

Диагностическое тестирование для определения вируса SARS-CoV-2

Временные рекомендации

11 сентября 2020 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Введение

В этом документе представлены временные рекомендации для лабораторий и других заинтересованных сторон, принимающих участие в диагностической работе для выявления коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома – 2 (SARS-CoV-2). В нем освещены основные соображения касательно взятия биологических образцов, применения методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), определения антигенов (Ag) и антител (At), а также обеспечения качества. По мере поступления новых сведений в данный документ будут внесены изменения. Вы можете направить замечания и предложения по электронной почте на адрес WHElab@who.int.

Отличия от предыдущей версии

Прежнее название этих временных рекомендаций «Руководство ВОЗ по лабораторному тестированию на COVID-19 у лиц с подозрением на инфекцию» изменено на «Диагностическое тестирование на вирус SARS-CoV-2». Документ дополнен новой справочной информацией, а также диагностическим алгоритмом. Кроме того, в рекомендациях отражены новые сведения, появившиеся в литературе, а также передовой опыт.

Документация ВОЗ по теме

Для содействия лицам, формирующим политику, и лабораториям в проведении тестирования на вирус SARS-CoV-2 ВОЗ подготовила временные рекомендации и технические справки. В этих документах освещены следующие аспекты: [стратегии лабораторного тестирования](#) [1], [инструментарий для проведения лабораторных исследований](#) [2], [биобезопасность лабораторий](#) [3], [рекомендации по использованию иммунодиагностических тестов на COVID-19 по месту лечения](#) [4], [применение иммунохимических тестов для определения антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2](#) [5], рекомендации в отношении [эпидемиологического расследования кластеров случаев заболевания](#) [6], [санитарно-эпидемиологический надзор](#) [7], а также [операционные аспекты эпиднадзора через систему ГСЭГО](#) [8]. Кроме того, в целях реализации эпидемиологических исследований, а также для более тщательного изучения характеристик передачи инфекции, тяжести течения заболевания, его распространенности, клинических особенностей и факторов риска инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, страны могут применять [протоколы для изучения случаев заболевания на ранних этапах распространения инфекции](#) [9].

Справочная информация о вирусе SARS-CoV-2

Информация о кластере случаев пневмонии неясной этиологии в городе Ухань, Китайская Народная Республика, впервые поступила в ВОЗ 31 декабря 2019 г. Изначально вирусу было присвоено временное наименование «новый коронавирус 2019 г. (2019-nCoV)».

Позднее Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) присвоил вирусу название SARS-CoV-2 [10]. Заболевание, возбудителем которого является вирус SARS-CoV-2, называется COVID-19.

Вирус SARS-CoV-2 классифицирован как вирус, относящийся к роду Betacoronavirus (подрод Sarbecovirus) семейства Coronaviridae [11]. Он является оболочечным вирусом, геном которого представлен однонитевой плюс-РНК, содержащей 30 тыс. пар оснований [10]. У этого вируса существует механизм исправления и коррекции ошибок в РНК, что позволяет поддерживать частоту мутаций на относительно низком уровне. Геном вируса кодирует неструктурные белки (ряд из них необходим для образования репликазно-транскриптного комплекса), четыре структурных белка (спайк-белок (S), белок оболочки (E), мембранный белок (M), нуклеокапсидный белок (N)), а также белки, по-видимому, являющиеся аксессуарными [12-14]. Для входа в клетку вирус связывается с белком АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент – 2) [15-17].

Вирус SARS-CoV-2 является седьмым из числа известных коронавирусов, которые способны заражать человека (коронавирусы человека). Четыре из этих вирусов - 229E, NL63, HKU1 и OC43 - являются эндемичными сезонными вирусами, которые, как правило, вызывают респираторные заболевания легкого течения. Два других вируса более вирулентны и являются возбудителями зоонозов – ближневосточного респираторного синдрома (вирус БВРС-КоВ) и тяжелого острого респираторного синдрома – 1 (вирус SARS-CoV-1). В генетическом отношении вирус SARS-CoV-2

наиболее близок вирусу SARS-CoV-1, и оба этих вируса принадлежат к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus [11]. Тем не менее, в настоящее время не известно о циркуляции вируса SARS-CoV-1 среди людей.

Клиническая картина инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, имеет широкий спектр проявлений от бессимптомного до тяжело протекающего заболевания [18-27]. Показатели смертности в различных странах различаются [28]. Ранняя лабораторная диагностика инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может служить подспорьем в клиническом ведении больных и борьбе со вспышками заболевания. Диагностические тесты могут функционировать по принципу определения вируса (вирусной РНК или антигена) либо иммунного ответа организма человека на инфекцию (антитела или другие биомаркеры).

К настоящему времени о вирусе SARS-CoV-2 многое известно, тем не менее, по-прежнему остается немало неразрешенных вопросов. ВОЗ выступает в поддержку исследовательской работы и распространения результатов, которые могут способствовать формированию более полной характеристики вируса SARS-CoV-2 [29, 30].

Справочная информация в отношении выявления РНК вируса SARS-CoV-2

В настоящее время в основе стандартного способа подтверждения острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, лежит определение уникальных последовательностей вирусного генома методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), например методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). К числу мишеней относятся области генов вируса N, E, S и RdRP.

После заражения человека вирусом период до возникновения симптомов заболевания (инкубационный период) в среднем составляет 5–6 дней и находится в диапазоне от 1 до 14 дней от момента контакта с источником инфекции [31-35]. Вирус может определяться в верхних дыхательных путях (ВДП) за 1–3 дня до появления симптомов заболевания. Самая высокая концентрация вируса SARS-CoV-2 в ВДП приходится практически на то же время, что и дебют симптомов, после чего она начинает постепенно снижаться [36-42]. В некоторых исследованиях сообщается о том, что у пациентов с тяжелым течением инфекции, в отличие от пациентов с легкой формой заболевания, вирусная нагрузка выше, однако в других исследованиях данное различие не описано [36, 43-49]. На второй неделе болезни отмечается появление вирусной РНК в нижних дыхательных путях (НДП) и, у ряда пациентов, в фекалиях [38]. У некоторых пациентов вирусная РНК может определяться на протяжении всего нескольких дней, тогда как у других лиц она определяется в течение нескольких недель и, возможно, месяцев [44, 50-60]. Наличие вирусной РНК, которое наблюдается продолжительное время, не является однозначным свидетельством постоянной контагиозности. В ряде исследований описана корреляционная зависимость между снижением контагиозности и i) количеством дней, прошедших с момента появления и разрешения симптомов заболевания, ii) снижением вирусной нагрузки в секрете дыхательных путей [37, 61-64], а также iii) повышением титра нейтрализующих антител [37, 61]. Более подробные сведения по данному вопросу представлены в документе [«Критерии для отмены режима изоляции в отношении пациентов с COVID-19»](#) [65].

В некоторых случаях ложноотрицательные результаты ПЦР-исследования могут быть связаны с различиями в составе секрета дыхательных путей либо качеством взятия проб [40, 42, 58, 66-74]. При наличии обоснованного подозрения на инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, и отрицательном результате исследования мазка из ВДП вирусная РНК может быть обнаружена в секрете из НДП, например в мокроте или промывных водах бронхов [70, 71, 75, 76]. Было показано, что в ряде случаев положительную пробу на РНК вируса SARS-CoV-2 удается получить в материале фекалий или ректальных мазков, и, согласно некоторым публикациям, этот эффект наблюдается в течение более длительного времени по сравнению с исследованием материала из дыхательных путей [46, 56, 59, 75, 77]. Имеются данные о выявлении РНК вируса SARS-CoV-2 в образцах крови некоторых пациентов, и в ряде исследований выдвинуто предположение о взаимосвязи этого явления с тяжестью заболевания, тем не менее, для выяснения характера этой взаимосвязи необходимо проведение дальнейших исследований [75, 78-81]. Показатели выявления вируса SARS-CoV-2 в жидкости из полости рта (например, слюна при стимулированном выделении) [28, 49, 82-88] и материале из ВДП у одного и того же пациента характеризуются существенным разбросом значений, и вопрос о целесообразности определения вируса SARS-CoV-2 в смывах из глотки или полости рта в настоящее время не решен [85]. По-видимому, существенные различия чувствительности метода определения вируса в жидкости из полости рта объясняются большим разнообразием способов сбора, транспортировки и хранения образцов, а также проведением этой пробы в различных группах населения. В отдельных случаях вирус SARS-CoV-2 может определяться в жидкостях глаза у пациентов с признаками конъюнктивита и без них [89-93]. Признаков наличия вируса SARS-CoV-2 в моче по данным ряда исследований получено не было [58, 75, 94], однако в других исследованиях удавалось определить вирусную РНК в моче небольшого количества пациентов [57, 95]. В одном исследовании сообщается о положительных результатах тестирования образцов семенной жидкости нескольких пациентов [96]. Кроме того, в описаниях случаев представлены сведения об обнаружении РНК в ткани головного мозга [97] и спинномозговой жидкости [98]. Таким образом, вирус SARS-CoV-2 удается определить в разнообразных биологических жидкостях и компартментах организма, тем не менее его чаще всего обнаруживают в образцах из дыхательных путей и, следовательно, этот материал по-прежнему остается наиболее подходящим для целей диагностики.

Руководящие принципы проведения лабораторного тестирования

Решение о проведении тестирования должно основываться как на клинических, так и эпидемиологических факторах. См. временные рекомендации по вопросу [клинического ведения случаев COVID-19](#) [99], [эпидемиологического расследования кластеров случаев заболевания](#), [6] а также санитарно-эпидемиологического надзора [7].

Двумя приоритетными направлениями для содействия клиническому ведению случаев заболевания и инфекционному контролю являются оперативный сбор соответствующего материала, а также тщательная лабораторная диагностика при наличии обоснованного подозрения на заражение вирусом SARS-CoV-2. Принимая во внимание сложность технически правильного отбора проб, проведения лабораторной диагностики и интерпретации результатов, сбор материала и исследование в лаборатории должны выполняться подготовленными и квалифицированными операторами.

У лиц, зараженных вирусом SARS-CoV-2, симптомы COVID-19 могут не развиваться (случаи бессимптомного течения инфекции), быть слабовыраженными (малосимптомное течение) либо находиться в диапазоне от умеренно до крайне выраженных [18-26]. Определение фрагментов вирусных частиц, таких как белки или нуклеиновые кислоты, при помощи вирусологического исследования является наиболее убедительным признаком вирусной инфекции. Результаты тестирования на вирусные нуклеиновые кислоты или белки могут быть положительными у зараженных лиц, не имеющих симптомов инфекции (бессимптомное течение) либо до появления симптомов (предсимптомная стадия), а также в течение всего периода болезни (манифестная инфекция). В дебюте заболевания COVID-19 спектр симптомов может быть крайне разнообразным. Симптомы заболевания могут быть как стертыми, так и проявляться выраженными признаками пневмонии, лихорадочным состоянием/сепсисом или, реже, гастроэнтеритом либо неврологическими нарушениями [99]. При необходимости пациенты должны проходить тестирование на другие патогенные микроорганизмы в соответствии с рекомендациями по клиническому ведению случаев заболеваний на местном уровне, тем не менее это не должно приводить к задержке при проведении тестов на определение вируса SARS-CoV-2 [99, 100]. Имеются сведения о сочетанной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и другими патогенами, таким образом положительный результат тестирования на другие патогенные микроорганизмы не исключает наличия COVID-19 и наоборот [27, 101-109]. Описаны случаи ложноположительных результатов при выполнении исследования на определение вируса денге при помощи диагностических экспресс-тестов (ДЭТ) у пациентов с COVID-19 [110, 111]. Кроме того, в случае применения непригодных тестов или несоблюдения условий проведения теста для определения вируса SARS-CoV-2, существует риск получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Отбор, транспортировка и хранение проб

Процедуры обеспечения безопасности при отборе проб

Необходимо обеспечить строгое соблюдение работниками здравоохранения, ответственными за сбор образцов материала у пациентов, рекомендаций по профилактике инфекций и инфекционному контролю (ПИИК) и использование надлежащих средств индивидуальной защиты (СИЗ), см. также временные рекомендации ВОЗ по [профилактике инфекций и инфекционному контролю при оказании медицинской помощи пациентам с предполагаемой или подтвержденной коронавирусной инфекцией \(COVID-19\)](#) [7].

Необходимо убедиться в том, что используются соответствующие стандартные операционные процедуры (СОП), а персонал обучен надлежащему сбору, упаковке, транспортировке и хранению биологических образцов. Необходимо исходить из предположения о том, что все пробы, отобранные для исследований, содержат вирус SARS-CoV-2 и другие патогенные микроорганизмы. См. также временные рекомендации ВОЗ по [биологической безопасности в лабораторных условиях](#) в связи с инфекцией, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 [3]. При отборе проб, выполнении тестирования, хранении и проведении исследовательской работы необходимо руководствоваться рекомендациями на местах, в том числе касающимися информированного добровольного согласия.

Пробы, подлежащие отбору

Вид материала, в наибольшей степени пригодного для исследования, определяется клинической картиной и временем, прошедшим с момента появления симптомов заболевания. По меньшей мере должны быть отобраны пробы материала из дыхательных путей.

Материал из дыхательных путей

- **Материал из верхних дыхательных путей** пригоден для выявления инфекции на ранней стадии, особенно у пациентов с бессимптомным или легким течением заболевания. Показано, что чувствительность теста на определение респираторных вирусов возрастает, и надежность результата повышается при исследовании материала комбинированного мазка из носоглотки и ротоглотки, взятого у одного и того же пациента [60, 86, 112-114]. Для получения комбинированного мазка материал двух мазков собирают в одну пробирку либо берут пробу последовательно из носоглотки и ротоглотки [115]. В ряде исследований было показано, что по сравнению с анализом мазка из ротоглотки надежность результата при анализе материала из носоглотки выше [40, 75, 76, 114].

- **Материал из нижних дыхательных путей** более предпочтителен на более поздних этапах COVID-19, а также при обследовании пациентов, у которых результат исследования материала из ВДП отрицателен, однако имеются веские основания для клинического подозрения на COVID-19 [70, 71, 75, 76, 86]. Материалом из НДП может служить мокрота в случае ее спонтанного образования (стимуляция образования мокроты не рекомендуется, так как это увеличивает риск передачи инфекции по аэрозольному механизму [99]) и/или эндотрахеальный аспират либо промывные воды бронхов у пациентов с более тяжелым течением респираторного заболевания. Ввиду высокого риска образования аэрозолей при отборе проб необходимо соблюдать осторожность и строго придерживаться процедур ПИИК. Наличие показаний к назначению инвазивной процедуры устанавливает врач.

Перед применением в конкретных группах пациентов другие методы отбора проб из дыхательных путей или полости рта должны пройти валидацию в лаборатории.

Упрощенный и оптимизированный отбор проб

В настоящее время имеется существенная потребность в методиках упрощенного и оптимизированного отбора проб для выявления вируса SARS-CoV-2. В ряде исследований были изучены методики взятия комбинированных мазков из ротоглотки и преддверия носа/носа [116, 117], области средней носовой раковины [118-120], преддверия носа [120, 121] или со слизистой оболочки языка [120] подготовленным работником либо самими пациентами. В некоторых из указанных исследований показано, что данные методики характеризуются достаточной эффективностью, тем не менее данные исследования в значительной степени посвящены отдельным группам пациентов, и объем выборки в них мал. Прежде чем данные альтернативные методики могут быть рекомендованы для широкого применения, необходима их дальнейшая оценка и валидация в целях определения показаний, при наличии которых данные методы сбора материала являются подходящими.

В ряде случаев получение мазков из носоглотки и ротоглотки представляет трудности, например, в ходе массового скрининга в школах или детских садах либо при работе с пожилыми людьми, страдающими деменцией, или детьми раннего возраста. В этих условиях подходящим образцом материала может служить жидкость из полости рта, так как процедура ее получения менее инвазивна, а риск контакта с источником заражения для окружающих ниже по сравнению с отбором проб из ВДП.

Существует большое разнообразие методов отбора проб: от получения материала с задней стенки глотки/ слюны методом сплевывания или сбора свободно истекающей жидкости либо сбора при помощи пипетки или специализированной губки. Еще одним видом материала является жидкость, полученная при полоскании горла физиологическим раствором. Чувствительность тестирования при исследовании данных образцов характеризовалась большим разбросом значений по сравнению с исследованием проб из носоглотки и/или ротоглотки [28, 49, 82, 83, 85-88, 122-125]. Ввиду большого разнообразия методов отбора проб и этапов их обработки лаборатории должны изучить данные об эффективности тестов, применяемых на местах в соответствующих группах населения. В настоящее время ВОЗ не рекомендует применять слюну в качестве единственного материала для рутинной клинической диагностики. В случае если планируется применение нестандартных методов отбора проб для диагностики инфекции, вызванной другими респираторными патогенами, процедура выявления этих патогенов должна пройти валидацию.

Образцы фекалий

В случае отрицательных результатов исследования материала из ВДП и НДП и наличии клинического подозрения на инфекцию COVID-19, начиная со второй недели после возникновения симптомов заболевания для исследования образцов фекалий могут применяться МАНК [126]. При исследовании фекалий необходимо удостовериться в том, что метод экстракции и МАНК валидированы для материала данного типа.

Аутопсийный материал

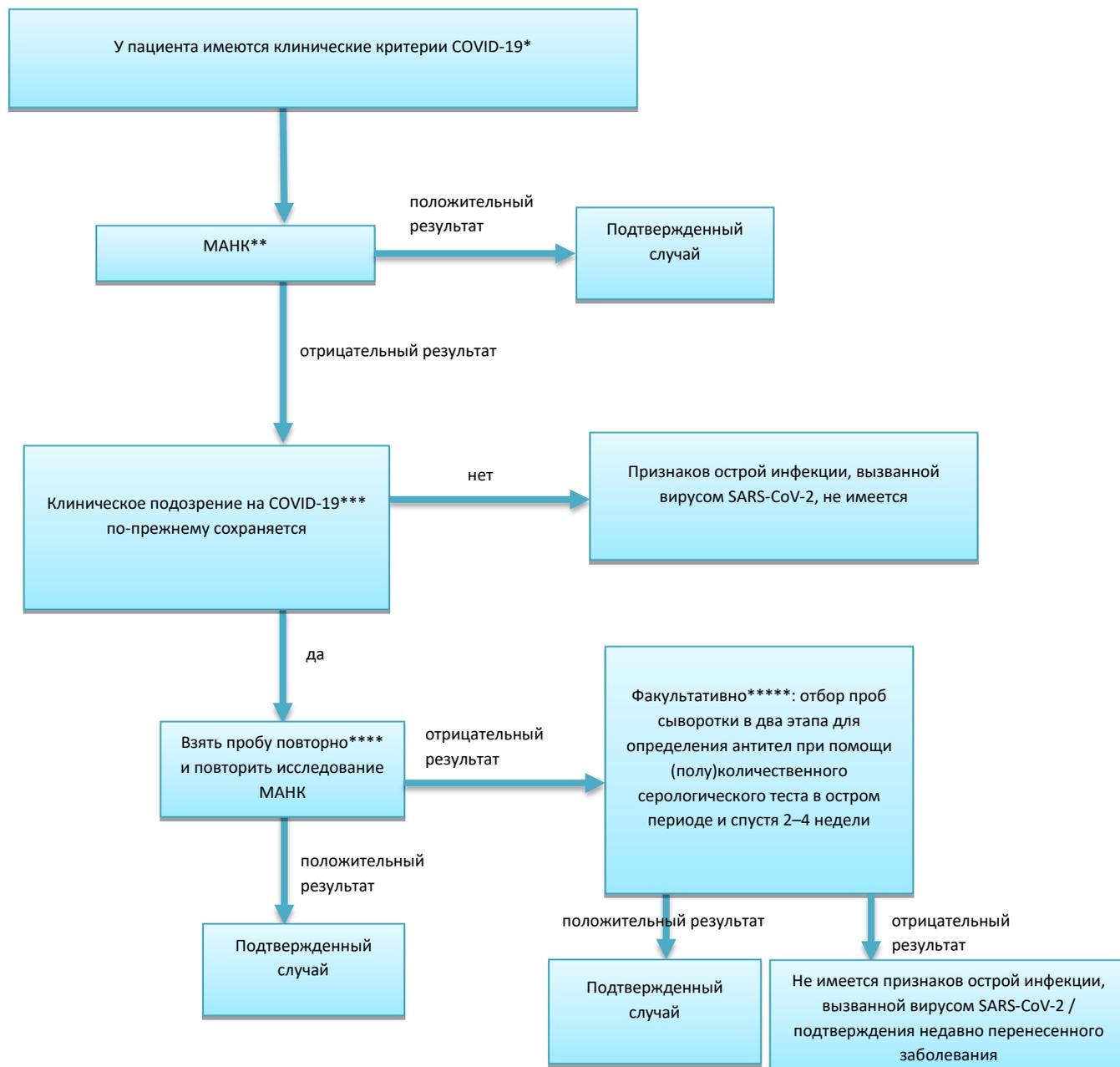
При проведении патологоанатомического исследования возможно выполнение мазков, сбор аутопсийного материала при помощи тонкой биопсийной иглы либо образцов тканей, в том числе легких, для патогистологического и микробиологического исследования [127-133].

Образцы сыворотки

В случае если имеются веские основания подозревать инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, у пациента с отрицательным результатом МАНК, допускается сбор парных образцов сыворотки. Образцы, один из которых получен в острый период заболевания, а другой — в фазу реконвалесценции спустя 2–4 недели, могут способствовать выявлению сероконверсии или повышения титра антител. Данная пара образцов может применяться в дальнейшем для ретроспективного определения инфекции COVID-19, особенно в случае невозможности ее выявления при помощи МАНК.

См. рисунок 1, на котором представлен диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на COVID-19, которым необходимо оказание помощи в лечебном учреждении.

Рисунок 1: блок-схема алгоритма для определения острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у лиц с клиническим подозрением на COVID-19



* Клиническое ведение случаев COVID-19 (временные рекомендации), Всемирная организация здравоохранения [99].

** При включении тестов для определения антигенов в диагностические алгоритмы порядок зависит от чувствительности и специфичности теста, а также распространенности инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в исследуемой популяции. Подробная информация представлена ниже в разделе «Диагностические экспресс-тесты, основанные на обнаружении антигена», а также в рекомендательном документе «Применение иммунохимических тестов для определения антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2»[5].

*** Клиническое подозрение может сохраняться, например, в отсутствие иной очевидной этиологии при наличии эпидемиологической связи или соответствующих клинических находок (напр., типичные рентгенографические признаки).

**** Выбор материала будет определяться клинической картиной, см. раздел «Пробы, подлежащие отбору». Увеличение количества проб будет также способствовать увеличению чувствительности теста на COVID-19. В ряде случаев для выявления инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может быть необходим отбор более двух проб [73].

***** Интерпретация серологических исследований описана в разделе «Внедрение в практику работы клинической лаборатории тестирования на определение антител и интерпретация результатов». Серологические исследования не могут применяться в качестве самостоятельного диагностического средства для определения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и клинического ведения больных.

Упаковка и транспортировка клинических образцов

Материал для определения вируса должен поступать в лабораторию в кратчайшие сроки после сбора. Важно соблюдать правила обращения с образцами во время транспортировки, а также в лаборатории. Рекомендации по данному вопросу представлены в приложении 1.

Перевозка образцов в пределах национальных границ должна осуществляться в соответствии с действующими национальными нормативными положениями. В зависимости от используемого вида транспорта необходимо осуществлять международную перевозку образцов материала, в которых может содержаться вирус SARS-CoV-2, как биологического материала категории В (UN 3373) в соответствии с Типовыми правилами Организации Объединенных Наций, а также другими применимыми нормативными положениями.

Подробные сведения представлены в [рекомендациях ВОЗ по правилам перевозки инфекционных материалов 2019–2020](#) [134] и [руководстве по биологической безопасности в лабораторных условиях в связи с распространением инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2](#) [3], а также [инструкциях по транспортировке образцов](#) [135].

Необходимо постоянно поддерживать эффективную коммуникацию с лабораторией и предоставлять всю необходимую информацию. Образцы необходимо маркировать надлежащим образом и при отправке прикладывать к ним сопроводительное направление на лабораторное исследование (бланк направления и минимальный объем клинических данных представлены в приложении 2). Возможность надлежащей и своевременной обработки образцов, а также выдачи результатов исследований обеспечивается благодаря уведомлению лаборатории перед отправкой образцов и указанию необходимой дополнительной информации в направлении.

Порядок обеспечения биологической безопасности в лаборатории

Лаборатории, проводящие тестирование на вирус SARS-CoV-2, должны строго придерживаться соответствующих правил обеспечения биологической безопасности. Тестирование образцов, в которых может содержаться вирус SARS-CoV-2, должно выполняться в надлежащем образом оснащенных лабораториях персоналом, прошедшим обучение соответствующим техническим процедурам и правилам техники безопасности. Национальные руководства по обеспечению биологической безопасности в лаборатории должны соблюдаться при любых обстоятельствах. Молекулярная диагностика образцов материала методом стандартной ОТ-ПЦР-РВ должна проводиться в условиях лаборатории 2 уровня биологической безопасности (BSL-2) либо эквивалентном помещении с использованием бокса биологической безопасности или других изолирующих устройств, применение которых рекомендуется при манипуляциях с образцами перед инактивацией.

Для выделения вируса требуются как минимум помещения уровня BSL-3. Выделение культуры вируса из потенциально положительных на SARS-CoV-2 образцов клинического материала в иных целях требует проведения оценки риска и последующей реализации необходимых мер и процедур для обеспечения безопасности [136].

В ряде особых случаев, связанных с обеспечением биологической безопасности, выполнение некоторых тестов по месту оказания помощи может допускаться вне бокса биологической безопасности при условии анализа нормативных положений на местах, проведения оценки риска и принятия соответствующих мер для снижения риска. Подробные сведения о биологической безопасности при работе лабораторий представлены в [практическом руководстве по биологической безопасности в лабораторных условиях](#) [3]. Подробные сведения о принципах обеспечения биологической безопасности лабораторий представлены в [Руководстве ВОЗ по биологической безопасности, 3-е издание](#) [136].

Тестирование на вирус SARS-CoV-2

Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)

Во всех случаях с подозрением на активную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, следует, по возможности, проводить тестирование с применением МАНК, например ОТ-ПЦР-РВ. Мишенью для тестов МАНК должны быть элементы генома вируса SARS-CoV-2. В настоящее время неизвестно о фактах циркуляции вируса SARS-CoV-1 где-либо в мире, в связи с чем также может быть целесообразным использование последовательности генома, специфичной для сарбековиров. Интерпретация результатов тестов, доступных в коммерческой продаже, должна производиться согласно инструкциям по применению. Оптимальное диагностическое средство представляет собой тест МАНК, позволяющий определять не менее двух независимых мишеней в геноме вируса SARS-CoV-2, однако в районах с широкой циркуляцией вируса SARS-CoV-2 допускается применение упрощенного алгоритма с определением одной мишени, благодаря которому обеспечивается возможность дифференцировки. При использовании тестов на определение одной мишени рекомендуется обеспечить наличие плана для мониторинга мутаций, потенциально влияющих на эффективность теста. Подробные сведения представлены ниже в разделе «Справочная информация в отношении мониторинга мутаций в областях связывания праймера и зонда».

Справочная информация в отношении мониторинга мутаций в областях связывания праймера и зонда

С течением времени в геноме вируса SARS-CoV-2 накапливаются изменения, возникает несоответствие последовательностей праймерам и/или зондам, в связи с чем эти сайты связывания в геноме вируса SARS-CoV-2 могут повлиять на чувствительность МАНК. По возможности необходимо обеспечить мониторинг несоответствия последовательностей, связывающих праймеры и зонды, которое вызвано мутациями генома вируса SARS-CoV-2, и оценить степень их влияния. Одним из способов сократить риск ложноотрицательных результатов теста является рутинное исследование всех образцов материала с применением двух различных наборов праймеров/зондов, связывающих различные последовательности генома. Имеется ряд инструментов для мониторинга соответствующих мутаций, включая средство поиска в базе данных [GISAID](#) (Глобальная инициатива по обмену всеми данными о гриппе) и другие инструменты, в том числе [PrimerCheck](#) (Медицинский центр им. Эразма Роттердамского), [PrimerScan](#) (Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний), а также [CoV-GLUE](#) (Консорциум Соединенного Королевства по геномике COVID-19 и Центр вирусологических исследований Университета Глазго при Совете по исследованиям в области медицины). Инструменты "Primercheck" и "CoV-GLUE" позволяют исследователям вводить собственные данные о генетических последовательностях в систему в конфиденциальном порядке. Не все мутации в областях связывания праймера/зонда приводят к существенному изменению эффективности теста. Расчетные значения эффективности связывания, полученные при компьютерном моделировании, недостаточны для того, чтобы количественно оценить влияние несоответствия на чувствительность МАНК, в связи с чем крайне важно провести сравнение чувствительности теста как для различных вариантов вирусного изолята, так и для референсного штамма в экспериментальных условиях. При использовании коммерческих тестов крайне важно принимать во внимание возможность получения неудовлетворительных результатов в отдельных случаях. При возникновении вопросов или претензий по эффективности тестов необходимо проинформировать производителя, а также ВОЗ.

К настоящему времени доступно большое количество ОТ-ПЦР-РВ тестов как для использования внутри организаций, так и в коммерческой продаже, и ряд из них прошел независимую валидацию [137-143]. Некоторые соображения применительно к выбору оптимального МАНК для лаборатории перечислены в приложении 3. Ряд систем МАНК позволяют проводить полностью автоматизированное тестирование, которое включает как обработку проб материала, так и возможность экстракции РНК, амплификации и выдачи результатов исследования. Благодаря применению подобных систем может быть обеспечен доступ к тестированию в районах с ограниченными возможностями лабораторной диагностики и небольшое время оборота теста в случае его проведения по месту оказания помощи. В настоящее время имеются результаты валидации некоторых из этих тестов [144]. При выполнении этих тестов в определенных условиях необходимо обеспечить надлежащий уровень подготовки персонала, оценку эффективности теста в этих условиях и наличие системы мониторинга качества. В настоящее время разрабатываются или готовятся к выпуску на рынок другие потенциально полезные методики амплификации/обнаружения, такие как CRISPR (выявление коротких палиндромных повторов, расположенных регулярными группами), изотермальная амплификация нуклеиновых кислот (например, изотермическая петлевая амплификация, совмещенная с обратной транскрипцией (RT-LAMP), а также молекулярные технологии на основе микроматричного анализа [145-147]. В целях расширения доступности этих тестов для определения вируса SARS-CoV-2 необходима их валидация с точки зрения аналитических и клинических возможностей, подтверждение их практического потенциала, оперативный обмен информацией, а также проведение в экстренном порядке нормативного контроля эффективных и потенциально пригодных для промышленного производства тестов.

Необходима тщательная интерпретация слабоположительных результатов теста МАНК, так как в ряде тестов при высоких значениях Ct наблюдается появление ложного сигнала. В случае если результаты теста недействительны или вызывают сомнения, необходимо повторить отбор проб и провести повторное тестирование. При недоступности дополнительных образцов материала необходимо провести повторную экстракцию РНК из имеющихся образцов и повторить тестирование с привлечением высококвалифицированных специалистов. Для подтверждения результата выполняют альтернативный тест на основе МАНК либо проводят секвенирование вируса при достаточно высокой вирусной нагрузке. При получении нестандартных результатов в лаборатории настоятельно рекомендуется обратиться в референс-лабораторию за подтверждением.

Получение одного или нескольких отрицательных результатов теста не исключает наличия инфекции SARS-CoV-2 [40, 42, 58, 66-74]. Ряд факторов может привести к отрицательному результату у инфицированного человека, в том числе:

- неудовлетворительное качество образцов в связи с низким объемом содержащегося материала;
- получение образцов на поздних стадиях заболевания либо отбор проб из анатомической области, в которой на момент процедуры не имелось вирусных частиц;
- при работе с образцом или в ходе его транспортировки не были соблюдены необходимые требования;
- технические факторы, связанные с выполнением теста, например мутация вируса или ингибирование ПЦР.

На рисунке 1 представлен предлагаемый алгоритм тестирования для клинического ведения случаев заболевания.

Альтернативы выделению РНК

В большинстве традиционных методов молекулярной диагностики перед проведением ОТ-ПЦР-РВ необходима экстракция РНК. Тем не менее, ввиду пандемии COVID-19 отмечается глобальный дефицит коммерческих наборов для экстракции. Прямая ОТ-ПЦР-РВ на материале мазков из носоглотки может служить экстренной или временной альтернативой экстракции РНК, с другой стороны, ограничения по количеству исходного материала, а также высокий риск деградации РНК и ингибирования ПЦР может обусловить неудовлетворительную чувствительность теста [148, 149]. Термическое воздействие перед обработкой образца может сказаться на качестве РНК [149, 150]. К числу других факторов, которые могут повлиять на качество РНК и которые необходимо принять во внимание перед проведением теста, относятся добавление детергентов, транспортных сред, объем используемого образца, а также применяемый фермент [148, 151-154]. Кроме того, необходимо принимать во внимание аспекты биобезопасности, связанные с альтернативными способами экстракции. В случае если в процедуру диагностической работы лаборатории планируется включить альтернативные протоколы, не требующие выделения РНК, необходимо предварительно провести тщательную валидацию таких протоколов и оценку соотношения пользы и риска.

Объединенная проба материала для исследования МАНК

Наращивание диагностических возможностей для выявления вируса SARS-CoV-2 в случае если объемы тестов, выполняемых в конкретных обстоятельствах, не удовлетворяют необходимому уровню, возможно за счет объединения образцов, полученных у различных пациентов, в одну пробу [155-159]. Существует несколько способов работы с объединенной пробой. В случае если результат тестирования отрицателен, все образцы в объединенной пробе считаются отрицательными. В случае если результат тестирования объединенной пробы положителен, дальнейшие шаги зависят от выбранного способа работы; в целом необходимо обеспечить исследование каждого образца в отдельности (деконволюция объединенной пробы) для нахождения положительного образца (образцов). Другим способом является объединение образцов в матрицу. При данном способе работы образцы объединяют в одну пробу по рядам и колонкам, а затем проводят ПЦР-исследование; при достаточно низкой распространенности инфекции положение в матрице позволяет однозначно определить положительный образец без необходимости дополнительного тестирования. Повторное тестирование выявленных положительных образцов в целях подтверждения результата может быть целесообразным в зависимости от надежности матричного метода в конкретных обстоятельствах. Объединение образцов материала может быть использовано в группах населения с низкой/крайне низкой расчетной распространенностью инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, тем не менее, данная методика непригодна для случаев или когорт пациентов, имеющих более высокую вероятность заражения вирусом SARS-CoV-2. Не рекомендуется использовать методику объединения образцов материала, полученных у различных пациентов, в рутинной клинической практике или при отслеживании контактов. Оптимальное количество образцов для объединения в одну пробу, а также схемы такого объединения при различных сценариях вспышки заболевания в настоящее время изучаются [156, 160-162].

Прежде чем эти тесты могут быть внедрены в практическую работу, они должны пройти валидацию для применения в соответствующих группах населения и обстоятельствах. При неверном выборе способа тестирования может оставаться невыявленным ряд случаев заболевания либо иметь место ряд других ошибок лабораторной диагностики, которые, в свою очередь, отрицательно сказываются на ведении пациентов и мерах общественного здравоохранения. Кроме того, необходимо принимать во внимание риск перекрестного загрязнения материала, а также возможного усложнения рабочих процедур и увеличения объема работы. Решающее значение в обеспечении надежности тестирования при объединении проб имеет автоматизация соответствующего уровня (напр., роботизированные системы, программное обеспечение с поддержкой алгоритмов для определения положительных образцов, лабораторные информационные системы и микропрограммные средства, позволяющие наладить работу с объединенными пробами).

На основании имеющихся в настоящее время данных допускается применение интраиндивидуальной схемы объединения проб (несколько образцов материала, взятых у одного пациента, объединяют и исследуют как одну пробу) для материала, полученного из верхних дыхательных путей. Объединение по интраиндивидуальной схеме мокроты, фекалий и материала из ВДП не рекомендуется ввиду того, что мокрота может содержать соединения, вызывающие ингибирование ОТ-ПЦР-РВ.

Диагностические экспресс-тесты, основанные на обнаружении антигена

В настоящее время ведется разработка и выпуск в коммерческую продажу диагностических экспресс-тестов, которые позволяют определить наличие белков вируса SARS-CoV-2 (антигенов) в материале из дыхательных путей. Большинство из них – иммунохимические тесты с применением латерального проточного метода, выполнение которых, как правило, занимает около 30 минут. В отличие от МАНК, амплификации определяемой мишени не происходит, в связи с чем данный вид тестов характеризуется более низкой чувствительностью. Кроме того, в случае если антитела на тест-полоске обладают сродством к антигенам других вирусов, отличных от SARS-CoV-2, например других коронавирусов человека, могут быть получены ложноположительные результаты (указывающие на заражение человека в отсутствие реального заражения).

По-видимому, чувствительность различных ДЭТ при исследовании материала из ВДП (мазок из носоглотки) по сравнению с методикой ОТ-ПЦР-РВ характеризуется существенным разбросом значений [144, 163-165], в то время как специфичность, по сообщениям, стабильно высока. В настоящее время накоплено недостаточно данных об эффективности тестов на определение антигенов в условиях клинического применения: необходимо проведение клинических испытаний для валидации этих тестов в сравнении с МАНК и выяснения того, какой из разрабатываемых или выпущенных на рынок

тестов для определения антигенов обладает приемлемой эффективностью в репрезентативных полевых исследованиях. После получения приемлемых показателей эффективности ДЭТ для определения антигенов могут быть включены в диагностический алгоритм с целью сократить потребность в молекулярных тестах и содействовать быстрому выявлению и лечению лиц, заболевших COVID-19. Порядок включения тестов для определения антигенов в диагностические алгоритмы зависит от чувствительности и специфичности теста, а также распространенности инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в исследуемой популяции. Отмечена взаимосвязь более высокой вирусной нагрузки с большей эффективностью тестов для определения антигенов; таким образом, полагают, что наивысшая эффективность тестов может быть достигнута в период дебюта симптомов и на ранних этапах инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Подробные указания в отношении тестов для определения антигенов представлены во временных рекомендациях ВОЗ «[Применение иммунохимических тестов для определения антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2](#)»[5].

Тестирование на определение антител

В ряде случаев может оказаться полезным применение серологических тестов для определения антител, вырабатывающихся в организме человека в ответ на заражение вирусом SARS-CoV-2.

Например, в целях содействия расследованию продолжающейся вспышки заболевания и подтверждения ретроспективной оценки коэффициента инфицирования или масштабов вспышки может применяться эпиднадзор с применением серологического мониторинга [9]. Вирус SARS-CoV-2 является новым патогенным микроорганизмом, и современные представления об антителообразовании в ответ на эту инфекцию еще продолжают складываться; по этой причине необходимо осмотрительно подходить к проведению тестов на определение уровня антител и не применять их для диагностики острой инфекции.

В отличие от (полу)количественных или количественных тестов, неколичественные тесты (например, основанные на латеральном проточном методе) не позволяют определить прирост титра антител. В настоящее время применение тестов на основе латерального проточного метода (либо других неколичественных тестов) для диагностики острой инфекции или клинического ведения больных не рекомендуется, а их значение для эпидемиологических обследований еще предстоит определить. Подробные сведения о практическом применении иммунодиагностических экспресс-тестов представлены в научной справке ВОЗ, которая посвящена [иммунодиагностическим тестам на вирус SARS-CoV-2, проводимым по месту оказания помощи](#) [4].

Серологические исследования не должны применяться в качестве самостоятельного средства диагностики острой инфекции в клинической практике или при отслеживании контактов. Интерпретация выполненного теста должна производиться специалистом, и она будет зависеть от ряда факторов, в том числе длительности заболевания, клинических проявлений, эпидемиологических характеристик и распространенности инфекции в конкретных условиях, типа применяемого теста, метода валидации и достоверности результатов.

В отличие от пациентов с нетяжелым либо бессимптомным течением инфекции, у лиц с тяжелым течением болезни сероконверсия (количественно определяемая реакция антителообразования после заражения) наблюдается более ярко и в более короткие сроки. У ряда пациентов наличие антител удается выявить к концу первой недели болезни, однако при субклиническом/легком течении инфекции их образование может занимать несколько недель [37, 166-173]. Надежная диагностика инфекции COVID-19, основанная на образовании антител у пациента, зачастую будет возможна только в фазе выздоровления, когда возможности для клинического вмешательства или прерывания передачи заболевания упущены. Таким образом, при организации работы по отслеживанию контактов или клиническому ведению больных серологические исследования не служат адекватной заменой вирусологическим тестам. В настоящее время продолжают исследования для определения сроков сохранения антител, образовавшихся после заражения вирусом SARS-CoV-2 [49, 174]. Кроме того, способность выявленных антител к связыванию вируса SARS-CoV-2 не означает того, что они являются нейтрализующими или обеспечивают защитный иммунитет.

Существующие серологические тесты для определения антител

В настоящее время стали доступны коммерческие и некоммерческие тест-системы для определения уровня связывающих антител (суммарные иммуноглобулины (Ig), IgG, IgM, и/или IgA в различных комбинациях) при помощи различных методик, включая латеральный проточный метод, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунохемилюминесцентный метод. Данным тестам посвящен ряд работ в области валидации, а также систематических обзоров [170, 171, 173, 175-177]. Эффективность серологических тестов существенно различается в зависимости от исследуемой группы (например, среди пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами заболевания или в группах пациентов молодого и пожилого возраста), а также от продолжительности выполнения теста и вирусного белка, являющегося мишенью. Для более полного понимания этих различий в эффективности тестов необходимы дальнейшие исследования. При проведении тестов на выявление антител к коронавирусу может происходить перекрестная реакция с другими антителами, например, к другим патогенным микроорганизмам, в том числе другим коронавирусам человека [167, 178-180], либо с биологическими маркерами имеющихся у пациента состояний (напр., беременность, аутоиммунные заболевания), что может приводить к ложноположительным результатам.

Золотым стандартом для подтверждения наличия эффективных антител является реакция нейтрализации вируса. Проведение этих тестов требует наличия высококвалифицированного персонала и условий для культивирования вируса, соответствующих третьему уровню биологической безопасности (BSL-3), и следовательно, они непригодны для рутинного применения.

Внедрение в практику работы клинической лаборатории тестирования на определение антител и интерпретация результатов

При выполнении серологических проб в клинической лаборатории рекомендуется проводить валидацию или верификацию конкретного теста в учреждении. Даже в случае если в отношении коммерческого теста выдано разрешение для использования в условиях чрезвычайной ситуации, следует выполнить верификацию теста в учреждении. В настоящее время доступны протоколы, примеры и рекомендации для выполнения этой процедуры [170, 171, 181].

У каждого серологического теста имеются особенности. При использовании коммерческих тестов необходимо соблюдать требования инструкции производителя. В исследованиях показана эффективность ряда коммерческих тестов для определения суммарных Ig или IgG. В большинстве этих исследований не отмечено преимуществ определения IgM по сравнению с IgG, так как время появления IgM несущественно отличается от времени появления IgG [173]. Целесообразность дополнительного тестирования на IgA в рутинной практике в настоящее время не выяснена. Для подтверждения недавней инфекции, образцы сыворотки, полученные в острый период заболевания и в период выздоровления, необходимо исследовать с применением валидированных (полу)количественных или количественных тестов. Первый образец сыворотки необходимо получить в острую фазу болезни, тогда как второй — не менее чем через 14 дней от момента взятия первой пробы. Максимального уровня антител следует ожидать к третьей/четвертой неделе после появления симптомов заболевания. Выявление сероконверсии или нарастания титра антител в парных сыворотках позволит подтвердить характер инфекции: острая и/или недавно перенесенная. Появление положительного результата исследования первой пробы может быть связано с перенесенной инфекцией, не имеющей отношения к текущему заболеванию.

Описан первый случай повторного заражения вирусом SARS-CoV-2 [182]. Интерпретация теста на определение антител к вирусу SARS-CoV-2 после перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также динамика серологических параметров при последующем заражении другими коронавирусами в настоящее время описаны недостаточно. В двух представленных ситуациях интерпретация результатов серологического исследования может быть в значительной степени затруднена.

Выделение вируса

Выделение вируса в качестве рутинной диагностической процедуры не рекомендуется. Все процедуры, предусматривающие выделение вируса в культуре клеток, должны выполняться квалифицированным персоналом в лабораториях третьего уровня биологической безопасности (BSL-3). При посеве образцов материала от пациентов, потенциально зараженных вирусом SARS-CoV-2, либо другими респираторными вирусами, необходимо произвести тщательную оценку рисков, так как репродукция вируса SARS-CoV-2 может происходить в разнообразных клеточных линиях [183].

Геномное секвенирование вируса SARS-CoV-2

Геномное секвенирование вируса SARS-CoV-2 может применяться для изучения динамики вспышки заболевания, в том числе изменений масштабов эпидемии, динамики ее географического распространения, а также проверки гипотез о путях передачи инфекции. Кроме того, на основе полученных геномных последовательностей могут быть выбраны наиболее перспективные для дальнейшей разработки диагностические средства, лекарственные препараты и вакцины. Таким образом, анализ генома вируса SARS-CoV-2 содействует дополнению, расширению и дальнейшему обоснованию стратегий, направленных на снижение бремени COVID-19. С другой стороны, геномное секвенирование может быть дорогостоящим и трудоемким, в связи с чем у руководства лабораторий должно быть четкое представление об ожидаемой окупаемости вложений и действиях, необходимых для извлечения максимальной практической пользы из данных, полученных в результате секвенирования. В настоящее время ВОЗ разрабатывает рекомендации в отношении геномного секвенирования вируса SARS-CoV-2.

Обеспечение качества

В целях обеспечения надлежащего качества диагностической работы лаборатории, например при внедрении нового метода тестирования или инструмента, использовании новой партии материалов, поступлении на работу новых лаборантов ПЦР, необходимо проводить процедуру валидации или верификации.

При проведении ПЦР в ручном режиме необходимо обеспечить внутренний контроль каждой пробы для МАНК и, в идеальном случае, контроль отбора проб (участок гена человека). Кроме того, рекомендуется обеспечить внешний контроль каждого теста. Лаборатории, которые заказывают собственные праймеры и зонды, должны проводить входное тестирование или валидацию для определения функциональности и потенциальной контаминации [184].

Лаборатории должны определить порог чувствительности используемых тест-систем, а руководящие сотрудники должны учитывать влияние распространенности заболевания на прогностическую ценность результатов проводимых исследований. При снижении количества случаев заболевания прогностическая ценность положительного результата будет снижаться,

в связи с чем интерпретация тестов должна оставаться частью алгоритма обеспечения качества и учитывать такие факторы как: время отбора проб, тип образца, особенности теста, клинические данные и эпидемиологические данные.

В лабораториях должны быть приняты меры для снижения вероятности ложноположительных результатов ОТ-ПЦР-РВ и выработан план действий при сомнительных результатах исследования. Соответствующий контрольный перечень представлен в приложении 4.

В целом в лабораториях необходимо наладить систему обеспечения качества и поощрять участие в программах внешней оценки качества (ВОК) либо проведение межлабораторного сличения определенной группы образцов.

Ранее в целях обеспечения качества ВОЗ рекомендовала национальным лабораториям направить первые 5 положительных проб и первые 10 отрицательных проб (полученные у пациентов, удовлетворяющих критериям случая заболевания) на подтверждение в одну из референс-лабораторий ВОЗ, которые проводят контрольное тестирование на вирус SARS-CoV-2. ВОЗ оказывала содействие национальным лабораториям в отправке образцов в одну из специализированных референс-лабораторий. Подробные сведения и [перечень референс-лабораторий](#) [185], а также [указания по транспортировке образцов](#) [135] представлены на веб-сайте ВОЗ. Укрепление потенциала национальных референс-лабораторий и расширение доступа к программам ВОК, касающимся выявления вируса SARS-CoV-2, позволяют отходить от применения данного механизма. В случае если в стране не налажено тестирование на вирус SARS-CoV-2, необходимо принять меры для создания такого потенциала.

Регистрация случаев и выдача результатов тестирования

При планировании и разработке мер общественного здравоохранения и борьбы со вспышками заболеваний первостепенное значение имеет быстрое информирование о результатах тестирования. Лаборатории должны соблюдать национальные требования к отчетности. В целом, все результаты исследований, положительные или отрицательные, должны быть немедленно сообщены национальным органам. В соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСП) государств-участники обязаны обмениваться с ВОЗ соответствующей медико-санитарной информацией в отношении событий, о которых они уведомили ВОЗ, с использованием инструмента для принятия решений, представленного в приложении 2 к ММСП (2005) [186].

Регулярное взаимодействие по линии обсуждения стратегий, возможных трудностей и путей их решения между экспертами в области общественного здравоохранения, клиницистами и экспертами по лабораторной диагностике на местах должно стать важной составляющей эффективного реагирования на COVID-19. В рамках усилий по реагированию должна происходить разработка руководящих документов, а также протоколов (клинических, эпидемиологических и научных) исследований.

В свою очередь, короткое время оборота тестов может помочь в борьбе со вспышкой заболевания [187, 188]. Для определения максимально допустимого интервала времени между возникновением симптомов заболевания и получением результатов тестирования, который определяет тактику клинического ведения пациентов и борьбы со вспышкой инфекции, необходимо проведение большего объема исследований; в настоящее время разумно допустимым периодом времени в большинстве случаев считается интервал не более 24 часов. Зачастую действиями лаборатории определяется срок между поступлением образца материала и получением результата тестирования, в связи с чем крайне важно обеспечить своевременную доставку материала в лабораторию.

Методы

Этот документ был подготовлен при консультативной поддержке специалистов экспертной сети по лабораторной диагностике вирусной инфекции SARS-CoV-2. Специалистами данной сети заключены соглашения о конфиденциальности и представлена декларация интересов. По результатам рассмотрения декларации интересов конфликтов, касающихся участия в подготовке этого документа, выявлено не было. При разработке этого документа использованы тематические руководящие документы ВОЗ [136, 185, 189-194]. Данная версия документа является шестой (версия 2020.6), и в ее основу положен руководящий документ «Лабораторное тестирование на коронавирус ближневосточного респираторного синдрома» [189].

В создании данного документа принимал участие широкий круг экспертов по лабораторной диагностике из различных регионов. В разработке документа принимали участие эксперты ВОЗ: региональные координаторы по лабораторным исследованиям, эпидемиологи и клиницисты. При подготовке этой версии рекомендаций учтены современные представления о характеристиках вируса, вопросы и проблемы, о которых сообщили страновые и региональные бюро ВОЗ, а также другие источники.

Авторский коллектив

Руководящая группа ВОЗ: Амаль Баракат, Селин Барнадас, Сильвия Бертаньолио, Кэролайн Браун, Лиза Картер, Себастьян Коньят, Джейн Каннингем, Варья Грабовац, Франсис Инбанатан, Казунобу Кодзима, Джулиана Лейте, Марко Марклевиц, Хайро Мендес-Рико, Карен Нахапетян, Крис Оксенфорд, Борис Павлин, Марк Перкинс, Анна Перрошо, Хосе Ровира, Мария Ван Керхов, Карин фон Эйе, Джоанна Зветйенга,

Внешние специалисты:

Сара Хилл, Оксфордский университет и Королевский ветеринарный колледж, Великобритания; Мария Замбон, Управление общественного здравоохранения Англии, Соединенное Королевство; Корин Гёртс ван Кессель, Ричард Моленкамп и Марион Купманс, Медицинский центр университета Эразма Роттердамского, Адам Мейер и Шанталь Ройскен, Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды, Нидерланды; Антонино Ди Каро, Национальный институт инфекционных заболеваний имени Ладзаро Спаланцани, Италия; Анна фон Готтберг, Национальный институт инфекционных болезней, Южная Африка; Джейнджей Ноппаван, Национальный институт здравоохранения, Таиланд; Рэймонд Линь, Национальная лаборатория общественного здравоохранения, Сингапур; Лео Пун и Малик Пейрис, Гонконгский университет, Китай, САР Гонконг; Джордж Гао, Китайский ЦКЗ, Китай.

Библиография

1. *Рекомендации в отношении стратегии лабораторного тестирования на COVID-19*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331732>.
2. *Laboratory assessment tool for laboratories implementing COVID-19 virus testing*. Всемирная организация здравоохранения, 8 апреля 2020 г., 7 июля 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331715>.
3. *Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях в связи с коронавирусом заболеванием (COVID-19)*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332175>
4. *Рекомендации по использованию иммунодиагностических тестов на COVID-19 по месту лечения*. Всемирная организация здравоохранения, 8 апреля 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331771>.
5. *Роль иммунохимических экспресс-тестов для определения антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334253/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-rus.pdf
6. *Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331668>.
7. *Санитарно-эпидемиологический надзор за COVID-19*. 7 августа 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333752/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.7-rus.pdf>.
8. *Операционные аспекты эпиднадзора за COVID-19 через систему ГСЭГО*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331589/WHO-2019-nCoV-Leveraging_GISRS-2020.1-rus.pdf.
9. *The Unity Studies: Early Investigations Protocols*. 2020 [27 июля 2020 г.]; Имеется по адресу: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>.
10. Gorbalenya A, B.S., Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, Haagmans B, Lauber C, Leontovich A, Neuman B, Penzar D, Perlman S, Poon L, Samborskiy D, Sidorov I, Sola I, Ziebuhr J, *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nat Microbiol, 2020. **5**(4): p. 536-544.
11. *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*. 2020 [27 July 2020]; Имеется по адресу: <https://talk.ictvonline.org/>.
12. Naqvi, A.A.T., et al., *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020. **1866**(10): p. 165878.
13. Yoshimoto, F.K., *The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19*. Protein J, 2020. **39**(3): p. 198-216.
14. Kim, D., et al., *The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome*. Cell, 2020. **181**(4): p. 914-921 e10.
15. Lu, R., et al., *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet, 2020. **395**(10224): p. 565-574.

16. Yan, R., et al., *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2*. Science, 2020. **367**(6485): p. 1444-1448.
17. Ni, W., et al., *Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 422.
18. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA, 2020.
19. Mizumoto, K., et al., *Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020*. Euro Surveill, 2020. **25**(10).
20. He, J., et al., *Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis*. J Med Virol, 2020.
21. Kronbichler, A., et al., *Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis*. Int J Infect Dis, 2020.
22. Al-Sadeq, D.W. and G.K. Nasrallah, *The incidence of the novel coronavirus SARS-CoV-2 among asymptomatic patients: a systematic review*. Int J Infect Dis, 2020.
23. Kluytmans-van den Bergh, M.F.Q., et al., *Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(5): p. e209673.
24. Gudbjartsson, D.F., et al., *Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population*. N Engl J Med, 2020. **382**(24): p. 2302-2315.
25. Arons, M.M., et al., *Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility*. N Engl J Med, 2020.
26. Bitnun, A., et al., *Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection in Toronto children: a second look*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. 97-101.
27. Richardson, S., et al., *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area*. JAMA, 2020.
28. Wyllie, A.L., et al., *Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2*. N Engl J Med, 2020.
29. WHO. *R&D blueprint and COVID-19*. 2020 [цит. по состоянию на 2020 г. 16 июля 2020 г.]; Имеется по адресу: <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>.
30. CLOPID-R. *Global research collaboration for infectious disease preparedness, preparedness, data sharing*. 2020 16 July 2020]; Имеется по адресу: <https://www.glopid-r.org/our-work/data-sharing/>.
31. Li, Q., et al., *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med, 2020. **382**(13): p. 1199-1207.
32. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
33. Linton, N.M., et al., *Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data*. J Clin Med, 2020. **9**(2).
34. Lauer, S.A., et al., *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. Ann Intern Med, 2020. **172**(9): p. 577-582.
35. Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, *Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020*. Euro Surveill, 2020. **25**(5).
36. He, X., et al., *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19*. Nat Med, 2020. **26**(5): p. 672-675.
37. Wolfel, R., et al., *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019*. Nature, 2020.
38. Weiss, A., M. Jellingso, and M.O.A. Sommer, *Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis*. EBioMedicine, 2020. **58**: p. 102916.
39. Sethuraman, N., S.S. Jeremiah, and A. Ryo, *Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2*. JAMA, 2020.
40. Zou, L., et al., *SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients*. N Engl J Med, 2020. **382**(12): p. 1177-1179.
41. Wang, Y., et al., *Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity*. J Clin Invest, 2020.
42. Young, B.E., et al., *Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore*. JAMA, 2020.
43. Kam, K.Q., et al., *A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load*. Clin Infect Dis, 2020.
44. Hu, Z., et al., *Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China*. Sci China Life Sci, 2020. **63**(5): p. 706-711.
45. Liu, Y., et al., *Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19*. Lancet Infect Dis, 2020.

46. Zheng, S., et al., *Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study*. BMJ, 2020. **369**: p. m1443.
47. Lavezzo, E., et al., *Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'.* Nature, 2020. **Nature**.
48. Agnihotram, S., et al., *Evaluation of serologic and antigenic relationships between middle eastern respiratory syndrome coronavirus and other coronaviruses to develop vaccine platforms for the rapid response to emerging coronaviruses*. J Infect Dis, 2014. **209**(7): p. 995-1006.
49. To, K.K., et al., *Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(5): p. 565-574.
50. Li, N., X. Wang, and T. Lv, *Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon*. J Med Virol, 2020.
51. Zhou, B., et al., *The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19*. Clin Infect Dis, 2020.
52. Chen, Y., et al., *The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients*. J Med Virol, 2020.
53. Gupta, S., et al., *Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review*. Colorectal Dis, 2020.
54. Xu, K., et al., *Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19*. Clin Infect Dis, 2020.
55. Qi, L., et al., *Factors associated with duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: A retrospective cohort study*. Int J Infect Dis, 2020.
56. Lescure, F.X., et al., *Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series*. Lancet Infect Dis, 2020.
57. Ling, Y., et al., *Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients*. Chin Med J (Engl), 2020. **133**(9): p. 1039-1043.
58. Pan, Y., et al., *Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(4): p. 411-412.
59. Xing, Y.H., et al., *Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019*. J Microbiol Immunol Infect, 2020.
60. Oliver S, O.S.J., Patel M, Patel S, Queen I, Quick N et al, *Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States*. Nat Med, 2020.
61. Jeroen J.A. van Kampen, D.A.M.C.v.d.V., Pieter L.A. Fraaij, Bart L. Haagmans, Mart M. Lamers, Nisreen Okba, Johannes P.C. van den Akker, Henrik Endeman, Diederik A.M.P.J. Gommers, Jan J. Cornelissen, Rogier A.S. Hoek, Menno M. van der Eerden, Dennis A. Hesselink, Herold J. Metselaar, Annelies Verbon, Jurriaan E.M. de Steenwinkel, Georgina I. Aron, Eric C.M. van Gorp, Sander van Boheemen, Jolanda C. Voermans, Charles A.B. Boucher, Richard Molenkamp, Marion P.G. Koopmans, Corine Geurtsvankessel, Annemiek A. van der Eijk, *Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants*. medRxiv preprint, 2020.
62. La Scola, B., et al., *Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020. **39**(6): p. 1059-1061.
63. Perera, R., et al., *SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease*. Emerg Infect Dis, 2020. **26**(11).
64. Singanayagam A, P.M., Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, Ladhani S, Zambon M, Gopal R, *Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020*. Eurosurveillance, 2020. **25**(32).
65. *Научная справка: критерии для отмены режима изоляции в отношении пациентов с COVID-19*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332451/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Discharge_From_Isolation-2020.1-rus.pdf.
66. Yuan, J., et al., *PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients*. Clin Infect Dis, 2020.
67. Tang, X., et al., *Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020: p. 1-2.
68. Ma, H., et al., *A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation*. BMC Med, 2020. **18**(1): p. 123.
69. Xiao, A.T., Y.X. Tong, and S. Zhang, *False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence*. J Med Virol, 2020.
70. Liu, R., et al., *Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020*. Clin Chim Acta, 2020. **505**: p. 172-175.
71. Winichakoon, P., et al., *Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19*. J Clin Microbiol, 2020. **58**(5).

72. Li, Y., et al., *Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19*. J Med Virol, 2020.
73. Lee, T.H., et al., *Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at Two?* Clin Infect Dis, 2020.
74. Kucirka, L.M., et al., *Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure*. Ann Intern Med, 2020.
75. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens*. JAMA, 2020.
76. Huang, Y., et al., *SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **201**(11): p. 1435-1438.
77. Wong, M.C., et al., *Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: A meta-analysis*. J Infect, 2020. **81**(2): p. e31-e38.
78. Chen, W., et al., *Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 469-473.
79. Chen, X., et al., *Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients*. Clin Infect Dis, 2020.
80. Corman, V.M., et al., *SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission*. Transfusion, 2020.
81. Zhang, W., et al., *Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 386-389.
82. Williams, E., et al., *Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2*. J Clin Microbiol, 2020.
83. Pasomsub, E., et al., *Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a cross-sectional study*. Clin Microbiol Infect, 2020.
84. Yang, J.R., et al., *Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection*. J Med Virol, 2020.
85. Guo, W.L., et al., *Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus*. Clin Infect Dis, 2020.
86. Lai, C.K.C., et al., *Prospective study comparing deep-throat saliva with other respiratory tract specimens in the diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19)*. J Infect Dis, 2020.
87. Azzi, L., et al., *Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2*. Journal of Infection, 2020. **81**.
88. McCormick-Baw, C., et al., *Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2*. J Clin Microbiol, 2020.
89. Colavita, F., et al., *SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection*. Ann Intern Med, 2020.
90. Xia, J., et al., *Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection*. J Med Virol, 2020.
91. Wu, P., et al., *Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China*. JAMA Ophthalmol, 2020.
92. Zhou, Y., et al., *Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients*. Ophthalmology, 2020.
93. Zhang, X., et al., *The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface*. Ocul Surf, 2020.
94. Cai, J., et al., *A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features*. Clin Infect Dis, 2020.
95. Nomoto, H., et al., *Cautious handling of urine from moderate to severe COVID-19 patients*. Am J Infect Control, 2020. **48**(8): p. 969-971.
96. Li, D., et al., *Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(5): p. e208292.
97. Paniz-Mondolfi, A., et al., *Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. J Med Virol, 2020. **92**(7): p. 699-702.
98. Moriguchi, T., et al., *A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2*. Int J Infect Dis, 2020. **94**: p. 55-58.
99. *Клиническое ведение случаев COVID-19 (временное руководство)*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г., 27 мая 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf>.
100. Bordi, L., et al., *Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020*. Euro Surveill, 2020. **25**(8).
101. Wu, D., et al., *To alert coinfection of COVID-19 and dengue virus in developing countries in the dengue-endemic area*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020: p. 1.
102. Rodriguez, J.A., et al., *Co-Infection with SARS-COV-2 and Parainfluenza in a young adult patient with pneumonia: Case Report*. IDCases, 2020. **20**: p. e00762.
103. Rawson, T.M., et al., *Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing*. Clin Infect Dis, 2020.

104. Nowak, M.D., et al., *Co-infection in SARS-CoV-2 infected Patients: Where Are Influenza Virus and Rhinovirus/Enterovirus?* J Med Virol, 2020.
105. Wu, D., et al., *Coinfection of Influenza Virus and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Pediatr Infect Dis J, 2020. **39**(6): p. e79.
106. Wu, X., et al., *Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China*. Emerg Infect Dis, 2020. **26**(6): p. 1324-1326.
107. Khodamoradi, Z., M. Moghadami, and M. Lotfi, *Co-infection of Coronavirus Disease 2019 and Influenza A: A Report from Iran*. Arch Iran Med, 2020. **23**(4): p. 239-243.
108. Azekawa, S., et al., *Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus*. IDCases, 2020. **20**: p. e00775.
109. Koehler, P., et al., *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2020.
110. Yan, G., et al., *Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(5): p. 536.
111. Lustig, Y., et al., *Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and Dengue viruses*. Clin Infect Dis, 2020.
112. Hammitt, L.L., et al., *Added value of an oropharyngeal swab in detection of viruses in children hospitalized with lower respiratory tract infection*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(6): p. 2318-20.
113. Ek, P., et al., *A combination of naso- and oropharyngeal swabs improves the diagnostic yield of respiratory viruses in adult emergency department patients*. Infect Dis (Lond), 2019. **51**(4): p. 241-248.
114. Sutjipto s, H.L., Yant TJ, Mendis SM, Abdad MY, Marimuthu K, Ng OT, Lin C, Chan M et al., *The effect of sample site, illness duration and the presence of pneumonia on the detection of SARS-CoV-2 by real-time reverse-transcription PCR*. Open Forum Infectious Diseases, 2020.
115. Lieberman, D., et al., *Pooled nasopharyngeal and oropharyngeal samples for the identification of respiratory viruses in adults*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **29**(6): p. 733-5.
116. Vlek, A.L.M., et al., *Combined throat/nasal swab sampling for SARS-CoV-2 is equivalent to nasopharyngeal sampling*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020.
117. LeBlanc, J.J., et al., *A combined oropharyngeal/nares swab is a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the detection of SARS-CoV-2*. J Clin Virol, 2020. **128**: p. 104442.
118. Pinninti, S., et al., *Comparing Nasopharyngeal and Mid-Turbinate Nasal Swab Testing for the Identification of SARS-CoV-2*. Clin Infect Dis, 2020.
119. Palmas, G., et al., *Nasal Swab as Preferred Clinical Specimen for COVID-19 Testing in Children*. Pediatr Infect Dis J, 2020. **39**(9): p. e267-e270.
120. Tu, Y.P., et al., *Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing*. N Engl J Med, 2020. **383**(5): p. 494-496.
121. Altamirano, J., et al., *Assessment of Sensitivity and Specificity of Patient-Collected Lower Nasal Specimens for Sudden Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(6): p. e2012005.
122. Hamid, H., et al., *COVID-19 Pandemic and Role of Human Saliva as a Testing Biofluid in Point-of-Care Technology*. Eur J Dent, 2020.
123. Alizargar, J., et al., *Saliva samples as an alternative for novel coronavirus (COVID-19) diagnosis*. J Formos Med Assoc, 2020.
124. Ceron, J.J., et al., *Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective*. J Clin Med, 2020. **9**(5).
125. Chen L, Z.J., Peng J, Li X, Deng X, Shen Z, Guo F, Zhang Q, Zhang Q, Jin Y, Wang L, Wang S *Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients*. SSRN, 2020.
126. Ng, S.C., F.K.L. Chan, and P.K.S. Chan, *Screening FMT donors during the COVID-19 pandemic: a protocol for stool SARS-CoV-2 viral quantification*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(7): p. 642-643.
127. Tang, J.W., et al., *Quantitative temporal-spatial distribution of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) in post-mortem tissues*. J Med Virol, 2007. **79**(9): p. 1245-53.
128. Nicholls, J.M., et al., *Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome*. Lancet, 2003. **361**(9371): p. 1773-8.
129. Pomara, C., G. Li Volti, and F. Cappello, *COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy!* J Clin Med, 2020. **9**(5).
130. Salerno, M., et al., *No Autopsies on COVID-19 Deaths: A Missed Opportunity and the Lockdown of Science*. J Clin Med, 2020. **9**(5).
131. Hanley, B., et al., *Autopsy in suspected COVID-19 cases*. J Clin Pathol, 2020. **73**(5): p. 239-242.
132. Basso, C., et al., *Feasibility of postmortem examination in the era of COVID-19 pandemic: the experience of a Northeast Italy University Hospital*. Virchows Arch, 2020.
133. Tian, S., et al., *Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies*. Mod Pathol, 2020. **33**(6): p. 1007-1014.

134. WHO Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2019-2020. Всемирная организация здравоохранения 2019 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325884>.
135. Guidance for laboratories shipping specimens to WHO reference laboratories that provide confirmatory testing for COVID-19 virus. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331639>.
136. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. Третье издание. Всемирная организация здравоохранения 2004 г.; Имеется по адресу: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42981/9241546506_rus.pdf.
137. Corman, V.M., et al., Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill, 2020. **25**(3).
138. LeBlanc, J.J., et al., Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian Laboratories. J Clin Virol, 2020: p. 104433.
139. FIND. SARS-COV-2 molecular assay evaluation results 2020; Available from: <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/>.
140. Uhteg, K., et al., Comparing the analytical performance of three SARS-CoV-2 molecular diagnostic assays. J Clin Virol, 2020. **127**: p. 104384.
141. van Kasteren, P.B., et al., Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. J Clin Virol, 2020. **128**: p. 104412.
142. Lowe, C.F., et al., Detection of low levels of SARS-CoV-2 RNA from nasopharyngeal swabs using three commercial molecular assays. J Clin Virol, 2020. **128**: p. 104387.
143. Igloi, Z., et al., Comparison of commercial realtime reverse transcription PCR assays for the detection of SARS-CoV-2. J Clin Virol, 2020. **129**: p. 104510.
144. Dinnes J, D.J., Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. , Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020(8).
145. Carter, L.J., et al., Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. ACS Cent Sci, 2020. **6**(5): p. 591-605.
146. Rapid HTA of Alternative Diagnostic Technologies for the Detection of SARS-CoV-2. 2020; Имеется по адресу: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-05/Rapid_HTA_COVID-19_tests.pdf.
147. Esbin, M.N., et al., Overcoming the bottleneck to widespread testing: a rapid review of nucleic acid testing approaches for COVID-19 detection. RNA, 2020. **26**(7): p. 771-783.
148. Fomsgaard, A.S. and M.W. Rosenstjerne, An alternative workflow for molecular detection of SARS-CoV-2 - escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen, Denmark, March 2020. Euro Surveill, 2020. **25**(14).
149. Alcoba-Florez, J., et al., Fast SARS-CoV-2 detection by RT-qPCR in preheated nasopharyngeal swab samples. Int J Infect Dis, 2020. **97**: p. 66-68.
150. Chen, H., et al., Influence of Different Inactivation Methods on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Copy Number. J Clin Microbiol, 2020. **58**(8).
151. Bentley, D.R., et al., Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. Nature, 2008. **456**(7218): p. 53-59.
152. Chu, A.W., et al., Evaluation of simple nucleic acid extraction methods for the detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal and saliva specimens during global shortage of extraction kits. J Clin Virol, 2020. **129**: p. 104519.
153. Hasan, M.R., et al., Detection of SARS-CoV-2 RNA by direct RT-qPCR on nasopharyngeal specimens without extraction of viral RNA. PLoS One, 2020. **15**(7): p. e0236564.
154. Mancini, F., et al., Laboratory management for SARS-CoV-2 detection: a user-friendly combination of the heat treatment approach and rt-Real-time PCR testing. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 1393-1396.
155. Yelin, I., et al., Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi-sample pools. Clin Infect Dis, 2020.
156. Mallapaty, S., The mathematical strategy that could transform coronavirus testing. Nature, 2020.
157. Williams, B.G., Optimal pooling strategies for laboratory testing. arXiv, 2010. **1007.4903**: p. 1-3.
158. Khodare, A., et al., Optimal size of sample pooling for RNA pool testing: An avant-garde for scaling up severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 testing. Indian J Med Microbiol, 2020. **38**(1): p. 18-23.
159. Abdalhamid, B., et al., Assessment of Specimen Pooling to Conserve SARS CoV-2 Testing Resources. Am J Clin Pathol, 2020. **153**(6): p. 715-718.
160. Aragon-Caqueo, D., J. Fernandez-Salinas, and D. Laroze, Optimization of group size in pool testing strategy for SARS-CoV-2: A simple mathematical model. J Med Virol, 2020.
161. Pilcher, C.D., D. Westreich, and M.G. Hudgens, Group Testing for Sars-Cov-2 to Enable Rapid Scale-Up of Testing and Real-Time Surveillance of Incidence. J Infect Dis, 2020.

162. Ben-Ami, R., et al., *Large-scale implementation of pooled RNA extraction and RT-PCR for SARS-CoV-2 detection*. Clin Microbiol Infect, 2020.
163. Lambert-Niclot, S., et al., *Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS CoV-2 antigen in nasopharyngeal swab*. J Clin Microbiol, 2020.
164. Mertens, P., et al., *Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context*. Front Med (Lausanne), 2020. 7: p. 225.
165. Porte, L., 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.
166. Zhao, J., et al., *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019*. Clin Infect Dis, 2020.
167. Okba, N.M.A., et al., *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients*. Emerg Infect Dis, 2020. 26(7).
168. Lou, B., et al., *Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset*. Eur Respir J, 2020.
169. Zhou, P., et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature, 2020. 579(7798): p. 270-273.
170. Dutch National Taksforce serology, R.C., Murk J, van den Beld M, Reimerink J, Kluytmans J, Wegdam M, Zaaijer H, van Loo I, Geurts van Kessel C, Koopmans M. . *Report Status of the validation of point-of-care serology tests for SARS-CoV-2 diagnostics: considerations for use*. 15 июля 2020 г.; Имеется по адресу: https://www.nvmm.nl/media/3666/status-validation-poc-ab-tests_20200715_final.pdf.
171. Dutch National Taksforce serology, R.C., Murk J, van den Beld M, Reimerink J, Kluytmans J, Wegdam M, Zaaijer H, van Loo I, Geurts van Kessel C, Koopmans M. *Report Status of the validation of ELISA and auto-analyser antibody tests for SARS-CoV-2 diagnostics: consideratoinis for use*. 15 июля 2020 г.; Имеется по адресу: https://www.nvmm.nl/media/3667/status-validation-elisa-and-auto-analysers_20200715_final.pdf.
172. Fafi-Kremer, S., et al., *Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France*. EBioMedicine, 2020: p. 102915.
173. Deeks J, D.J., Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Philips et al. , *Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2*. Cochrane Library, 2020.
174. Jeffrey Seow, C.G., Blair Merrick, Sam Acors, Kathryn J.A. Steel and K.J.D. 10 Malim1, *Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection*. medrxiv 2020.
175. Caini, S., et al., *Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications*. Euro Surveill, 2020. 25(23).
176. Lisboa Bastos, M., et al., *Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2020. 370: p. m2516.
177. GeurtsvanKessel, C.H., et al., *An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment*. Nat Commun, 2020. 11(1): p. 3436.
178. Che, X.Y., et al., *Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43*. J Infect Dis, 2005. 191(12): p. 2033-7.
179. Meyer, B., C. Drosten, and M.A. Muller, *Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls*. Virus Res, 2014. 194: p. 175-83.
180. Gorse, G.J., M.M. Donovan, and G.B. Patel, *Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses*. J Med Virol, 2020. 92(5): p. 512-517.
181. Theel E, F.L., Palavecino, E et al. , *Verification procedure for commercial serologic tests with Emergency Use Authorization for detection of antibodies to SARS-CoV-2*. American society for microbiology, 2020.
182. To, K.K., et al., *COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing*. Clin Infect Dis, 2020.
183. Hin Chu, J.F.-W.C., Terrence Tsz-Tai Yuen, Huiping Shuai, Shuofeng Yuan, Yixin Wang, et al, *Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study*. The Lancet Microbe, 2020. Volume 1(ISSUE 1): p. e14-e23.
184. Mogling, R., et al., *Delayed Laboratory Response to COVID-19 Caused by Molecular Diagnostic Contamination*. Emerg Infect Dis, 2020. 26(8).
185. *WHO reference laboratories providing confirmatory testing for COVID-19*. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; Имеется по адресу: <https://www.who.int/publications/m/item/who-reference-laboratories-providing-confirmatory-testing-for-covid-19>.
186. *Международные медико-санитарные правила (2005), третье издание*. Всемирная организация здравоохранения 2016 г.; Имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246188/9789244580493-rus.pdf>.

187. Daniel B Larremore, B.W., Evan Lester, Soraya Shehata, James M Burke, James A Hay, Milind Tambe, Michael J Mina, Roy Parker, *Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance*. Medrxiv preprint, 2020.
188. Kretzschmar, M.E., et al., *Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study*. Lancet Public Health, 2020. **5**(8): p. e452-e459.
189. *Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, interim guidance (обновленное издание)*. Всемирная организация здравоохранения, 2019 г.
190. *WHO Global Influenza Surveillance Network Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza*. Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.
191. *WHO Recommended Surveillance Standards WHO/CDS/CSR/ISR/99.2*. Всемирная организация здравоохранения, 1999 г.
192. *Guideline for the collection of clinical specimens during field investigation of outbreaks WHO/CDS/CSR/EDC/200.4* Всемирная организация здравоохранения, 2000 г.
193. *Managing epidemics, key facts about major deadly diseases*. Всемирная организация здравоохранения, 2018 г.
194. *Protocol to investigate non-seasonal influenza and other emerging acute respiratory diseases*. Всемирная организация здравоохранения, 2018 г.
195. Rodino, K.G., et al., *Evaluation of Saline, Phosphate-Buffered Saline, and Minimum Essential Medium as Potential Alternatives to Viral Transport Media for SARS-CoV-2 Testing*. J Clin Microbiol, 2020. **58**(6).
196. Poon, P.c.L., *Evaluation of swabs, transport media and specimen transport conditions for the detection of COVID-19 virus by RT-PCR*. University of Hong Kong, 2020.
197. Rogers, A.A., et al., *Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 Using Real Time Reverse Transcription PCR*. J Clin Microbiol, 2020.
198. Radbel, J., et al., *Detection of SARS-CoV-2 is comparable in clinical samples preserved in saline or viral transport media*. J Mol Diagn, 2020.

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 1 год 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/laboratory/2020.6](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6)

Приложение 1: отбор и хранение образцов

Тип образца	Емкости для взятия образцов	Рекомендуемая температура для хранения и/ или транспортировки в лабораторию до момента тестирования (с даты отбора проб) #
Мазки из носоглотки и ротоглотки	Тупфер с флок-тампоном из дакрона или полиэстера и вирусологической транспортной средой *	2-8 °С, если ≤12 дней* -70 °С (сухой лед), если > 12 дней
Бронхоальвеолярный смыв (полученный путем бронхоальвеолярного лаважа)	Стерильный контейнер с вирусологической транспортной средой **	2-8 °С, если ≤2 дней -70 °С (сухой лед), если > 2 дней
(Эндо)трахеальный аспират, аспират/смыв из носоглотки или полости носа	Стерильный контейнер с вирусологической транспортной средой**	2-8 °С, если ≤2 дней -70 °С (сухой лед), если > 2 дней
Мокрота	Стерильный контейнер	2-8 °С, если ≤2 дней -70 °С (сухой лед), если > 2 дней
Биопсийный или аутопсийный материал, включая ткань легких	Стерильный контейнер с физиологическим раствором или вирусологической транспортной средой	2-8 °С, если ≤ 24 часов -70 °С (сухой лед), если > 24 часов
Сыворотка	Пробирки с сепаратором для исследования сыворотки (взрослые: взять 3-5 мл цельной крови)	2-8 °С, если ≤5 дней -70 °С (сухой лед), если > 5 дней
Цельная кровь	Пробирка	2-8 °С, если ≤5 дней -70 °С (сухой лед), если > 5 дней
Фекалии	Контейнер для фекалий	2-8 °С, если ≤5 дней -70 °С (сухой лед), если > 5 дней

Не допускать размораживания и повторного замораживания образцов. В случае невозможности обеспечить хранение при температуре -70 °С, рассмотреть вопрос о хранении при температуре -20 °С.

* Для транспортировки образцов для тестирования на вирус необходимо использовать вирусологическую транспортную среду, содержащую противогрибковые и противомикробные добавки. При недоступности вирусологической транспортной среды допускается применение других растворов после их валидации. В качестве такого раствора может применяться физиологический раствор с фосфатным буфером, стерильный 0,9% физиологический раствор, минимальная питательная среда (со сроком хранения до 7 — 14 дней при +4С) [195-197]. При необходимости исследования на другие вирусы, такие как вирус гриппа, необходимо отказаться от хранения образцов при 4-8 градусах дольше 5 дней и производить его при температуре -70 °С либо с применением сухого льда [194].

** При недоступности вирусологической транспортной среды допускается применение других растворов после их валидации [198]. Длительность хранения образцов при температуре 2-8 °С может отличаться от указанной выше.

Необходимо убедиться в наличии других материалов и оборудования, помимо конкретных указанных в таблице материалов для отбора проб: например, транспортных контейнеров и пакетов для сбора образцов и их упаковки, холодильников и охлаждающих пакетов или сухого льда, стерильного оборудования для взятия крови (например, иглы, шприцы и пробирки), этикеток и перманентных маркеров, СИЗ, материалов для обработки поверхностей и т. д.

Приложение 2: бланк направления на лабораторное исследование

БЛАНК НАПРАВЛЕНИЯ НА ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2¹

Информация о заказчике			
НАИМЕНОВАНИЕ БОЛЬНИЦЫ, ЛАБОРАТОРИИ или ДРУГОГО УЧРЕЖДЕНИЯ-ЗАКАЗЧИКА*			
Врач			
Адрес			
Номер телефона			
Определения случаев ² :	<input type="checkbox"/> Подозрительный случай <input type="checkbox"/> Вероятный случай <input type="checkbox"/> Другое:		
Информация о пациенте			
Имя		Фамилия	
Идентификационный номер пациента		Дата рождения	Возраст:
Адрес		Пол	<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж <input type="checkbox"/> Неизвестен
Номер телефона			
Информация об образце			
Тип	<input type="checkbox"/> Мазок из носоглотки и ротоглотки <input type="checkbox"/> Промывные воды бронхов <input type="checkbox"/> Эндотрахеальный аспират <input type="checkbox"/> Назофарингеальный аспират <input type="checkbox"/> Смыв из полости носа <input type="checkbox"/> Мокрота <input type="checkbox"/> Ткань легких <input type="checkbox"/> Сыворотка <input type="checkbox"/> Цельная кровь <input type="checkbox"/> Фекалии <input type="checkbox"/> Другое:		
Все собранные образцы следует рассматривать как потенциально инфекционные; перед отправкой образцов вы должны уведомить референс-лабораторию . Все образцы должны быть отправлены в соответствии с транспортными требованиями категории В.			
В случае если на исследование представлен аутопсийный материал, отметьте эту клетку <input type="checkbox"/>			
Дата отбора		Время отбора	
Приоритетный статус			
Клиническая информация			
Дата появления симптомов:			
Имеется ли у пациента недавний анамнез поездок в зоны заражения?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Страна	
		Дата возвращения	
Находился ли пациент в контакте с лицом, имеющим подтвержденный диагноз заболевания?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Другой вид контакта с источником:		
Дополнения (напр., лечение противомикробными препаратами, иммуносупрессорами)			

¹ Форма в соответствии с требованиями ISO 15189:2012

² [Санитарно-эпидемиологический надзор за COVID-19: временные рекомендации](#)

Приложение 3: важные соображения в отношении выбора оптимального МАНК для конкретных условий

Компонент	Важные соображения
Качество изготовления	Одобрение в рамках CE-IVD, EUL BO3, PQ, EU-FDA или иное. Независимые данные по валидации. Произведено в соответствии с требованиями ISO.
Мишени	Количество мишеней, специфичность к вирусу SARS-CoV-2 или другим сарбековирусам.
Контроль	При МАНК в ручном режиме необходимо использовать положительный контрольный образец и не менее одного отрицательного контрольного образца. Кроме того, рекомендуется проводить контроль качества экстракции, а также следить за пригодностью образца участка гена человека, применяемого в учреждении для контроля качества отбора проб.
Инструментарий	Совместима ли тест-система с другими системами, применяемыми в лаборатории или стране? Простота применения и практическая польза. Возможность дополнительного определения других респираторных патогенов. Стоимость платформы и издержки на ее содержание. Удобство взаимодействия с организацией, осуществляющей техническое обслуживание/поддержку.
Рабочий процесс	Возможна ли интеграция теста в существующую систему лабораторной диагностики с минимальным влиянием на работу других диагностических средств?
Удобство применения	Техническая сложность устройства тест-системы. Количество этапов. Необходимое обучение и персонал.
Требования к хранению и транспортировке	При транспортировке и хранении многих тестов необходимо обеспечение холодной цепи, что при ряде обстоятельств может представлять трудности. В ряде тестовых наборов содержатся лиофилизованные ферменты, что устраняет необходимость поддержания низкой температуры во время транспортировки и, в отдельных случаях, хранения. Срок хранения: может быть необходимо обеспечение готовности к мобилизации запасов диагностических средств — для рационального использования ресурсов необходима продукция с длительным сроком хранения.
Необходимость и доступность инструктажа	Доступны инструкции по применению, компания или иной поставщик организует инструктаж, обеспечивается техническая поддержка, имеется доступная «горячая линия» на местном языке.
Необходимость применения вспомогательных реагентов	В полный комплект набора для взятия проб/экстракции/амплификации либо в набор для ПЦР не входят дополнительные реагенты или инструменты. Совместимость с методами экстракции, применяемыми в лаборатории. В случае необходимости — совместимость с поставляемыми в лабораторию полимеразными. Необходимость в специализированном оборудовании (например, калибровочные панели, используемые перед проведением теста, платформы для экстракции, термостат, центрифуга-вортекс, магнитный штатив или центрифуга).
Бесперебойное снабжение	Долгосрочный договор обслуживания. Наличие гарантированных способов доставки на случай введения режима изоляции. Стоимость тест-набора и издержки на дополнительные реагенты.

Приложение 4: снижение вероятности возникновения ложноположительного результата ОТ-ПЦР-РВ и действия при сомнительных результатах: предлагаемый контрольный перечень

В целях снижения вероятности возникновения ложноположительного результата ОТ-ПЦР-РВ, а также принятия необходимых мер при сомнительных результатах исследования в лабораториях должны быть внедрены стандартные операционные процедуры. В данном контрольном перечне содержатся различные предложения и соображения для лабораторий. Контрольный перечень разработан с учетом теста ОТ-ПЦР-РВ, выполняемого ручным способом, однако многие аспекты применимы для других МАНК.

ПРОЦЕДУРНЫЕ АСПЕКТЫ

- По возможности устранение практики записи под диктовку
- В случае если применяется диктовка, проверка написания
- Сортировка, алиquotирование и маркировка
- Двойные идентификаторы
- Внесение результатов

ПЕРЕКРЕСТНОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ

- Зона для подготовки материала
- Обращение с пробирками
- Образование аэрозолей
- Концентрация нуклеиновых кислот и организация процесса экстракции
- Формат ПЦР и этапы исследования
- Одномоментный контроль наличия других патогенов
- Состояние помещения
- Загрязнение реагентов
- Утилизация

ОБОРУДОВАНИЕ И НАБОРЫ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ

- Метод калибровки
- Оборудование, валидированное для тестового набора
- Оценка риска контаминации нового оборудования

СОБСТВЕННО ТЕСТИРОВАНИЕ

- В случае массового тестирования: отдельный анализ материала из групп с высокой и низкой распространенностью инфекции
- Зрительный контроль хода теста
- Аналитика — оценка необработанных данных
- При длительном достижении значения Ct: продление времени теста

СОМНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ

- Выполнение инструкций производителя
- Меры, принимаемые в лаборатории при сомнительных результатах тестирования
- Дополнительные лабораторные критерии сомнительного результата исследования
- Взаимодействие с пользователями и интерпретация результатов для них
- Критерии для повторного выполнения теста, если применимо
- Применение альтернативной мишени для ПЦР
- Взаимодействие с клиницистами и службами общественного здравоохранения