

Выявление антигена в диагностике инфекции SARS-CoV-2 с помощью экспресс-иммуноанализа

Временное руководство

11 сентября 2020



Задний план

С начала пандемии COVID-19 лаборатории использовали тесты амплификации нуклеиновых кислот (NAAT), такие как тесты полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (rRT-PCR) в реальном времени, для обнаружения SARS-CoV-2, вируса, вызывающего болезнь. Во многих странах доступ к этой форме тестирования был затруднен. Продолжаются поиски надежных, но менее дорогих и быстрых диагностических тестов, которые обнаруживают антигены, специфичные для инфекции SARS-CoV-2. Диагностические тесты для обнаружения антигена предназначены для непосредственного обнаружения белков SARS-CoV-2, продуцируемых репликацией вируса в респираторном секрете, и были разработаны как в качестве лабораторных тестов, так и для использования рядом с пациентом, так называемые быстрые диагностические тесты или RDT. . . Ландшафт диагностического развития динамичен,

В этом документе содержатся рекомендации о потенциальной роли антиген-детектирующих ДЭТ (Ag-RDT) в диагностике COVID-19 и необходимости тщательного выбора тестов. Информация о Ag-RDT в этом документе обновляет руководство, которое было включено в научную записку под названием [Рекомендации ВОЗ по использованию иммунодиагностического теста на COVID-19 в пунктах оказания медицинской помощи опубликовано 8 апреля 2020 года](#). Руководство по использованию Ag-RDT будет регулярно обновляться по мере поступления новых доказательств.

Большинство Ag-RDT для COVID-19 используют метод сэндвич-иммунодетекции, в котором используется простой в использовании формат теста с боковым потоком, обычно используемый для тестирования на ВИЧ, малярию и грипп. Ag-RDT обычно состоят из пластиковой кассеты с лунками для образца и буфера, полоски нитроцеллюлозного матрикса, тестовой линии со связанным антителом, специфичным для конъюгированных комплексов антиген-антитело, и контрольной линии со связанным антителом, специфичным для конъюгированного антитела. В случае ДЭТ SARS-CoV-2 целевым анализом часто является вирусный нуклеокапсидный белок, предпочтительный из-за его относительной распространенности. Обычно все материалы, необходимые для проведения теста,

включая материалы для сбора образцов, входят в коммерческий набор, за исключением таймера.

После сбора респираторного образца и нанесения его на тест-полоску оператор считывает результаты в течение 10–30 минут с помощью считывающего устройства или без него. Использование считывателя стандартизирует интерпретацию результатов теста, сокращая расхождения в интерпретации анализа разными операторами, но требует дополнительного оборудования. Для большинства производимых в настоящее время тестов требуются образцы мазков из носа или носоглотки, но компании проводят исследования для оценки эффективности своих тестов с использованием альтернативных типов образцов, таких как слюна, ротовая жидкость и системы сбора образцов, чтобы потенциально расширить возможности использования и облегчить безопасность и эффективное тестирование. Обычно, простота использования и быстрое время выполнения Ag-RDT дает возможность расширить доступ к тестированию и сократить задержки в диагностике за счет перехода к децентрализованному тестированию пациентов с ранними симптомами. Компромисс для простоты эксплуатации Ag-RDT - это снижение чувствительности по сравнению с NAAT. Очень немногие из SARS-CoV-2 Ag-RDT прошли строгую нормативную проверку. Только четыре теста получили разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях (EUA) Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), а еще два теста были одобрены Японским агентством по фармацевтическим и медицинским устройствам. Только три компании представили документы в соответствии с процедурой включения в список ВОЗ для чрезвычайных ситуаций (EUL) (2, 3). Очень немногие из SARS-CoV-2 Ag-RDT прошли строгую нормативную проверку. Только четыре теста получили разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях (EUA) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), а еще два теста были одобрены Японским агентством по фармацевтическим и медицинским уст

Данные о чувствительности и специфичности доступных в настоящее время Ag-RDT для SARS-CoV-2 были получены из исследований, которые различаются по дизайну и тестируемым брендам, которые оцениваются. Они показали, что чувствительность по сравнению с NAAT в образцах из верхних дыхательных путей (мазки из носа или носоглотки), по-видимому, сильно варьирует, в пределах от 0 до 94% (4-13), но, как всегда сообщается, специфичность высока (> 97%). . Хотя необходимы дополнительные данные о реальных характеристиках и операционных аспектах, Ag-RDT, скорее всего, будут хорошо работать у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (значения Ct ≤25 или > 10⁶ копий геномного вируса / мл), которые обычно появляются в предсимптоматической (за 1-3 дня до появления симптомов) и ранней симптоматической фазах

болезнь (в течение первых 5-7 дней болезни) (14, 15, 21). Это дает возможность для ранней диагностики и прерывания передачи посредством целенаправленной изоляции и группирования наиболее заразных случаев и их близких контактов (16). Пациенты, поступившие более чем через 5-7 дней после появления симптомов, с большей вероятностью будут иметь более низкую вирусную нагрузку, а вероятность ложноотрицательных результатов с помощью Ag-RDT выше.

Несмотря на эти ожидаемые ограничения в производительности, при правильном выполнении и интерпретации Ag-RDT могут сыграть значительную роль в управлении пациентами, принятии решений в области общественного здравоохранения и надзоре за COVID-19. Как минимум, Ag-RDT должны правильно идентифицировать значительно больше случаев, чем они могли бы пропустить (чувствительность $\geq 80\%$), и иметь очень высокую специфичность ($\geq 97-100\%$). Основываясь на этих параметрах производительности, это временное руководство предлагает несколько потенциальных ролей для Ag-RDT и предлагает общие рекомендации по выбору тестов и основные соображения по их реализации.

Общие рекомендации по применению SARS-CoV-2 Ag-RDT

1. SARS-CoV-2 Ag-RDT, которые соответствуют минимальным требованиям к эффективности: чувствительность $\geq 80\%$ и специфичность $\geq 97\%$ по сравнению с эталонным анализом NAAT,¹ может использоваться для диагностики инфекции SARS-CoV-2 в различных условиях, где NAAT недоступен или где длительное время обработки исключает клиническое применение.

Для оптимизации производительности тестирование с использованием Ag-RDT должно проводиться обученными операторами в строгом соответствии с инструкциями производителя и в течение первых 5-7 дней после появления симптомов.

2. Подходящие сценарии использования COVID-19 Ag-RDT включают следующее:

- i) Для реагирования на подозреваемые вспышки COVID-19 в удаленных местах, учреждениях и полужакрытых сообществах, где NAAT недоступен немедленно. Положительные результаты Ag-RDT от нескольких подозреваемых с большой вероятностью указывают на вспышку COVID-19 и позволят на раннем этапе принять меры инфекционного контроля. По возможности все образцы, дающие положительные результаты Ag-RDT (или, по крайней мере, часть), должны быть доставлены в лаборатории, обладающие возможностями NAAT, для подтверждающего тестирования.
- ii) Для поддержки расследования вспышек (например, в закрытых или полужакрытых группах, включая школы, дома престарелых, круизные лайнеры, тюрьмы, рабочие места и общежития,

Во время вспышек COVID-19, подтвержденных NAAT, Ag-RDT можно использовать для скрининга людей из групп риска и быстрого выделения положительных случаев (и инициирования других усилий по отслеживанию контактов) и определения приоритетности сбора образцов от RDT-отрицательных лиц для NAAT.

iii) Мониторинг тенденций заболеваемости в сообществах, и особенно среди основных рабочих и медицинских работников во время вспышек или в регионах широко распространенной передачи в сообществах, где положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность результата Ag-RDT достаточны для обеспечения эффективного инфекционного контроля. .²

iv) Там, где широко распространена передача инфекции в сообществе, ДЭТ могут использоваться для раннего выявления и изоляции положительных случаев в медицинских учреждениях, центрах / участках тестирования на COVID-19, домах престарелых, тюрьмах, школах, передовых и медицинских работников, а также для отслеживания контактов. Обратите внимание, что безопасное ведение пациентов с образцами, отрицательными на ДЭТ, будет зависеть от эффективности ДЭТ и распространенности COVID-19 в сообществе (см. Приложение 1). Отрицательный результат Ag-RDT не может полностью исключить активную инфекцию COVID-19, и, следовательно, по возможности следует проводить повторное тестирование или предпочтительно подтверждающее тестирование (NAAT) (рис. 1), особенно у пациентов с симптомами.

v) Тестирование бессимптомных контактов пациентов может рассматриваться, даже если Ag-RDT специально не разрешен для этого использования, поскольку было продемонстрировано, что у бессимптомных случаев вирусная нагрузка аналогична симптоматическим случаям (17), хотя в этой ситуации отрицательный Ag-RDT не должен удалять контакт из карантинных требований.

3. Для первоначального внедрения Ag-RDT в клиническое использование странам следует рассмотреть возможность выбора некоторых настроек, в которых в настоящее время доступно подтверждающее тестирование NAAT, чтобы персонал мог получить уверенность в анализах, подтвердить эффективность выбранных RDT и устранить любые возникшие проблемы с внедрением. Везде, где NAAT будет использоваться для подтверждающего тестирования у пациентов, прошедших скрининг с использованием Ag-RDT, образцы для этих двух тестов следует собирать примерно в одно и то же время или максимум в течение периода менее 2 дней.

4. В ситуациях, когда подтверждающее тестирование с помощью NAAT невозможно, любые признаки того, что результаты могут быть неверными, должны вызывать подозрения относительно достоверности. Примеры могут включать пациентов с положительным результатом теста, но с клиническим синдромом, не соответствующим

¹ На основе хорошо разработанных и выполненных оценок в репрезентативных популяциях

² Риск получения ложноположительных результатов высок в условиях низкой

распространенности; положительная прогностическая ценность составляет 78%, если распространенность составляет 10% и

соблюдены минимальные критерии эффективности; увеличивается до 93%, если распространенность составляет 20%

COVID-19 или пациенты с положительным тестом, обнаруженным в условиях низкой распространенности (где прогностическая ценность положительного теста низкая, а риск ложноположительных результатов высокий). Другие предупреждающие сигналы могут включать пациентов с отрицательным результатом теста, но с классическим синдромом, которые находятся в тесном контакте с больным или проходят тестирование в условиях высокой распространенности. В таких ситуациях следует рассмотреть возможность повторения испытания, особенно если есть какая-либо неопределенность в отношении визуального результата (слабые полосы) или адекватности отбора проб.

5. Использование Ag-RDT не рекомендуется в условиях или в группах населения с низкой ожидаемой распространенностью заболевания (например, скрининг в пунктах въезда, сдача крови, плановые операции), особенно там, где нет возможности получить подтверждающее тестирование с помощью NAAT. Такое использование будет невозможно до тех пор, пока не будет больше данных из высококачественных исследований, подтверждающих высокую специфичность (> 99%) одного или нескольких коммерческих тест-наборов Ag-RDT.

Отбор тестов для закупки и внедрения:

Хотя в настоящее время коммерчески доступно ограниченное количество SARS-CoV-2 Ag-RDT, ожидается, что в ближайшее время на рынок выйдут несколько продуктов различного качества и производительности. Как отмечалось во введении, большинство коммерческих SARS-CoV-2 Ag-RDT используют обычный формат бокового потока с коллоидным золотом или другим видимым красителем в качестве индикаторов. Некоторые системы, в том числе те, которые одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в соответствии с EUA, используют альтернативные индикаторы, которые могут повысить чувствительность, но требуют специального устройства для считывания и интерпретации результатов испытаний.

При выборе Ag-RDT для использования в сценариях, представленных выше в разделе рекомендаций, необходимо учитывать ряд факторов. Это включает:

- 1. Качество доступных данных, используемых для подтверждения контрольная работа.** Следует учитывать источник данных (независимое или внутреннее / корпоративное спонсорство), а также дизайн исследования (например, используемый эталонный стандарт, тип образца, задержка между сбором образца и выполнением теста и количество дней с момента появления симптомов). количество зачисленных предметов и условия набора. Поскольку концентрация вируса в образцах является самым большим предиктором теста чувствительность, выбор пациентов и исследовательских центров имеет решающее значение. Проспективные клинические исследования обычно лучше ретроспективных исследований. Данные исследований, независимых от корпоративного спонсорства, имеют особую ценность, если исследования выполнены хорошо.
- 2. Сообщенная производительность.** Данные, демонстрирующие эффективность RDT, должны быть тщательно изучены до начала закупок. Учитывая относительно низкую распространенность активного SARS-

Инфекции CoV-2 даже в условиях сообщества, высокая специфичность (минимум $\geq 97\%$ и в идеале $\geq 99\%$) является

необходимо, чтобы избежать множества ложноположительных результатов. Чувствительность будет зависеть от состояния исследуемых пациентов (степень заболевания, количество дней с момента появления симптомов и т. Д.), А также от качества продукта, но должна достигать минимум $\geq 80\%$. Полезной оценкой является чувствительность теста у пациентов с порогом цикла гRT-PCR (Ct) ниже определенного значения (например, 28 или 30), поскольку ожидается, что вирус будет в избытке в респираторных образцах, когда тест находится в этом диапазоне. , и чувствительность теста, соответственно, высокая (превышает 90% в некоторых опубликованных и неопубликованных исследованиях) (4,11). Однако важно отметить, что значения Ct при заданной исходной концентрации целевой РНК варьируются в разных анализах рОТ-ПЦР и не являются строго количественными.

- 3. Качество производства и нормативный статус.** Тесты следует закупать у производителей, которые работают в рамках системы менеджмента качества (например, ISO 13485) и имеют, по крайней мере, разрешение местных регулирующих органов или право свободной продажи, предоставленное страной производителя. РДТ, как и все *in vitro* Диагностика, предназначенная для клинического использования, должна пройти строгую и прозрачную нормативную проверку. Утверждение или разрешение строгого регулирующего органа и / или Список использования в чрезвычайных ситуациях ВОЗ должны быть доступны во время закупки.
- 4. Производство вместимость а также в дальнейшем свидетельство качества.** Многие новые компании без истории успеха в производстве, продаже и поддержке *in vitro* диагностика выходит на рынок с SARS-CoV-2 Ag-RDT. Закупщики должны учитывать спектр других продуктов, предлагаемых компанией (особенно тесты бокового потока), какие у них есть разрешения регулирующих органов на неэкстренные диагностические продукты, а также возможности их производства и постпродажного надзора. Многие компании могут производить высококачественные прототипы или завершённые тесты в небольших объемах, но могут столкнуться с трудностями при расширении производства для удовлетворения глобальных потребностей.
- 5. Распределение а также технический поддержка.** Следует учитывать возможности поставщика по сбыту и поддержке продукции, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Это особенно верно для тестов, требующих дополнительного оборудования, такого как считыватели.
- 6. Условия отгрузки, хранения и срок годности.** Способность выдерживать температурный стресс и увеличенный срок хранения имеют решающее значение для простоты использования Ag-RDT. Для новых продуктов необходимо оценивать срок годности.

основаны на ускоренных исследованиях стабильности (обычно при более высоких температурах), но целевой срок хранения должен составлять не менее 12-18 месяцев при 30 ° С, а в идеале - 40 ° С. Требование холодовой цепи для транспортировки и / или хранения значительно увеличит стоимость и сложность закупок и распределения.

7. **Требования к сбору образцов.** SARS-CoV-2 Ag-RDT различаются по своим требованиям к типу образца, количеству этапов обработки, необходимости в точном времени, оборудовании и интерпретации результатов, что повлияет на степень необходимого обучения и надзора. По этой причине оценка простоты использования является важным фактором наряду с производительностью тестирования.
8. **Содержимое тестового набора.** В состав стандартного набора необязательно входит все необходимое для проведения и контроля качества теста, и это необходимо проверить перед покупкой. Некоторые коммерчески доступные Ag-RDT для SARS-CoV-2 используют считывающий прибор.
9. **Стоимость теста.** Стоимость тестов будет варьироваться в зависимости от теста и приобретаемого объема. Как правило, они должны быть дешевле, чем тесты ПЦР. Также необходимо учитывать стоимость транспортировки, импортные тарифы, хранение, обучение (и надзор) конечных пользователей и действия по тестированию послепродажного контроля качества, необходимые для поддержки качественного внедрения RDT.

10. Доступность, полнота и ясность

Инструкции по использованию. Они должны быть четкими, содержать иллюстрации и быть удобными для не лабораторного специалиста.

Соображения по реализации:

1. Несмотря на то, что Ag-RDT может быть значительно проще в исполнении, чем NAAT, они по-прежнему требуют, чтобы процедуры, рекомендованные поставщиком, строго следовали с должным вниманием к документации, выполнению зависящих от времени или объема шагов, условий хранения и срока годности и оборудования. и управление запасами. Все операторы тестирования должны пройти обучение по сбору проб, соответствующей биобезопасности, проведению теста, интерпретации и составлению отчетов о результатах, а также по обращению с отходами. Также необходимо принять меры по контролю качества.
2. Пострыночный надзор с регулирующим надзором имеет решающее значение для выявления дефектов в работе продукта и является важным требованием для производителя. Система здравоохранения должна обеспечивать мониторинг и оценку диагностических тестов на COVID-19.

действия и четкие механизмы сообщения о проблемах (18).

3. Использование инструментальных систем обнаружения требует дополнительных требований к обучению (использование прибора, калибровка по мере необходимости, требования к обслуживанию, условия эксплуатации) и достаточной инфраструктуры, такой как надежный источник электроэнергии.
4. Сбор образцов - один из наиболее важных факторов, влияющих на работу Ag-RDT. Следует тщательно соблюдать инструкции по применению, и любой персонал, собирающий образцы, должен быть обучен методике.
5. Каждый из этих тестов имеет специально указанный метод обработки образца после сбора. Необходимо точно следовать инструкциям и не использовать альтернативные реагенты (например, воду или другую жидкость вместо буфера для разбавления / смешивания).
6. Должны быть соблюдены требования биобезопасности для операторов - необходимы средства индивидуальной защиты, мешок для биологически опасных отходов и хорошая вентиляция (19).

Методы

В этом промежуточном руководящем документе описаны возможные сценарии использования и неиспользования БДТ для обнаружения антигена SARS-CoV-2 на основе минимальных критериев эффективности. Минимальные требования к производительности для Ag-RDT были установлены посредством формального процесса разработки профиля целевого продукта (TPP) для приоритетной диагностики SARS-CoV-2 (20). Они были проинформированы развивающимся пониманием временной динамики выделения и трансмиссивности вирусов, а также ожидаемых преимуществ более раннего и расширенного тестирования. В базах данных PubMed и medRxiv был проведен поиск как прошедших экспертную оценку, так и опубликованных предпечатных отчетов о точности тестов быстрого определения антигена SARS-CoV-2 в местах оказания медицинской помощи / рядом с пациентом. Был проведен один систематический обзор точности диагностических тестов (21). Дополнительно, неопубликованные независимые отчеты о работе двух SARS-CoV-2 Ag-RDT были конфиденциально переданы в ВОЗ. Временное руководство было рассмотрено членами Сети референс-лабораторий ВОЗ по COVID-19 и членами Группы обзора профиля целевого продукта диагностики COVID-19 ВОЗ, а также другими внешними экспертами.

Мы признаем недостатки имеющихся доказательств. К ним относятся небольшие размеры выборки, искаженная выборка, основанная на ожидаемом наличии или отсутствии инфекции SARS-CoV-2, а также отсутствие деталей в исследованиях, направленных на валидацию тестов, касающихся статуса симптомов или времени от появления симптомов. Кроме того, отсутствие данных по бессимптомным случаям, использование тестов вне инструкций производителя по применению и выполнение тестов в лабораториях, а не в местах оказания медицинской помощи / около пациента, ограничивают возможность обобщения рекомендаций. Тем не менее был сделан вывод, что

некоторые Ag-RDT могут, по крайней мере, соответствовать минимальным требованиям к эффективности на ранней стадии заболевания (в течение первых 5-7 дней, когда вирусная нагрузка и риск передачи наиболее высоки), а может даже превышать их. Расширение тестирования для потенциального прерывания передачи посредством использования антигенных ДЭТ считается более полезным, чем отказ от тестирования или выполнения тестов, которые не дают информации о мерах инфекционного контроля из-за очень долгого времени обработки или риска ложноотрицательных результатов у пациентов с низкой вирусной нагрузкой.

Производительность теста

Эффективность Ag-RDT определяется чувствительностью и специфичностью теста для выявления инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с эталонным стандартом NAAT (обычно rRT-PCR).

Чувствительность - это процент случаев, положительных по эталонному стандарту NAAT, которые были определены как положительные с помощью оцениваемого Ag-RDT.

Специфика - это процент случаев, отрицательных по эталонному стандарту NAAT, которые были определены как отрицательные с помощью оцениваемого Ag-RDT. Распространенность заболевания в тестируемом сообществе сильно влияет на прогностическую ценность положительного или отрицательного результата (см. Приложение 1). Таким образом, клиническая ценность положительного или отрицательного результата теста будет зависеть от того, какие действия предпринимаются на основе результата теста, если интерпретировать его в контексте местной распространенности.

В целом, чем выше распространенность инфекции SARS-CoV-2 в протестированной популяции, тем больше вероятность того, что у человека с положительным результатом теста будет COVID-19. В

чем ниже распространенность в сообществе, тем больше вероятность того, что у пациента с отрицательным результатом теста не будет болезни, см. Приложение 1. Например, когда распространенность активной инфекции SARS-CoV-2 в сообществе составляет 1%, даже тест с 99% -ной специфичностью будет иметь плохую прогностическую ценность положительного результата, поскольку половина всех положительных результатов будет ложноположительной.

Роли БДТ по обнаружению антигенов в ведении больных и эпиднадзоре за COVID-19

Использование Ag-RDT может быть рассмотрено в странах или регионах, где наблюдается широко распространенная передача инфекции в общинах, где система здравоохранения может быть перегружена и где может быть невозможно проверить все или какие-либо подозрительные случаи с помощью NAAT. Как и в случае со всеми диагностическими тестами, особенно с неоптимальной чувствительностью и / или специфичностью, для правильной интерпретации результатов ДЭТ и принятия соответствующих мер **распространенность заболевания (в соответствии с эталонным стандартом) должна оцениваться на основе эпиднадзора**, поскольку это определяет положительную и отрицательную прогностическую ценность (PPV и NPV, соответственно) RDT (Приложение 1). Предлагаемый процесс использования Ag-RDT для ведения случаев COVID-19 при широко распространенной передаче инфекции в сообществе показан на рисунке 1. В таких условиях предварительная вероятность заболевания COVID-19 (вероятность того, что у пациента COVID-19) -19 до того, как станут известны их результаты на основании эпидемиологических и клинических факторов) является относительно высоким, а положительные результаты тестов имеют высокую прогностическую ценность. Аналогичным образом, в условиях передачи инфекции в сообществе прогностическая ценность отрицательного результата БДТ может быть низкой, даже при наличии сильных эпидемиологических или клинических показателей воздействия COVID-19 или заболевания.

Рис. 1. Блок-схема, демонстрирующая потенциальное использование ДЭТ на основе антигенов (отвечающих минимальным критериям эффективности) в условиях широко распространенной передачи в сообществе и при отсутствии потенциала NAAT.

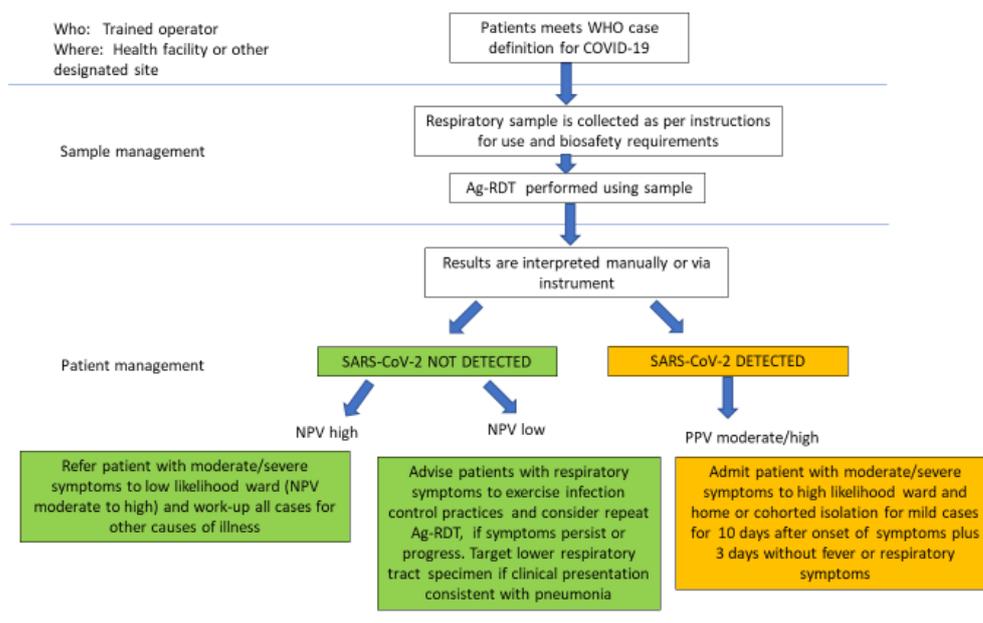


Таблица 1. Ситуации, в которых нельзя использовать SARS-CoV-2 Ag-RDT, исходя из имеющейся в настоящее время информации

Не используйте SARS-CoV-2 Ag-RDT:	Объяснение
У лиц без симптомов, если лицо - контакт подтвержденного случая	Вероятность до тестирования (вероятность того, что до тестирования наличие заболевания на основании эпидемиологических данных, контактных данных, клинических данных) низкий.
Где нет ни одного случая или только единичные случаи	В таких условиях не рекомендуется использовать Ag-RDT для рутинного эпиднадзора или ведения больных. Положительные результаты теста, скорее всего, будут ложноположительными. Предпочтительно молекулярное тестирование.
Соответствующие меры биобезопасности и профилактики и контроля инфекций (ПИИК) отсутствуют.	Чтобы обезопасить медицинских работников, при отборе респираторных проб для любого теста от пациентов с подозрением на COVID-19 операторы должны носить перчатки, халат, маску и защитную маску или очки (19, 22, 23).
Ведение пациента не меняется в зависимости от результата теста.	Если пациенты с положительным и отрицательным тестом будут лечиться одинаково из-за неизвестного или низкого PPV и / или NPV, тогда тестирование не принесет пользы.
Для проверки в аэропорту или на границе в пунктах въезда	Распространенность COVID-19 будет сильно варьироваться среди путешественников, и поэтому невозможно определить PPV и подтверждающее NPV результатов испытаний. Положительные и отрицательные тесты потребуют тестирование для увеличения PPV и NPV для принятия решения изготовления.
При скрининге перед сдачей крови	Положительный результат БДТ не обязательно коррелирует с наличием вiremии. Бессимптомные доноры крови не подпадают под определение подозрительного случая (24).

Факторы, влияющие на выполнение теста

Как упоминалось выше, многие факторы могут повлиять на работу антиген-детектирующих ДЭТ. Следовательно, результаты в клинических условиях могут быть разными. Следует учитывать следующее:

- факторы пациента, такие как время от начала болезни и иммунный статус
- тип образца (верхние или нижние дыхательные пути), качество и обработка, включая условия хранения и разведение в вирусной транспортной среде
- вирусные факторы, включая концентрацию и продолжительность выделения вирусного антигена и структурную изменчивость целевого антигена, перекрестную реактивность с другими вирусами
- специфический белок-мишень, поскольку одни антигены продуцируются в более высоких концентрациях, чем другие, например, нуклеокапсид против белков-шипов
- дизайн продукта или проблемы с качеством, включая:
 - недостаточное количество антител или средство к целевому антигену (ам)
 - плохая упаковка и воздействие тепла и влажности в течение неподходящий транспортировка и / или хранение, которые могут разрушить антитела в тесте

- нечеткие или неправильные инструкции, которые могут повлиять на выполнение теста

- недостаточная подготовка или компетентность оператора теста, что может привести к ошибке при подготовке антиген-детектирующего ДЭТ, проведении теста или интерпретации результата с ошибочными выводами.

Будущие обновления и рекомендации по конкретным продуктам

ВОЗ тесно сотрудничает с группами, оценивающими эффективность и рабочие характеристики коммерциализированных БДТ для обнаружения антигена SARS-CoV-2, чтобы систематически собирать доказательства по мере их появления и координировать обновления. В настоящее время недостаточно данных о производительности и эксплуатационном использовании, чтобы рекомендовать конкретные коммерческие продукты.

Ссылки

- Фонд инновационных новых диагностических средств. Диагностический план SARS-CoV-2 2020 [Доступно с: <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>].
- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. In vitro Diagnostics EUAs 2020 [Доступно с: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-болезнь-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas>].
- Агентство ПамД. Усилия PMDA по борьбе с COVID-19 2020 [Доступно с: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>].
- Порте Л., Легаррага П., Воллрат В., Агилера Х, Мунита Дж. М., Араос Р. и др. Оценка нового экспресс-теста на основе антигенов для диагностики SARS-CoV-2 в респираторных образцах. *Int J Infect Dis.* 2020; S1201-9712 (20) 30405-7.
- Дяо Б., Вэнь К., Чен Дж., Лю И, Юань З., Хань С. и др. Диагностика инфекции, вызванной острым респираторным синдромом, коронавирусом 2, путем обнаружения белка нуклеокапсида. *medRxiv.* 2020: 2020.03.07.20032524.
- Ламбер-Никло С., Каффель А., Ле Пана С., Ваулуп-Феллус С., Моран-Жубер Л., Роке-Афонсу А.М. и др. Оценка быстрого диагностического анализа для обнаружения антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки. *J Clin Microbiol.* 2020; 58 (8).
- Мертенс П., Де Вос Н., Мартини Д., Жассой К., Миразими А, Кайперс Л. и др. Разработка и потенциальная польза диагностического теста на респираторную полосу COVID-19 в условиях пандемии. *Front Med (Лозанна).* 2020; 7: 225-.
- Блэрн Л., Мокран С., Уилмет А., Дессилли Дж., Кабамба-Мукади Б., Бекинга И. и др. Масштабный, молекулярный и серологический скрининг на SARS-CoV-2 медицинских работников в государственной больнице с 4 центрами в Бельгии после вспышки COVID-19. *J Infect.* 2020: S0163-4453 (20) 30514-4.
- Мак GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET и др. Оценка экспресс-теста на антиген для обнаружения вируса SARS-CoV-2. *Журнал клинической вирусологии: официальное издание Панамериканского общества клинической вирусологии.* 2020; 129: 104500-.
- Нагура-Икеда М., Имаи К., Табата С., Миёси К., Мурахара Н., Мизуно Т. и др. Клиническая оценка самостоятельно собранной слюны с помощью RT-qPCR, прямой RT-qPCR, RT-LAMP и экспресс-теста на антиген для диагностики COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020: JCM.01438-20.
- Omi K, Takeda Y, Mori M. SARS-CoV-2 qRT-PCR Распределение значений Ct в Японии и возможная польза набора для быстрого тестирования антигенов. *medRxiv.* 2020: 2020.06.16.20131243.
- Скохи А., Анантараджа А., Бодуэс М., Кабамба-Мукади Б., Веррокен А., Родригес-Вильялбос Х. Низкая эффективность экспресс-теста на определение антигена в качестве основного теста для диагностики COVID-19. *J Clin Virol.* 2020; 129: 104455.
- Weitzel T, Legarraga P, Iruetagoiena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Прямое сравнение четырех основанных на антигенах экспресс-тестов для диагностики SARS-CoV-2 в респираторных пробах. *bioRxiv.* 2020: 2020.05.27.119255.
- Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Пространственная и временная динамика SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19: систематический обзор и метаанализ. *EBioMedicine.* 2020; 58.
- Аронс М.М., Хэтфилд К.М., Редди СК, Кимбалл А., Джеймс А, Джейкобс Дж. Р. и др. Пресимптомные инфекции SARS-CoV-2 и передача в учреждении квалифицированного сестринского ухода. *Медицинский журнал Новой Англии.* 2020; 382 (22): 2081-90.
- Буллард Дж., Даст К., Функ Д., Стронг Дж. Э., Александр Д., Гарнетт Л. и др. Прогнозирование инфекционного SARS-CoV-2 на основе диагностических образцов. *Клинические инфекционные заболевания: официальное издание Американского общества инфекционных болезней.* 2020: eiaa638.
- Ли С., Ким Т., Ли Э, Ли С., Ким Х., Ри Х. и др. Клиническое течение и молекулярное вирусное выделение среди бессимптомных и симптоматических пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в общинном лечебном центре в Республике Корея. *JAMA Internal Medicine.* 2020.
- Всемирная организация здравоохранения. Пострыночный надзор за диагностикой in vitro. 2015 г.
- Всемирная организация здравоохранения. Руководство по лабораторной биобезопасности в связи с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) 2020 [обновлено 13 мая 2020 г. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guide-related-to-coronavirus-covid-19>].
- Всемирная организация здравоохранения. Профили целевых продуктов COVID-19 для приоритетной диагностики для поддержки реагирования на пандемию COVID-19 v.0.1 2020 [обновлено 31 июля 2020 года. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-target-product-profiles-for-priority-diagnostics-to-support-ответ-на-covid-19-pandemic-v.0.1>].
- Диннес Дж., Дикс Дж. Дж., Адриано А., Берхан С., Давенпорт С, Dittich S, et al. Экспресс-тесты на антиген в месте оказания медицинской помощи и молекулярные тесты для диагностики инфекции SARS-CoV-2. *Кокрановская база данных систематических обзоров.* 2020 (8).
- Всемирная организация здравоохранения. Профилактика инфекций и борьба с ними во время оказания медицинской помощи при подозрении на COVID-19 2020 [обновлено 19 марта 2020 года. <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-Руководство-по-биобезопасности-связанное-с-заболеванием-коронавирусом-2019-covid-19>].
- Всемирная организация здравоохранения. Рациональное использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) от коронавирусной болезни (COVID-19) 2020 [обновлено 4 апреля 2020 года. Доступно с: <https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protection-equipment-for-coronavirus-болезнь-covid-19-и-соображения-во-время-серьезной-нехватки>].
- Всемирная организация здравоохранения. Определение случая COVID-19 ВОЗ, 2020 г. [обновлено 7 августа 2020 г. Доступно по адресу: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1].

Благодарности

Этот документ был разработан при консультации с:

Внешний: Серхио Кармона, FIND, Швейцария; Арлен Чуа, организация «Врачи без границ», Швейцария; Антонино Ди Каро, Национальный институт малатти, инфеттив, Лаццаро Спалланцани, Италия; Салли Хойват, Партнеры по диагностике, США; Эрик Карлссон, Institut Pasteur du Cambodge, Камбоджа; Розанна Пилинг, Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Великобритания; Лео Пун, Университет Гонконга, Китай, CAP Гонконг; Шанталь Реускен, RIVM, Нидерланды; Билл Родригес, Дрейпер Ричардс, Фонд Каплана, США; Джилиан Сакс, FIND, Швейцария; Анне фон Готтберг, Национальный институт инфекционных болезней, Южная Африка

КТО: Джейн Каннингем и Марк Перкинс (руководители), Амаль Баракат, Голубинка Бошевкса, Лиза Картер, Лора Чернышова, Раду Кожокару, Джанет Виктория Диас, Судех Эхсани, Белинда Луиза Херринг, Фрэнсис Инбанатан, Александр Ягупаров, Марсиумовчава Ярославова Мендес-Рико, Карен Нахапетян, Дмитрий Переяслов, Анн Перрошо, Ирена Прат, Артем Скрипник, Майя Станоевич, Уте Стрэхер, Мария Ван Керхове, Карин фон Эйе.

Декларация интересов

Заявления об интересах были собраны от всех внешних участников и проанализированы на предмет любых конфликтов интересов. Не было заявлено о значительных конфликтах интересов.

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на это временное руководство. В случае изменения каких-либо факторов ВОЗ опубликует дополнительную информацию. В противном случае срок действия этого временного руководящего документа истечет через 2 года после даты публикации.

© Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. Некоторые права защищены. Эта работа доступна под [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) лицензия.

Справочный номер ВОЗ: [BO3 / 2019-nCoV / Antigen_Detection / 2020.1](#)

Приложение 1

Приложение: Положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV), а также количество истинно положительных (TP), ложноположительных (FP), истинно отрицательных (TN) и ложноотрицательных (FN) тестов в популяции из 10000 с распространенность COVID-19 оценивается в 5, 10, 20, 30% и основывается на рекомендуемых критериях эффективности: чувствительность 70, 80%, 90% и специфичность 98% и 100%.

Пример распространенности целевые группы	Чувствительность (%)	Специфика	ЧПС	PPV	TP	FP	TN	FN	Нет, с болезнь	Нет положительный тесты	Всего	
Симптоматический общий численность населения; контакты индексный случай	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
Сообщество передача инфекции: Симптоматические пациенты представляя на здоровые учреждения по уходу; контакты индексных дел; учреждения и закрытые сообщества с подтвержденные вспышки	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
Симптоматический при направлении центр; Симптоматическая или обследование медицинских работников; забота дома	20	70	98	93	88	1400	200	7800	600	2000 г.	1600	10000
		70	100	93	97	1400	40	7960	600	2000 г.	1440	10000
		80	98	95	89	1600	200	7800	400	2000 г.	1800	10000
		80	100	95	98	1600	40	7960	400	2000 г.	1640	10000
		90	98	98	90	1800	200	7800	200	2000 г.	2000 г.	10000
		90	100	98	98	1800	40	7960	200	2000 г.	1840 г.	10000
Симптоматическое здоровье работник по уходу / уборщицы; жители дома престарелых	30	70	98	88	92	2100	175	6825	900	3000	2275	10000
		70	100	89	98	2100	35 год	6965	900	3000	2135	10000
		80	98	92	93	2400	175	6825	600	3000	2575	10000
		80	100	92	99	2400	35 год	6965	600	3000	2435	10000
		90	98	96	94	2700	175	6825	300	3000	2875	10000
		90	100	96	99	2700	35 год	6965	300	3000	2735	10000