

Роль иммунохимических экспресс-тестов для определения антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Временные рекомендации

11 сентября 2020 г.



Всемирная организация здравоохранения

Введение

В целях выявления вируса SARS-CoV-2, который вызывает заболевание COVID-19, в лабораторной диагностике с момента начала пандемии применяют методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), например полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Доступ к этим видам тестирования во многих странах затруднен. В настоящее время ведется поиск новых диагностических тестов для определения антигенов, которые специфичны для вируса SARS-CoV-2, характеризующихся более высокой надежностью, меньшей стоимостью и большей скоростью выполнения. Диагностические тесты для определения антигенов позволяют непосредственно выявлять в секрете дыхательных путей белки вируса SARS-CoV-2, синтезирующиеся в ходе репликации, и выпускаются как для лабораторного использования, так и для применения по месту оказания помощи, в виде так называемых диагностических экспресс-тестов или ДЭТ. В настоящее время в сфере создания диагностических средств наблюдается высокая активность: порядка ста компаний заняты разработкой или производством экспресс-тестов для определения антигенов вируса SARS-CoV-2 (1).

В этом документе представлены рекомендации, касающиеся возможного применения ДЭТ для определения антигенов (АГ-ДЭТ) в целях диагностики COVID-19, а также тщательного выбора теста. В части информации, касающейся АГ-ДЭТ, настоящий документ является обновлением рекомендаций, представленных в научной справке ВОЗ «[Рекомендации по использованию иммунодиагностических тестов на COVID-19 по месту лечения](#)» от 8 апреля 2020 г. По мере появления новых фактических сведений в рекомендации, касающиеся использования АГ-ДЭТ, будут регулярно вноситься изменения.

Большинство АГ-ДЭТ для диагностики COVID-19 основаны на так называемой сэндвич-схеме иммуноанализа с применением удобного латерального проточного метода, который также часто используется для тестирования на ВИЧ, малярию или грипп. Устройство для проведения АГ-ДЭТ, как правило, состоит из пластиковой тест-кассеты с лунками для образца и буфера, полоски с мембраной на основе нитрата целлюлозы с нанесенной на ней тестовой линией (сорбированы специфические антитела против комплексов определяемого антигена с конъюгированными антителами), а также контрольной линией (сорбированы специфические антитела против конъюгированных антител). В случае ДЭТ для выявления вируса SARS-CoV-2 определяемым веществом зачастую является белок вирусного нуклеокапсида, который присутствует в достаточно большом количестве и поэтому является удобной мишенью. В комплекте с тестовыми наборами, доступными в коммерческой продаже, как правило поставляются все необходимые средства для проведения теста, в том числе для взятия образцов, за исключением таймера.

После взятия образца материала из дыхательных путей и его нанесения на тест-полоску оператор через 10 – 30 минут получает результаты, определяемые либо визуально, либо при помощи инструментального оборудования (ридера). Применение ридера позволяет стандартизовать интерпретацию результатов тестирования, снизить вариативность интерпретаций тестов, выполняемых разными операторами, однако требует наличия дополнительного оборудования. В большинстве производимых в настоящее время тестов в качестве образца используется материал мазка из носа или носоглотки, тем не менее, стремясь расширить возможности применения тестов и обеспечить безопасность и эффективность процесса тестирования, компании-производители изучают результативность использования других образцов, например, слюны, или материала, собранного при

помощи системы для взятия образцов из полости рта. В целом, благодаря удобству применения и небольшому времени, которое необходимо для выполнения теста, АГ-ДЭТ могут способствовать переходу к децентрализованным схемам проведения тестирования пациентов, у которых возникают первые симптомы заболевания, за счет расширения масштабов тестирования и увеличения темпов диагностической работы. Платой за удобство применения АГ-ДЭТ является меньшая чувствительность теста по сравнению с МАНК. Крайне небольшое количество средств АГ-ДЭТ для выявления вируса SARS-CoV-2 прошли строгий нормативный контроль. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами Соединенных Штатов Америки выдало экстренное разрешение на применение только для четырех тестов, и еще два теста были одобрены Управлением по контролю за фармацевтическими средствами и медицинскими изделиями Японии. В рамках процедуры включения в перечень ВОЗ средств для применения в чрезвычайных ситуациях заявки поданы всего тремя компаниями (2, 3).

Сведения, касающиеся чувствительности и специфичности имеющихся АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2, получены в исследованиях с различным дизайном и выполнявшихся в отношении изделий различных производителей. Согласно исследованиям, при использовании данных тестов для анализа образцов материала из верхних дыхательных путей (мазок из носа или носоглотки) наблюдался крайне большой разброс чувствительности по сравнению с МАНК в диапазоне 0–94% (4-13), тогда как специфичность оставалась стабильно высокой (более 97%). Для оценки эффективности и других аспектов практического применения АГ-ДЭТ необходим большой объем фактических сведений, тем не менее, наилучшие результаты применения АГ-ДЭТ, по-видимому, наблюдаются у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (значение $Ct \leq 25$ или $>10^6$ копий вирусного генома/мл), как правило, находящихся на предсимптомной (1–3 дня до появления симптомов) или в начале манифестной (первые 5–7 дней болезни) стадии заболевания (14, 15, 21). Благодаря этому появляется возможность диагностики заболевания и прерывания цепочек передачи инфекции на ранней стадии посредством адресных мер изоляции и взятия под наблюдение большинства зараженных и близко контактировавших с ними лиц (16). По прошествии 5–7 дней от возникновения симптомов заболевания имеется высокая вероятность снижения вирусной нагрузки у пациентов, и при обследовании с

использованием АГ-ДЭТ возрастает вероятность получения ложноотрицательных результатов.

Несмотря на подобные ограничения эффективности, при условии правильного применения и интерпретации АГ-ДЭТ обладают значительным потенциалом для построения на их основе процессов ведения пациентов, принятия решений в области общественного здравоохранения и реализации эпиднадзора за COVID-19. Необходимо, чтобы при использовании АГ-ДЭТ по меньшей мере обеспечивалось достижение высокого соотношения между числом достоверно выявленных и не выявленных заболевших (чувствительность $\geq 80\%$), а также исключительно высокая специфичность теста ($\geq 97-100\%$). На основе этих характеристик тестов в данном рекомендательном документе рассмотрен ряд возможных вариантов применения АГ-ДЭТ и предложены общие рекомендации в отношении выбора тестов, а также основные соображения, касающиеся реализации этих рекомендаций.

Общие рекомендации в отношении применения АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2

1. При возникновении ситуаций, в которых МАНК недоступны либо их применение клинически нецелесообразно ввиду длительного времени выполнения, для диагностики инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, допускается использование АГ-ДЭТ, отвечающих минимальным характеристикам чувствительности $\geq 80\%$ и специфичности $\geq 97\%$, значения которых определены путем сравнения с референсным тестом МАНК¹.

В целях достижения оптимальных результатов тестирование с использованием АГ-ДЭТ должно быть выполнено подготовленным оператором в строгом соответствии с инструкциями производителя в течение первых 5–7 дней от момента возникновения симптомов заболевания.

2. Оптимальными случаями применения АГ-ДЭТ для диагностики COVID-19 являются:

- i) Реагирование на предполагаемые вспышки COVID-19 в периферийных районах, труднодоступных учреждениях и полужакрытых коллективах, когда МАНК не доступны для оперативного применения. Выявление положительных результатов АГ-ДЭТ у большого количества лиц, подозрительных на заражение COVID-19, будет с высокой вероятностью

¹ В качественно выполненном исследовании с соответствующим дизайном и проведенном в репрезентативных популяциях.

свидетельствовать о вспышке заболевания и позволит своевременно принять меры для контроля за распространением инфекции. По возможности все образцы (либо подгруппа образцов), которые охарактеризованы как положительные по итогам применения АГ-ДЭТ, должны быть направлены в лабораторию, располагающую МАНК, для подтверждения результатов.

ii) Содействие процессу расследования вспышек (например, в закрытых или полузакрытых коллективах, в том числе в школах, в домах-интернатах, на морских лайнерах, в тюрьмах, на рабочих местах, в общежитиях и т.п.). АГ-ДЭТ могут применяться во время вспышек COVID-19, подтвержденных МАНК, для скрининга лиц из групп риска и их оперативной изоляции в случае положительного результата тестирования (с последующим отслеживанием контактных лиц), а также направления образцов, охарактеризованных как отрицательные при использовании ДЭТ, на исследование с использованием МАНК в приоритетном порядке.

iii) Мониторинг динамики заболеваемости в коллективах во время вспышек заболеваний, особенно среди работников непрерывно действующих организаций и работников здравоохранения, либо в районах с массовым характером распространения болезни, когда прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата АГ-ДЭТ достаточны для обоснования эффективных мер для борьбы с инфекцией².

iv) В условиях широкой циркуляции инфекции среди населения ДЭТ могут использоваться для раннего выявления и изоляции лиц с положительными результатами тестирования в учреждениях здравоохранения, пунктах тестирования на COVID-19 или исследовательских центрах, домах-интернатах, тюрьмах, школах, а также среди медицинских работников, в том числе непосредственно занятых в ликвидации вспышки инфекции, и для отслеживания контактов. Следует заметить, что методы безопасного ведения больных с отрицательными результатами ДЭТ будут определяться характеристиками ДЭТ и показателем распространенности COVID-19 среди местного населения (см. приложение 1).

Отрицательный результат тестирования с применением АГ-ДЭТ не позволяет полностью исключить активную инфекцию COVID-19, в связи с чем рекомендуется по возможности проводить подтверждающее исследование (с использованием МАНК, рисунок 1), особенно у пациентов с симптомами инфекции.

v) Тестирование контактных лиц без симптомов заболевания допускается даже в том случае, если АГ-ДЭТ не был разработан для этого вида использования, так как имеются убедительные фактические сведения о том, что вирусная нагрузка у лиц с бессимптомным течением заболевания сходна с таковой у лиц, имеющих манифестные формы заболевания (17); тем не менее в подобной ситуации отрицательный результат тестирования с применением АГ-ДЭТ не должен являться основанием для прекращения карантина в отношении контактного лица.

3. Для первоначального внедрения АГ-ДЭТ в клиническую практику страны должны предусмотреть наличие учреждений, которые располагают МАНК для проведения контрольного тестирования, с тем чтобы создать персоналу, работающему с ДЭТ, условия для ознакомления с тестами, сравнения характеристик выбранных ДЭТ и разрешения возможных трудностей практического применения. При назначении исследования с использованием МАНК для контрольного тестирования у пациентов, прошедших скрининг с применением АГ-ДЭТ, необходимо взятие образцов материала в близкие моменты времени с интервалом не более 2 дней.

4. При невозможности проведения контрольного тестирования с применением МАНК и подозрении на ошибочные результаты исследований следует предполагать недостаточную практическую пригодность теста. К числу примеров можно отнести случаи получения положительных результатов тестирования у пациентов на фоне наличия клинических синдромов, которые не характерны для COVID-19, либо в условиях низкой распространенности заболевания (то есть при низкой прогностической ценности положительного результата и высоком риске получения ложноположительного результата). К другим ситуациям, требующим повышенного внимания, могут быть отнесены случаи получения отрицательных результатов тестирования у

² В условиях низкой распространенности заболевания возрастает риск ложноположительных результатов; при условии соответствия теста минимальным критериям

эффективности в случае распространенности заболевания 10% прогностическая ценность положительного результата составит 78%, а при распространенности 20% — возрастет до 93%.

пациентов, которые имеют классические синдромы заболевания, находились в тесном контакте с заболевшими либо пребывают в районе с высокой распространенностью инфекции. В этих ситуациях необходимо рассмотреть возможность повторного проведения тестирования, особенно при неоднозначной трактовке визуально определяемого результата (неяркие полосы) либо сомнениях в отношении качества сбора образцов.

5. В случае если имеются основания предполагать низкую распространенность заболевания в определенном районе или в определенной популяции (например, при выполнении скрининга в пунктах пересечения границы, перед донацией крови или плановым хирургическим вмешательством), применение АГ-ДЭТ не рекомендуется, особенно при отсутствии возможностей оперативного выполнения контрольного тестирования с использованием МАНК. Применение в подобных целях может стать возможным только после появления новых сведений качественно выполненных исследований, которые бы подтвердили высокую специфичность (более 99%) одного или нескольких средств АГ-ДЭТ, доступных в коммерческой продаже.

Выбор тестов для закупки и дальнейшего применения:

В настоящее время количество тестов АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2, находящихся в коммерческой продаже, ограничено, однако в ближайшее время ожидается появление на рынке целого ряда продуктов различного качества и эффективности. Как было замечено во вступительном разделе, большинство АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2 представляют собой традиционные тесты для латерального проточного иммуноанализа, в которых для визуального определения результата используется коллоидное золото или другие метки. В ряде тестов, включая некоторые, в отношении которых было выдано экстренное разрешение Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами Соединенных Штатов Америки, применяются другие метки, позволяющие увеличить чувствительность теста, однако для регистрации и интерпретации результатов тестирования необходимы специализированные устройства.

При выборе АГ-ДЭТ для использования в ситуациях, описанных выше в разделе рекомендаций, необходимо принимать во внимание ряд факторов. К ним относятся:

1. **Качество имеющихся данных, на основе которых проводится валидация теста.** Необходимо принимать во внимание

характер данных (независимо полученные или полученные при финансовой поддержке самой компании/корпоративных спонсоров), а также дизайн исследования (например, применявшийся референсный стандарт, тип клинического образца, время от момента взятия образцов до выполнения теста и количество дней, прошедших с момента появления симптомов), количество испытуемых, набранных в исследование, и подробные сведения о наборе в исследование. Концентрация вирусных частиц в клиническом образце является основным предиктором чувствительности теста, в связи с чем набор пациентов и выбор исследовательского центра имеют первостепенное значение. Как правило, проспективные клинические исследования более предпочтительны по сравнению с ретроспективными. Особую ценность имеют данные качественно выполненных исследований, не имеющих корпоративной спонсорской поддержки.

2. **Заявленная эффективность.** До начала закупок необходимо тщательно проанализировать данные в отношении характеристик ДЭТ. Принимая во внимание относительно низкую распространенность активной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в том числе в условиях широкой циркуляции вируса среди населения, необходимо применение тестов с высокой специфичностью (не менее 97%, а в идеальном случае не менее 99%). Чувствительность теста определяется состоянием здоровья испытуемых (выраженность заболевания, количество дней, прошедших от момента появления симптомов, и т. п.), а также качеством самого изделия, и она должна составлять не менее 80%. Информативным показателем может стать чувствительность изучаемого теста в группе пациентов, у которых при выполнении ОТ-ПЦР-РВ значение порогового цикла (Ct) не превышает определенной величины (например, 28 или 30), так как при этих значениях следует ожидать большого количества вирусных частиц в материале из дыхательных путей и, соответственно, высокой чувствительности теста (согласно данным ряда опубликованных и неопубликованных исследований – более 90%) (4,11). Тем не менее, следует заметить, что значения параметра Ct при определенных исходных концентрациях определяемой РНК отличаются для разных

ОТ-ПЦР-РВ тестов и не являются количественными в строгом смысле.

3. **Качество изготовления и разрешение регулирующих органов.** Следует закупать тесты у производителей, деятельность которых налажена в соответствии с системой управления качеством (напр. ISO 13485), и которые, по меньшей мере, получили одобрение местных регулирующих органов либо наделены правом свободной продажи изделия в стране его изготовления. ДЭТ являются средством для диагностики *in vitro*, предназначенным для клинического применения, в связи с чем должны проходить строгую и транспарентную процедуру нормативного контроля. На момент совершения закупки средство должно быть одобрено или разрешено регулирующим органом и/или включено в перечень ВОЗ средств для применения в чрезвычайных ситуациях.
4. **Производственные возможности и другие показатели качества.** Средства АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2 в настоящее время производятся многими новыми компаниями, которые не имеют опыта успешного производства, продажи и обслуживания средств для диагностики *in vitro*. Специалисты по закупкам должны изучить другую продукцию компании-производителя (особенно тесты для латерального проточного иммуноанализа), осведомиться о наличии в продуктовой линейке других диагностических средств, не предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях, и одобрении этой продукции регулирующими органами, а также производственными возможностями и возможностями пострегистрационного надзора. Многие компании располагают достаточными мощностями для изготовления высококачественных прототипов или полноценных тестов в небольшом объеме, однако могут испытывать затруднения при необходимости нарастить объемы производства для удовлетворения спроса в глобальном масштабе.
5. **Дистрибуция и техническое сопровождение.** Необходимо изучить возможности поставщика в области дистрибуции и сопровождения продукта, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Это особенно важно в случае тестов, для проведения которых необходимо дополнительное оборудование, например ридеры.
6. **Условия транспортировки и хранения, а также срок хранения.** Удобство применения АГ-ДЭТ в значительной степени определяется устойчивостью этих средств к перепадам температуры и длительностью их срока хранения. Срок хранения новой продукции должен оцениваться на основании ускоренных исследований стабильности (как правило, при повышенных температурах), а искомый срок хранения должен составлять не менее 12–18 месяцев при 30°C, а в идеальном случае при 40°C. Необходимость обеспечения холодной цепи во время доставки и/или хранения продукта приведет к значительному удорожанию и усложнению процесса закупок и дистрибуции.
7. **Требования, предъявляемые к сбору образцов.** Средства АГ-ДЭТ для выявления вируса SARS-CoV-2 различаются по таким характеристикам, как тип исследуемого образца, количество этапов обработки, необходимость точного соблюдения временных параметров, необходимость применения оборудования, особенности интерпретации результатов, что определяет уровень подготовки пользователя и контроля за проведением теста. В этой связи важной характеристикой теста наряду с эффективностью является удобство его использования.
8. **Комплектность тестового набора.** В стандартный комплект для проведения теста не всегда входит полный набор средств, необходимых для выполнения теста и контроля качества, что также необходимо принять во внимание перед закупкой. Ряд АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2, находящихся в коммерческой продаже, требует наличия ридера.
9. **Стоимость теста.** Стоимость тестов будет различной в зависимости от конкретного продукта и закупаемого объема. В целом, по сравнению с ПЦР тестами, их стоимость должна быть ниже. К числу других аспектов, которые необходимо принять во внимание, относятся: стоимость транспортировки, ввозные пошлины, затраты на хранение продукта, обучение пользователей (и осуществление контроля за их работой), а также издержки, связанные с контролем качества тестов, проводимых после приобретения продукции, в целях

обеспечения качества тестирования с использованием ДЭТ.

10. **Наличие, полнота и ясность инструкций по применению.** Инструкции должны сопровождаться иллюстрациями, быть ясными и ориентированными на пользователя, не являющегося специалистом в области лабораторной диагностики.

Вопросы практического осуществления:

1. Считается, что АГ-ДЭТ значительно более просты в применении по сравнению с МАНК, однако это не исключает строгого соблюдения рекомендованных поставщиком процедур и ознакомления с документацией, выполнения требований в отношении продолжительности процедуры или объема материала на соответствующих этапах, соблюдения условий и срока хранения, а также обслуживания оборудования и управления запасами. Все операторы, выполняющие тесты, должны быть обучены сбору образцов материала и соответствующим мерам биобезопасности, ознакомлены с характеристиками теста, особенностями интерпретации его результатов и формирования заключения, а также проинструктированы в отношении обращения с отходами. Кроме того, необходимо внедрить меры для борьбы с распространением инфекции.
2. Для выявления параметров продукта, не удовлетворяющих критериям эффективности, крайне важно проведение пострегистрационного и регулятивного надзора, что является важным требованием для производителей. Система здравоохранения должна обеспечить проведение мониторинга и оценки мероприятий в области диагностики COVID-19 и наличие четких механизмов предоставления отчетности о возникающих проблемах (18).
3. Применение систем для выявления заболевания на основе инструментальных комплексов предполагает дополнительные требования к компетенциям пользователей (использование инструментария, калибровка по мере необходимости, требования к обслуживанию, условия эксплуатации) и наличие достаточной инфраструктуры, например, надежных источников электричества.
4. Отбор проб является одним из наиболее важных факторов, определяющих эффективность АГ-ДЭТ. Необходимо

тщательное соблюдение инструкций по применению теста, а персонал, выполняющий отбор проб, должен быть обучен соответствующей методике.

5. Для каждого из тестов специально разработана методика обработки материала после взятия. Необходимо строгое соблюдение инструкций; применение иных реагентов, помимо указанных, не допускается (напр., использование воды или другой жидкости вместо буфера для разведения).
6. Должно быть обеспечено соблюдение операторами требований в области биобезопасности: применение средств индивидуальной защиты, пакетов для сбора биологически опасных отходов и надлежащей вентиляции имеет крайне важное значение (19).

Методы

В данных временных рекомендациях описаны случаи, в которых целесообразно и не целесообразно применение ДЭТ для определения антигена вируса SARS-CoV-2 в зависимости от минимальных характеристик эффективности тестов. Минимальные требования, предъявляемые к АГ-ДЭТ, были сформулированы в рамках формальной процедуры разработки целевого профиля продукции, используемой для решения приоритетных диагностических задач по определению вируса SARS-CoV-2 (20). В их основу положены актуальные представления о динамике выделения вируса и его способности к распространению в популяции с течением времени, а также о возможных преимуществах масштабного тестирования на ранних этапах. В рецензированных статьях, а также опубликованных рукописях, размещенных в базах данных PubMed и medRxiv, авторами проведен поиск информации в отношении точности тестов, выполняемых у постели больного/ по месту оказания помощи, для быстрого определения антигенов вируса SARS-CoV-2. Найден один систематический обзор, посвященный точности диагностических тестов (21). Кроме того, в ВОЗ в конфиденциальном порядке поступили неопубликованные независимые отчеты об эффективности двух АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2. Обзор временных рекомендаций был проведен участниками Сети референс-лабораторий ВОЗ для тестирования на COVID-19, а также членами Экспертной группы по целевому профилю продукции для диагностики COVID-19 и другими внешними экспертами.

Авторам известно об ограничениях имеющихся фактических сведений. К их числу относится малый размер выборки; асимметричное распределение

выборки, производимой на основании предполагаемого наличия или отсутствия инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2; а также недостаточный объем сведений о наличии симптомов инфекции или времени, прошедшем от момента дебюта симптомов, в исследованиях, посвященных валидации тестов. Кроме того, возможность обобщения рекомендаций ограничена недостаточным объемом данных, касающихся случаев бессимптомного течения заболевания, применения тестов не в соответствии с инструкцией производителя, а также сравнительных параметров различных тестов при использовании в лаборатории и у постели больного/ по месту оказания помощи. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что при использовании на ранних стадиях заболевания (в первые 5–7 дней, когда вирусная нагрузка и риск распространения заболевания наиболее высоки) некоторые АГ-ДЭТ, по-видимому, удовлетворяют минимальным критериям эффективности либо обеспечивают достижение более высоких показателей. Представляется, что усилия по прерыванию цепочек передачи инфекции за счет масштабного тестирования с использованием ДЭТ для определения антигена вируса более предпочтительны по сравнению с полным отсутствием тестирования либо проведением тестов, которые, ввиду длительного времени выполнения или риска ложноотрицательных результатов у пациентов с низкой вирусной нагрузкой, не могут быть положены в основу мер инфекционного контроля.

Эффективность тестов

Эффективность АГ-ДЭТ определяется чувствительностью и специфичностью тестов, направленных на выявление инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, по сравнению с референсным стандартом, которым является МАНК (как правило ОТ-ПЦР-РВ).

Чувствительность – это доля случаев, в которых с помощью испытуемого АГ-ДЭТ определен положительный результат, от числа случаев, в которых положительный результат определен с помощью референсного стандарта (МАНК), в процентном выражении.

Специфичность – это доля случаев, в которых с помощью испытуемого АГ-ДЭТ определен отрицательный результат, от числа случаев, в которых отрицательный результат определен с помощью референсного стандарта (МАНК), в процентном выражении. Распространенность заболевания в исследуемой группе населения в значительной мере определяет прогностическую ценность положительного или отрицательного результата теста (см. приложение 1). Таким образом,

клиническая значимость положительного или отрицательного результата теста будет определяться мерами, которые приняты после получения результатов теста и их интерпретации с учетом распространенности заболевания в конкретной местности.

В целом, чем выше распространенность инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в испытуемой популяции, тем выше вероятность того, что у человека с положительным результатом теста действительно имеется COVID-19. Чем ниже распространенность заболевания в определенной группе населения, тем выше вероятность того, что у пациента с отрицательным результатом теста нет заболевания, см. приложение 1. Например, если распространенность в популяции активной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, составляет 1%, прогностическая ценность положительного результата, полученного в тесте даже с 99% специфичностью, будет неудовлетворительной, так как в половине случаев все положительные результаты будут ложноположительными.

Роль ДЭТ для определения антигенов в ведении случаев заболевания и эпиднадзора за COVID-19

Возможность применения АГ-ДЭТ может быть рассмотрена в странах или районах, в которых зарегистрирована широкая циркуляция вируса среди населения, система здравоохранения испытывает перегрузку, и тестирование с использованием МАНК во всех или любых подозрительных случаях невозможно. Как и в случае с любыми другими диагностическими тестами, особенно теми, чувствительность и/или специфичность которых не является оптимальной, для верной интерпретации результатов ДЭТ и принятия рациональных мер необходимо располагать сведениями о **распространенности заболевания (согласно референсному стандарту) по данным эпиднадзора**, так как эта информация определяет прогностическую ценность положительного и отрицательного результата ДЭТ (PPV и NPV соответственно, приложение 1). На рисунке 1 представлен предлагаемый порядок применения АГ-ДЭТ для ведения случаев заболевания COVID-19 в условиях широкой циркуляции вируса среди населения. В этих условиях претестовая вероятность заболевания COVID-19 (вероятность того, что у пациента имеется COVID-19, которая определена на основании эпидемиологических и клинических факторов до получения результатов тестирования) относительно высока, а положительный результат тестирования обладает высокой прогностической ценностью. Аналогичным образом, в условиях широкой циркуляции вируса среди населения

прогностическая ценность отрицательного результата ДЭТ может быть низкой даже в случае, если имеются эпидемиологические или клинические наблюдения, позволяющие обоснованно предполагать заражение или заболевание COVID-19.

Рисунок 1. Алгоритм возможного применения ДЭТ для определения антигенов (соответствующих минимальным критериям эффективности) в условиях широкой циркуляции вируса среди населения и невозможности выполнения МАНК.



NPV - прогностическая ценность отрицательного результата; PPV – прогностическая ценность положительного результата

Таблица 1. Случаи, в которых на основании имеющейся информации применение АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2 не рекомендуется

Применять АГ-ДЭТ для определения вируса SARS-CoV-2 не следует	Пояснение
У лиц, не имеющих симптомов заболевания, за исключением случаев контакта с пациентом, имеющим подтвержденный диагноз заболевания	Претестовая вероятность заболевания (вероятность наличия заболевания у пациента, установленная на основании эпидемиологических факторов, анамнеза контактов и клинических данных) мала.
В условиях полного отсутствия случаев заболевания или при наличии единичных случаев	В этих обстоятельствах не рекомендуется выполнение АГ-ДЭТ для текущего эпиднадзора или ведения случаев заболевания. Положительные результаты тестирования с высокой вероятностью могут оказаться ложноположительными. Предпочтительно выполнение молекулярного тестирования.
Не реализованы необходимые меры биобезопасности и профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПНИК)	В целях обеспечения безопасности работников здравоохранения сбор материала из дыхательных путей пациентов с подозрением на COVID-19 для выполнения любых тестов требует применения операторами перчаток, халата, маски и лицевого щитка либо защитных очков (19, 22, 23).
Пациенты получают одинаковое лечение независимо от результатов тестирования	В случае если пациенты с положительными и отрицательными результатами тестирования получают одинаковое лечение в связи с неизвестной или низкой прогностической ценностью положительного и/или

	отрицательного результата, выполнение теста нецелесообразно.
В целях скрининга в аэропортах или пунктах пересечения границы	Распространенность COVID-19 среди различных групп лиц, совершающих поездки, будет разной, в связи с чем не представляется возможным определить прогностическую ценность положительного или отрицательного результата. После получения положительных и отрицательных результатов тестирования будет необходимо проведение контрольного тестирования с целью повышения прогностической ценности положительных и/или отрицательных результатов и принятия соответствующих решений.
В ходе скрининга перед донацией крови	Корреляция положительного результата ДЭТ с наличием вiremии непостоянна. Доноры крови, не имеющие симптомов инфекции, не соответствуют определению подозрительного на заболевание случая (24).

Факторы, определяющие эффективность теста

Как указано выше, эффективность ДЭТ для выявления антигенов определяется многими факторами. Таким образом, результаты исследования, проводимого в клинических условиях, могут быть различными. Необходимо принять во внимание следующее:

- Факторы, имеющие отношение к пациенту, такие как время, прошедшее от начала заболевания, состояние иммунитета, тип образца (из верхних или нижних дыхательных путей), качество образца и особенности его обработки, в том числе условия хранения и разведение вирусологической транспортной средой.
- Факторы, имеющие отношение к вирусу, включая концентрацию и продолжительность выделения вирусных антигенов, а также структурные различия целевого антигена и перекрестную реактивность с другими вирусами.
- Специфические белки-мишени – ряд антигенов синтезируется в более высоких концентрациях по сравнению с другими, напр., белки нуклеокапсида по сравнению со спайк-белками.
- Аспекты, связанные с дизайном или качеством продукта, в том числе:
 - недостаточное качество антител или малая аффинность к белку-мишени;
 - неудовлетворительное качество упаковки либо воздействие высокой температуры и влаги, обусловленное нарушением условий транспортировки и/или хранения, что может привести к разрушению

антител, содержащихся в тестовом средстве;

- неясные или неверные инструкции, которые могут отрицательно сказаться на выполнении теста.
- Неудовлетворительное качество инструктажа или недостаточная компетентность оператора теста, что может приводить к ошибкам при подготовке к тесту ДЭТ для выявления антигенов, в ходе выполнения теста или при интерпретации результата, и в конечном счете – к ошибочным выводам.

Дальнейшие обновления и информация, касающаяся конкретной продукции

В целях систематического накопления новых сведений и подготовки обновленной информации ВОЗ тесно сотрудничает с группами, которые проводят оценку эффективности и рабочих характеристик находящихся в коммерческой продаже средств ДЭТ для выявления антигенов вируса SARS-CoV-2. Объем накопленных в настоящее время фактических данных в отношении эффективности и практического применения тестов недостаточен и не позволяет рекомендовать для использования продукцию какого-либо конкретного производителя.

Библиография

1. Foundation for Innovative New Diagnostics. SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline 2020 [Имеется по адресу: <https://www.fnddx.org/covid-19/pipeline/>].
2. U.S. Food & Drug Administration. In Vitro Diagnostics EUAs 2020 [Имеется по адресу: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas>].
3. Agency PaMD. PMDA's Efforts to Combat COVID-19 2020 [Имеется по адресу: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>].
4. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis.* 2020:S1201-9712(20)30405-7.
5. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv.* 2020:2020.03.07.20032524.
6. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8).
7. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:225-.
8. Blairon L, Mokrane S, Wilmet A, Dessilly G, Kabamba-Mukadi B, Beukinga I, et al. Large-scale, molecular and serological SARS-CoV-2 screening of healthcare workers in a 4-site public hospital in Belgium after COVID-19 outbreak. *J Infect.* 2020:S0163-4453(20)30514-4.
9. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2020;129:104500-.
10. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020:JCM.01438-20.
11. Omi K, Takeda Y, Mori M. SARS-CoV-2 qRT-PCR Ct value distribution in Japan and possible utility of rapid antigen testing kit. *medRxiv.* 2020:2020.06.16.20131243.
12. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 2020;129:104455.
13. Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *bioRxiv.* 2020:2020.05.27.119255.
14. Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2020;58.
15. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(22):2081-90.
16. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020:ciaa638.
17. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Internal Medicine.* 2020.
18. World Health Organization. Post-market surveillance of in-vitro diagnostics. 2015.
19. Всемирная организация здравоохранения. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях в связи с новым коронавирусом (2019-nCoV). Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331734>.
20. World health Organization. COVID-19 Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.0.1 2020 [обновленная версия от 31 июля 2020 г. Имеется по адресу: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-target-product-profiles-for-priority-diagnostics-to-support-response-to-the-covid-19-pandemic-v.0.1>].
21. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *CochraneDatabaseofSystematicReviews.* 2020(8).
22. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика инфекций и инфекционный контроль при оказании медицинской помощи пациентам с предполагаемой или подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19). Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332879/WHO-2019-nCoV-IPC-2020.4-rus.pdf>).
23. Всемирная организация здравоохранения. Рациональное использование средств индивидуальной защиты при коронавирусной болезни (COVID-19) и соображения применительно к ситуации их острой нехватки. Имеется по адресу: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCoV-IPC_PPE_use-2020.3-rus.pdf.
24. WorldHealthOrganization. WHOCovid-19 Casedefinition 2020 [обновленная версия от 7 августа 2020 г. Имеется по адресу: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1].

Выражение благодарности

Этот документ был подготовлен при участии:

Внешних специалистов: Серджио Кармона, Фонд для инновационных и новых диагностических средств, Швейцария; Арлен Чуа, организация «Врачи без границ», Швейцария; Антонино Ди Каро, Национальный институт инфекционных заболеваний имени Ладзаро Спаланцани, Италия; Салли Хойват, организация "Partners in Diagnostics", США; Эрик Карлссон, Институт Пастера в Камбодже, Камбоджа; Розанна Пилинг, Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Великобритания; Лео Пун, Университет Гонконга, Китай, ОАР Гонконг; Шанталь Реускен, Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды, Нидерланды; Билл Родригес, Дрейпер Ричардс, фонд "Kaplan Foundation", США; Джилиан Сакс, Фонд для инновационных и новых диагностических

средств, Швейцария; Энн фон Готтберг, Национальный институт инфекционных заболеваний, Южная Африка.

Сотрудников ВОЗ: Джейн Каннингем и Марк Перкинс (руководители), Амаль Баракат, Голубинка Бошевкса, Лиза Картер, Лора Чернышова, Радун Коджокару, Джанет Виктория Диас, Судех Эхани, Белинда Луиза Херринг, Фрэнсис Инбанатан, Александр Ягупаров, Ярослава Максимович, Марко Марклевич, Яайро Мендес-Рико, Карен Нахапетян, Дмитрий Переяслов, Анна Перрошо, Ирена Прат, Артем Скрипник, Майя Станоевич, Уте Штрёхер, Мария Ван Керхов, Карин фон Эйе.

Декларация интересов

Все внешние специалисты, которые внесли вклад в подготовку документа, представили декларацию интересов в связи с возможным наличием конфликта интересов. Значимого конфликта интересов выявлено не было.

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на эти временные рекомендации. В случае изменения каких-либо факторов ВОЗ выпустит дополнительную обновленную информацию. В противном случае срок действия этих временных рекомендаций истекает через 2 года после даты публикации.

© Всемирная организация здравоохранения 2020. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1](https://www.who.int/publications/iitem/9789241501537)

Приложение 1

Приложение: прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), количество тестов с истинно положительным результатом (TP), количество тестов с ложноположительным результатом (FP), количество тестов с истинно отрицательным результатом (TN), количество тестов с ложноотрицательным результатом (FN) в популяции, насчитывающей 10 000 человек, с распространенностью COVID-19 на уровне 5, 10, 20 и 30%, вычисленные на основании рекомендованных критериев эффективности: чувствительность 70, 80% и 90%, специфичность 98% и 100%.

Примеры исследуемой группы населения, в которой распространяется инфекция	Распространенность (%)	Чувствительность	Специфичность	NPV	PPV	TP	FP	TN	FN	Количество лиц, имеющих заболевание	Количество тестов с положительным результатом	Всего
Любой человек из общей популяции, имеющий симптомы инфекции; индексный пациент	5	70	98	98	60	350	238	9263	150	500	588	10000
		70	100	98	88	350	48	9453	150	500	398	10000
		80	98	99	63	400	238	9263	100	500	638	10000
		80	100	99	89	400	48	9453	100	500	448	10000
		90	98	99	65	450	238	9263	50	500	688	10000
		90	100	99	90	450	48	9453	50	500	498	10000
Массовое распространение: пациенты с симптомами заболевания, поступающие в лечебные учреждения, контактные лица индексного пациента; учреждения и закрытые коллективы, в которых зарегистрированы подтвержденные случаи вспышек инфекции	10	70	98	97	76	700	225	8775	300	1000	925	10000
		70	100	97	94	700	45	8955	300	1000	745	10000
		80	98	98	78	800	225	8775	200	1000	1025	10000
		80	100	98	95	800	45	8955	200	1000	845	10000
		90	98	99	80	900	225	8775	100	1000	1125	10000
		90	100	99	95	900	45	8955	100	1000	945	10000
Пациенты с симптомами заболевания, поступающие в специализированный центр; работники здравоохранения, имеющие симптомы заболевания или выявленные по результатам скрининга; лица, находящиеся в домах-интернатах	20	70	98	93	88	1400	200	7800	600	2000	1600	10000
		70	100	93	97	1400	40	7960	600	2000	1440	10000
		80	98	95	89	1600	200	7800	400	2000	1800	10000
		80	100	95	98	1600	40	7960	400	2000	1640	10000
		90	98	98	90	1800	200	7800	200	2000	2000	10000
		90	100	98	98	1800	40	7960	200	2000	1840	10000
Работники здравоохранения/ сотрудники служб клининга; лица, проживающие в домах-интернатах	30	70	98	88	92	2100	175	6825	900	3000	2275	10000
		70	100	89	98	2100	35	6965	900	3000	2135	10000
		80	98	92	93	2400	175	6825	600	3000	2575	10000
		80	100	92	99	2400	35	6965	600	3000	2435	10000
		90	98	96	94	2700	175	6825	300	3000	2875	10000
		90	100	96	99	2700	35	6965	300	3000	2735	10000