
DYNAMICS OF QUANTITATIVE STUDIES ON THE ANTIBODIES TO COVID-19 DURING A PANDEMIC

Denitsa Trancheva

“Angel Kanchev” University of Ruse, Faculty of Public Health and Healthcare, Republic of Bulgaria,
deniza3@abv.bg

Kiril Panayotov

“Angel Kanchev” University of Ruse, Faculty of Public Health and Healthcare Republic of Bulgaria,
zkm2@abv.bg

Abstract: In recent years, the population's incidence of nosological units requiring accurate and high-tech clinical laboratory research have witnessed a significant increase. Such researches are a crucial component of the healing process of each patient as the results obtained from them help to make a real assessment of the health status of the body. Without the results of the clinical and laboratory analysis, it is impossible to achieve an accurate diagnosis and to take effective decisions regarding the health of patients.

At the beginning of 2020, an outbreak of pandemic was declared due to the novel virus being so far unknown, namely SARS-CoV2, which causes the coronavirus disease (COVID-19) – an infectious and systemic disease of the respiratory tract. COVID-19 has challenged the global health system, the specialists from all fields of medicine, with an effect on both public health and social and economic activities. The number of patients with COVID-19 has been accelerating extremely dramatically and exposed health workers to exhaustion. This infection with a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is becoming a major topic of medicine and all world organizations, causing millions deaths worldwide. Unlike some better known variants, such as e Alpha, Beta, Gamma, Delta, the new Omicron variant (first reported on 24 November 2021) and even more recent versions of Omicron B4 and Omicron B5, have shown a higher infectivity and a lower efficacy of monoclonal antibody therapy due to mutations of the receptor-binding domain of the Spike protein. As a result of the global COVID-19 pandemic, a huge human and financial resource is being used for the purpose of studying this disease – numerous therapeutic approaches have been studied, the improvement of its diagnosis has been achieved with highly specific, reliable and affordable clinical laboratory tests. The rapid and accurate diagnosis of the causative agent SARS-CoV-2 in the situation of COVID-19 pandemic is paramount in the control of the infection both among asymptomatic carriers and among the sick. The performance of quantitative studies on the creation of antibodies against the virus gives a clear picture of the immunity achieved after re-illness or vaccination. Despite the efforts made by medical professionals worldwide, the COVID-19 pandemic will probably accompany Humanity for an indefinite period of time. COVID-19 is an example of a disease, which requires a multidisciplinary approach for its prevention, diagnosis and treatment, in which the Clinical Laboratory Discipline and the Clinical Laboratory Research play a core and important role.

Keywords: COVID-19, Clinical Laboratory Research, Spike protein, pandemic, SARS-CoV-2

ДИНАМИКА НА КОЛИЧЕСТВЕНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА АНТИТЕЛА СРЕЩУ КОВИД 19 В ПЕРИОД НА ПАНДЕМИЯ

Деница Транчева

Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“,
Република България, deniza3@abv.bg

Кирил Панайотов

Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни
грижи“ Република България, zkm2@abv.bg

Резюме: Заболеваемостта на населението през последните години от нозологични единици, изискващи точни и високо-технологични клинично-лабораторни изследвания значително нараства. Тези изследвания са важна част от лечебния процес на всеки един болен. Резултатите, получени от тях дават реална оценка за здравето състояние на организма. Без резултатите от клинично-лабораторния анализ е невъзможно поставянето на точна диагноза и вземането на ефективни решения относно здравето на пациентите..

В началото на 2020 г. е обявена пандемия от нов, непознат до този момент вирус- SARS-CoV-2, който предизвиква заболяването Ковид 19- инфекциозно респираторно и системно заболяване. Предизвикателството Ковид 19 поставя на изпитание световната здравна система, специалистите от всички области на медицината, с ефект както върху общественото здраве, така и върху социалните и икономически дейности. Броят на болните от Ковид 19 нараства изключително бързо и изтощава до краен предел здравните системи. Инфекцията с тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) се превръща в основна тема на медицината и всички световни организации, причинявайки милиони смъртни случаи по целия свят. За разлика от добре познатите щамове като Алфа, Бета, Гама, Делта, новият вариант на Омикрон (открит на 24 ноември 2021 г.) и още по-новите варианти Омикрон B4 и Омикрон B5, показват по- висока инфекциозност и ниска ефективност на терапията с моноклонални антитела поради мутации на рецептор-свързващия домен на Спайк протеина. Световната епидемия от Ковид 19 довежда до използване на огромен човешки и финансов ресурс с цел изучаване на това заболяване- проучват се многобройни терапевтични модели, постига се усъвършенстване на неговото диагностициране с високо-специфични, надеждни и достъпни клинично-лабораторни тестове. Бързото и точно диагностициране на причинителя SARS-CoV-2 в условията на пандемията Ковид 19 е изключително важно за контрола на инфекцията както сред асимптомните носители, така и сред заболелите. Извършването на количествени изследвания относно създаване на антитела срещу вируса дава ясна представа за създадения имунитет след преболедуване или имунизация. Въпреки положените усилия на медицинските специалисти в световен мащаб, пандемията от Ковид 19 вероятно ще съпровожда още неопределено време човечеството. Ковид 19 е пример за заболяване, което налага мултидисциплинарен подход за неговата профилактика, диагностика и лечение, в който значимо и важно място заемат дисциплината Клинична лаборатория и клинично-лабораторните изследвания.

Ключови думи: Ковид19, клинично-лабораторни изследвания, Спайк протеин, пандемия, SARS-CoV-2

1. УВОД

През последните години вирусните заболявания се превръщат в основна заплаха за хората по света. В световен мащаб инфекцията, предизвикана от коронавирус 2 (SARS-CoV-2) причинява милиони смъртни случаи. Тя продължава повече от две години и поставя целия свят пред изпитание, а медицинската наука пред огромно предизвикателство - необходимост от прецизна диагностика, клинично-лабораторни изследвания с висока чувствителност и специфичност, които да служат за вземането на ефективни медицински решения. Лабораторната диагностика има за цел да бъде в помощ на лекарите- клиницисти в профилактиката, диагностиката и лечението. В резултат на светкавичното си разпространение, респираторната и мултиорганна недостатъчност, която предизвиква особено сред генетично или клинично предразположени индивиди, пандемията от SARS-CoV-2 се превръща в глобален медицински приоритет. Клинично-лабораторните изследвания са в основата на диагностиката на инфекция със SARS-CoV-2. В специалността Клинична лаборатория се наблюдава непрекъснато развитие на технологиите и сериозен тласък в тяхното практическо приложение. Лабораторната медицина допринася съществено за диагностицирането и проследяването на тази нова инфекциозна патология ч

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Количествените клинично-лабораторни изследвания за откриване на антитела срещу Ковид 19 представляват вид диагностично изследване, насочено към откриване на наличието, естеството и степента на хуморален имунен отговор срещу съответния патоген. Серологичните тестове при пациенти със SARS-CoV-2 инфекция не заместват изследванията, които се използват за поставяне на специфична етиологична диагноза на Ковид 19. Те определят дали дадено лице е било заразено или не със SARS-CoV-2 и дали след това е развило имунен отговор срещу самия вирус. Първият важен аспект е развитието на различните класове антитела-Ig M, Ig G. Анти-SARS-CoV-2 имуноглобулините Ig G се развиват при почти всички пациенти след 3 седмици от началото на вирусната инфекция, а степента на положителност и кинетика на Ig M е по-различна. Ig M започват да се измерват между три и десет дни след появата на симптомите. След втората седмица от инфекцията с Ковид 19 Ig M постепенно намаляват, а Ig G се увеличават. Съществуват най-различни клинично-лабораторни тестове - качествени и количествени, които измерват нивото на т. нар. вирус-неутрализиращи антитела. Количественият тест за изследване на вирус-неутрализиращи антитела използва нов метод с повишена чувствителност към Spike S- шиповиден протеин, който се намира на повърхността на вируса. При среща с вируса имунната система произвежда антитела срещу чуждия гостоприемник, но не всички имат неутрализиращ ефект. Този тест измерва количествено основно вирус- неутрализиращите антитела срещу RBD на S- протеина. Колкото повече са антителата срещу S- протеина, толкова повече е защитен човек. Тестът е подходящ за измерване на количеството антитела преди поставяне на ваксина, за

проследяване имунния отговор на организма във времето след преболедуване или имунизация. Чрез този метод се измерват само антителата, които не позволяват на вируса да проникне в клетката на гостоприемника. Ако тези антитела не съществуват в човешкия организъм, той не притежава никаква защита, вирусът прониква и предизвиква заболяване. Това е кръвно изследване, което отчита присъствието на защитните антитела, като ги различава от останалите, които нямат такава протективна стойност.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Извършено е сравнително ретроспективно проучване в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Канев“-Русе относно динамиката на количествените изследвания на антитела срещу Ковид 19 по време на пандемия. Обзорът на проучената информация се основава на документален и сравнителен метод. Обхванат е периода от 01.03.2021 г. до 31.03.2022 г. Извършен е анализ на броя клинично-лабораторни изследвания за антитела срещу Ковид19 преди въвеждането на задължителния Зелен сертификат (ноември 2021 г.) и след този период до отпадането на сертификата в края на месец март-2022 г., и премахването на обявената епидемична обстановка в Република България.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В отделение Клинична лаборатория към УМБАЛ „Канев“-Русе в края на месец февруари 2021 г. е въведено клинично-лабораторно изследване за количествено определяне на антитела срещу Ковид19- SARS CoV-2 IGG II Quant. Висок брой изследвания на този показател (общо 200 извършени проби) се наблюдават през месец март на същата година, т.е. в началото на въвеждането на клинично-лабораторния тест в отделението и желанието на все повече хора да се тестват за наличието на антитела и създаването на имунитет след ваксинация или преболедуване. След този период се наблюдава лек спад на изследванията на показателя, като тази тенденция продължава до месец октомври 2021 г., след което започва много бързо повишаване на заболяемостта от Ковид19, а от 21 ноември 2021 г. е въведен и задължителният Зелен сертификат, както на територията на Република България, така и в световен мащаб. В тази връзка значителен скок в повишаване на броя клинично-лабораторни изследвания за количество антитела се наблюдава именно през месеците октомври и ноември 2021 г. (206 бр. изследвания м. октомври - 2021 г. и 248 бр. за м. ноември - 2021 г.). През м. август 2021 г. също се наблюдава леко покачване на изследванията. Това се обяснява с настъпването през този месец на т. нар. Делта вариант и в България и във връзка с това, нарастване желанието на населението за изследване на наличието на достатъчен брой протективни антитела. През следващите месеци до края на 2021 г. и началото на 2022 г., броят на клинично-лабораторните проби за антитела срещу SARS CoV-2 значително намалява, за да достигне до общо 14 бр. проби през м. март-2022 г. Тази тенденция се обяснява с по-високия брой имунизирани пациенти през този период, както и на не малкия брой регистрирани преболедували, които също получават документ, валиден за период от една година. В края на ноември 2021 г. е взето решение от здравните власти, наличието на антитела срещу Ковид19 над определени единици също да се признава за издаването на Зелен сертификат за 3 месеца, който да важи само на територията на Република България. През м. март 2022 г. броят на заболелите от Корона вирус значително намалява. Почти всички области в страната са в зелената зона и отпада изискването за наличие на сертификат, затова и броят на изследванията за антитела значително намалява, а на 31 март 2022 г. е премахната и извънредната епидемична обстановка в нашата страна. Динамиката на количествените изследвания на антитела срещу Ковид 19 за посочения период може да се проследи на следващата табл.1 и фиг.1

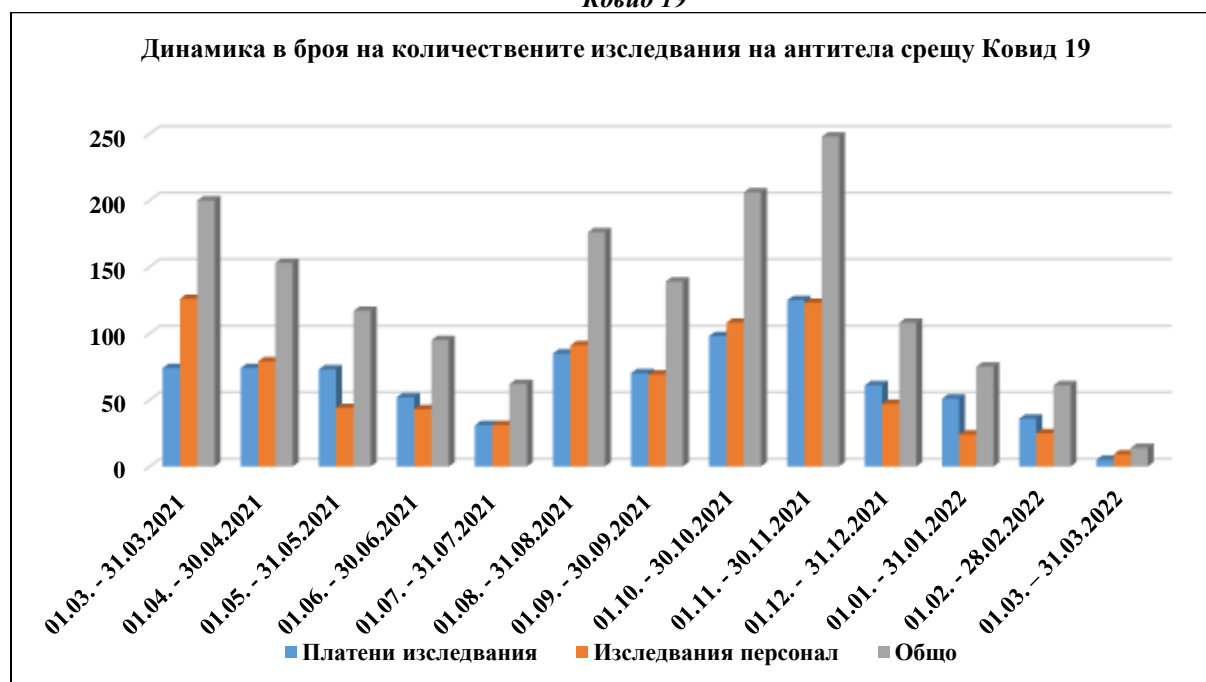
Табл.1. Брой количествени лабораторни изследвания на антитела срещу SARS CoV-2 (SARS CoV-2IGG II Quant)

Период/месеци/година	Платени изследвания	Изследвания персонал	Общо
01.03. - 31.03.2021	74	126	200
01.04. - 30.04.2021	74	79	153
01.05. - 31.05.2021	73	44	117
01.06. - 30.06.2021	52	43	95
01.07. - 31.07.2021	31	31	62
01.08. - 31.08.2021	85	91	176
01.09. - 30.09.2021	70	69	139
01.10. - 30.10.2021	98	108	206

01.11. - 30.11.2021	125	123	248
01.12. - 31.12.2021	61	47	108
01.01. - 31.01.2022	51	24	75
01.02. - 28.02.2022	36	25	61
01.03. – 31.03.2022	5	9	14
Брой	835	819	1654

На следващата фиг.1 се проследява динамиката в броя на клинично-лабораторните изследвания на антитела срещу Ковид 19. Наблюдава се техният висок брой в началото на пандемията и въвеждането на теста в Клинична лаборатория на болница „Канев“, повишаването на количествените изследвания след задължителното въвеждане на т. нар. Зелен сертификат и тенденцията към постепенно намаляване след отпадането му и премахването на епидемичната обстановка в Република България.

Фиг.1. Динамика в броя на количествените клинично-лабораторни изследвания на антитела срещу Ковид 19



След намаляване броя на случаите с Ковид 19 и премахването на извънредната епидемична обстановка в България в края на март-2022 г., се наблюдава и спад в количествените изследвания за антитела срещу SARS CoV 2 в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Канев“. В началото на лятото, обаче с пълна сила започва разпространението на новите варианти на Омикрон- Омикрон В 5 и Омикрон В 4, които са по-заразни и причиняват вече около десет процента от всички нови инфекции с Ковид. Най-застрашени са по-възрастните хора и тези с отслабена имунна система, затова за тях се препоръчва имунизация с бустерна доза. В тази връзка най-вероятно броят на количествените изследвания за антитела отново ще покаже тенденция към увеличаване. Изследването на антителата ще даде възможност на хората и здравните специалисти да направят реална преценка - имат ли достатъчно протективен имунитет и необходима ли е допълнителна бустерна доза от ваксината срещу Ковид 19.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемията от Ковид 19 променя в световен мащаб живота на хората за много кратко време. Голяма част от тях са изплашени, заради наложените мерки, неизвестността и последиците от това инфекциозно заболяване. Напредъкът в медицинската наука, свързан с подобряване на диагностичните, лечебните и възстановителни дейности, безспорно се явява резултат от внедряването на нови технологии, лекарства и изделия, което значително подобрява изхода от заболяването и повишава качеството на живот на пациентите. Пандемията Ковид 19 все още съществува. Тя отправя огромно предизвикателство не само към

медицинската общност, но и към биотехнологичната наука и медицинската практика. В началото на пандемията често се получават фалшивоположителни или фалшивоотрицателни резултати от проведените изследвания. Налага се използването на повече от един тест, за да се стигне до диагнозата. Сега с течение на времето, тестовите непрекъснато се усъвършенстват, особено молекулярно-биологичните и серологичните. Независимо от практически непредвидимото развитие на тази пандемия и непрекъснатата поява на нови щамове, методите на лабораторната медицина заемат основно място и имат важна роля за поставянето на диагноза и вземането на клинични решения при Ковид 19.

Статията е подготвена по проект ФНИ 2022 – ФОЗЗГ – 03 на Русенски университет „Ангел Кънчев“: ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИМУНИЗАЦИОННИЯ ОБХВАТ И ОБЩЕСТВЕНИТЕ НАГЛАСИ В ПЕРИОД НА ПАНДЕМИЯ, с ръководител на работния колектив - доц. д-р Кирил Панайотов, дм.

ЛИТЕРАТУРА

- Аргирова, Р., & Колева, В. (2021). *Специфична диагностика на SARS-COV- 2*, Българска кардиология, том XXVII, 2021, № 1, doi: 10.3897/ bgcardio 27.e64020, стр. 19-20.
- Събев, Н. (2021). *Съвременни подходи в здравната политика-проблемни области и концепции*, Авангард принт – Русе.
- Abduljalil, J.M. (2020). *Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2: Available approaches and limitations*. New Microbes New Infect.; 2020, 36:100713. 4.
- Feng, W., Newbigging, A., Le, C. et al., (2020). *Molecular diagnosis of COVID-19: Challenges and research needs*. Anal. Chem.; 2020, 92:10196-10209.
- Hu, Q., Cui, X., Liu, X., et al. (2020). *The production of antibodies for SARS-CoV-2 and its clinical implication*. medRxiv.
- Lippi, G., Simundic, A.M., & Plebani, M. (2020). *Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, Clin Chem Lab Med.; 58(7):1070–1076.
- Liu L, Wang P, Nair M, et al., (2020), *Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike*. Nature; 2020, 584:450-456.
- Sabev, N. (2020). *Health technologies and their assessment as tools of the national health policy*, Knowledge International Journal, vol. 41.3, 611-617.
- Vashist, S.K. (2020). *In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends*. Diagnostics; 10:202.
- Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., et al. (2020). *Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures*. J. Med. Virol.; 2020, 92:568–576. et al.
- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard., (2019), Available online: <https://covid19.who.int/>(accessed on 28 January 2022).
- Xu, X., Sun, J., Nie, S., Li, H., Kong, Y., Liang, M., et al. (2020). *Seroprevalence of immunoglobulin M and G Antibodies against SARS-CoV-2 in China*. Nat Med., doi: 10.1038/s41591-020-0949-6.
- Yujie, B., Yun, L., Ying-ying, C., et al. (2021). *Dynamic anti-spike protein antibody profiles in COVID-19 patients*. Int J of Infect Dis.; 540-548, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.014>.