

Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(1): 36-40
Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(3): 36-40
УДК 577.27:616.9-071-097.3

АВИДНОСТЬ АНТИТЕЛ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

**Юлия Вячеславовна Червинец, Всеволод Станиславович Беляев,
Елизавета Владиславовна Критская**

*Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия*

Аннотация. Обзорное исследование посвящено вопросам интерпретации авидности антител для повышения точности серодиагностики при дифференциальной диагностике стадий инфекции (острой, хронической, перенесенной) у взрослых, беременных и новорожденных. Метод также служит надежным показателем оценки поствакцинального иммунитета и его устойчивости. Представлен анализ факторов, влияющих на формирование и поддержание авидности антител, и их значение для клинической практики.

Ключевые слова: авидность антител, серодиагностика, дифференциальная диагностика, поствакцинальный иммунитет

Для цитирования: Червинец Ю.В., Беляев В.С., Критская Е.В. Авидность антител как показатель гуморального иммунного ответа. Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(3): 36-40

ANTIBODY AVIDITY AS AN INDICATOR OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE

Yu. V. Chervinets, V. S. Belyaev, E. V. Kritskaya

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The review study is devoted to the issues of interpretation of antibody avidity to improve the accuracy of serodiagnosis in differential diagnostics of infection stages (acute, chronic, transferred) in adults, pregnant women and newborns. The method also serves as a reliable indicator for assessing post-vaccination immunity and its stability. An analysis of factors influencing the formation and maintenance of antibody avidity and their significance for clinical practice is presented.

Key words: antibody avidity, serodiagnostics, differential diagnostics, post-vaccination immunity

For citation: Chervinets Yu.V., Belyaev V.S., Kritskaya E.V. Antibody avidity as an indicator of humoral immune response. Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(3): 36-40

Введение

Серологическая диагностика – это метод выявления инфекционных заболеваний, основанный на обнаружении специфических антител или антигенов в сыворотке крови или других биологических жидкостях посредством реакции «антиген-антитело». Несмотря на широкое применение, данный метод обладает рядом существенных недостатков. Одна из основных проблем – получение ложноположительных результатов при скрининге в популяциях с низкой распространенностью инфекции, поскольку для достижения максимальной чувствительности серологических тестов приходится жертвовать их специфичностью. Значительным недостатком экспресс-методов является их повышенная склонность к ложноотрицательным результатам, обусловленная меньшей аналитической чувствительностью по сравнению со стандартными лабораторными анализами. К гипердиагностике нередко приводит ошибочная трактовка факта обнаружения специфических антител в единственной пробе как безусловного доказательства текущей инфекции. На самом деле положительный результат может отражать как перенесенную ин-

фекцию, так и иммунный ответ на вакцинацию или пассивное поступление антител [1].

Преодолению этих трудностей служит оценка авидности антител, которая является неотъемлемой характеристикой гуморального иммунного ответа и имеет очень важное значение в диагностике инфекционных заболеваний. Аффинность характеризует силу связывания одного антиген-связывающего участка антитела с эпитопом (антигенной детерминантой), а авидность отражает суммарную прочность взаимодействия за счет мультивалентности. Эти показатели влияют не только на нейтрализацию патогенов, но и являются важными маркерами для дифференциации стадий инфекции, оценки поствакцинального иммунитета и прогнозирования тяжести заболеваний. Например, низкоавидные антитела формируются преимущественно в острой фазе инфекции, а высокоавидные – при хроническом течении или в результате долговременной защиты после вакцинации [2]. Дальнейший прогресс в диагностике, лечении и профилактике инфекционных заболеваний невозможен без изучения авидности антител, поскольку этот параметр лежит в основе повышения точности се-

родиагностики, совершенствовании терапии и создания более действенных вакцинных препаратов.

Цель исследования — оценить значимость avidности антител как показателя гуморального иммунного ответа.

Материал и методы исследования

Проведен обзор научных публикаций по теме исследования. Поиск литературы проводился с использованием следующих баз данных: PubMed, Elibrary, MDPI, CyberLeninka. Ключевыми словами в поиске были следующие: «антитела», «авидность антител», «поствакцинальный иммунитет». В работу включены исследования, опубликованные с 2014 года и по настоящее время (2025 год).

Результаты исследования

Серологическая диагностика avidности антител у взрослых. Оценка avidности антител доказала свою высокую диагностическую ценность, прежде всего, в дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний у взрослых пациентов. Главное достоинство этого метода заключается в том, что он позволяет надежно различать острую, хроническую и перенесенную стадии инфекции. Эта возможность особенно ценна, когда серологические данные противоречивы или клинические проявления схожи. Например, при сыпном тифе индекс avidности IgG (с англ. Immunoglobulin G) надежно дифференцирует острую форму (эпидемический сыпной тиф – ЭСТ) от рецидивной (болезнь Брилля-Цинссера), что было подтверждено анализом сывороток во время вспышки ЭСТ 1998 года в психоневрологическом диспансере г. Липецка. Так, болезнь Брилля-Цинссера можно было распознать по наличию в сыворотке иммуноглобулинов класса М и высокоавидных IgG [3]. При стронгилоидозе традиционные методы диагностики часто дают ложноотрицательные результаты. Поэтому низкая avidность IgG ($\leq 75\%$) стала основным критерием для подтверждения активной инфекции. Особенно это важно для пациентов с иммуносупрессией, у которых заболевание может протекать бессимптомно, но приводить к диссеминации личинок [4]. При COVID-19 высокая avidность IgG к RBD-домену SARS-CoV-2 ($\geq 50\%$) отражает зрелый иммунитет и связана с легким течением повторного заражения. В то же время, стойко низкая avidность ($\leq 40\%$) у пациентов с тяжелым рецидивом COVID-19 может свидетельствовать о нарушениях в формировании В-клеточной памяти [5]. В работе T. Vilibic-Cavlek et al. (2016) исследовались сыворотки пациентов с целью диагностики острого клещевого энцефали-

та. Низкий индекс avidности антител класса G в комбинации с высокими титрами IgM свидетельствовал об острой стадии инфекции. Однако у 23% реципиентов по какой-то причине первичный ответ в виде выработки IgM отсутствовал, поэтому острую стадию инфекции выявили только по индексу avidности [6]. Для диагностики лихорадки Ку низкая avidность также помогает отличить недавнее заражение от перенесенной инфекции у пациентов с неспецифическими симптомами, такими как длительный субфебрилитет или гепатомегалия [7]. Такая же тенденция наблюдается и при гепатите Е: низкий индекс avidности анти-HEV IgG маркирует острую инфекцию, высокий – перенесенную, уточняя стадию инфекционного процесса и необходимость лечения [8].

Таким образом, оценка avidности IgG позволяет надежно дифференцировать острую, хроническую и перенесенную стадии инфекций у взрослых пациентов с бактериальными, вирусными или паразитарными заболеваниями. Надежная интерпретация теста на avidность возможна только при использовании валидированных тест-систем, имеющих установленные и специфичные для каждой инфекции пороговые значения. Однако данное требование ограничивает повсеместное применение этого метода в клинической практике.

Серологическая диагностика avidности антител у беременных и младенцев. Особенно важна оценка avidности антител при ведении беременных и младенцев. Здесь точная диагностика стадии инфекции напрямую определяет прогноз для плода и выбор лечения. При токсоплазмозе у беременных тест на avidность IgG к *Toxoplasma gondii* является надежным способом для дифференциации острой и хронической инфекции. Низкая avidность ($\leq 30-40\%$) выявляет недавнее заражение, которое требует мониторинга и возможного превентивного лечения для предотвращения вертикальной передачи. Высокая avidность ($\geq 50-60\%$), напротив, исключает риск для плода, что позволяет избежать токсичной терапии в первом триместре [9]. В диагностике цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у беременных комплексный подход, включающий avidность IgG вместе с IgM и ПЦР на ДНК вируса, необходим для выявления активной репликации и оценки риска передачи плоду. Низкая avidность IgG, вне зависимости от наличия ДНК ЦМВ в крови, указывает на острую инфекцию, требующую особого наблюдения, в то время как высокая avidность при отсутствии других маркеров активности свидетельствует о латентной или перенесенной инфекции с низким риском для плода (рис. 1).



Рис. 1. Интерпретация серологических и молекулярных маркеров для диагностики острой ЦМВИ у беременных и новорожденных [10]

Fig. 1. Interpretation of serological and molecular markers for the diagnosis of acute CMV infection in pregnant women and newborns [10]

При лихорадке Ку у беременных оценка авидности также помогает предотвратить ошибочную диагностику активной инфекции. Высокая авидность у пациенток с IgG без IgM указывает на перенесенную инфекцию, снижая необоснованное назначение антибиотиков [7].

Таким образом, для диагностики активной инфекции у беременных и оценки риска для плода необходим комплексный подход, включающий оценку авидности антител совместно с другими серологическими (IgM, IgA) и молекулярными (ПЦР) маркерами. Это позволит снизить частоту необоснованного лечения и выявить высокий риск для плода при острой инфекции. Надежность метода также требует стандартизации порогов авидности для разных инфекций и сроков беременности.

Исследования авидности материнских антител к респираторно-синцитиальному вирусу (РСВ) у младенцев показали неоднозначные результаты. Хотя у госпитализированных детей значения авидности были ниже, тяжесть заболевания не зависела от этого параметра. Вероятно, для этой группы пациентов более значимыми факторами являются абсолютный уровень специфических антител, вирусная нагрузка и состояние врожденного иммунитета, чем их функциональная зрелость [11]. Следовательно, оценка авидности материнских антител имеет ограниченное прогностическое значение для тяжести течения РСВ-инфекции у младенцев раннего возраста. Роль авидности в диагностике инфекций у новорожденных в целом требует дальнейшего изучения.

Эффективность вакцинации. Чтобы определить эффективность вакцины, необходимо отслеживать авидность антител, так как этот показатель напрямую отражает функциональную зрелость и устойчивость гуморального ответа. Современные вакцины способны индуцировать высокоавидные антитела, но поддержание этого уровня требует своевременных бустерных доз.

Так, ревакцинация против коклюша поддерживает авидность антител в течение 5-8 лет, что подтверждает необходимость регулярных бустеров для групп риска (дети дошкольного возраста и медицинские работники). Снижение авидности у лиц, привитых более 9 лет назад, объясняет рост заболеваемости среди подростков и взрослых [12]. Исследования показывают, что вторичные плазматические клетки вырабатывают высокоавидные антитела, однако их активность быстро снижается, достигая минимума уже через 6 дней после активации. Поскольку эти клетки являются основным источником высокоавидных антител сразу после повторной встречи с антигеном, их стремительное исчезновение приводит к быстрому снижению уровня защитных антител в крови. Это объясняет необходимость повторного введения вакцин для поддержания защиты [13]. Иммунизация беременных бесклеточной коклюшной вакциной в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами может приводить к временному снижению авидности коклюшных антител у младенцев. Однако это не влияет на формирование у новорожденных полноценного иммунного ответа после

первичного курса вакцинации, что подтверждает безопасность данного подхода к профилактике [14]. Появление быстро эволюционирующих штаммов, например, варианты SARS-CoV-2, требует постоянного внимания к исследованию авидности. Например, через 6 месяцев после бустерной дозы вакцины как интраназальная вакцина Salnavaс®, так и внутримышечная Sputnik V® индуцировали антитела сходной авидности к дикому типу и варианту Delta. Однако их способность индуцировать высокоавидные антитела к Omicron BA.4/5 оказалась ограниченной [15].

В совокупности представленные данные демонстрируют значимость показателя авидности как объективного маркера функциональной зрелости и устойчивости иммунного ответа, сформированного вакцинацией, для оценки и прогнозирования эффективности вакцинных препаратов.

Факторы, влияющие на авидность антител. Формирование и поддержание авидности антител – это сложный процесс, на который влияет множество факторов, определяющих как эффективность защиты, так и возможные иммунопатологические последствия. Важную роль среди этих факторов играют структурные особенности самого патогена. Например, низкая плотность шипов на поверхности ВИЧ (среднее расстояние 7-80 нм, что превышает допустимый для бивалентного связывания IgG диапазон ~15 нм) резко снижает авидность антител, ограничивая их нейтрализующую способность даже при высокой аффинности отдельных Fab-фрагментов. Кроме того, быстрая мутагенность ВИЧ в эпитопах усугубляет эту проблему, делая вирус практически неуязвимым для гуморального иммунитета [16]. Эти особенности вируса приводят к низкой информативности традиционной оценки авидности антител к его поверхностным белкам для дифференциации стадий инфекции. Несмотря на эти сложности, оценка стадии ВИЧ остается важной задачей. Для ее решения необходима разработка методов, использующих альтернативные вирусные мишени, которые позволят обойти данные ограничения. Так, в исследовании Z. Rikhtegaran Tehrani et al. (2018) для ВИЧ-инфекции был предложен иммуноферментный метод оценки авидности IgG к внутривирусному ферменту интегразе ВИЧ-1. Принцип метода заключается в обработке иммунных комплексов денатурирующим агентом (мочевинной) с последующим расчетом индекса авидности по разнице оптических плотностей. Главным преимуществом этого подхода является возможность различать недавнюю (менее 6 месяцев) и хроническую ВИЧ-инфекцию с точностью до 96,2%, что превосходит другие коммерческие аналоги [17]. Это показывает, как выбор подходящей мишени позволяет преодолеть ограничения, определяющиеся особенностями патогена, и получить надежный диагностический параметр.

Помимо особенностей патогена значительное влияние на уровень авидности оказывает длительность инфекции. При персистирующих инфекциях, таких как ЦМВИ, наблюдается рост уровня IgG без повышения их авидности, поскольку хроническая антигенная стимуляция не приводит

к повторному вовлечению В-клеток в герминативные центры для аффинного созревания. В результате авидность остается низкой, несмотря на постоянное присутствие вируса [18].

Существенное, хотя и неоднозначное влияние на показатели авидности оказывают терапевтические вмешательства. Так, например, лечение туберкулеза вызывает бактериолиз и массивный выход микобактериальных антигенов в кровотоки. Этот процесс стимулирует синтез новых низкоавидных антител, что закономерно приводит к снижению авидности IgG у подавляющего большинства пациентов (73%) в первые недели терапии [19].

Особого внимания требуют иммунопатологические состояния при хронических инфекциях (гепатит В, ВИЧ). Для них характерна длительная выработка низкоавидных антител. Слабое связывание антигена такими антителами ведет к формированию мелких, легко диссоциирующих соединений, которые плохо элиминируются фагоцитарной системой и накапливаются в кровотоке. Главная опасность этих антител заключается в способности продуцируемых ими образований депонироваться в тканях, например, в почках или суставах, и запускать воспалительные процессы, вызывая повреждения органов (гломерулонефрит, артриты) [20].

Итак, уровень авидности антител зависит от множества факторов. К ним относятся фундаментальные особенности патогена, динамика инфекционного процесса, проводимое лечение и особенности иммунитета пациента. Поэтому для точной диагностической оценки авидности в каждом конкретном случае необходимо комплексно оценивать весь спектр этих факторов.

Заключение

Таким образом, авидность антител является важным параметром гуморального иммунитета, имеющим большое клиническое значение. Определение этого показателя существенно повышает точность диагностики инфекционных заболеваний, обеспечивая надежную дифференциацию стадий патологического процесса. Более того, оценка авидности имеет важную роль в вакцинологии, поскольку позволяет объективно судить о качестве иммунного ответа и длительности поствакцинальной защиты, объясняя необходимость ревакцинации. Однако в случае некоторых инфекционных заболеваний, значение авидности как диагностического маркера, так и фактора, поддерживающего гуморальный иммунитет, может быть снижено. Как, например, при ВИЧ-инфекции вследствие мутагенной изменчивости вируса, что в свое время явилось фактором, помешавшим созданию вакцины, направленной против данного патогена. Поэтому важно понимание сущности применения данного диагностического инструмента в практике врачей-инфекционистов.

Список источников

- Kim S.K., Hwang S.H., Oh H.B. Serological tests for the diagnosis of infectious diseases. *BioChip Journal*. 2016; 10 (4): 346-353. doi: 10.1007/s13206-016-0410-6
- Марданлы С.Г. Биологическое значение авидности антител и ее роль в иммунопатологии. Аффинность (авидность) антител, методы определения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2009; 2(26): 217-223.
- Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Тарасевич И.В. Авидность специфических IgG к *Rickettsia prowazekii* как дополнительный критерий серологической дифференциальной диагностики эпидемического сыпного тифа и его рецидивирующей формы болезни Бриля-Цинссера. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 5: 73-80. – doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-73-80
- Bosqui L.R., Gonzaga H.T., Gonçalves-Pires M.D.R.F., de Paula F.M., Almeida R.S., Pavanelli W.R., Conchon-Costa I., Costa-Cruz J.M., da Costa I.N. Avidity as a criterion for diagnosis of human strongyloidiasis increases specificity of IgG ELISA. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 89(4): 262-264. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.08.008
- Manuylov V., Burgasova O., Borisova O., Smetanina S., Vasina D., Grigoriev I., Kudryashova A., Semashko M., Cherepovich B., Kharchenko O., Kleymenov D., Mazunina E., Tkachuk A., Gushchin V. Avidity of IgG to SARS-CoV-2 RBD as a Prognostic Factor for the Severity of COVID-19 Reinfection. *Viruses*. 2022; 14(3): 617. doi: 10.3390/v14030617
- Vilibic-Cavlek T., Barbic L., Stevanovic V., Petrovic G., Mlinaric-Galinovic G. IgG Avidity: an Important Serologic Marker for the Diagnosis of Tick-Borne Encephalitis Virus Infection. *Pol J Microbiol*. 2016; 65(1): 119-121. doi: 10.5604/17331331.1197285
- Luciani L., L'Ollivier C., Million M., Amphoux B., Edouard S., Raoult D. Introduction to Measurement of Avidity of Anti-Coxiella burnetii IgG in Diagnosis of Q Fever. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(10): e00539-19. doi: 10.1128/JCM.00539-19
- Потемкин И.А., Малинникова Е.Ю., Дьяр-рассуба А.А., Мохаммед А.Е., Щибрик Е.В., Поляков А.Д. Обнаружение антител к вирусу гепатита е среди жителей Белгородской области. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 311.
- Teimouri A., Mohtasebi S., Kazemirad E., Keshavarz H. Role of Toxoplasma gondii IgG Avidity Testing in Discriminating between Acute and Chronic Toxoplasmosis in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(9): e00505-20. doi: 10.1128/JCM.00505-20
- Шахгильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 3: 70-82. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00041
- Jans J., Wicht O., Widjaja I., About I.M., de Groot R., Guichelaar T., Luytjes W., de Jonge M.I., de Haan C.A., Ferwerda G. Characteristics of RSV-Specific Maternal Antibodies in Plasma of Hospitalized, Acute RSV Patients under Three Months of Age. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170877. doi: 10.1371/journal.pone.0170877

12. Knuutila A, Dalby T, Ahvenainen N, Barkoff AM, Jorgensen CS, Fursted K, Mertsola J, He Q. Antibody avidity to pertussis toxin after acellular pertussis vaccination and infection. *Emerg Microbes Infect.* 2023; 12(1): e2174782. doi: 10.1080/22221751.2023.2174782
13. Krueger C.C., Thoms F., Keller E., Vogel M., Bachmann M.F. Virus-Specific Secondary Plasma Cells Produce Elevated Levels of High-Avidity Antibodies but Are Functionally Short Lived. *Front Immunol.* 2019; 10: 1831. doi: 10.3389/fimmu.2019.01831
14. Cabore R.N., Maertens K., Dobby A., Leuridan E., Van Damme P., Huygen K. Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. *Virulence.* 2017; 8(7): 1245-1254. doi: 10.1080/21505594.2017.1296998
15. Astakhova E.A., Baranov K.O., Shilova N.V., Polyakova S.M., Zuev E.V., Poteryaev D.A., Taranin A.V., Filatov A.V. Antibody Avidity Maturation Following Booster Vaccination with an Intranasal Adenovirus Salnavac Vaccine. *Vaccines (Basel).* 2024; 12(12): 1362. doi: 10.3390/vaccines12121362
16. Stano A., Leaman D.P., Kim A.S., Zhang L., Autin L., Ingale J., Gift S.K., Truong J., Wyatt R.T., Olson A.J., Zwick M.B. Dense Array of Spikes on HIV-1 Virion Particles. *J Virol.* 2017; 91(14): e00415-17. doi: 10.1128/JVI.00415-17
17. Rikhtegaran Tehrani Z., Azadmanesh K., Mostafavi E., Gharibzadeh S., Soori S., Azizi M., Khabiri A. High avidity anti-integrase antibodies discriminate recent and non-recent HIV infection: Implications for HIV incidence assay. *J Virol Methods.* 2018; 253: 5-10. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.12.003
18. Welten S.P.M., Redeker A., Toes R.E.M., Arens R. Viral Persistence Induces Antibody Inflation without Altering Antibody Avidity. *J Virol.* 2016; 90(9): 4402-4411. doi: 10.1128/JVI.03177-15
19. Kimuda S.G., Biraro I.A., Bagaya B.S., Raynes J.G., Cose S. Characterising antibody avidity in individuals of varied Mycobacterium tuberculosis infection status using surface plasmon resonance. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0205102. doi: 10.1371/journal.pone.0205102
20. Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мук-молова А.Л. Значение выявления avidности антител в крови при герпесвирусных инфекциях. *Медицинский алфавит.* 2016; 2(18): 31-34.

Червинец Юлия Вячеславовна (контактное лицо) – д.м.н., заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; julia_chervinec@mail.ru

*Поступила в редакцию /
The article received 26.06.2025.*

*Принята к публикации /
Was accepted for publication 03.09.2025.*