

## ИММУНОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Петрова О. В.<sup>1,2</sup>, Твердохлебова Д. К.<sup>1</sup>, Мурыгина О. И.<sup>1</sup>, Смельцова Е. В.<sup>1</sup>, Никулина Д. М.<sup>2</sup>

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ SARS-COV-2

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ, 414011, г. Астрахань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 414000, г. Астрахань, Россия

*Цель – изучить диагностические характеристики тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2. Изучали диагностические характеристики двух тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Первая тест-система – набор для выявления суммарных антител к SARS-CoV-2 с помощью иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия). Вторая тест-система – набор для выявления IgM и IgG к SARS-CoV-2 («Core Technology Co., Ltd», Китай) с помощью иммунохроматографического анализа. Биологическим материалом для исследования являлась сыворотка крови. Оценивали: диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность, предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов.*

*У тест-систем для выявления суммарных антител к SARS-CoV-2 с помощью ИХЛА, диагностическая чувствительность и специфичность составили 100%; предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 100%. У тест-систем для выявления IgM и IgG к SARS-CoV-2 с помощью ИХА, диагностическая чувствительность для IgM и IgG составила 100%; диагностическая специфичность для IgM – 60%, IgG – 72%; предсказательная ценность положительного результата для IgM – 60%, IgG – 68,18%; предсказательная ценность отрицательного результата для IgM и IgG – 100%. Наилучшие диагностические характеристики были обнаружены у тест-систем для выявления суммарных антител к SARS-CoV-2, что необходимо учитывать при решении вопроса о приобретении тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2.*

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция; тест-системы; антитела.*

**Для цитирования:** Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Мурыгина О. И., Смельцова Е. В., Никулина Д. М. Диагностические характеристики серологических тестов для выявления случаев SARS-CoV-2. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (4): 210-212. DOI:<http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-210-212>

*Petrova O. V.<sup>1,2</sup>, Tverdokhlebova D. K.<sup>1</sup>, Murygina O. I.<sup>1</sup>, Smeltsova E. V.<sup>1</sup>, Nikulina D. M.<sup>2</sup>*

DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF SEROLOGICAL TESTS FOR THE DETECTION OF SARS-COV-2 CASES

<sup>1</sup>Federal state budgetary establishment «Federal center cardiovascular surgery» (Astrakhan) Russia, Astrakhan, 414011, Russia;

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russia

*To study the diagnostic characteristics of test systems for detecting antibodies to SARS-CoV-2.*

*We studied the diagnostic characteristics of two test systems for detecting antibodies to SARS-CoV-2, registered in the Russian Federation. The first test system is a kit for detecting total antibodies to SARS-Cov-2 using immunochemiluminescence analysis on the «Cobas e 411» analyzer («Roche Diagnostics», Germany). The second test system is a kit for detecting IgM and IgG to SARS-CoV-2 («Core Technology Co., Ltd», China) by immunochromatographic analysis. The biological material for the study was blood serum.*

*We assessed: diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, and predictive value of positive and negative results. In the test system for detecting total antibodies to SARS-CoV-2, using an IHLA, the diagnostic sensitivity and specificity were 100%; the predictive value of positive and negative results was 100%. In the test system for the detection of IgM and IgG to Sars-CoV-2, using IHA, diagnostic sensitivity for IgM and IgG were 100%; diagnostic specificity for IgM – 60%, for IgG – 72%; predictive value of a positive result for IgM – 60%, IgG – 68,18%; predictive value of negative results for IgM and IgG – 100%. The best diagnostic characteristics were found in the test system for the detection of total antibodies to SARS-CoV-2, which must be taken into account when deciding whether to purchase test systems for the detection of antibodies to SARS-CoV-2.*

**Key words:** *coronavirus infection; test systems; antibodies.*

**For citation:** Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Murygina O. I., Smeltsova E. V., Nikulina D. M. Diagnostic characteristics of serological tests for the detection of SARS-CoV-2 cases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (4): 210-212 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-210-212>

**For correspondence:** *Petrova O.V.*, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, e-mail: [students\\_asma@mail.ru](mailto:students_asma@mail.ru)

**Information about authors:**

Petrova O. V., <http://orcid.org/0000-0003-3544-2266>;

Tverdokhlebova D. K., <http://orcid.org/0000-0001-6754-6348>;

Murygina O. I., <http://orcid.org/0000-0002-0359-8664>;

Smeltsova E. V., <http://orcid.org/0000-0001-5661-3306>;  
Nikulina D.M., <http://orcid.org/0000-0002-7401-8671>.

**Conflict of interests.** The author declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 29.01.2021  
Accepted 20.02.2021

В декабре 2019 года мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (coronavirus disease 2019), вызванной severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) [1, 2]. В январе 2020 г. расшифрован геном SARS-CoV-2, благодаря чему разработаны серологические тест-системы для диагностики COVID-19 [3]. В мае 2020 г. на отечественном рынке появились первые иммунохроматографические тест-системы, в июне этого же года иммунохемилюминесцентные. Внедрение в практику серологических тест-систем позволило изучить кинетику появления антител при COVID-19 [4–6]. На сегодняшний день в литературе имеются единичные данные об диагностических характеристиках серологических тест-систем на COVID-19, в связи с чем, представляется интерес их изучить.

Цель исследования – изучить диагностические характеристики тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Изучили диагностические характеристики тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2.

Первая тест-система – набор для выявления суммарных антител к SARS-CoV-2 («Roche Diagnostics», Германия). Выявление суммарных антител к SARS-CoV-2 осуществляли с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия) согласно инструкции производителя. Чувствительность – 100%, специфичность – 99,81%.

Вторая тест-система – набор для выявления IgM и IgG к SARS-CoV-2 («Core Technology Co.,Ltd», Китай). Выявление IgM и IgG к SARS-CoV-2 осуществляли с помощью иммунохроматографического анализа (ИХА) согласно инструкции производителя. Чувствительность – 100%, специфичность – 100%.

Обе тест-системы зарегистрированы на территории Российской Федерации, в них в качестве антигена использован нуклеокапсидный белок. Биологическим материалом для исследования являлась сыворотка крови, для получения которой требовалась предварительная пробоподготовка: центрифугирование в течение 10 мин при 1500 об/мин.

Наборы для ИХА состояли из кассет, каждая кассета упакована в индивидуальную упаковку. Определение IgM и IgG производили одновременно на одной диагностической кассете. Оценка результатов исследования проводилась визуально через 10 мин после внесения биологического материала и буфера.

В исследовании приняли участие 40 человек, из них 25 условно здоровых лиц и 15 человек с COVID-19, у которых диагноз был верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины и результатов ПЦР. Все участники исследования дали информированное согласие на участие в исследовании.

Рассчитывали диагностические характеристики тест-систем: диагностическую чувствительность (ДЧ)

и специфичность (ДС), предсказательную ценность положительного результата (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов.

ДЧ рассчитывали по формуле:  $ДЧ = a / (a + c) \times 100\%$ ;

ДС рассчитывали по формуле  $ДС = d / (b + d) \times 100\%$ ;

ПЦПР рассчитывали по формуле  $ПЦПР = a / (a + b) \times 100\%$ ;

ПЦОР рассчитывали по формуле  $ПЦОР = d / (c + d) \times 100\%$ ,

где a – больные, выявленные с помощью теста (истинно положительные), b – здоровые, имеющие положительный результат теста (ложно положительные), c – больные, не выявленные с помощью теста (ложно отрицательные), d – здоровые, имеющие отрицательный результат теста (подлинно отрицательные) [7].

**Результаты.** Учитывая данные в литературе о сероконверсии АТ у больных COVID-19 [6,8 -11], тестирование пациентов проводили на 9-10-е сутки от момента появления первых симптомов ОРВИ. Результаты ПЦР, ИХЛА, ИХА условно-здоровых лиц и пациентов COVID-19 представлены в табл. 1.

Из представленных данных в табл. 1 следует, что у всех пациентов с COVID-19 результаты исследования на суммарные АТ к SARS-CoV-2 были положительные (табл. 2).

ИХА позволил обнаружить IgM у 25 человек, из них у 10 условно здоровых лиц и 15 пациентов с COVID-19; IgG – у 22 человек, из них у 7 условно-здоровых лиц и 15 пациентов с COVID-19 (табл. 2). Полученные результаты указывают на то, что при использовании ИХА для диагностики COVID-19, возможно получение ложноположительных результатов, вероятно за счёт перекрёстных реакций. Изучить причину перекрёстных реакций не представилось возможным.

Ложноотрицательных результатов в нашем наблюдении не выявлено (см. табл. 1).

Все случаи инфицирования COVID-19 внешние, пациенты имели контакт с больными COVID-19. У 12 пациентов из 15 заболевание протекало в лёгкой форме в виде ОРВИ, у 3 – с поражением лёгких. У пациентов с лёгкой формой COVID-19 в 100% случаях отмечалась лихорадка, 100% – боль в горле, 100% – слабость, 100% – нарушение обоняния.

Таблица 1

Результаты ПЦР, ИХЛА, ИХА

Метод исследования	Результат	
	положительный	отрицательный
ПЦР	15	25
ИХЛА, суммарные АТ к SARS-CoV-2	15	25
ИХА, IgM	25	15
IgG	22	18

Таблица 2

Результаты информативности тест-систем

Тест-система	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР
ИХЛА, суммарные АТ к SARS-CoV-2	100%	100%	100%	100%
ИХА, IgM	100%	60%	60%	100%
IgG	100%	72%	68,18%	100%

У пациентов с поражением лёгких в 100% случаях отмечалась лихорадка, 100% – боль в горле, 100% – слабость, 100% – нарушение обоняния, 100% – кашель, 100% – одышка, 20% случаев – энтерит. Пациенты с лёгкой формой COVID-19 лечились амбулаторно, выписаны в среднем на 15,2±0,4 сут. Пациенты с поражением лёгких лечились в стационаре, в среднем выписаны на 24,33±0,9 сут.

Для оценки информативности тест-систем с позиций доказательной медицины рассчитаны ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР результатов. Результаты информативности тест-систем представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, показано, что тест-система для выявления суммарных АТ имеет 100% ДЧ, ДС, ПЦПР и ПЦОР. У иммунохроматографической тест-системы ДЧ для IgM и IgG составила 100%; ДС для IgM – 60%, IgG – 72%; ПЦПР для IgM – 60%, IgG – 68,18%; ПЦОР – 100%.

**Обсуждение.** В настоящее время на отечественном рынке представлено большое количество серологических тест-систем различных производителей для выявления антител к SARS-CoV-2.

Внедрение в практику серологических тест-систем позволило изучить сроки появления и динамику изменения антител к SARS-CoV-2 [4,5]. В среднем сроки появления антител к SARS-CoV-2 составляют 8-10 дней от начала появления клинической симптоматики заболевания [8 – 10]. В литературе имеются данные об одновременном появлении в крови антител IgM и IgG у больных COVID-19 [8 – 10]. Установлено, что IgM, IgG могут длительное время (более 60 сут) персистировать в крови у пациентов, переболевших COVID-19 [8]. Вышеперечисленные особенности гуморального иммунитета указывают на преимущества определения суммарных антител над определением отдельных антител или группы антител к SARS-CoV-2 [8,9,11].

В литературе мало данных о диагностических характеристиках (диагностической чувствительности и специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости) тест-систем на COVID-19. В связи с этим мы попытались их изучить.

Результаты нашего предварительного исследования позволили определить следующие диагностические характеристики тест-систем (см.табл. 2).

У тест-систем для выявления суммарных антител к SARS-CoV-2 с помощью ИХЛА, диагностическая чувствительность и специфичность составили 100%; предсказательная ценность положительного и отрицательно-го результатов – 100%.

У тест-систем для выявления IgM и IgG к SARS-CoV-2 с помощью ИХА, диагностическая чувствительность для IgM и IgG составили 100%; диагностическая специфичность для IgM – 60%, IgG – 72%; предска-

зательная ценность положительного результата для IgM – 60%, IgG – 68,18%; предсказательная ценность отрицательного результата для антител IgM и IgG – 100%.

Наилучшие диагностические характеристики обнаружены у тест-систем для выявления суммарных антител к SARS-CoV-2. Несмотря на малое количество наблюдений, полученные нами результаты исследования можно использовать при решении вопроса о приобретении тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2 с учётом цели исследования (исследования с целью скрининга или для определения наличия иммунитета).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1 – 6, 8 – 11 см. REFERENCES)

7. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: Геотар-Медиа; 2007.

REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8):727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20(4):660–94. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
3. Huang Y., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36: D504–D511. doi: 10.1093/nar/gkm754.
4. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310j
5. Haveri A., Smura T., Kuivanen S., Osterlund P., Hepojoki J., Ikonen N. et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2020; 25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266/
6. Li Y., Yao L., Li J., Chen L., Song Y., Cai Z. et al. Stability Issues of RT-PCR Testing of SARS-CoV-2 for Hospitalized Patients Clinically Diagnosed with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25786.
7. Kishkun A.A. Guide to laboratory diagnostic methods [Руководство по лабораторным методам диагностики]. Moscow: «Geotar-Media»; 2007. (in Russian)
8. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S. et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J. Med. Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25727 .
9. Linton N.M., Kobayashi T., Yang Y., Hayashi K., Akhmetzhanov A.R., Jung S-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. doi:10.3390/jcm9020538.
10. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., Lu S., Shi Z. et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9 /382-5. doi:10.1080/22221751.2020.1729069.
11. Zhao J., Yuan Q Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa344.