

## عنوان: میزان ماندگاری آنتی‌بادی کووید-۱۹ در همه بیماران (خفیف، متوسط، شدید) کووید-۱۹ چقدر است؟

### پیام اصلی

- مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های ایالات متحده، پاسخ ایمنی از طریق آنتی‌بادی‌ها را ۶ ماه و حتی بالاتر گزارش کرده است؛
- در حال حاضر و در سایه شواهد متناقض، تعیین نوع غالب پاسخ ایمنی در مراحل اولیه پس از بروز بیماری کووید-۱۹ امکان‌پذیر نیست. اما پس از چندین هفته از شروع علائم بیماری، IgG به‌عنوان نوع غالب پاسخ ایمنی توسط مطالعات مختلف گزارش شده است؛
- مقدار ابتلای مجدد به کووید-۱۹ پس از سه ماه از بیماری شناسایی شده توسط تست PCR مثبت، ۰/۶۵ درصد و در افراد با تست منفی در همان فاصله زمانی، ۳/۲۷ درصد است؛
- مقدار ابتلای مجدد به کووید-۱۹ با افزایش سن افزایش می‌یابد. افراد بالای ۶۵ سال، از ایمنی ۴۷ درصدی و افراد جوان‌تر از ایمنی ۸۰ درصدی در مقابل ابتلای مجدد به این بیماری برخوردارند.

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

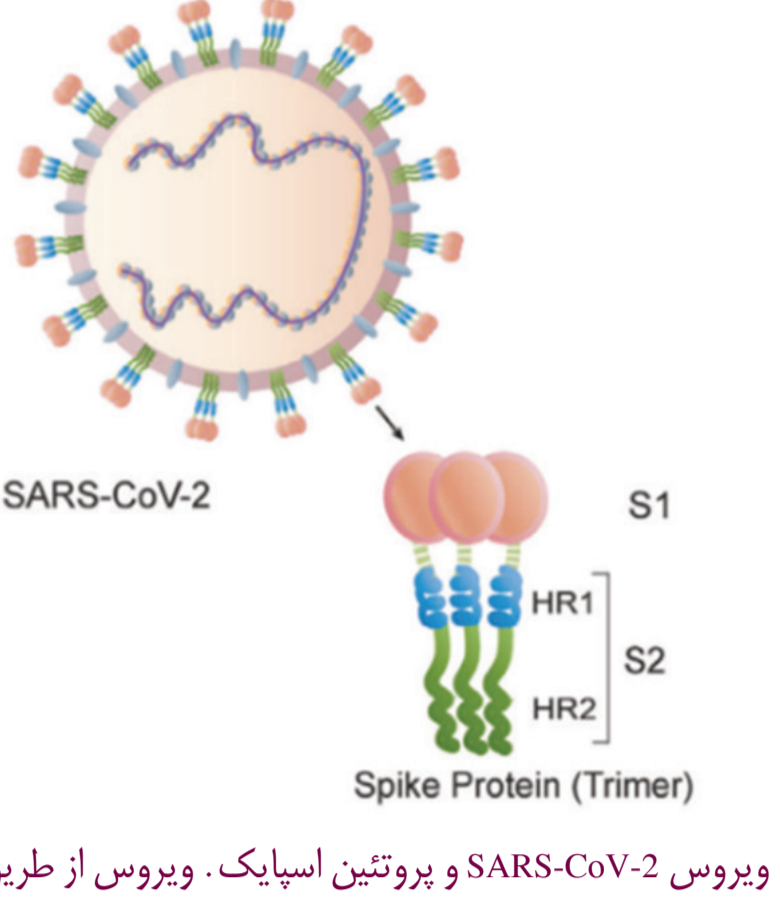
گزاره برگ پیش‌رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.

## مقدمه

آنتی‌بادی‌ها، اجزای کلیدی سیستم ایمنی بدن در مقابل ویروس‌های جدید مانند SARS-CoV-2 هستند. درک میزان ماندگاری کلی آنتی‌بادی‌ها و میزان ماندگاری در جمعیت‌های متفاوت، داده‌های مهمی برای کمک به پایش شیوع سرمی در جوامع نموده و به تعیین افراد مناسب برای اهدای آنتی‌بادی با هدف درمانی کمک می‌کند. همچنین درک میزان ماندگاری آنتی‌بادی‌ها در کنار مقدار ابتلای مجدد به کووید-۱۹، به طراحی واکسن مؤثر برای مقابله با ویروس کووید-۱۹ کمک می‌کند.

جهت درک بهتر پاسخ آنتی‌بادی به ویروس کووید-۱۹، نگاه مختصر به پروتئین اسپایک (Spike) SARS-CoV-2 ضروری است. پروتئین اسپایک، نقشی کلیدی در شناسایی و فرایند نفوذ در سلول‌های هدف ویروس کووید-۱۹ دارد. این پروتئین از دو بخش به نام‌های S1 و S2 تشکیل شده است. بخش S1 "دامین متصل شونده به گیرنده سلولی" است که به اختصار RBD نامیده می‌شود. ویروس از طریق این گیرنده به آنزیم نوع ۲ مبدل آنژیوتانسین (ACE2) سلول‌های هدف متصل می‌شود. بخش S2 به‌عنوان واسطه در فرایند نفوذ به سلول‌های هدف عمل می‌کند.

آنتی‌بادی‌های اختصاصی عفونت کووید-۱۹ شامل سه نوع آنتی‌بادی IgG، IgM، و IgA است. هر یک از این آنتی‌بادی‌ها، در مقابله با کل پروتئین اسپایک (Anti-spike antibody) یا مقابله با دامین متصل شونده به ACE2 (Anti-RBD) تولید می‌شوند.



ویروس SARS-CoV-2 و پروتئین اسپایک. ویروس از طریق بخش S1 به گیرنده‌های ACE2 در سلول‌های بدن متصل می‌شود.



ردیف	نویسندگان	بیماران	روش مطالعه	بازه اندازه‌گیری	ماندگاری آنتی‌بادی
۱	Seow et al. (2021) <sup>1</sup>	۱۹ درصد مرد، متوسط سن ۵۵ سال	نمونه‌های سرم ۲۹ نفر در یک بیمارستان بررسی شدند که ۵۸ نفر بیمار قطعی کووید-۱۹ بودند. نمونه‌های سرم به‌صورت سریالی در ۱۰ هفته یکبار جمع‌آوری شدند.	۹۲ روز پس از شروع علائم بیماری	متوسط زمان برای اینکه آنتی‌بادی‌ها در خون قابل تشخیص باشند ۱۲ روز از زمان شروع علائم بیماری است. ایمنوکوئین M با ۲۰٪ از شروع علائم بیماری و ایمنوکوئین A پس از ۲۰-۳۰ روز به یک رسیده. برای نمایی از بیماران در ۶۰ روز پس از علائم بیماری، میزان آنتی‌بادی به حد پایه در طول دوره اندازه‌گیری رسید. در طول ایمنوکوئین G کشتی پس از ۱۲ روز از علائم بیماری در حداقل آنتی‌بادی ماند.
۲	Isho et al. (2020) <sup>2</sup>	بیماران با تشخیص آزمایشگاهی ۱۹ کووید	مطالعه مشاهده‌ای سطح آنتی‌بادی‌ها در سرم و بزاق بیماران با تشخیص قطعی کووید-۱۹ همراه با تحلیل طولی داده‌ها.	۱۱۵ تا ۱۳۰ روز پس از شروع علائم بیماری	سطح یک ایل در فاصله ۱۶ تا ۳۰ روز پس از شروع علائم بیماری بود که مربوط به ایمنوکوئین G بود. ایمنوکوئین G ضد اسپایک تا ۱۵ روز پس از شروع به‌صورت نسبتاً پایدار باقی ماند. ایمنوکوئین M و A پس از رسیدن به نقطه پیک در ۱۶-۲۰ روزی، به‌طور مداوم کاهش یافتند. تا ۱۱۵ روز ایمنوکوئین A تا ۸۴ درصد نقطه پیک و ایمنوکوئین M تا ۷۵ درصد نقطه پیک خود کاهش یافتند. در روزهای اولیه پس از بیماری، پاسخ آنتی‌بادی A غالب است، که در طول هفته سوم به نقطه پیک می‌رسد.
۳	Sterlin et al. (2021) <sup>3</sup>	۱۵۲ بیمار	مطالعه در یک بیمارستان انجام گرفت. داده به‌صورت طولی از بیماران با تشخیص قطعی کووید-۱۹ جمع‌آوری شد. افراد سالم وارد شده به مطالعه از کارکنان آزمایشگاه جمع‌آوری‌کننده داده بودند.	۱۱۵ تا ۱۳۰ روز پس از شروع علائم بیماری	سطح سرم ایمنوکوئین نوع A پس از یک‌ماه از شروع علائم بیماری به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. یک‌ماه پس از بهبودی، در خون عفونت شناسایی است. اما نوع خاصی از ایمنوکوئین در بزاق به‌مدت طولانی‌تری (۳۳ تا ۳۳۹) روز پس از شروع علائم بیماری باقی می‌ماند. IgA در مقایسه با IgG مدت زمان طولانی‌تری (۱۲ در مقابل ۱۵ روز) در نمونه‌های بزاقی باقی می‌ماند. IgG در طول هفته چهارم به اوج خود می‌رسد. نمونه‌های ۹۰ درصد بیماران در هر دو زمان ۱۸ و ۲۲ روز پس از شروع علائم بیماری مثبت می‌شود. به‌طور متوسط در روز ۳۳ پس از شروع علائم، آنتی‌بادی کشتی‌کننده RBD به یک رسیده.
۴	Wang et al. (2020) <sup>4</sup>	۳۰ بیمار	کوئرت با ایمنوکوئین سرمی در روز ۶۰ و ۹۶	۹۶ و ۶۰	در ۹۶ درصد بیماران در طی سه‌ماه، تیتراژ آنتی‌بادی کشتی‌کننده RBD کاهش یافت (میانگانه کاهش ۲۵ درصد). از زمان یک آنتی‌بادی کشتی‌کننده پس از شروع علائم بیماری RBD. در ۲۰ درصد بیماران سطح آنتی‌بادی تا سطح ۲۰ درصد کاهش یافت.
۵	Iyer et al. (2020) <sup>5</sup>	۱۵۲ بیمار	مقایسه دو گروه بیماران با تشخیص قطعی کووید-۱۹ و داده‌های افراد سالم قبل از شروع کووید-۱۹ (۱۵۱۵ نفر).	نمونه از زمان طی ۱۱ تا ۷۵ روز پس از شروع علائم بیماری	آنتی‌بادی نوع G پس از آنلا منتشر کاهش یافت. اما حتی ۱۵ روز پس از علائم بیماری (آخرین بررسی) همچنان در سطحی بود که بسیار به حداقل سرولوژیک مثبت می‌ماند.
۶	Wajsborg et al. (2020) <sup>6</sup>	مطالعه براساس نمونه جمع‌آوری شده از ۳۰-۸۲ بیمار	۱۲۸ تا ۱۳۸ روز پس از شروع علائم بیماری	۱۲۸ تا ۱۳۸ روز پس از شروع علائم بیماری در حد بالای باقی می‌ماند.	

گزارش مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های ایالات متحده (CDC) که با مرور مطالعات منتشر شده تا تاریخ ۱۳ فوریه ۲۰۲۱ تدوین شده است، نشان می‌دهد که در بیش از ۹۰ درصد بیماران بهبودیافته کووید-۱۹، بدن اقدام به تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد اسپایک یا ضد RBD برای مقابله با کووید-۱۹ می‌کند. براساس این گزارش، پاسخ آنتی‌بادی بدن به بیماری، شامل آنتی‌بادی‌هایی که بدن برای مقابله با نوع شدید بیماری کووید-۱۹ تولید می‌کند و همچنین آنتی‌بادی‌هایی که پس از ابتلا به نوع خفیف یا علامت‌دار کووید-۱۹ ایجاد می‌شوند، تا ۶ ماه یا بیشتر به‌صورت پایدار باقی می‌مانند.<sup>۷</sup>

### ماندگاری آنتی‌بادی‌ها

مطالعات مرور شده در این گزاره‌برگ، ماندگاری آنتی‌بادی‌های عفونت کووید-۱۹ را در بازه‌های زمانی کمتر از ۵ ماه بررسی کرده‌اند (جدول را ملاحظه کنید). شواهد بررسی سرم، بزاق و ترشحات مجاری تنفسی بیماران کووید-۱۹ نشان داده است که از زمان شروع علائم بیماری، آنتی‌بادی‌ها در سرم و بزاق قابل شناسایی هستند. در این میان، IgA طی یک‌ماه به اوج خود رسیده و پس از یک‌ماه از شروع علائم بیماری سطح آن به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.<sup>۱،۲</sup> اما این نوع آنتی‌بادی در بزاق به‌مدت طولانی‌تری (۴۹ تا ۷۳ روز پس از شروع علائم بیماری) قابل شناسایی است. همچنین، براساس یافته‌های Iyer et al سطح IgA و سطح IgM پس از ۱۴ روز به سطح پیک خود رسیده سپس به‌شدت کاهش می‌یابد به‌گونه‌ای که پس از ۵۱ و ۴۷ روز بیماران به لحاظ سرولوژیک منفی می‌شوند.

### ترتیب زمانی تولید آنتی‌بادی‌ها

اغلب مطالعات گزارش کرده‌اند که در یک بازه طولانی‌تر به‌طور مثال بیش از یک ماه، IgG نوع غالب پاسخ ایمنی است. هر سه نوع ایزوتایپ آنتی‌بادی IgA یا IgM یا IgG در دوره‌های اولیه بیماری گزارش شده است. به‌طور مثال در یکی از مطالعات، پاسخ ایمنی از نوع IgA در دوره‌های اولیه بیماری غالب بوده و این نوع ایمنی در

مطالعات مرور شده در این گزاره‌برگ، ماندگاری آنتی‌بادی‌های عفونت کووید-۱۹ را در بازه‌های زمانی کمتر از ۵ ماه بررسی کرده‌اند (جدول را ملاحظه کنید). شواهد بررسی سرم، بزاق و ترشحات مجاری تنفسی بیماران کووید-۱۹ نشان داده است که از زمان شروع علائم بیماری، آنتی‌بادی‌ها در سرم و بزاق قابل شناسایی هستند. در این میان، IgA طی یک‌ماه به اوج خود رسیده و پس از یک‌ماه از شروع علائم بیماری سطح آن به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.<sup>۱،۲</sup> اما این نوع آنتی‌بادی در بزاق به‌مدت طولانی‌تری (۴۹ تا ۷۳ روز پس از شروع علائم بیماری) قابل شناسایی است. همچنین، براساس یافته‌های Iyer et al سطح IgA و سطح IgM پس از ۱۴ روز به سطح پیک خود رسیده سپس به‌شدت کاهش می‌یابد به‌گونه‌ای که پس از ۵۱ و ۴۷ روز بیماران به لحاظ سرولوژیک منفی می‌شوند.

### ترتیب زمانی تولید آنتی‌بادی‌ها

اغلب مطالعات گزارش کرده‌اند که در یک بازه طولانی‌تر به‌طور مثال بیش از یک ماه، IgG نوع غالب پاسخ ایمنی است. هر سه نوع ایزوتایپ آنتی‌بادی IgA یا IgM یا IgG در دوره‌های اولیه بیماری گزارش شده است. به‌طور مثال در یکی از مطالعات، پاسخ ایمنی از نوع IgA در دوره‌های اولیه بیماری غالب بوده و این نوع ایمنی در



عفونت مجدد

درصد از افراد از عفونت مجدد در امان هستند. این در حالی است که افراد جوان‌تر از ایمنی ۸۰ درصدی در مقابل عفونت مجدد ناشی از کووید-۱۹ برخوردارند. تفاوت معناداری در بین مردان و زنان در میزان ایمنی در برابر ابتلای مجدد به کووید-۱۹ به‌ترتیب با ۷۸ درصد و ۷۹ درصد وجود ندارد. همچنین تفاوتی در میزان ایمنی در برابر ابتلای مجدد در میان بیمارانی که ۳-۶ ماه پس از ابتلا بررسی شده‌اند و بیمارانی که پس از ۷ ماه یا بیشتر پیگیری شده‌اند وجود ندارد. لذا، ایمنی ناشی از ابتلا به کووید-۱۹ حداقل ۶ ماه در بدن باقی می‌ماند. این شواهد، به ضرورت واکسیناسیون افراد با ابتلای برای ابتلای مجدد برخوردارند. در میان این گروه سنی، تنها ۴۷ قبلی، به‌خصوص افراد گروه سنی بالای ۶۵ سال اشاره می‌کند.

### تکرار تست‌های تشخیصی، سطح آنتی‌بادی IgG و ایمن ماندن

نتایج تیتراژهای تست الایزا، سطح ایمنی همچنان به‌عنوان سطح بالا طبقه‌بندی می‌شود ۳،۵۶.

دوم: رخداد عفونت مجدد طی ۳ ماه پس از تست مثبت PCR حدود ۰/۶۵ درصد است.

سوم: در برخی بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹، حتی در وضعیت شدید بیماری و در ۲ دوره پیگیری ۰/۹۶ روز، سطح آنتی‌بادی‌ها بسیار پایین بود. با این وجود بیماران بهبود یافته که می‌توانند نشان‌دهنده وجود پاسخ ایمنی از شکل‌های دیگر شامل سلول‌های T شکل و سیتوکین‌ها باشند. البته تفسیر این یافته، به دلیل پایین بودن تعداد بیماران با پاسخ ایمنی پایین، باید با احتیاط صورت گیرد.

تست آنتی‌بادی IgA تشخیص زودرس کووید-۱۹ را بهبود می‌بخشد اما تست‌های تشخیصی پس از ۲۸ روز پس از شروع علائم بیماری فقط می‌توانند آنتی‌بادی‌های IgG را شناسایی کنند.<sup>۴</sup>

در کنار این موضوع، موضوع دیگری که از اهمیت بالایی برخوردار است این‌که آیا پایین آمدن سطح آنتی‌بادی IgG به منزله این است که فرد، دیگر ایمن نخواهد بود؟ مرور مطالعات در این گزاره‌برگ می‌تواند اندکی به روشن شدن این سؤال کمک کند.

اول: در مطالعات مرور شده، با وجود کاهش سطح پاسخ ایمنی از نوع IgG، همچنان سطح این نوع آنتی‌بادی از سطوح آستانه مثبت بودن به لحاظ سرولوژیک بالاتر بوده یا این‌که در طیف طبقه‌بندی

### نتیجه‌گیری

مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های ایالات متحده، ماندگاری پاسخ آنتی‌بادی بدن به بیماری، شامل آنتی‌بادی‌های IgG، IgM و IgA را تا ۶ ماه یا بیشتر گزارش کرده است؛

یک مطالعه در سطح جمعیت نشان می‌دهد که رخداد ابتلای مجدد در افراد با تست PCR مثبت در فاصله سه ماه پس از ابتلا ۰/۶۵ درصد و در افراد با تست PCR منفی در همان فاصله زمانی، ۳/۲۷ درصد است؛

با افزایش سن، ایمنی در مقابل ابتلای مجدد کاهش می‌یابد. تنها ۴۷ درصد از افراد بالای ۶۵ سال در مقابل ابتلای مجدد ایمن هستند؛

براساس شواهد بررسی شده نمی‌توان تعیین کرد ایمنی ناشی از IgG تا چه زمانی پایدار می‌ماند. لذا مطالعات بیشتر جهت تعیین مشخصات ایمنی ناشی از IgG در بلندمدت ضروری است؛

در بیش از ۹۰ درصد بیماران بهبود یافته کووید-۱۹، پاسخ ایمنی به‌شکل تولید آنتی‌بادی‌ها گزارش شده است.

### منابع

- Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. MedRxiv. 2020.
- Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. Science immunology. 2020;5. (52)
- Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Science translational medicine. 2021;13. (577)
- Wang K, Long Q-X, Deng H-J, et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. Clinical Infectious Diseases. 2020.
- Iyer AS, Jones FK, Nodonsani A, et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. MedRxiv. 2020.
- Wajsborg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science. 2020;370(6521):1227-1230.
- CDC. Duration of Isolation & Precautions for Adults: CDC;2021.
- Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. The Lancet. 2021.