

МОНІТОРИНГ ЧАСТОТИ ВИЯВЛЕННЯ АНТИТІЛ КЛАСУ IGG СПЕЦИФІЧНИХ ДО SARS-COV-2 У РОЗПАЛ ПАНДЕМІЇ ТА ПОСТПАНДЕМІЧНИЙ ПЕРІОД

Ткач О. А., Мажак К. Д., Зарічна О. З., Щурко Г. В., Жукова В. П.

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
м. Львів, Україна

Анотація. Метою роботи було визначення частоти та рівня антитіл класу IgG специфічних до SARS-Cov-2 за когортним аналізом у перехворілих на COVID-19 з врахуванням сезонних особливостей виявлення, демографічних показників пацієнтів під час пандемії COVID-19 та у постпандемічний період.

Матеріали та методи досліджень. У сироватці 2027 осіб, перехворілих коронавірусною інфекцією (2020–2024 рр.) проведено дослідження антитіл класу IgG специфічних до SARS-Cov-2 методом “ELISA kit EGUI SARS-CoV-2 IgG”.

Результати. Застосування когортного аналізу дослідження частоти виявлення та величини титру антитіл класу IgG специфічних до SARS-Cov-2 дозволив встановити їх залежність від сезонності та приналежності вікових категорій. Часовий діапазон спостереження показав достовірне зростання частоти осіб з позитивними результатами специфічних антитіл. Встановлено збільшення частки осіб з високими титрами специфічних антитіл, з максимальним наростанням (81,4 %) у 2022 році.

Висновки. Моніторинг частоти виявлення та титру антитіл класу IgG специфічних до SARS-CoV-2 дозволяє визначати ризик спалаху та прогнозувати необхідність проведення профілактичних та протиепідемічних заходів, спрямованих на запобігання сезонного розвитку коронавірусних інфекцій.

Ключові слова: коронавірус SARS-CoV-2, ІФА-тести, імуноглобуліни класу IgG, виявлення, специфічні антитіла.

Вступ. Розвиток та поширення вірусних інфекцій обумовлено непрогнозованою антигенною мінливістю, спричиненою спонтанною або цілеспрямованою дією популяційного імунітету на якісні зміни антигенних детермінант. Спалах вірусної пневмонії із важким гострим респіраторним синдромом, викликаний новим штамом коронавірусу (SARS-CoV-2), який

виявлено у Китаї (м. Ухань) в грудні 2019 року. Цей вірус викликає коронавірусну хворобу (COVID-19), що швидкими темпами набула статусу світової пандемії. Патогенність SARS-CoV-2 вважається поєднанням важкої та високої заразності. Штам SARS-CoV-2 належить до родини сферичних РНК-вмісних вірусів діаметром 80–160 nm. Геном коронавірусів – однониткова лінійна молекула нефрагментованої РНК, що кодує 4 основних структурних білки вірусу: S-білок глікопротеїн, який формує шипи на поверхні вірусних часток; М-білок-мембранний; N-білок – нуклеокапсидний; Е-білок – оболонковий. Білки N та S є основними імуногенними білками, які є еволюційно високо гомологічним, стабільними на відміну від інших, що дає змогу використовувати їх як вірусні антигени при діагностиці коронавірусної інфекції [2; 3].

Під час циркуляції вірусам властиво змінюватися, і SARS-CoV-2, що спричинив COVID-19, не є винятком, хоча він зазнає мутації повільніше за віруси грипу чи БІЛ. По всьому світу та ж сама картина, що і в Україні – мутації Omicron поширюються дуже швидко. На нові підвиди припадає 90 % випадків захворювань. На території України циркулює 10 різновидів вірусу SARS-CoV-2 – це різні субваріанти «Омікрону», останній із них – FLiRT, який має нові мутації у спайк-білку. За даними американських авторів “FLiRT – це той підвид, який не викликає важкого захворювання, якщо людина вакцинована, більш легкий перебіг захворювання, ймовірно не через те, що вірус став слабшим, а через те, що імунітет зараз набагато сильніший після років вакцинацій та інфекцій більшість населення здатна краще боротися з інфекцією без великого ризику важкого перебігу захворювання [1; 4; 7–9].

Імунітет досягається тоді, коли критична частка населення має імунітет, що забезпечує вірусу менше шансів на місцеве поширення. Імунна система мобілізується і відповідає своїм вродженим чи набутим імунітетом, намагається захистити організм. Щодо клінічних моментів, то маємо приблизно 4 варіанти імунної відповіді на контакт із збудником: 30 % носіїв – люди з хорошою імунною системою не дають клініки, але успішно переносять збудник, що забезпечує високу його поширеність та епідемічну небезпеку; 55 % популяції з легкою формою перебігу (скоординована робота імунної системи), проте після одужання від 10 до 40 днів є подальше виділення вірусу, створюючи підвищену епідемічну небезпеку, заражаючи контактних осіб та навколишніх; 10 % середньо-тяжкий перебіг («дефіцит» імунної системи, гіперактивність імунної системи), 5 % – тяжкий перебіг (значний дефіцит імунної системи, цитокіновий «шторм», розбалансування імунної відповіді). Приблизно у 85,0 % людської популяції імунна система має контроль над цим збудником і формує

специфічну імунну відповідь та імунну пам'ять, а у 15,0 % людей виникають серйозні порушення, які створюють дуже складні виклики для фахівців [1; 5].

Для успіху подолання поширення вірусу SARS-CoV-2 дуже важливе значення має надійність тестування і гнучкий підхід до даного виду лабораторних досліджень. Під час пандемії COVID-19 важливо досліджувати силу та тривалість імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2. Розуміння цих параметрів критично для епідеміологічних прогнозів та оцінки дії вакцини. З'являється все більше даних про те, що Т-клітинна відповідь на вірус відіграє не меншу роль, ніж утворення специфічних антитіл [1; 6].

Зазвичай для визначення високого рівня захисту від вірусів є визначені граничні показники, проте відкритим залишається питання, як швидко після хвороби або щеплення знову падає рівень антитіл. Для однозначної відповіді на це питання є необхідність у продовженні довготривалих спостережень щодо SARS-CoV-2. Важливим є визначення, як часто у людей виникає Т-клітинна імунна відповідь без виявлених реакцій антитіл на SARS-CoV-2, як відрізнити ці Т-клітини від вже існуючих Т-клітин проти інших коронавірусів та рівень захисту від майбутньої інфекції, якщо такий є, який забезпечують ці Т-клітини. Такі дослідження виявлять у скількох пацієнтів, які одужали від COVID-19, і у яких захворювання пройшло безсимптомно може виникати Т-клітинна імунна відповідь на SARS-CoV-2.

Встановлення точного діагнозу COVID-19 має важливе значення не тільки для забезпечення відповідного лікування хворих, а й для своєчасного виявлення інфікованих людей коронавірусом, в тому числі і безсимптомних носіїв, які формують групи ризику і підлягають проведенню профілактичних заходів для попередження поширеності коронавірусної інфекції.

Актуальним питанням сьогодення є вивчення особливостей клінічних проявів захворювання видозміненою мутацією збудника коронавірусної інфекції та формування специфічного імунітету до SARS-CoV-2.

Метою роботи було визначення частоти та рівня антитіл класу IgG специфічних до SARS-Cov-2 за когортним аналізом у перехворілих на COVID-19 з врахуванням сезонних особливостей виявлення, демографічних показників пацієнтів під час пандемії COVID-19 та у постпандемічний періоди.

Матеріали й методи: дослідження щодо виявлення антитіл класу IgG специфічних до SARS-Cov-2 проводилося у лабораторії імунологічних досліджень туберкульозу, інфекційних та паразитарних захворювань НДІ епідеміології та гігієни ДНП «ЛНМУ імені Данила Галицького» з використанням імуноферментного аналізу (ІФА) у сироватці 2027 пацієнтів із

застосуванням тест-системи “ELISA kit EGUI SARS-CoV-2 IgG”, чутливість і специфічність якої становить 100 % (ТОВ «Еквітестлаб», Україна). Граничні значення (0,01–8,5) отриманих результатів індексу позитивності (IP) визначали на фотометрі БіоТек ELx 800 при довжині хвилі 450/630 nm. Інтерпретація результатів (IP): IP зразка > 1,1 (позитивний); <0,9 IP зразка <1,1 (невизначений); IP зразка <0,9 (негативний).

Результати та їх обговорення. За вказаний період у лабораторії обстежено 2027 пацієнтів методом ІФА з метою виявлення антитіл класу IgG та моніторингом рівня специфічних антитіл (АТ) у різних вікових групах осіб у пандемічний та постпандемічний періоди. До обстеження залучалися пацієнти, які перехворіли на COVID-19 із різними клінічними проявами хвороби і не були вакцинованими.

Актуальним для діагностики коронавірусної інфекції як на початку пандемії, так і під час її угасання, залишається виявлення антитіл класу IgG специфічних до SARS-CoV-2 методом ІФА, що дозволяє контролювати контактне відстеження, виявляти носійство при безсимптомному перебігу, а головне визначати імунний статус та ризик повторного зараження. Вивчення частоти виявлення та рівня АТ класу IgG до коронавірусу проводилося на початку пандемії (2020 р.), у період масивного інфікування у розпал пандемії (2021 р.) та період затишання, з врахуванням початку військової агресії в Україні від 2022 року по нинішній час.

Скринінг дослідження розпочато від липня з 2020 року із обстеження 601 пацієнта з метою виявлення частоти та рівня АТ класу IgG специфічних до SARS-CoV-2. Встановлено, що у більшості половини 351 пацієнтів (58,4%) специфічних АТ не виявляли, результат був негативним, а у решти перехворівших – 250 пацієнтів (41,6%) виявлено АТ специфічні до SARS-CoV-2. При погіршенні епідемічної ситуації у 2021 році у лабораторії проведено 1131 дослідження щодо виявлення АТ класу IgG методом ІФА. Слід зазначити, що частота отримання негативних результатів, у порівнянні з попереднім роком, знизилася у 1,5 рази (38,5% проти 58,4%), відповідно за рахунок збільшення частоти позитивних зразків (61,5% проти 41,6% відповідно у 2020 р.), що вказує не лише на зростання поширеності коронавірусної інфекції, а й набуття імунної відповіді організму після перенесення COVID-19 з формуванням природньо-набутого імунітету (рис. 1).

Ця гіпотеза підтверджується динамікою зростання частоти виявлення специфічних до SARS-CoV-2 АТ у 2022 р. (90,2% проти 9,8% відповідно) при зменшенні частоти звернень і зберігається у подальших періодах циркуляції мутованих підвидів коронавірусів із хвилювими сезонними загостреннями та затишанням COVID-19 у 2023–24 роках при виявленні АТ класу IgG специфічних до SARS-CoV-2 у всіх перехворівших і не вакцинованих осіб.

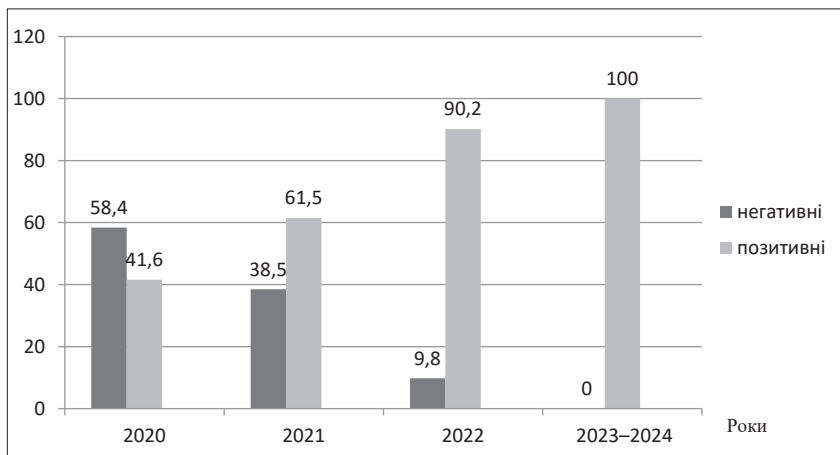


Рис. 1. Динаміка частоти виявлення антитіл класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, на початку, в період розпаду та хвильового затихання пандемії

Для оцінки впливу на перебіг коронавірусної інфекції вікової та статеві належності пацієнтів у період розпаду пандемії (2021 р.) було проведено розподіл пацієнтів на 6 груп, із них, до 1-ої групи віднесено осіб віком від 18 до 30 років, до 6-тої зачислені особи від 70 років і старші, решта груп (2–5) оцінювалася кроком у 10 років між жінками та чоловіками. В обох групах відзначено тенденцію до зростання частоти виявлення АТ у групі пацієнтів, віком після тридцяти років. Слід зазначити, що чоловіків було майже вдвічі менше (35,3 % проти 64,7 %) ніж жінок, проте частота виявлення та титр АТ у чоловічих групах дещо були вищими, особливо у віковій підгрупі 51–60 років, питома частка позитивних результатів склала 71,2 %, а серед жінок – найвищою виявилася у віковій підгрупі старші 70 років (67,9 %), у решти пацієнтів показники були майже порівнювальними без ймовірної доказовості, що обумовлює відсутність впливу статевої належності на перебіг COVID-19.

Застосування когортного методу для оцінки факторів впливу на перебіг коронавірусної інфекції дозволило спрогнозувати сезонність спалахів інфекції. Основа дослідження полягала у поділі року на чотири когорти: I когорта (січень-березень); II-когорта (квітень-червень); III когорта (липень-вересень) і IV когорта (жовтень-грудень), що подано на рисунку 2.

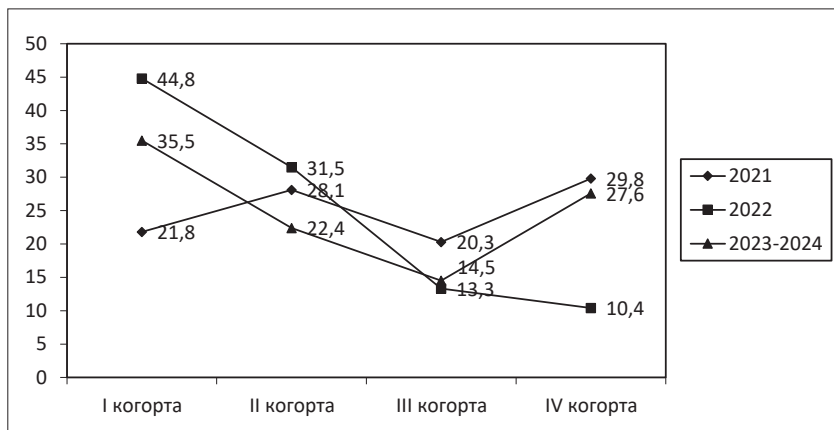


Рис. 2. Результати когортного аналізу оцінки сезонного впливу на частоту та перебіг коронавірусної інфекції COVID-19

Встановлено, що у веснянній та осінньо-зимовій когортах частоти виявлення АТ класу IgG була вищою в порівнянні з літньою когортою обстежених, тобто у III-й когорті 2020 р. частота виявлення АТ становила 12,9 %, тоді як у пацієнтів IV когорти констатовано ймовірне її зростання (29,3 %), що майже в 2,3 рази вище ніж у III когорті пацієнтів. Більш показовим виявився спостереження у 2021 році, при значному поширенні пандемії коронавірусної інфекції, що обумовлено зростанням звернень щодо лабораторного обстеження (1131 осіб) на виявлення COVID-19. За когортним аналізом частоти виявлення позитивних результатів класично залежала від сезонності поширення із зростанням у зимово-весняний період (21,8 % та 28,1 % відповідно I-ша і II-га когорти) із ймовірним падінням частоти виявлення АТ у пацієнтів літньої III-ї когорти (20,3 %) та новим піднесенням в осінньо-зимовий період (27,6 %), що формував IV когорту пацієнтів. Стосовно спостереження у 2022 р. слід відзначити особливість порушення даної закономірності через надмірну міграцію населення України за кордон пов'язану із початком військової агресії, як видно з графіку (рис. 2) різкий достовірний спад показників від I до IV когорти (44,8 % – 31,5 % – 13,3 % – 10,4 % відповідно).

Разом з тим, у період значного затихання пандемії (2023–24 рр.) та адаптації людей жити у військовий час, тенденція спалахів коронавірусної інфекції виявилася класичною, із зростанням питомої ваги АТ класу IgG у зимово-весняний (35,5 % та 22,4 %, відповідно I та II когорти) період із достовірним падінням в літній час (13,3 %) та подальшим піднесенням

в осінньо-зимовий час (27,8 %, відповідно у IV когорті), підтверджує сезонний характер перебігу COVID-19 з характерними спалахами та угасанням.

Діапазон числового позитивного результату вираховували за індексом позитивного зразка (від 1,1 до 8,5). Серед обстежених 2027 осіб за весь період спостереження 2020–2024 рр. позитивні результати отримано у 1227 осіб (60,5 %) і вважали за доцільне умовно розділити пацієнтів на дві підгрупи: I-шу підгрупу склали особи, у яких ІР зразка був у межах від 1,1 до 5,0 та II-гу підгрупу з позитивним результатом від 5,1 до 8,5). Динамічне спостереження за рівнем АТ класу IgG специфічних до SARS-CoV-2 від 2020 по 2024 роки показує ймовірне зростання частоти виявлення АТ із високим титром, що свідчить про накопичення оптичної маси та тривалість набутого імунітету після перенесеної коронавірусної інфекції (рис. 3). На початку оголошення пандемії COVID-19 в Україні у 2020 р. у більшій половини пацієнтів (53,2 %) виявляли АТ класу IgG з низьким титром, коли оптична маса була незначною переважно при легкому та безсимптомному перебігу із слабо вираженою клінічною картиною чи без проявів (від 1,1 до 5,0), в той час, у осіб з важким перебігом коронавірусної інфекції титр АТ мав високу оптичну густину (від 5,1 до 8,5) уже в перші місяці після захворювання і утримувався довший час.

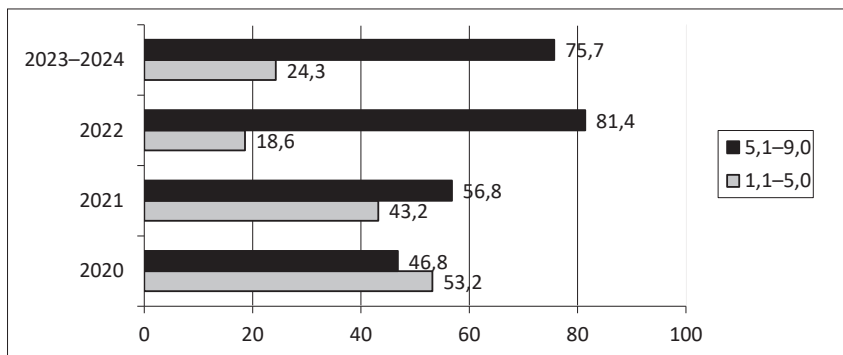


Рис. 3. Динамічне спостереження за рівнем АТ класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, від 2020 по 2024 роки

Така тенденція із зростання АТ з високою оптичною щільністю (56,8 % проти 43,2 % відповідно) спостерігається у 2021 році, із потенційним зростанням її під кінець року та у постпандемічному періоді (рис. 3). Результати дослідження перехворілих та вакцинованих пацієнтів у 2022 році показують зростання у 4,3 рази питомої частки АТ

з високим титром (81,4% проти 18,6% відповідно). В наступні два роки спостереження, не дивлячись на продовження військової агресії та зниження частоти звернень пацієнтів, утримується ймовірне зростання питомої частки АТ класу IgG специфічних до SARS-CoV-2 з високими титрами (75,7% проти 24,3% відповідно), що вказує на наявність адекватної імунної відповіді на коронавірусну інфекцію у постпандемічний період. Люди, які одужали демонструють поліфункціональну пам'ять, специфічну до SARS-CoV-2, яка може сприяти швидкій реакції на розпізнавання коронавірусу, при сезонних спалахах мutowаних штамів коронавірусу у 2023–2025 роках, хоча відкритим для вивчення залишається питання, як швидко після перенесеної хвороби чи поєднання із вакцинацією падає рівень антитіл.

Висновки та перспективи. Моніторинг частоти виявлення та титру антитіл класу IgG специфічних до SARS-CoV-2 дозволяє визначати ризики спалаху та прогнозувати необхідність проведення профілактичних та протиепідемічних заходів, спрямованих на запобігання сезонного розвитку коронавірусних інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронова К. В. Кисельова Г. Л., Анастасій І. А., Тонковид О. Б., Ісаєв В. М., Сідорова І. В. Особливості формування імунної відповіді на SARS-CoV-2 у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. *Актуальна Інфектологія*, 2021. Т. 9. № 2–3. С. 35–42.
2. Валентина Чопяк, Христина Ліщук-Якимович, Роман Пукаляк. Пандемія COVID- 2019: імунологічні аспекти. *Медичні науки*. 2020. Т. 59, № 1. С. 63–68.
3. Задорожна В. І., Сергєєва Т. А., Шайган В. Р., Люльчук М. Г. Епідемія COVID-19 в Україні та проблеми біобезпеки. *Превентивна медицина. Теорія і практика*. 2023. № 2 (2). С. 14–24.
4. Voronova K. V. Kyseleva G. L., Anastasii I. A., Tonkovid O. B., Isaev V. M., Sidorova I. V. (2021). Features of the formation of the immune response to SARS-CoV-2 in patients who have had COVID-19. *Actual Infectology*, 9, 2–3. 35–42.
5. Chopyak V. COVID-2019 pandemic: immunological aspects (2021). *Medical Sciences*, 59, 1. 63–68.
6. Alessandro Sette, Shane Crotty. Immunological memory to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. *Immunol. Rev.* 2022. № 310 (1). P. 27–46.
7. Bertoletti A. SARS-CoV-2 immunity. *Cell Mol Immunol.* 2024 № 21 (2). P. 101–102. doi: 10.1038/s41423-024-01128-y
8. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021. 18. № 184 (4). P. 861–880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
9. WHO, 2019. Health Emergency and Disaster Risk Management Framework, WHO: Geneva
10. WHO, 2024. <https://susplne.media/467216-vooz-ogolosila-pro-zakincenna-pandemii-covid-19/>; <https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-meditsina/covid-19/77172-suchasnij-stan-problemi-COVID19--usvt-vukran>

REFERENCES

1. Voronova K. V. Kyselova H. L., Anastasii I. A., Tonkovyd O. B., Isaiev V. M., Sidorova I. V. (2021). Osoblyvosti formuvannia imunnoi vidpovidi na SARS-CoV-2 u patsiientiv, yaki perekhvorily na COVID-19. *Aktualna Infektologhiia*, 9, 2–3, 35–42.
2. Valentyna Chopiak, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Roman Pukaliak. (2020). Pandemiia COVID- 2019: imunolohichni aspekty. *Medychni nauky*, 59, 1, 63–68.
3. Zadorozhna V. I., Sergeeva T. A., Shaygan V. R., Lyulchuk M. G. (2023). (COVID-19) epidemic in Ukraine and biosafety problems. *Preventive medicine. Theory and practice*, 2 (2), 14–24.
4. Voronova K. V. Kyseleva G. L., Anastasii I. A., Tonkovid O. B., Isaev V. M., Sidorova I. V. (2021). Features of the formation of the immune response to SARS-CoV-2 in patients who have had COVID-19. *Actual Infectology*, 9, 2–3. 35–42.
5. Chopyak V. COVID-2019 pandemic: immunological aspects (2021). *Medical Sciences*, 59, 1. 63–68.
6. Alessandro Sette, Shane Crotty. (2022). Immunological memory to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. *Immunol. Rev.* 310 (1). 27–46.
7. Bertoletti A. (2024). SARS-CoV-2 immunity. *Cell Mol Immunol.*, 21 (2), 101–102. doi: 10.1038/s41423-024-01128-y
8. Sette A, Crotty S. (2021) Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 8, 184 (4), 861–880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
9. WHO, 2019. Health Emergency and Disaater Risk Management Framework, WHO: Geneva.
10. WHO, 2024 <https://suspilne.media/467216-vooz-ogolosila-pro-zakincenna-pandemii-covid-19>; <https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-meditsina/covid-19/77172-suchasnij-stan-problemi-COVID19--usvt-vukran>

MONITORING THE FREQUENCY OF DETECTION OF IgG CLASS ANTIBODIES SPECIFIC TO SARS-COV-2 AT THE HEAT OF THE PANDEMIC AND IN THE POST-PANDEMIC PERIOD

**Tkach O. A., Mazhak K. D., Zarichna O. Z.,
Shchurko G. V., Zhukova V. P.**

Abstract. The aim of the study was to determine the frequency and level of IgG antibodies specific to SARS-Cov-2 by cohort analysis in COVID-19 survivors, taking into account the seasonal characteristics of detection and demographic indicators of patients during the COVID-19 pandemic and in the post-pandemic periods.

Material: in the serum of 2027 people who had coronavirus infection (2020–2024), a study of IgG antibodies specific to SARS-Cov-2 was conducted using the “ELISA kit EGUI SARS-CoV-2 IgG” method.

Results. The use of cohort analysis to study the frequency of detection and titer of IgG antibodies specific to SARS-Cov-2 allowed us to establish their dependence on

seasonality and age categories. The time range of observation showed a significant increase in the frequency of individuals with positive results of specific antibodies. An increase in the proportion of individuals with high titers of specific antibodies was established, with a maximum increase (81.4%) in 2022.

Conclusions. Monitoring the frequency of detection and titer of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 allows us to determine the risk of outbreaks and predict the need for preventive and anti-epidemic measures aimed at preventing the seasonal development of coronavirus infections.

Key words: *coronavirus SARS-CoV-2, ELISA tests, immunoglobulins of the IgG class, detection, specific antibodies.*

Ткач Олена Андріївна ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3265-0235>,
+380967706306, Olenatkach54@ukr.net

Мажак Квітослава ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>;

Зірічна Ольга ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-5890>;

Щурко Галина ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0942-9554>;

Жукова Валентина ORCID: <https://orcid.org/0000-0009-4053-1010>