

Качанко Е.Ф.¹, Козаченко М.Г.¹, Карпов И.А.²

¹ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kachanka A.¹, Kazatchenko M.¹, Karpov I.²

¹ Republican Clinical Medical Center the Presidential Administration of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Тестирование на COVID-19. Почему важна диагностика?

Testing for COVID-19. Why Diagnosis is Important?

Резюме

Коронавирусная инфекция – это остро протекающая инфекционная патология с преимущественно аэрогенным механизмом заражения, вызываемая РНК-содержащим новым коронавирусом. Специфичным для коронавирусов является поражение верхних дыхательных путей, реже кишечника и желудка. Клинически инфекция проявляется умеренной лихорадкой и симптомами интоксикации. Диагностика патологического процесса предусматривает обнаружение вируса и антител к возбудителю.

По данным из открытых источников, количество новых подтвержденных случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией в мире на 1 марта 2021г. составило 114 120 666 человек. Количество официально зафиксированных случаев смертей от COVID-19 составляет 2 531 565. Число выздоровевших пациентов с ранее подтвержденным диагнозом COVID-19 в мире увеличилось на 197 906 человек и сегодня равняется 64 464 099 человека.

Диагностика COVID-19 основывается на обобщенных данных – эпиданамнеза, данных клинического обследования и результатов лабораторных исследований. Лабораторные данные подразделяются на специфические – методом ПЦР, и неспецифические данные, которые косвенно могут указывать на наличие данной инфекции.

Выделить возбудитель из отделяемого носоглотки, мокроты, промывных вод больного с помощью ПЦР удается уже с первых суток болезни. Также для диагностики новой коронавирусной инфекции проводится ИФА крови на наличие антител к коронавирусу. Наиболее информативным ИФА становится через 10 и более дней от первых клинических проявлений. Тестирование на IgM позволяет определить факт недавнего заражения вирусом, а тестирование на IgG определяет наличие инфекции на более поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, РНК-содержащий новый коронавирус, COVID-19, полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА), серологические тесты.

Abstract

Coronavirus infection is an acute infectious pathology with a predominantly aerogenic mechanism of infection, caused by an RNA-containing new coronavirus. Specific for coronaviruses is damage to the upper respiratory tract, less often the intestines and stomach. Clinically, the infection is

manifested by mild fever and intoxication symptoms. Diagnostics of the pathological process involves the detection of a virus and antibodies to the pathogen

According to data from open sources, the number of new, confirmed cases of a new coronavirus infection in the world as of March 1, 2021, amounted to today 114,120,666 people. The number of officially recorded deaths from COVID-19 is 2,531,565. The number of recovered patients with a previously confirmed diagnosis of COVID-19 in the world has increased by 197,906 and today is 64,464,099.

The diagnosis of COVID-19 is based on generalized data – epidemiological anamnesis, clinical examination data and laboratory results. Laboratory data are divided into specific – by PCR, and non-specific data, which may indirectly indicate the presence of this infection. It is possible to isolate the pathogen from the discharge of the nasopharynx, sputum, and washings of the patient using PCR from the very first day of the disease. Also, to diagnose a new coronavirus infection, blood ELISA is performed for the presence of antibodies to coronavirus. The most informative ELISA becomes after 10 or more days from the first clinical manifestations. IgM testing detects a recent infection with the virus, while IgG testing determines the presence of infection in the later stages of the disease.

Keywords: novel coronavirus infection, RNA-containing novel coronavirus, COVID-19, polymerase chain reaction (PCR), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), serological tests.

При любой эпидемии диагностическое тестирование играет решающую роль, и эта пандемия – не исключение. Поскольку ранние клинические проявления инфицированных пациентов неспецифичны, необходимо проведение тестирования для подтверждения диагноза COVID-19 у пациентов с симптомами для дальнейшей изоляции и клинического наблюдения за этими пациентами [1, 4, 5].

Диагностическое обследование также необходимо для лиц, которые контактировали с пациентом, у которого подтвержден COVID-19. Исследования показали, что у большого количества инфицированных людей симптомы могут отсутствовать, но есть вероятность того, что эти люди все еще могут распространять вирус и передавать инфекцию через капли слюны во время разговора [4–9]. Отслеживание всех контактов с подтвержденными случаями и тестирование их на SARS-CoV-2 является ключом к успешной борьбе с пандемией.

Быстрые серологические исследования также необходимы для диагностики новой коронавирусной инфекции. Они позволяют установить, был ли и в какой степени распространен SARS-CoV-2 в обществе, а также дают возможность создать систему мониторинга за коронавирусной инфекцией, как это уже создано для гриппа и гриппоподобных заболеваний. Диагностика также может использоваться для выявления групп риска в популяции и оценки эффективности контроля над инфекцией.

Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебреисус призвал страны внедрить всеобъемлющий пакет мер по поиску, изоляции, тестированию и лечению каждого случая инфекции, также принять соответствующие меры по отслеживанию контактов.

На сегодняшний день для диагностики COVID-19 доступны два вида тестов:

- тесты на наличие вируса;
- тесты на наличие антител.

Тесты на наличие вируса показывают, есть ли у человека текущая инфекция. Тесты на антитела могут сказать, была ли инфекция в прошлом. Тест на антитела может не показать наличие текущей инфекции, потому что организм может начать вырабатывать антитела через 1–3 недели после заражения. Наличие антител к вирусу, вызывающему COVID-19, может обеспечить защиту от повторного заражения вирусом. Но мы, к сожалению, не знаем, какую защиту могут обеспечить антитела или как долго эта защита может длиться.

Быстрые тесты на обнаружение антигена, которые достаточно просто выполнить в месте оказания медицинской помощи, могут дать результат менее чем за 30 минут и могут быть альтернативами молекулярному тестированию для подтверждения случаев COVID-19. Однако ранние оценки экспресс-тестов на обнаружение антигенов показывают их субоптимальную чувствительность и непригодность для решения вопроса о самоизоляции и карантине.

Тесты для быстрого обнаружения антител просты для использования. Обычно требуется несколько капель цельной крови, нанесенных на тест-полоску без предварительной обработки. Эти тесты занимают 15–20 минут, требуют минимального обучения и могут проводиться во время оказания медицинской помощи большинству. Экспресс-тестирование на антитела является привлекательным вариантом для проведения масштабного тестирования.

Инфекционность и иммунный ответ SARS-CoV-2

Исследования показали, что РНК SARS-CoV-2 может обнаруживаться за 2–3 дня до появления симптомов заболевания и выявляться до 25–50 дней после появления симптомов, особенно у пациентов, у которых клиника сохраняется в течение длительного периода времени [7, 14, 15]. РНК SARS-CoV-2 может дольше обнаруживаться в респираторных образцах от пациентов с тяжелым заболеванием, чем в образцах от пациентов с легкими проявлениями болезни [6]. Концентрация вирусной РНК достигает пика в течение первых 5 дней после появления симптомов и медленно уменьшается с повышением концентрации антител [7, 17, 18]. Однако клиренс РНК не всегда связан с повышением концентрации антител, особенно у пациентов, которые были в критическом состоянии [6, 18]. Важный вопрос заключается в том, продолжают ли РНК-положительные люди выделять вирус. Небольшое исследование с участием девяти пациентов показало, что репликация вируса прекратилась через 5–7 дней после появления симптомов, но пациенты оставались РНК-положительными в течение 1–2 недель после этой точки [6]. Следовательно, остается некоторая неопределенность относительно того, РНК-положительный пациент выделяет живой вирус или нет.

Иммунный ответ на COVID-19

Создание иммунного ответа обычно занимает 40 дней с вариациями динамики антител в зависимости от тяжести заболевания. В большинстве лабораторных исследований подтверждено, что антитела IgM начинают появляться примерно через 5–10 дней после появления симптомов [14, 18–21]. Антитела IgG появляются вслед за антителами IgM. Сероконверсия обычно находится в пределах первых 3 недель со

средним сроком 9–11 дней после появления симптомов заболевания на суммарные антитела, 10–12 дней для IgM и 12–14 дней для IgG [14, 18, 19, 22].

Антитела к COVID-19: защитные или нет?

Тесты на антитела позволяют обнаружить белки, вырабатываемые организмом в ответ на инфекции, в крови человека. Эти тесты могут быть полезны для выявления тех, у кого была легкая или бессимптомная инфекция или кто никогда не проходил диагностический молекулярный тест, несмотря на наличие симптомов.

Процент людей в популяции, у которых есть антитела к инфекционному агенту, называется серологической распространенностью (серопозитивность). Результаты исследований серологической распространенности могут помочь понять, сколько людей в определенной группе населения могло быть ранее инфицировано SARS-CoV-2.

Определяя серологическую распространенность в репрезентативной выборке населения, исследователи могут оценить процент людей в большей популяции, которые, вероятно, были инфицированы SARS-CoV-2. Используя оценки серологической распространенности и учитывая характеристики населения, такие как возрастное распределение, исследователи могут оценить количество инфекций, которые, вероятно, произошли в определенной области [40].

Серологический тест, или тестирование на антитела, проверяет образец крови человека на наличие антител против SARS-CoV-2, вируса, вызывающего COVID-19. Антитела обычно обнаруживаются в крови через 1–3 недели после заражения.

Человек инфицирован → 1–3 недели → у человека обнаруживается уровень антител.

У некоторых людей для выработки антител может потребоваться больше 3 недель, а у некоторых людей антитела могут не вырабатываться. В настоящее время неизвестно, как долго антитела обнаруживаются после заражения.

Антитела против рецептор-связывающего домена белка шипа и нуклеокапсида были связаны с нейтрализующей активностью [14, 23, 24]. Нейтрализующие антитела к этим доменам можно обнаружить приблизительно через 7 дней после появления симптомов, в последующие 2 недели можно наблюдать подъем этих антител [23, 24]. Несколько исследований показали, что пациент может оставаться РНК-положительным, несмотря на высокие концентрации антител IgM и IgG к нуклеокапсиду и рецептор-связывающему домену белка шипа [18]. Означает ли присутствие нейтрализующих антител наличие защитного иммунитета у пациентов с COVID-19, пока непонятно. Некоторые исследователи предполагают, что антитела повышают инфекционность, так как более высокие концентрации антител наблюдались у пациентов с тяжелым заболеванием, чем у пациентов с легким заболеванием [18, 25]. В одном исследовании (n=222) большая доля пациентов с высокими концентрациями IgG имела тяжелое заболевание, чем у пациентов с низкой концентрацией IgG (52% против 32%, p=0,008) [26]. Роль антител в патогенезе COVID-19 остается недостаточно ясной и требует последующего изучения.

Стратегии тестирования

В настоящее время ВОЗ и Американская организация здравоохранения рекомендуют использовать иммунодиагностические тесты только в исследовательских целях [27, 28] из-за недостаточной информации о развитии иммунитета к COVID-19. Однако многие страны пытаются масштабировать тестирование для реализации ключевых стратегий диагностики пациентов с симптомами и отслеживания всех контактов. Задержки в диагностике случаев COVID-19 позволяют продолжить передачу вируса внутри сообществ.

Когда рекомендуется серологическое тестирование?

Если доступ к молекулярному тестированию ограничен или отсутствует, серологические тесты предоставляют возможность для быстрой сортировки подозрительных на COVID-19 случаев, при условии, что тест высокоспецифичен для заболевания. Положительный результат на IgM у пациентов с симптомами заболевания COVID-19 должен навести на мысль об инфекции SARS-CoV-2. Этот подход, вероятно, наиболее эффективен у людей, у которых прошло как минимум 5–10 дней после появления симптомов.

Проверка всех контактов людей с подтвержденным COVID-19

Исследования показали, что у большого количества инфицированных людей могут быть только легкие симптомы или симптомы могут отсутствовать вообще, но эти люди остаются источником инфекции. По некоторым данным, до 44% случаев инфекции передаются бессимптомно [6, 7, 9]. Опыт Сингапура показывает, что отслеживание всех контактов пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 и тестирование их на наличие доказательств инфекции, независимо от симптомов, с последующей изоляцией положительных является приоритетным направлением для прерывания цепочки передачи инфекции и сдерживания эпидемии [31–33]. Этот подход особенно важен на стадиях, когда есть только спорадические или групповые случаи заболеваемости, чтобы продолжить снижение степени заражения в обществе.

Когда не рекомендуется проводить серологическое тестирование?

Не рекомендуется проводить серологическое тестирование населения в целом в условиях низкой распространенности инфекции, поскольку этот подход, вероятнее всего, приведет к большому количеству ложноположительных, чем истинно положительных, результатов, даже если используется тест с высокой специфичностью. Например, если распространенность инфекции составляет 1% в целом, тест со специфичностью 98% будет определять два ложноположительных результата на каждый истинно положительный результат. Эти результаты могут привести к ложному чувству безопасности относительно степени иммунитета населения и преждевременному ослаблению мер общественного здравоохранения на основании ошибочных оценок заболеваний.

Пациенты на ранней стадии заболевания, бессимптомные или мало-симптомные могут иметь низкие концентрации антител, в итоге результат серодиагностики может быть ложноотрицательным. При проведении тестирования необходимо учитывать стадию и тяжесть заболевания пациентов.

В исследованиях было показано, что хотя антитела против рецептор-связывающего spike-белка и нуклеокапсида коррелировали с нейтрализующей активностью [14, 23, 24], продолжительность иммунитета до сих пор еще не установлена [34, 35]. Хотя существует вероятность того, что серологические тесты, основанные на обнаружении нейтрализующих антител, могут использоваться как маркеры защитного иммунитета, соответственно, люди с положительным результатом могут получить так называемый иммунитет. Было показано, что значительная часть пациентов остаются РНК-положительными, несмотря на высокие концентрации антител против рецептор-связывающего spike-белка и нуклеокапсида [6, 15, 18, 20, 21]. Wang и коллеги [36] обнаружили, что повышенные концентрации IgM в сыворотке коррелируют с плохими исходами у пациентов с COVID-19-пневмониями. Тан и его коллеги [21] обнаружили, что высокий уровень антител IgG коррелировал с наиболее тяжелыми исходами заболевания. Следовательно, наличие IgM или IgG не обязательно является маркером защитного иммунитета. На сегодняшний день недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать использование серологических тестов для разрешения работникам системы здравоохранения, перенесшим коронавирусную инфекцию, вернуться к работе. Только отрицательный молекулярный тест остается самым безопасным способом установить, могут ли сотрудники снова безопасно работать.

Тестирование при выписке пациентов из больниц

Рекомендуемыми критериями для выписки из больницы являются два отрицательных молекулярных теста в течение нескольких дней. Однако молекулярное тестирование часто ограничено или недоступно. Могут ли серологические тесты использоваться для выписки выздоровевших пациентов? Поскольку пациенты могут длительное время оставаться РНК-положительными, несмотря на повышение концентрации антител против нуклеокапсида и рецептор-связывающего спайк-белка, которые связаны с нейтрализующей активностью антител, тесты на антитела не могут использоваться вместо молекулярных тестов, чтобы подтвердить, что у пациента нет вируса или по крайней мере нет более длительного персистирования живого вируса.

Американское общество инфекционных болезней (IDSA) опубликовало новое руководство по использованию серологических тестов на SARS-CoV-2, которое включает восемь диагностических рекомендаций, а именно:

1. Рекомендация 1. Серологические тесты для диагностики инфекции SARS-CoV-2 не следует проводить в течение первых 14 дней после появления симптомов. (Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)

2. Рекомендация 2. Когда инфекция SARS-CoV-2 требует лабораторного подтверждения для клинических или эпидемиологических целей, тестирование на иммуноглобулин G SARS-CoV-2 или общие антитела следует проводить через 3–4 недели после появления симптомов, чтобы выявить доказательства перенесенной SARS-CoV-2-инфекции. (Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)
3. Рекомендация 3. Группа IDSA не дает рекомендаций ни за, ни против использования иммуноглобулинов M для выявления признаков перенесенной инфекции SARS-CoV-2. (Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)
4. Рекомендация 4. Иммуноглобулины класса A не следует использовать для выявления признаков перенесенной инфекции SARS-CoV-2. (Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)
5. Рекомендация 5. Комбинированные тесты на антитела IgM или IgG не следует использовать для выявления признаков перенесенной инфекции SARS-CoV-2. (Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)
6. Рекомендация 6. Антитела IgG следует использовать для доказательства инфекции COVID-19 у пациентов с симптомами, с высоким клиническим подозрением и повторяющимися отрицательными молекулярно-биологическими тестами. (Слабая рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)
7. Рекомендация 7. У педиатрических пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом следует использовать как антитела IgG, так и молекулярно-биологические методы исследования, чтобы получить доказательства текущей или прошлой инфекции COVID-19. (Сильная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.)
8. Рекомендация 8. Группа IDSA не дает рекомендаций за или против использования капиллярной крови в сравнении с венозной для серологического тестирования для выявления антител к SARS-CoV-2. (Пробел в знаниях.)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

События последних нескольких месяцев научили нас тому, что эта пандемия вызвана необычным патогеном, что в свою очередь требует чрезвычайных мер по борьбе с его распространением. Последнее открытие показывает, что почти в 44% случаев передача COVID-19 происходит в инкубационном периоде, т. е. до развития клинической картины заболевания [7]. Малочисленность знаний о динамике иммунного ответа на инфекцию привела к большим колебаниям при рекомендациях использования экспресс-иммунодиагностики, в частности серологических тестов.

На основе текущих знаний и понимания инфекционности и ответа макроорганизма настоятельно рекомендуется использовать молекулярное тестирование для установления диагноза COVID-19, а также для тестирования контактов.

Исследования серологической распространенности позволяют нам понять эпидемиологию COVID-19. Первоначальные оценки серопозитивности предполагают, что количество случаев инфекций было намного больше, чем зарегистрированных случаев, потенциально отражая людей, у которых было легкое заболевание или его отсутствие или которые не обращались за медицинской помощью или не проходили тестирование, но которые все же могли способствовать продолжающейся передаче вируса среди населения. Отслеживание распространенности вируса среди населения с течением времени в различных конкретных географических регионах позволит получить информацию о моделях передачи вируса и решениях, касающихся социального дистанцирования и других профилактических мер. Поскольку люди не всегда знают, инфицированы ли они SARS-CoV-2, общественность должна продолжать принимать меры, чтобы помочь предотвратить распространение COVID-19, например, носить маски для лица вне дома, оставаясь на расстоянии 1,5 метра от других людей, часто мыть руки и оставаться дома, когда болеют.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33.
3. Nkengasong J. Let Africa into the market for COVID-19 diagnostics. *Nature* 2020; 580: 565.
4. Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 793–802.
5. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013574.
6. Wulfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–69.
7. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672–75.
8. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382: 970–71.
9. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 2020; 368: eabb6936.
10. WHO. Molecular assays to diagnose COVID-19: summary table of available protocols. Jan 24, 2020. <https://www.who.int/whodocuments-detail/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summarytable-of-available-protocols> (accessed May 7, 2020).
11. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. March 16, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020> (accessed June 25, 2020).
12. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). FIND evaluation update: SARS-CoV-2 immunoassays 2020. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno/> (accessed June 29, 2020).
13. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; published online May 6. DOI:10.1001/jama.2020.8259.
14. To KK, Tsang OT, Leung WS, 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: 565–74.
15. Jin Y, Wang M, Zuo Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 49–52.
16. Zheng S, Fan J, Yu F, 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: m1443.
17. Health Information and Quality Authority, Ireland. Evidence summary for COVID-19 viral load over course of infection. 2020. https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-04/Evidence-Summary_COVID_19_duration-of-infectivity-viral-load.pdf (accessed April 29, 2020).
18. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; published online March 28. DOI:10.1093/cid/ciaa344.
19. Lou B, Li T, Zheng S, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptoms onset. *Eur Respir J* 2020; published online May 19. DOI:10.1183/13993003.00763-2020.
20. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; published online March 21. DOI:10.1093/cid/ciaa310.
21. Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020; published online March 26. DOI:10.1101/2020.03.24.20042382 (preprint).
22. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 845–48.

23. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* 2020; published online April 20. DOI:10.1101/2020.03.30.20047365 (preprint).
24. Liu W, Liu L, Kou G, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00461–20.
25. Qu J, Wu C, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; published online April 27. DOI:10.1093/cid/ciaa489.
26. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv* 2020; published online March 16. DOI:10.1101/2020.03.12.20035048 (preprint).
27. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. April 8, 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> (accessed May 7, 2020).
28. Pan American Health Organization. Advice on the use of point-of care immunodiagnostic tests for COVID-19. April 8, 2020. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/989> (accessed May 7, 2020).
29. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395: 1101–02.
30. Ministry of Health, Peru. COVID-19 in Peru. https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp (accessed May 2, 2020).
31. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395: 1039–46.
32. Yong SEF, Anderson DE, Wei WE, et al. Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 809–15.
33. Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *J Travel Med* 2020; 27: taaa039.
34. Phelan AL. COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges. *Lancet* 2020; 395: 1595–98.
35. Altmann DM, Douek DC, Boyton RJ. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity? *Lancet* 2020; 395: 1527–29.
36. Wang Z, Li H, Li J, et al. Elevated serum IgM levels indicate poor outcome in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: a retrospective case-control study. *medRxiv* 2020; published online March 27. DOI:10.1101/2020.03.22.20041285 (preprint).
37. De Walque DBCM, Friedman J, Gatti RV, Mattoo A. How two tests can help contain COVID-19 and revive the economy. April 8, 2020. <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/33583/How-Two-Tests-Can-Help-Contain-COVID-19-and-Revive-the-Economy.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed April 29, 2020).
38. WHO. World experts and funders set priorities for COVID-19 research. Feb 12, 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/12-02-2020-world-experts-and-funders-set-priorities-for-covid-19-research> (accessed May 10, 2020).
39. IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the diagnosis of COVID-19: Serologic testing. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>. Accessed on Aug. 20, 2020.
40. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>

Поступила/Received: 03.02.2021

Контакты/Contacts: kachanka.elena@mail.ru