

COVID 19-RELATED CLINICAL AND LABORATORY RESEARCHES – CURRENT ASPECTS

Denitsa Trancheva

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

Abstract: According to the data of the WHO, there has been an increase of events over the past 20 years, associated with the morbidity rates of the nosological units of population, which require high-technology and precision in the clinical and laboratory testing. Laboratory medicine plays a vital role and becomes an integral part of the patient care process world-wide. Therefore, the determination of the appropriate diagnosis, the implementation of control and the administration of effective and safe medication therapy would not be obtained without analyzing the laboratory test data. In modern medicine, great importance is assigned to the laboratory researches, the results of which are objective indicators for assessing the state of the organism. This gives grounds to consider the clinical and laboratory diagnostics as an important and significant part of all medical and biological disciplines. In this regard, in 2020 a sudden-onset disaster has impacted the populations around the whole world – Corona Virus Disease (COVID-19) – a virus infection that causes respiratory and systemic disease of subtype CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2). In 2020-2022, the Covid-19 outbreak has created many challenges all over the world, putting the entire world's health system as well as the experts from all fields of medicine to test, causing unprecedented impacts not only to public health but also to social and economic activities. An outbreak of a global pandemic has been declared, spreading rapidly, increasing the number of patients with the Coronavirus seeking care, placing health services in many countries around the world under heavy strain. A range of measures has also been suggested which necessitated social exclusion, distance learning, limiting contacts, wearing protective equipment, using disinfectants, lockdown of the countries around the world, and all this aiming at stopping the transmission and prevent the spread of the pandemic as rapidly as possible. Thus, despite the initial hopes of mankind, unfortunately this did not happen. However, on the other hand, the global COVID-19 pandemic resulted in the allocation and use of a huge portion of human and financial resources in order to study this disease: many different therapeutic approaches have been studied; an improvement in its diagnostics has been achieved with highly specific, reliable and affordable clinical and laboratory tests.

Despite the efforts of all healthcare professionals, it is likely that the Covid-19 pandemic will further accompany the human journey for an indefinite period of time. Covid-19 is an example of a disease that requires a multidisciplinary approach in which laboratory medicine and clinical researches are soundly established and play a significant and important role.

Keywords: laboratory medicine, clinical and laboratory research, Covid-19, pandemic.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ КОВИД 19-АКТУАЛНИ АСПЕКТИ

Деница Транчева

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

Резюме: Съгласно данни на СЗО последните 20 години са свързани с нарастване на заболяемостта на населението от нозологични единици, които изискват високо технологични и прецизни клинично-лабораторни изследвания. В световен мащаб лабораторната медицина се използва и разглежда като неотменна част от лечението на болния, затова без данните от лабораторния анализ е невъзможно поставянето на точна диагноза, осъществяването на контрол и прилагането на ефективна и безопасна лекарствена терапия. В условията на съвременната медицина голямо значение се отдава на лабораторните изследвания, чиито резултати се явяват обективни показатели за състоянието на организма. Това дава основание клинично-лабораторната диагностика да се разглежда като важна и значима част на всички медико-биологични дисциплини. В тази връзка, през 2020 г. неочаквано бедствие сполетява целия свят-Ковид19-инфекциозно респираторно и системно заболяване, причинено от инфекция с подтип Коронавирус-SARS-COV 2. Предизвикателството Ковид 19 поставя на изпитание през 2020-2022 г. целия свят, цялата световна здравна система, специалистите от всички области на медицината, с безпрецедентен ефект не само

върху общественото здраве, но и върху социалните и икономически дейности. Обявена е пандемия. Бързото нарастване на броя на пациентите с Корона вирус натовава до краен предел здравните системи в много страни по света. Предложени са редица мерки за социална изолация, дистанционно обучение, ограничаване на контактите, носене на защитни предпазни средства, използване на дезинфектанти, „затваряне на света“ и всичко това с цел постигане на бързо ограничаване на пандемията. След първоначалните надежди на човечеството, това не се случва, но от друга страна 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.

Въпреки усилията на всички медицински специалисти, пандемията от Ковид 19 вероятно ще съпровожда още неопределено време цялото човечество. Ковид 19 е пример за заболяване, налагащо мултидисциплинарен подход, в който значимо и важно място заемат лабораторната медицина и клинично-лабораторните изследвания.

Ключови думи: лабораторна медицина, клинично-лабораторни изследвания, Ковид19, пандемия.

1. УВОД

Пандемията от Ковид 19 се разпространява с пълна сила вече две години и поставя целия свят пред изпитание, а медицината и здравните системи пред огромно предизвикателство- необходимост от бърза и точна диагностика, максимално точни клинично-лабораторни изследвания с необходимата чувствителност и специфичност, които да служат на медицинските специалисти за вземането на точни и ефективни медицински решения. В резултат на мълниеносното си разпространение Ковид 19 допринася за причиняването на над половин милион смъртни случаи в света, като предизвиква респираторна и мултиорганна недостатъчност, особено сред генетично или клинично предразположени индивиди. Лабораторната медицина е в основата на диагностиката на инфекцията със SARS-CoV-2. В тази специалност се наблюдава непрекъснато напредване на технологиите и сериозен тласък в тяхното практическо приложение. Клиничната лаборатория допринася съществено за диагностицирането на тази нова инфекциозна патология, чрез внедряването на молекулярни тестове, установяване на наличието и степента на имунен отговор срещу вируса, най-вече чрез серологични изследвания. Тя е и в помощ на лекарите-клиницисти за прогнозиране на риска от неблагоприятно протичане на заболяването ,чрез прилагането на някои конвенционални лабораторни тестове, като по този начин осигурява надеждни насоки относно терапевтичното поведение и решения, касаещи здравето на пациентите.

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Клинично-лабораторните изследвания при пациенти със съмнение за Ковид 19 се използват за скрининг, диагностициране, стадиране, прогнозиране и наблюдение развитието на заболяването, за да бъдат предприети най-точните медицински решения. На изследователско ниво, лабораторната медицина помага да се подобри разбирането на механизмите, чрез които SARS-CoV-2 причинява заболяване, като по този начин подпомага разработването на целеви терапии.

2.1.Молекулярни тестове Световната здравна организация (СЗО) определя като „златен стандарт“ за доказване на остра SARS-CoV-2 инфекция, идентифицирането на вирусна РНК чрез тестове за амплификация на нуклеинови киселини (NAATs), както и полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция (RT-PCR) в биологични материали от пациенти. Предпочитаният подход за откриване на вируса се основава на вземане на назофарингеални и орофарингеални проби при амбулаторни пациенти и бронхоалвеоларен лаваж или ендотрахеален аспират при пациенти с тежки респираторни заболявания. Направените проучвания в световен мащаб показват, че колкото по-голям е вирусният товар при RT-PCR анализа, толкова по-висок е риска от тежко протичане на заболяването, интубация и изход с фатален край. Все по-голямо приложение в медицинската практика намират бързите антигенни тестове, но няма достатъчно научни доказателства, които да предполагат, че тези изследвания за доказване на SARS-CoV-2 имат някаква значителна роля в диагностиката на Ковид 19. При тях често се наблюдават кръстосани реакции, различни интерференции и съответно фалшиво-положителни или фалшиво-отрицателни резултати. В търговската мрежа са налични антигенни тестове от най-различни производители с не толкова добра диагностична чувствителност и специфичност.

Въпреки че методът RT-PCR остава най-използваният подход в световен мащаб и „златен стандарт“ за диагностициране на инфекцията със SARS-CoV-2, той може да бъде съпроводен от различни грешки във всеки един етап от клинично-лабораторния процес: преданалитичен, аналитичен и пост-аналитичен. Освен променливата откриваемост на SARS-CoV-2 в различни матрици на проби, допълнителни източници на

грешки при диагностиране на Ковид 19 с техники на молекулярна биология, могат да бъдат: анатомични проблеми (напр. деформации на носната преграда или обструкции), неточни процедури за събиране, транспортиране, съхраняване и подготовка на пробите за изследване, технически и инструментални грешки, замърсяване на пробата и др. Трябва да се отбележи, че отрицателен RT-PCR не изключва възможността за заразяване със SARS-CoV-2, особено при пациенти с развита клинична симптоматика, затова винаги трябва да се подхожда внимателно към всеки един пациент и да се има предвид неговата клинична картина. В такива случаи молекулярното клинично-лабораторно изследване трябва да се повтори. При различни проучвания е доказано, че повторното изследване значително увеличава вероятността от положителен резултат.

2.2. Клинично-химични тестове, извън етиологичната диагностика на вируса Международната федерация по клинична химия (IFCC) препоръчва списък от биохимични изследвания, извън етиологичната диагностика на вируса, с които може да се контролира състоянието на пациентите с такава инфекция. Световният опит показва, че пълната кръвна картина може да служи като много добър ориентир за състоянието на пациенти с Ковид 19 инфекция. При изследване на пълна кръвна картина се регистрира левкопения (намален общ брой левкоцити) или също често се регистрира левкоцитоза с лимфопения (намален брой лимфоцити). Сериозни доказателства са натрупани вече, че намаленият брой на лимфоцити е лош прогностичен маркер за развитието на това заболяване, както и за тежестта на заболяването и дори има предложения този критерий да бъде включен в диагностичните и терапевтични указания за Ковид 19. Инфекцията с коронавирус засяга почти всички органи, особено при тежко протичане, затова е от полза да се проследяват показатели, които насочват към сериозни възпалителни промени. Успоредно с данните от пълна кръвна картина са завишени и маркерите на възпалителна активност-LDH, CRP, Ferritin. CRP се повишава значително както при бактериална инфекция, така и при тежка вирусна инфекция, усложнена с бактериално наслагване. Феритинът е белтък, който отразява запасите на организма от желязо, но също така той е острофазов белтък, който се повишава при остри възпаления като повишението е в рамките на 1-2 дни от началото на острия процес, а пикът е между 3-5 ден. Когато е необходимо се назначава и разширен панел от изследвания за Ковид 19, включващ и Прокалцитонин-маркер за бактериални инфекции и сепсис. Високото ниво на този маркер предполага прогресия на имунната дисрегулация до цитокинова буря.

Друг показател, който се изследва и проследява при инфекция с Ковид 19, това е D-dimer- маркер за емболии и тромбози. СЗО го определя като важен прогностичен показател за изхода на заболяването. Проследявайки нивата на D-dimer, се получава информация за засилено тромбообразуване в организма, което е факт при инфекция с Корона вирус. Нивата на D-dimer корелират с усложненото протичане на заболяването и са надежден прогностичен маркер. Няколко изследвания свързват повишения D-dimer и лимфопенията със смъртността. Международното дружество за тромбоза и хемокоагулация (ISTH) препоръчва измерването на коагулационните параметри – D-dimer, протромбиново време и брой на тромбоцити, при всички пациенти с инфекция от Ковид19, а тези с подчертано повишен D-dimer трябва да се приемат в болница дори при липса на други тежки симптоми. Неблагоприятно протичане на заболяването е установено и при по-ниски стойности на албумин. Чернодробните ензими АСАТ и АЛАТ, както и маркерите за бъбречна увреда- урея и креатинин също могат да се повишат значително при инфекция с Ковид 19. Различни проучвания показват, че комбинацията от всички тези клинично- лабораторни параметри дават възможност да се предвиди тежестта на протичане на Ковид 19 и да се вземат бързи, точни и ефективни решения, касаещи здравето на пациентите.

2.3. Серологични изследвания Серологичното изследване представлява вид диагностично изследване, насочено към откриване на наличието, естеството и степента на хуморален имунен отговор срещу определен патоген. В тази връзка, 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 развил 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 (т.е. >99%) след 2-3 седмици от началото на вирусната инфекция, 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 до приблизително 90% . Съществуват най-различни тестове на медицинския пазар-качествени, количествени 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 започва да 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 преболеждане или ваксиниране. 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 и вирусът прониква, и разболява. Това е кръвно изследване, което отчита присъствието на защитните антитела, като ги различава от останалите, които нямат такава протективна стойност. Диагностичната чувствителност, стратифицирана според техниката на анализ, разкрива много добро представяне на хемилуминесцентните и ELISA техники за количествено измерване както на IgG, така и на IgM антителата. Кумулативната диагностична специфичност на наличните в момента диагностични имуноанализи според различни проучвания е оптимална за различните класове имуноглобулини-99,1% за IgG, 98,7% за IgM .

2.4. Клинико-лабораторни изследвания след преболеждане от Ковид 19 След преболеждане от Ковид 19 според различни проучвания у нас и в световен мащаб, трябва да се проследят някои клинико-лабораторни показатели във времето, които да ориентират пациента и лекаря назначил изследването. Тези изследвания включват: пълна кръвна картина, маркерите на възпаление като СУЕ и CRP. Тези показатели могат да бъдат завишени или в норма, като най-добре е да бъдат сравнени с резултати от предходно изследване, ако такова е извършено. Чернодробните ензими, показателите за оценка на бъбречната функция-урея и креатинин както и D-dimer -маркер за тромбоза и емболии, е също добре да бъдат проследени, особено при пациенти, преболеждали тежко Ковид 19. Важно е системно да бъдат проследявани пациенти с хронични и тежки придружаващи заболявания и инфекция с Корона вирус, както и пациенти с т. нар. “Пост ковид синдром“. Съществуват доказателства, че голям процент от заразените с Корона вирус развиват „Пост- ковид синдром“. Месеци след инфекцията те имат различни оплаквания: умора, задух, проблеми с паметта, проблеми със зрението. Според различни проучвания жените са по-силно засегнати от мъжете, без това да има някакво научно обяснение. При наблюдения на пациенти, обикновено оплакванията постепенно до четвъртата седмица от началото на заболяването отшумяват. Ако продължат повече от 12 седмици, тогава вече се говори за „ пост Ковид-19 синдром“. Все повече специалисти изказват мнение, че Ковид 19 е системно заболяване- наблюдават се структурни и функционални промени в много органи и системи-бял дроб ритъмни и проводни сърдечни нарушения, промени в психичния статус, мозъчно -съдови инциденти и др. нарушения в човешкия организъм. При пациенти, развили тежки симптоми, пациенти, които са били хоспитализирани, е препоръчително освен гореспоменатите изследвания, да се извършват и други клинико-диагностични процедури, и периодични последващи прегледи в дългосрочен план при различни специалисти.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съвременното общество обединява в себе си различни характеристики и определения, като е наричано постиндустриално, постмодерно, информационно или Трета вълна. В основата на развитието му стои технологичният прогрес, обхващащ всички негови сектори. С особена значимост се откроява проникването му в една изключително сензитивна област, каквато е здравеопазването. 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 заболяване и повишава качеството на живот на пациентите. В тази връзка, пандемията от Ковид 19 променя живота на хората за кратко време. Много от тях са уязвими, изплашени, заради противоепидемичните мерки, заради неизвестността за това заболяване в началото на пандемията, заради последиците от тази инфекция и съпътстващите заболявания на определена група хора. Заболяването Ковид 19 все още съществува, затова са необходими точни, ефективни, бързи и рентабилни клинико-лабораторни изследвания за навременно идентифициране, изолиране на пациенти със SARS-CoV-2 инфекция. Клиничните признаци и симптоми на инфекция с Ковид 19 не се различават много от тези на други респираторни заболявания, така че тяхното тълкуване остава предизвикателство, особено по време на други огнища на по-леки инфекциозни респираторни заболявания и патологии като обикновена настинка и грип. По отношение на образната диагностика, КТ на гръдния кош помага за идентифициране на първоначалното белодробно засягане и проследяване на тежестта на заболяването и възстановяването. Независимо от това, тази техника се характеризира със слаба специфичност и може също да покаже ниска чувствителност в ранните стадии на Ковид 19, или при пациенти, които се представят без респираторни симптоми (напр. стомашно-чревни симптоми и др.). 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Серафимова, Д. К. & Дреновска, Л. (2021). Covid-19-характеристика на кожните прояви, GP News, ISSN 1311-4727, 6 (253), стр.8-11.
- Събев, Н. (2021). Съвременни подходи в здравната политика – проблемни области и концепции, „Авангард принт“ ЕООД - Русе
- Henry, B.M., de Oliveira, M.H.S, Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis., Clin Chem Lab Med.;58:1021–1028.
- Lippi, G., Henry, B., & Sanchis- Gomar, F. (2020). Updates on laboratory investigations in coronavirus disease 2019 (COVID-19), Acta Biomed, 91 (3), PMID: 32921725, doi: 10.1515/cclm-2020-0727.
- Lippi, G., Lavie, C.J., Henry, B.M., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19), Clin Chem Lab Med. doi: 10.1515/cclm-2020-0727.
- Lippi, G., Mattiuzzi, C., Bovo, C., & Plebani, M. (2020). Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19), Acta Biomed.;91(2):137–145.
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine, Clin Chem Lab Med. 58(8):1171.
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Henry, B.M. (2020). Coronavirus disease (2019). (COVID-19): the portrait of a perfect storm. Ann Transl Med.;8(7):497.
- 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.
- Sabev, N. (2020). [Health technologies and their assessment as tools of the national health policy](#), Knowledge-International Journal 41 (3), 611-617
- Schoy, A., Anantharajah, A., Bodeus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A., & Rodriguez-Villalobos, H. (2020), Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis., J Clin Virol., 129:104455.
- World Health Organization. Geneva: (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (2019). (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020.
- Xu, X., Sun, J., Nie, S., Li, H., Kong, Y., & Liang, M. (2020). Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nat Med., doi: 10.1038/s41591-020-0949-6.
- Zhang, JJ., Cao, YY., Dong, X., Wang, BC., Liao, MY., & Lin, J. (2020). Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2., Allergy,doi. 10.1111/all.14316.