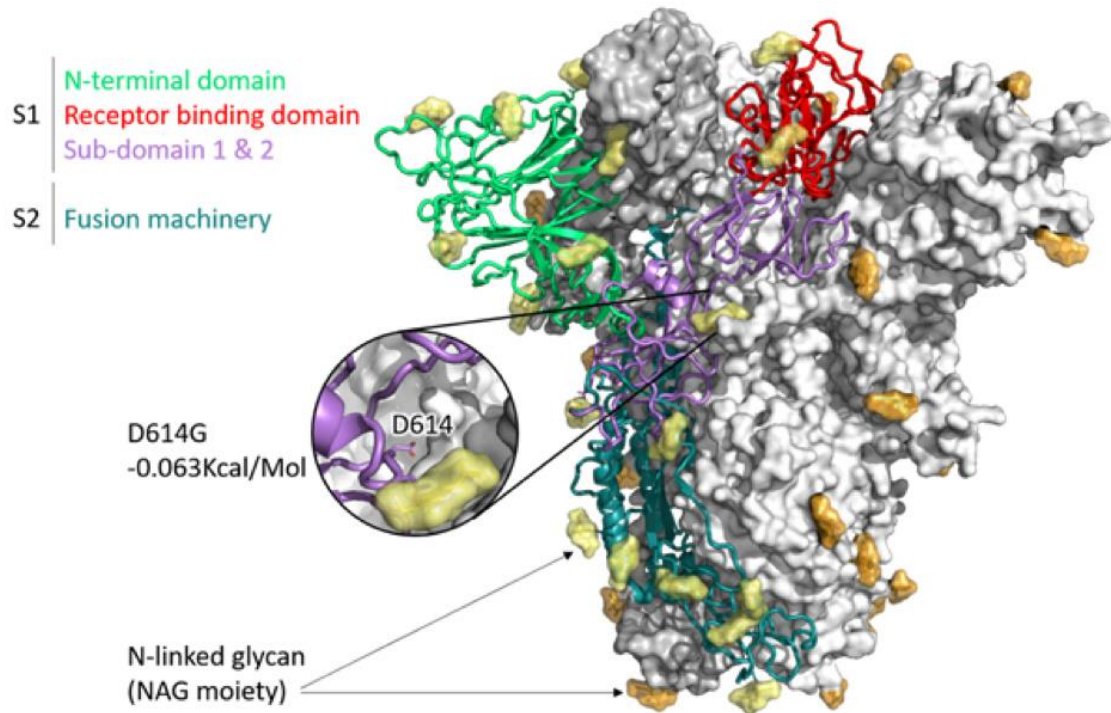
# SARS-CoV-2 antigenai



## ➤ Viruso struktūriniai ir nestruktūriniai baltymai (NSP):

- ✓ struktūriniai – S, M, N, E
- ✓ NSP – replikacija, polibaltymo skaldymas, interferono sintezės slopinimas, etc.
- ✓ S baltymas sukelia **neutralizuojančių antikūnų** susidarymą
- ✓ Po vakcinacijos susidaro **anti-S**
- ✓ Po persirgimo susidaro **anti-S ir anti-N**

# SARS-CoV-2 S baltymas ir jo dalys



## S baltymas

- ✓ S1 subvienetas
- ✓ RBD domenas

S baltymas 1273 a.r.

S1 subvienetas 671 a.r.

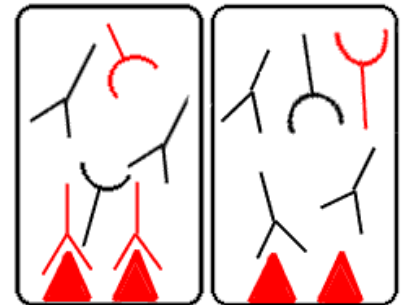
RBD 220 a.r

- Neutralizuojančių antikūnų titras koreliuoja su anti-S / anti-RBD titru
- Vakcinos sukelia anti-S / anti-RBD IgG susidarymą



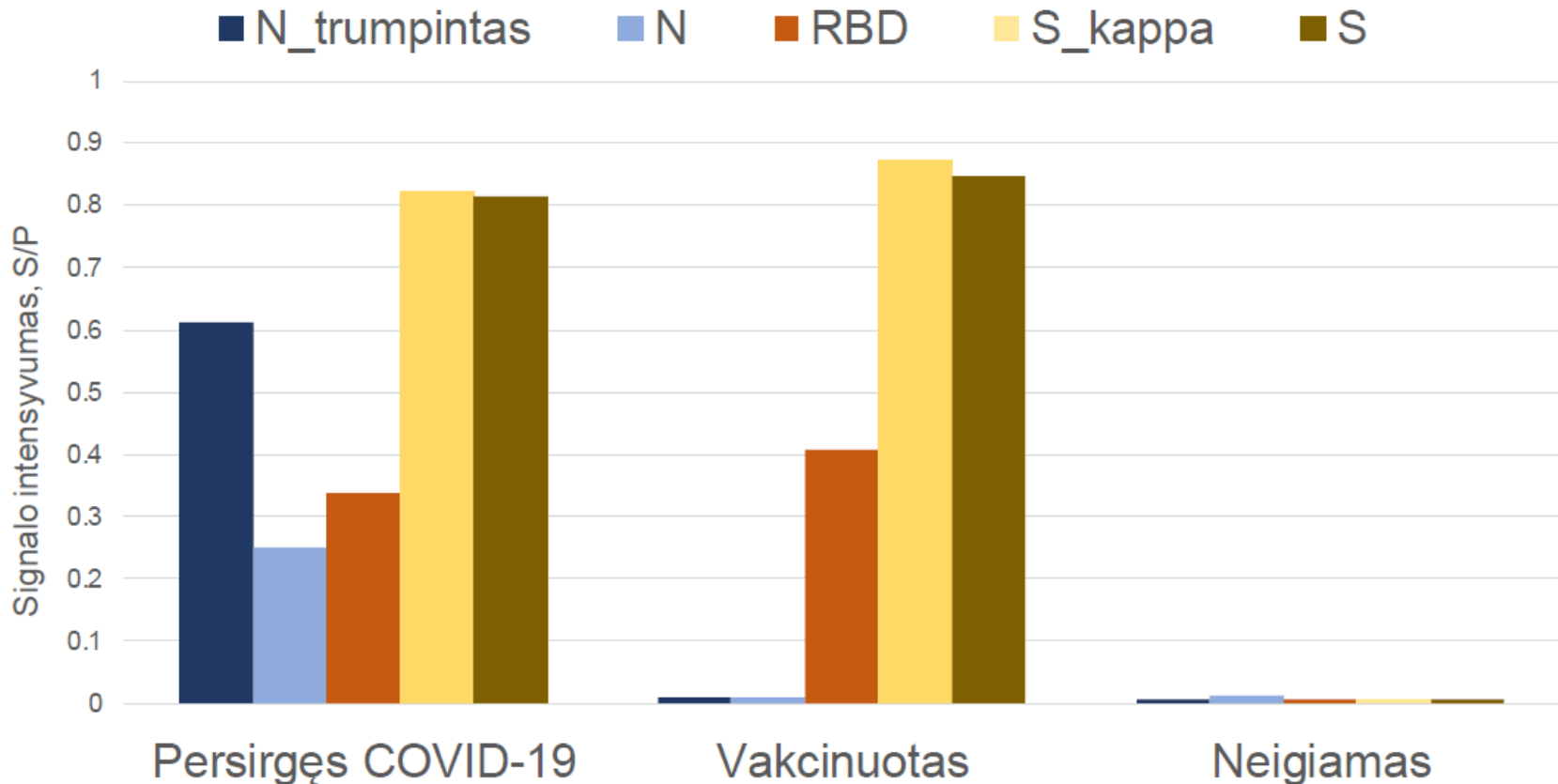
# Antigenai serologiniams testams

- SARS-CoV-2 antigenai: **N, S, S1, RBD**
- Rekombinantiniai - gauti genų inžinerijos metodais
- Skirtingos raiškos sistemos
  - ✓ Bakterijos, mielės, žinduolių, vabzdžių ląstelės
- Skirtingas antigeno grynumas, modifikacijos
  - ✓ Priemaišos mažina testo specifiškumą
- Erdvinė struktūra, antigeninės savybės



***Antigeno tipas ir kokybė lemia testo rezultatą***

# Pavyzdys: serologinio testo rezultatai



- Persirgęs asmenys turi anti-N ir anti-S IgG
- ✓ *Humoralinio atsako profilis labai individualus*

# Specifinių antikūnų lygio matavimas

- Specifinių antikūnų lygis matuojamas **santykiniais vienetais** arba nustatant jų titrą (skiedimą)
- Testo rezultatą lemia antikūnų **koncentracija ir afiniškumas**
  - ✓ Imuninio atsako metu antikūnų koncentracija **mažėja**, afiniškumas **didėja**

*Didėjantis testo rezultatas gali rodyti didėjantį antikūnų afiniškumą*

- Serologinio testo kalibravimui naudojami **standartizuoti serumai**

WHO International Standard  
First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2  
immunoglobulin (human)  
NIBSC code: 20/136



Binding antibody units (BAU)

# Ar antikūnų lygis koreliuoja su apsauga?

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>

nature  
medicine

 Check for updates

OPEN

## Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection

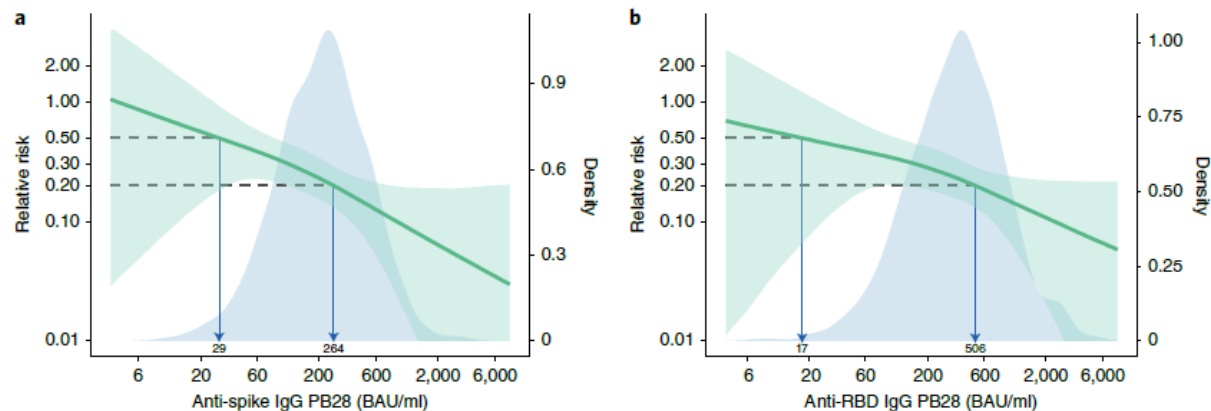
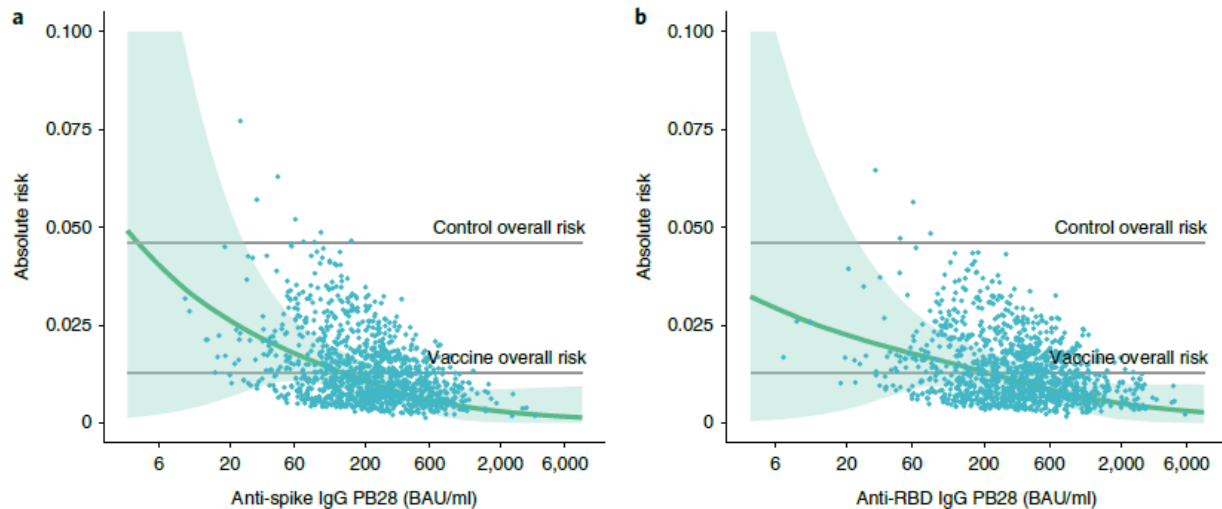
Shuo Feng<sup>1</sup>, Daniel J. Phillips<sup>1</sup>, Thomas White<sup>2</sup>, Homesh Sayal<sup>2</sup>, Parvinder K. Aley<sup>1</sup>, Sagida Bibi<sup>1</sup>, Christina Dold<sup>1</sup>, Michelle Fuskova<sup>3</sup>, Sarah C. Gilbert<sup>3</sup>, Ian Hirsch<sup>2</sup>, Holly E. Humphries<sup>4</sup>, Brett Jepson<sup>5,6</sup>, Elizabeth J. Kelly<sup>7</sup>, Emma Plested<sup>1</sup>, Kathryn Shoemaker<sup>5</sup>, Kelly M. Thomas<sup>4</sup>, Johan Vekemans<sup>8</sup>, Tonya L. Villafana<sup>5</sup>, Teresa Lambe<sup>3,9,35</sup>, Andrew J. Pollard<sup>1,10,35</sup>, Merryn Voysey<sup>1,10,35</sup> and the Oxford COVID Vaccine Trial Group\*

The global supply of COVID-19 vaccines remains limited. An understanding of the immune response that is predictive of protection could facilitate rapid licensure of new vaccines. Data from a randomized efficacy trial of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in the United Kingdom was analyzed to determine the antibody levels associated with protection against SARS-CoV-2. Binding and neutralizing antibodies at 28 days after the second dose were measured in infected and noninfected vaccine recipients. Higher levels of all immune markers were correlated with a reduced risk of symptomatic infection. A vaccine efficacy of 80% against symptomatic infection with majority Alpha (B.1.1.7) variant of SARS-CoV-2 was achieved with 264 (95% CI: 108, 806) binding antibody units (BAU)/ml: and 506 (95% CI: 135, not computed (beyond data range) (NC)) BAU/ml for anti-spike and anti-RBD antibodies, and 26 (95% CI: NC, NC) international unit (IU)/ml and 247 (95% CI: 101, NC) normalized neutralization titers (NF<sub>50</sub>) for pseudovirus and live-virus neutralization, respectively. Immune markers were not correlated with asymptomatic infections at the 5% significance level. These data can be used to bridge to new populations using validated assays, and allow extrapolation of efficacy estimates to new COVID-19 vaccines.

➤ **AstraZeneca** vakcinės klinikinių tyrimų rezultatai

<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01540-1>

# Ar antikūnų lygis koreliuoja su apsauga?



- Predikcinis modelis: anti-S ir anti-RBD lygis **po 28 d.** po **AZ vakcin** koreliuoja su simptominės COVID-19 rizika **per sekančius 4-6 mėnesius** po serologinio testo

# Ar antikūnų lygis koreliuoja su apsauga?

The antibody level associated with 80% VE against primary symptomatic COVID-19 was 40,923 (95% CI: 16,748, 125,017) arbitrary units (AU)/ml for anti-spike IgG, equivalent to 264 BAU/ml (95% CI: 108, 806) using the WHO international standard (NIBSC code 20/136). For anti-RBD IgG, 80% efficacy was achieved with median antibody level of 506 (95% CI: 135, not computed (NC)) BAU/ml (Figs. 2 and 4 and Table 2).

These estimates represent the antibody level observed 28 days after a second dose of vaccine that provide protection during the subsequent 4- to 6-month period among UK COV002 efficacy and immunogenicity cohorts. This is different from the antibody level that would protect an individual at the time of exposure to the virus. Further work is needed to determine the durability of antibody and long-term protection after vaccination.

**Antikūnų lygis nerodo apsaugos lygio užsikrėtimo metu**

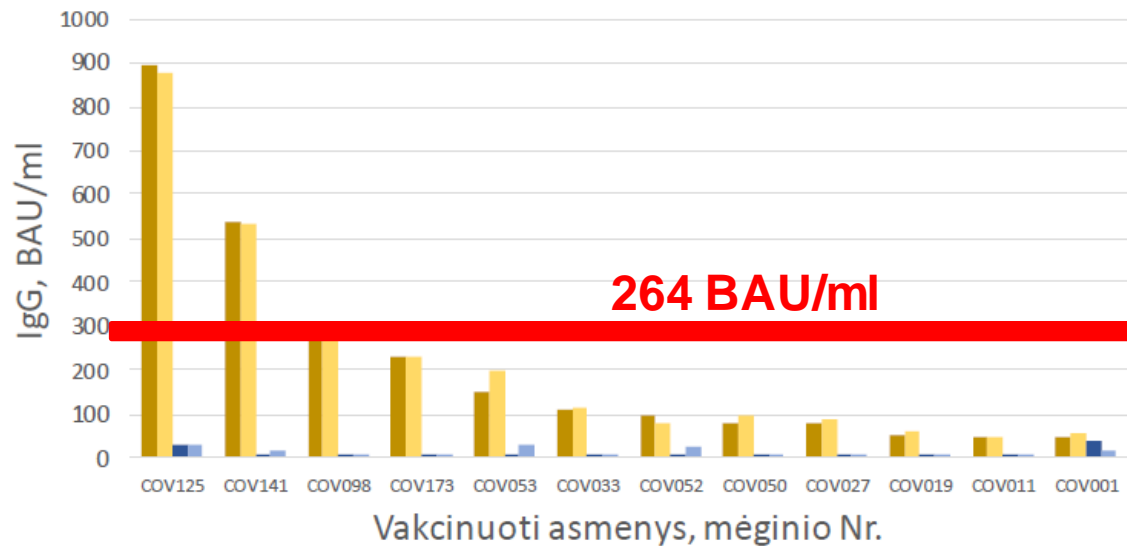
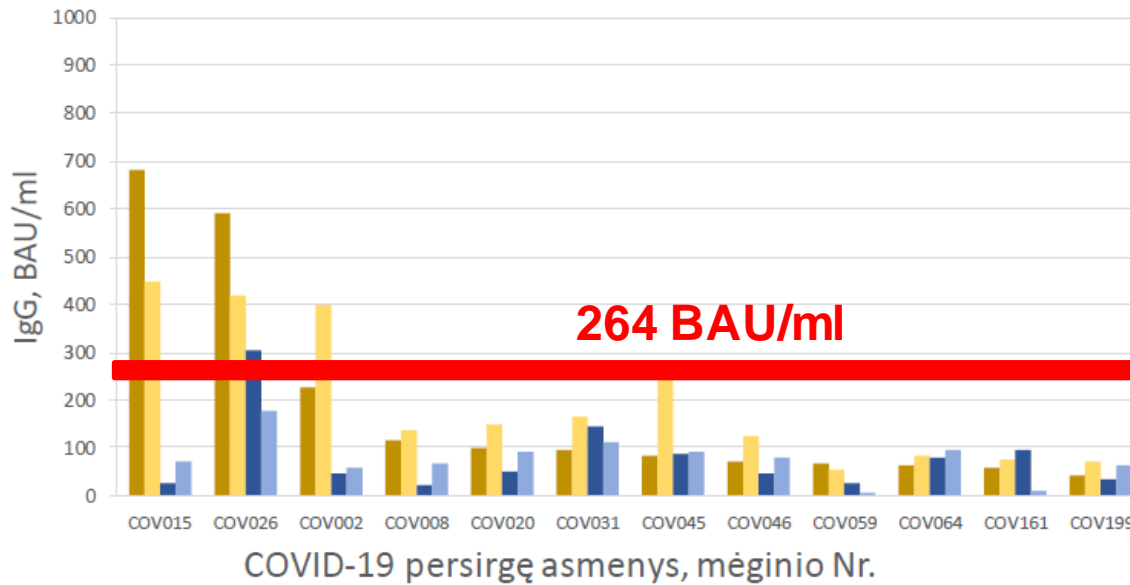
# Ar antikūnų lygis koreliuoja su apsauga?

Protection against symptomatic COVID-19 is not absolute with any vaccine, and the results presented here show that there is no single threshold value for any of the assays investigated that was indicative of sterilizing immunity in our data. Instead, the probability of infection decreases on average with higher immune responses, but substantial variation exists between individuals. This is similar to studies of respiratory syncytial virus, in which risk of infection decreased with higher antibody levels, although infections were still observed at high antibody levels, suggesting that a definitive individual threshold of protection does not exist<sup>32</sup>. We provide antibody estimates that correspond with 50% to 90% VE; however, the wide CIs around these estimates should be noted.

**Aukštesnis antikūnų lygis - mažesnė būsimos infekcijos rizika, tačiau tai nėra individualus apsaugos slenkstis**

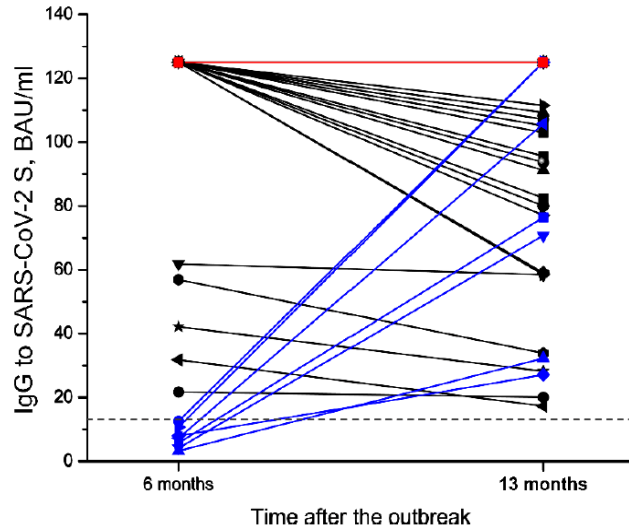
*Aprašyta metodika vakcinų gamintojams gali padėti ekstrapoliuoti vakcinų veiksmingumą, esant trumpam stebėjimo laikotarpiui*

# Pavyzdys: serologinių testų rezultatai

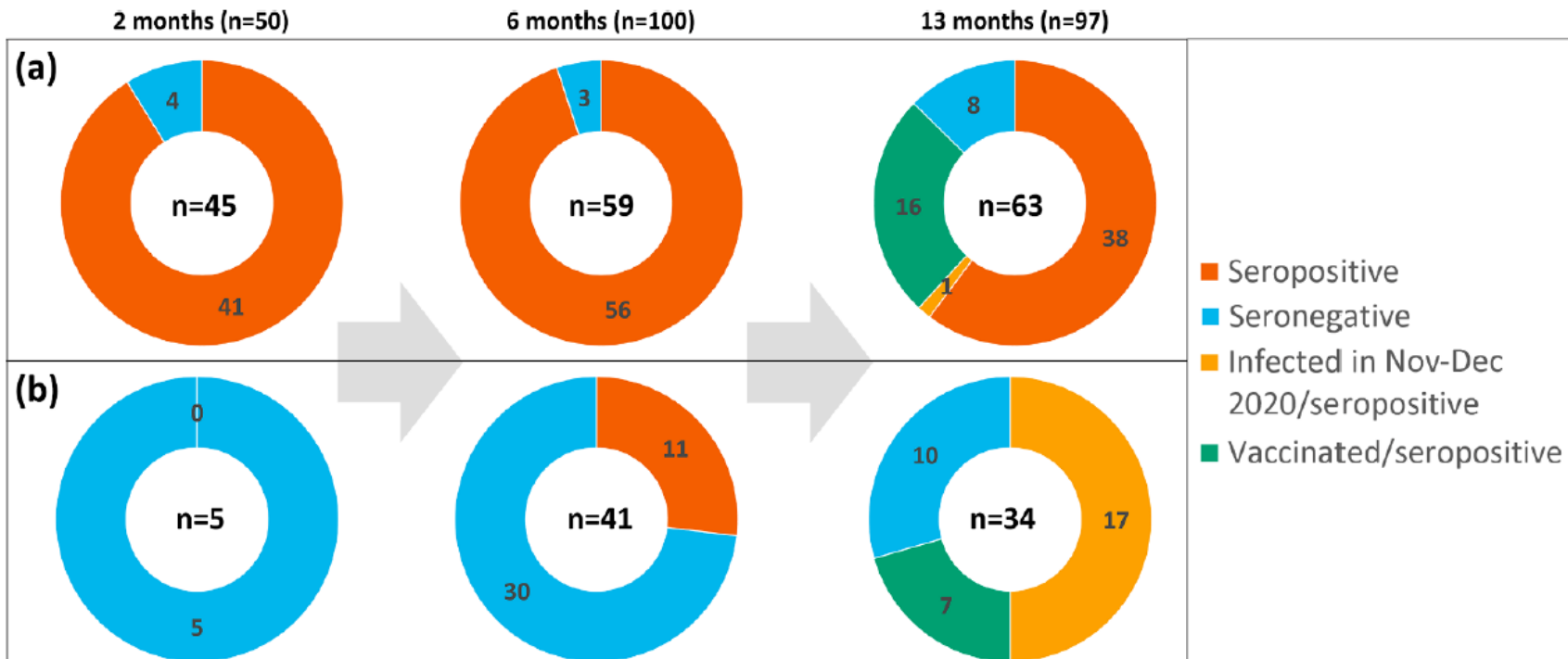




# IgG lygis ir apsauga 13 mėn po persirgimo



- ✓ IgG lygis <120 BAU/ml
- ✓ Apsauga: 1 besimptomis atvejis iš 39
- ✓ Kontrolinė grupė (seroneigiami): 17 infekcijos atvejų iš 34



# Apibendrinimas apie antikūnus

- ✓ Įgytojo imuniteto komponentai – B limfocitai (gamina antikūnus) ir T limfocitai
- ✓ Imuninio atsako metu susidaro imuninės atminties ląstelės, kurios yra funkciškai neaktyvios
- ✓ Specifinių antikūnų lygis matuojamas sutartiniais vienetais
- ✓ Antikūnų lygio mažėjimas yra natūralus procesas
- ✓ Serologinių testų rezultatai priklauso nuo testo formato, antigenų kokybės ir kt.
- ✓ Nėra jokių mokslinių įrodymų, kad tam tikras antikūnų lygis apsaugo nuo COVID-19

**Ar vakcinosis apsaugos nuo *omikron* atmainos?**

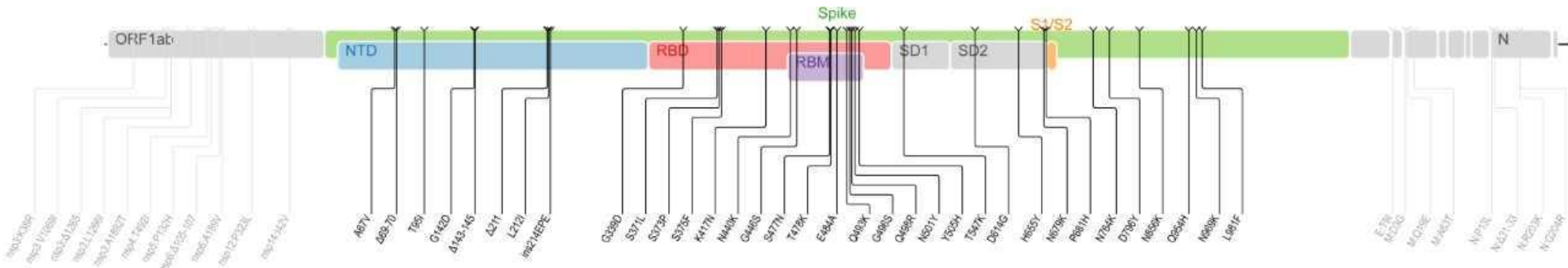
# SARS-CoV-2 variantai (atmainos)

- Keliantys susirūpinimą (*variants of concern, VOC*)
  - ✓ Greičiau plintantys
  - ✓ Labiau virulentiški
  - ✓ Atsparūs vakcinoms, vaistams, nedidžiuojami

$\alpha, \beta, \gamma, \sigma, \omicron$

- Keliantys susidomėjimą (*variants of interest, VOI*)
  - ✓ Potencialiai atsparūs vakcinoms, vaistams
- Stebimi (*variants under monitoring, VUM*)
- De-eskaluoti
  - ✓ Išnykę, nebekeliantys grėsmės

# SARS-CoV-2 omikron atmaina



- Mutacijos S baltymo ir RBD sekoje
- Greitai išplito PAR



The B.1.1.529 variant was first reported to WHO from South Africa on 24 November 2021. The epidemiological situation in South Africa has been characterized by three distinct peaks in reported cases, the latest of which was predominantly the Delta variant. In recent weeks, infections have increased steeply, coinciding with the detection of B.1.1.529 variant. The first known confirmed B.1.1.529 infection was from a specimen collected on 9 November 2021.

- ✓ Visos pasaulyje naudojamos COVID-19 vakcinos sukurtos prieš pradinį (Uhano) viruso variantą
- ✓ S baltymo mutacijos gali susilpninti neutralizuojančių antikūnų poveikį
- ✓ Apsaugą nuo naujų atmainų gali užtikrinti ląstelinis imunitetas
- ✓ Adaptuotų vakcinų kūrimas techniškai įmanomas, bet kol kas nepasiteisino

# Dažnai užduodami klausimai

- ✓ Ar saugu skiepytis 93 m asmeniui?
  - ☐ Tai didelės rizikos asmuo, todėl rekomenduojama skiepytis. Geriausią apsaugą sukuria iRNR vakcinos (Moderna, Pfizer), tačiau tikėtina, kad apsauga bus mažesnė nei 90 proc.
  
- ✓ Ar saugu skiepytis nėštumo metu?
  - ☐ Pasaulyje paskiepyta daug nėščiųjų, rizikų neužregistruota. Daugiausia duomenų apie Pfizer vakciną.
  
- ✓ Koks antikūnų lygis užtikrina 90 proc. apsaugą?
  - ☐ Tokių mokslinių duomenų nėra.
  
- ✓ Koks galėtų būti ilgiausias laikotarpis iki revakcinacijos?
  - ☐ Oficialių duomenų nėra, bet pagal analogiją su kitomis vakcinomis tas laikotarpis galėtų būti iki 12 mėn.
  
- ✓ Ar reikalinga revakcinacija, jei paskiepytas asmuo persirgo?
  - ☐ Nereikalinga

**Ačiū už dėmesį**