**Рекомендации по применению иммунодиагностических тестов на месте оказания медицинской помощи для COVID-19**

*Научная Сводка от 8 апреля 2020 года, ВОЗ*

В ответ на растущую пандемию COVID-19 и нехватку лабораторного потенциала молекулярного тестирования и реагентов многочисленные производители диагностических тестов разработали и пустили в продажу простые в использовании устройства для облегчения тестирования вне лабораторных условий. Эти простые тест-наборы основаны либо на обнаружении белков вируса COVID-19 в респираторных образцах (например, мокроте, мазке из горла), либо на обнаружении в крови или сыворотке человеческих антител, генерируемых в ответ на инфекцию.

Однако, прежде чем эти тесты могут быть рекомендованы, они должны быть проверены соответствующим образом. Тесты, не отвечающие требованиям, могут пропустить пациентов с активной инфекцией или ложно классифицировать пациентов как имеющих заболевание, еще больше затрудняя усилия по борьбе с болезнью. **В настоящее время, основываясь на имеющихся фактических данных, ВОЗ рекомендует использовать эти новые иммунодиагностические тесты на местах оказания медицинской помощи только в исследовательских условиях. Они не должны использоваться в каких - либо других условиях, в том числе для принятия клинических решений, до тех пор, пока не будут получены доказательства, подтверждающие использование по конкретным показаниям.**

ВОЗ продолжает оценивать имеющиеся иммунодиагностические тесты для COVID-19 и при необходимости обновит эту научную справку.

**Экспресс-диагностические тесты, основанные на обнаружении антигенов**

Один из видов экспресс-диагностического теста (ЭДТ, англ - rapid diagnostic test, RDT) выявляет наличие вирусных белков (антигенов), экспрессируемых вирусом COVID-19, в образце из дыхательных путей человека. Если целевой антиген присутствует в образце в достаточных концентрациях, он будет связываться со специфическими антителами, закрепленными на бумажной полоске, заключенной в пластиковый корпус, и генерировать визуально обнаруживаемый сигнал, как правило, в течение 30 минут. Обнаруженные антигены экспрессируются только тогда, когда вирус активно размножается; поэтому такие тесты лучше всего использовать для выявления острой или ранней инфекции.

Насколько хорошо работают тесты, зависит от нескольких факторов, включая время от начала заболевания, концентрацию вируса в образце, качество образца, взятого у человека, и то, как он обрабатывается, а также точный состав реагентов в тестовых наборах. Основываясь на опыте применения антигенных ЭДТ для лечения других респираторных заболеваний, таких как грипп, при котором пораженные пациенты имеют сопоставимые концентрации вируса гриппа в респираторных образцах, как показано в COVID-19, можно ожидать, что чувствительность этих тестов будет варьироваться от 34% до 80%.[1]

Основываясь на этой информации, половина или более инфицированных пациентов COVID-19 могут быть пропущены такими тестами, в зависимости от группы тестируемых пациентов. Эти предположения срочно требуют дальнейшего изучения, чтобы понять, насколько они точны. Кроме того, ложноположительные результаты - то есть тест, показывающий, что человек заражен, когда они не являются таковыми, – могут иметь место, если антитела на тест – полоске также распознают антигены вирусов, отличных от COVID-19, например от коронавирусов человека, вызывающих обычную простуду. Если какой-либо из разрабатываемых тестов на обнаружение антигенов продемонстрирует достаточную эффективность, они потенциально могут быть использованы в качестве тестов сортировки для быстрого выявления пациентов, которые с большой вероятностью будут иметь COVID-19, уменьшая или устраняя необходимость в дорогостоящем молекулярном подтверждающем тестировании.

**Учитывая ограниченность имеющихся в настоящее время данных, ВОЗ в настоящее время не рекомендует использовать экспресс-диагностические тесты на выявление антигенов для ухода за пациентами, хотя исследования их эффективности и потенциальной диагностической полезности весьма поощряются.**

**Экспресс-диагностические тесты, основанные на обнаружении антител хозяина**

Существует еще один, более распространенный тип экспресс-диагностического теста, для COVID-19; тест, который обнаруживает наличие антител в крови людей, предположительно инфицированных COVID-19 [2-5]. Антитела вырабатываются в течение нескольких дней или недель после заражения вирусом. Сила реакции антител зависит от нескольких факторов, включая возраст, качество питания, тяжесть заболевания и некоторые лекарства или инфекции, такие как ВИЧ, которые подавляют иммунную систему [6-8]. У некоторых людей с COVID-19 подтвержденным молекулярным тестированием (ПЦР), сообщалось о слабых, поздних или отсутствующих реакциях антител. Исследования [6,7,9] показывают, что у большинства пациентов реакция на антитела развивается только на второй неделе после появления симптомов заболевания [2,6,7,10-14]. Это означает, что диагноз инфекции COVID-19, основанный на реакции антител, часто будет возможен только в фазе выздоровления, когда многие возможности для клинического вмешательства или прерывания передачи болезни уже прошли. Тесты на обнаружение антител, нацеленные на COVID-19, также могут перекрестно реагировать с другими патогенами, включая другие коронавирусы человека [7,15,16], и давать ложноположительные результаты. Наконец, обсуждался вопрос о том, может ли ЭДТ, обнаруживающий антитела, предсказать, обладает ли индивид иммунитетом к повторному заражению вирусом. На сегодняшний день нет никаких доказательств, подтверждающих это.

Тесты для выявления антител к COVID-19 в популяции будут иметь решающее значение для поддержки разработки вакцин и для расширения нашего понимания масштабов инфекции среди людей, которые не были идентифицированы в результате активных усилий по выявлению случаев заболевания. Однако для клинической диагностики такие тесты имеют ограниченную полезность, поскольку они не могут быстро диагностировать острую инфекцию, чтобы информировать о действиях, необходимых для определения курса лечения. Некоторые клиницисты использовали эти тесты для определения реакции антител, чтобы сделать предположительный диагноз недавнего заболевания COVID-19 в тех случаях, когда молекулярное тестирование было отрицательным, но существовала сильная эпидемиологическая связь с инфекцией COVID-19 и парными образцами крови (острыми и выздоравливающими), показывающими повышение уровня антител.

**Основываясь на этих данных, ВОЗ не рекомендует использовать экспресс-диагностические тесты на обнаружение антител для ухода за пациентами, но призывает продолжать работу по установлению их полезности в эпиднадзоре за заболеваниями и эпидемиологических исследованиях.**

**Дальнейшие действия**

* Молекулярное тестирование (например, ПЦР) образцов дыхательных путей является рекомендуемым методом для идентификации и лабораторного подтверждения случаев COVID-19. Молекулярно-диагностические продукты COVID-19 оцениваются на предмет качества и безопасности в рамках [перечня](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/) в сотрудничестве с Фондом инновационной новой диагностики (Foundation for Innovative New Diagnostic - FIND). Существует соответствующая [публикация](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance). Кроме того, имеется [руководство](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf) о том, как можно рационализировать тестирование для приоритизации определенных групп населения, в условиях ограниченных ресурсов.
* ВОЗ изучает использования иммунодиагностических экспресс-тестов для COVID-19, работая с глобальной сетью лабораторных экспертов и внимательно изучает результаты лабораторных и клинических исследований, планируемых и осуществляемых референс-лабораториями, академическими группами и неправительственными организациями.
* В настоящее время разрабатываются целевые профили продуктов для желаемой диагностики COVID-19, которые будут служить основой для научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ.
* ВОЗ будет продолжать работать с исследовательскими группами, другими учреждениями и государствами-членами для разработки и интерпретации данных, которые могут указывать на конкретные области, где такие тесты могут быть полезны для клинического ведения случаев заболевания, эпидемиологического понимания и/или инфекционного контроля.

**Источники:**

1. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2020 Apr 1];65(6):1026–32. Available from: http://academic.oup.com/cid/article/65/6/1026/3829590/Rapid-Tests-for-Influenza-Respiratory-Syncytial
2. Liu Y, Liu Y, Diao B, Ren Feifei, et al. Diagnostic indexes of a rapid IgG/IgM combined antibody test for SARS-CoV- 2. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044883
3. Zhang P, Gao Q, Wang T, Ke Y, et al. Evaluation of recombinant nucleocapsid and spice protein serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036954v1
4. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035428
5. Li Z, Yi Y, Luo X, Xion N, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. Journal of medical virology. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727
6. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20030189v1.full.pdf
7. Okba N.M.A, Muller M.A., Li W, Wang C, et al. SARS-COV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1
8. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies identifying coronavirus-associated illnesses. Journal of medical virology. https://doi.org/10.1002/jmv.25715
9. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, et al. Evaluation of serological tests in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS- CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045153
10. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Mueller M, Niemeyer D, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020; Available from: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196- x
11. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041707v1.full.pdf
12. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. medxriv [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035014 medRxiv preprint
13. Zhang W, Du R, Li B, Zheng X, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerging microbes and infections. 2020; 9(1):386-389.
14. Zhou P, Yang XL, Wang X, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3.
15. Wang N, Li SY, Yang XL, et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. Virol Sin. 2018;33(1):104–107. doi:10.1007/s12250-018-0012-7
16. Che X, Qiu L, Liao Z, Wang Y, et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. The Journal of Infectious Diseases, Volume 191, Issue 12, 15 June 2005, Pages 2033–2037, https://doi.org/10.1086/430355