

Оценка чувствительности и специфичности четырех иммунохимических коммерческих тест-систем для определения антител к SARS-CoV-2

Служба Общественного Здравоохранения Англии, Портон-Даун
Нуффилдский департамент медицины, Оксфордский университет
Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения больниц при Оксфордском университете
Июль, 2020 год

Evaluation of sensitivity and specificity of four commercially available SARS-CoV-2 antibody immunoassays

Public Health England, Porton Down^[1]
Nuffield Department of Medicine, University of Oxford
Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust
July 2020

Служба общественного здравоохранения Англии существует для защиты и улучшения здоровья нации и ее благополучия, а также для уменьшения неравенства в отношении доступа к медицине. Мы делаем это посредством научных достижений мирового уровня, исследований, знаний, деятельности по защите общественных интересов, партнерства и предоставления специализированных услуг общественного здравоохранения. Служба является исполнительным органом Министерства Здравоохранения и Социального обеспечения Великобритании и, одновременно, отдельной организацией с оперативной автономией. Мы предоставляем правительству, местным органам власти, Национальной Службе Здравоохранения, Парламенту, отрасли и общественности профессиональный и научный опыт, а также поддержку, основанные на фактических данных.

Restricted Public Health England, Porton Down^[1]
Nuffield Department of Medicine, University of Oxford
Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust
July 2020

Резюме

Министерство Здравоохранения и социального обеспечения Великобритании (DHSC) поручило Службе общественного здравоохранения Англии, а также научно-клинической группе Доверительного фонда Национальной Службы Здравоохранения (NHS Foundation Trust) провести оценку нескольких коммерческих иммунохимических тест-систем на антитела к вирусу SARS-CoV-2, доступных на рынке Великобритании.

Подобная внешняя оценка эффективности тест-систем с использованием большого количества образцов, обладающих известными характеристиками, крайне желательна для определения точных числовых показателей их эффективности.

Оценка тест-систем четырех производителей для определения антител к SARS-CoV-2: SARS-CoV-2 Immunoassay, Abbott; LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin; Elecsys® Anti-SARS-CoV-2, Roche; и SARS-CoV-2 Total (COV2T), Siemens (далее – тест-системы Abbott, DiaSorin, Roche и Siemens, соответственно) производилась на протяжении трех недель, с мая по июнь 2020 года.

Исследования выполнялись в соответствии с инструкциями производителей; использовались пороговые значения положительных и отрицательных результатов, заданные производителем. Для каждой тест-системы были рассчитаны чувствительность и специфичность для сравнения со значениями целевого профиля показателей качества, безопасности и эффективности (TPP), предложенными Британским Агентством по регулированию лекарственных средств и медицинских изделий (MHRA) для иммуноферментных тест-систем на SARS-CoV-2.

Оценка чувствительности проводилась с использованием положительных образцов биоматериала 536 взрослых лиц с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, спустя ≥ 20 дней после появления симптомов; специфичность оценивалась на образцах, полученных от 994 здоровых взрослых лиц до начала пандемии (2015-2018 гг.).

Основные результаты представлены в таблице:

Производитель	Чувствительность [95% ДИ]	Специфичность [95% ДИ]	Оценка в соответствии со спецификацией MHRA TPP
Abbott	92.7 (90.2, 94.8)	99.9 (99.4, 100)	Соответствует критериям специфичности
DiaSorin	95.0 (92.8, 96.7)	98.6 (97.6, 99.2)	Соответствует критериям специфичности

Roche	97.2 (95.4, 98.4)	99.8 (99.3, 100)	Соответствует критериям специфичности
Siemens	98.1 (96.6, 99.1)	99.9 (99.4, 100)	Соответствует критериям чувствительности и специфичности

Также был проведен вторичный анализ, на основании которого можно утверждать, что тест-система от Roche могла бы соответствовать критериям чувствительности, описанных MHRA, при изменении пороговых значений для положительных образцов, например, при пороге ≥ 0.128 чувствительность составляла бы 99.4 [95% ДИ: 98.4, 99.9], а специфичность - 98.1 [95% ДИ: 97.0, 98.8])

Производители могут повысить специфичность своих тест-систем $\geq 98\%$ оптимизируя пороговые значения, а также достичь соответствия критерию чувствительности, если ими будет изменено время после забора биоматериала до ≥ 30 дней после появления симптомов, вместо принятых, согласно текущей спецификации MHRA TPP, ≥ 20 дней.

1. Введение

1.1 SARS-CoV-2 – новый вирус, поражающий человека – вызвал в первые 6 месяцев 2020 года мировую пандемию, повлекшую за собой более 8,2 млн подтвержденных случаев инфицирования и 443 тысячи смертей [1]. Выявление заболевших и проведение тестирования – ключевой аспект контроля распространения инфекции и разработки эффективных стратегий защиты жизни и здоровья населения, а также снижения негативного влияния данного патогена на экономику.

1.2 Лабораторное тестирование на SARS-CoV-2 доступно в двух формах: во-первых, непосредственное определение вируса в мазке из зева или носа с помощью ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР), и, во-вторых, оценка иммунного ответа на инфекцию с использованием серологических тестов для определения антител к вирусу [2] и (или) определение нейтрализующих антител для оценки способности антител эффективно элиминировать вирус. Последний вид анализа требует существенных временных затрат и трудоемок, что ограничивает его широкое применение. Таким образом, на первый план выходит серологическая диагностика и определение специфических антител к SARS-CoV-2 (IgM, IgG, IgA), либо суммарных антител. Благодаря данному методу возможно достижение нескольких целей:

- На уровне популяции – выявление заболеваемости дает нам информацию о распространении вируса у различных групп населения и в медицинских учреждениях, позволяет выявить группы риска, отслеживать и моделировать дальнейшее распространения инфекции;
- На индивидуальном уровне (отдельного человека) – считается, что наличие антител может быть напрямую связано с защитой против повторного инфицирования, и, таким образом, является одним из звеньев управления оценкой персональных рисков;
- Определение наличия антител - ключевой инструмент для поддержки проведения научно-исследовательских работ, в особенности связанных с количественным расчетом иммунного ответа при клинических испытаниях вакцин.

Антитела к SARS-CoV-2 обычно начинают вырабатываться спустя 5-7 дней с момента инфицирования [3, 4], и, соответственно, не являются надежным маркером определения ранней острой инфекции. Немаловажным является и то, что на данный момент остаётся невыясненной степень иммунного ответа при наличии антител, а также насколько стойким может быть иммунный ответ.

1.3 Для удовлетворения потребностей серологической диагностики рядом производителей были разработаны иммунохимические тесты, совместимые с современными

высокопроизводительными анализаторами и иным оборудованием, характерным для инфраструктуры лабораторий. Однако, сбор необходимого количества образцов для оценки характеристик тест-систем был затруднителен из-за жестких временных рамок проведения исследования. По этой же причине возможности прямого сопоставления систем были ограничены.

1.4. В качестве меры поддержки одного из аспектов государственной стратегии массового тестирования («Массовое тестирование населения для определения защитного иммунитета к коронавирусу» [6]), Британское Агентство по регулированию лекарственных средств и медицинских (далее - MHRA) подготовило описание целевого продукта для иммуноферментного анализа («Target Product Profile for enzyme immunoassays», далее - ТТР) [5]. В спецификации указаны следующие параметры:

- клиническая чувствительность $\geq 98\%$ (95% доверительные интервалы, ДИ: 96-100%) в подтвержденных ОТ-ПЦР SARS-CoV-2-положительных случаях, спустя ≥ 20 дней с появления первых симптомов;
- клиническая специфичность $\geq 98\%$ (95% ДИ: 96-100%) у образцов, собранных более чем за 6 месяцев до первого установленного случая инфицирования SARS-CoV-2.

Чувствительность теста - способность идентифицировать заведомо положительные случаи (т.е., инфицированные лица). Специфичность – способность идентифицировать заведомо известные «отрицательные» образцы (неинфицированные лица)

1.5. В оценке и сравнении чувствительности и специфичности четырех коммерческих иммунохимических тестов на антитела к SARS-CoV-2 (Abbott, DiaSorin, Roche, Siemens), приведенных в Таблице S1, приняли участие следующие организации: Служба общественного здравоохранения Англии, Портон-Даун (Public Health England - Porton Down), Университетские больницы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения (Public Health England Oxford University hospitals) и Оксфордский университет (University of Oxford).

В рамках исследования на всех четырех платформах, в равных условиях, оценивалось большое количество образцов сыворотки и плазмы, взятых у больных с ОТ-ПЦР-подтвержденным наличием вируса SARS-CoV-2, а также образцы из банка заведомо отрицательных образцов, собранных до начала пандемии.

2. Методы

2.1. Для оценки был разработан протокол сравнительного анализа, который был предоставлен четырем компаниям-производителям и DHSC до начала исследования. Компаниям-производителям была предоставлена возможность задать вопросы и предоставить обратную связь относительно протокола. Полный набор данных и их анализ, включая протокол, будут, по возможности, оперативно загружены на общедоступный сервер препринтов, а также опубликованы в рецензируемом журнале.

2.2. Источником образцов для тестирования послужили взрослые лица, проживающие в Великобритании. В соответствии со спецификациями MHRA TPP, был собран набор из «заведомо отрицательных» (собранных более, чем за 6 месяцев до первого известного случая инфицирования, т.е., до июля 2019 года) и набор из «заведомо положительных» (собранных у взрослых лиц, имевших положительный результат определения SARS-CoV-2 в мазке из зева/носа; образцы крови отбирались через ≥ 20 дней после возникновения первых симптомов) образцов. В расчете чувствительности и специфичности использовалось 994 образца от 994 человек с «заведомо отрицательными» образцами биоматериала. В исследовании использовалось 536 «заведомо положительных» образцов. Включение и исключение из исследования отражены на Рисунке 1; характеристики включенных в исследование образцов представлены в Таблице 1.

Рисунок 1. Отбор образцов и критерии включения/исключения из исследования.

Для исключения дублирования образцов одного человека выбирался наиболее поздний образец, соответствующий критериям MHRA (т.е. последний образец, взятый через ≥ 20 дней после появления симптомов). В таблице S2 приведены частичные результаты для пяти образцов, объем которых оказался недостаточен для проведения исследования на всех платформах.

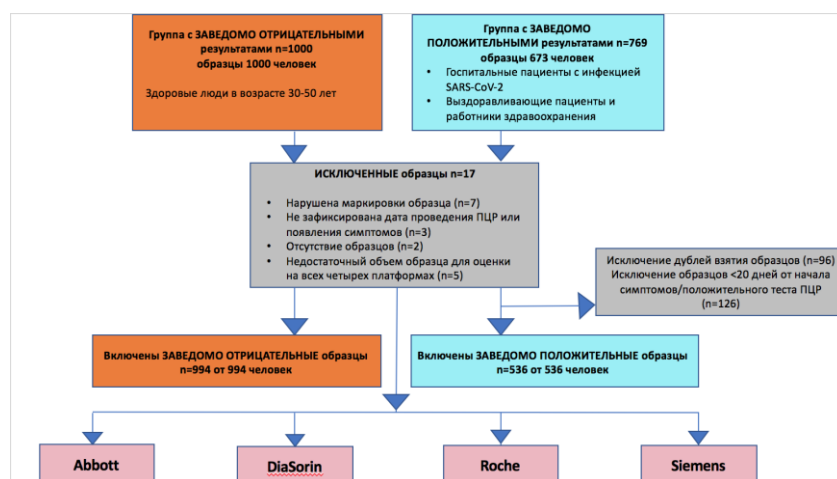


Таблица 1. Сводная информация об использованных образцах сыворотки для анализа четырех коммерческих иммунохимических тест-систем для обнаружения антител к SARS-CoV-2.

Группа	Источник биоматериала	Кол-во образцов	Дней после начала симптомов, медиана (IQR; min, max; n)	Дней после положительного результата, ПЦР, медиана (IQR; min, max; n)
Заведомо отрицательные	Здоровые взрослые лица, в возрасте 30-50 лет, образцы собраны между 2015-2018 годами в Оксфордшире (БиоБанк Оксфорда, www.oxfordbiobank.org.uk)	994	-	-
Заведомо положительные	Работники здравоохранения и пациенты в возрасте ≥ 18 лет, Университетские больницы Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения (Оксфордшир, Великобритания)	158	37 _{SEP} ^{[[1]]} (28-53; 20, 73; n=158)	27 _{SEP} ^{[[1]]} (22-36; 3, 59; n=105)
Заведомо положительные	Донорская плазма взрослых лиц в возрасте ≥ 18 лет, Департамент крови и трансплантации Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHSBT), из различных регионов Великобритании	378	Все образцы ≥ 28 дней* после появления первых симптомов	44 _{SEP} ^{[[1]]} (40-49; 32, 82; n=378)

*Хотя конкретные данные о времени появления симптомов для этой группы отсутствуют, для участия в исследовании биоматериал должен был быть взят не менее, чем через 28 дней после появления симптомов: см. <https://www.nhsbt.nhs.uk/plasma-trial/>

2.3. Тестирование проводилось обученным лабораторным персоналом в лабораториях, аккредитованных Службой по Аккредитации Великобритании (UKAS), в соответствии с инструкциями производителей, на соответствующем оборудовании, с использованием специфицированных контрольных материалов, калибраторов, и пороговых значений, установленных производителями для проведения исследований в Великобритании. (Таблица S1). Тестирование на анализаторах Abbott и DiaSorin проводилось в лаборатории клинической биохимии и лаборатории микробиологии госпиталя Джона Рэдклифа в Оксфорде, исследования на анализаторах Roche и Siemens – в Службе общественного Здравоохранения Англии, Портон-Даун.

Производитель DiaSorin указывает на необходимость повторного тестирования результатов, оказавшихся в «серой» зоне ($12,0 \leq x < 15,0$ AU/mL); данное условие не могло быть соблюдено из-за ограниченного количества сыворотки в пробах. Эти образцы ($n = 9$) были исключены из итоговых расчетов чувствительности и специфичности тест-системы DiaSorin.

2.4. Данные каждой тест-системы были собраны и проверены группой аналитиков. После первичной обработки данные не изменялись до непосредственного проведения анализа. Статистический анализ и визуализация данных были выполнены в среде программирования R (версия 3.6.3). Анализ данных, результаты и проект отчёта были проверены внешней группой (Джанет Дэрбишир, Почетный профессор эпидемиологии Университетского колледжа Лондона, и сэр Дэвид Шпигельхалтер, Винстонский профессор Общественного понимания риска, Кембриджский университет).

3. Результаты. Первичный анализ

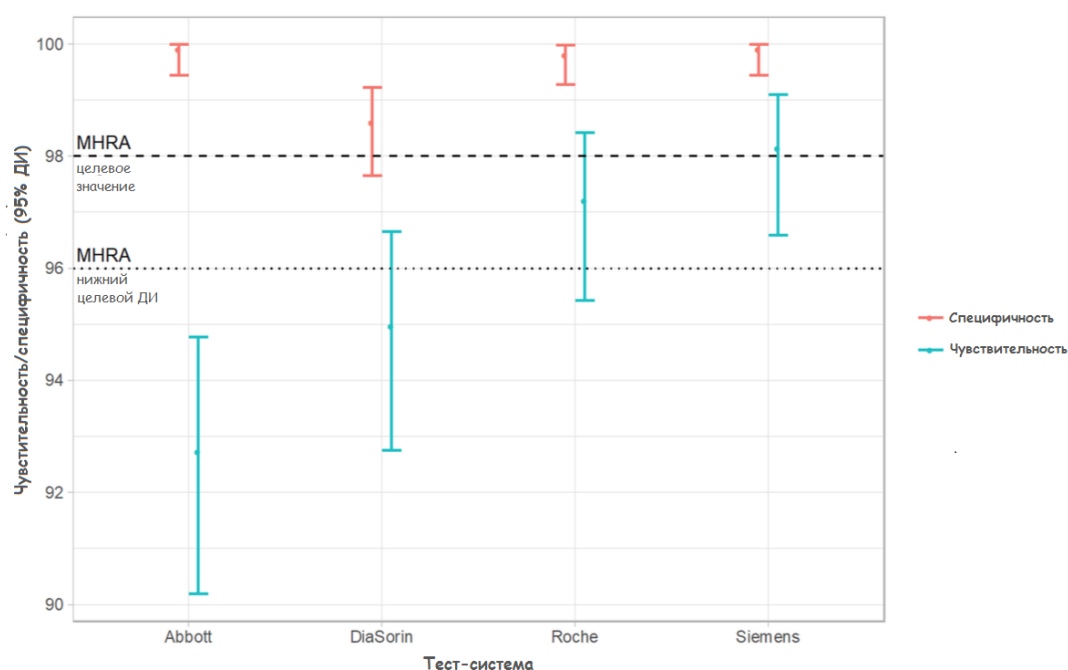
3.1. Чувствительность и специфичность, а также 95% ДИ для каждой тест-системы были рассчитаны с использованием пороговых значений, предложенных производителями, и в соответствии с действующим критериям MHRA TPP. Результаты представлены в Таблице 2 и на Рисунке 2.

Было установлено, что тест-системы Siemens соответствуют критериям MHRA TPP по показателям чувствительности и специфичности. Тест-системы остальных производителей - Abbott, DiaSorin и Roche - соответствовали только критерию специфичности.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность (95% ДИ) для каждой тест-системы в соответствии с критериями MHRA TPP: ≥ 20 дней после появления симптомов у лиц с подтвержденным наличием SARS-CoV-2 (для положительных лабораторных случаев); взятие образца за >6 месяцев до первого известного случая COVID-19 (для отрицательных). Результаты, полученные на системе DiaSorin и попавшие в «серую зону» (сомнительные пробы) ($n=9$) были исключены из расчетов чувствительности и специфичности.

Тест-система	Количество ПЦР-положительных проб	Количество проб, выявлены антитела	Количество проб, антитела не выявлены	*Количество сомнительных проб	Чувствительность (95% ДИ)	Количество образцов, собранных до пандемии	Количество проб, выявлены антитела	Количество проб, антитела не выявлены	*Количество сомнительных проб	Специфичность (95% ДИ)
Abbot	536	497	39	н/д	92.7 _[SEP] (90.2, 94.8)	994	1	993	н/д	99.9 _[SEP] (99.4, 100)
DiaSorin	536	509	20	7	95.0 _[SEP] (92.8, 96.7)	994	12	980	2	98.6 _[SEP] (97.6, 99.2)
Roch e	536	521	15	н/д	97.2 _[SEP] (95.4, 98.4)	994	2	992	н/д	99.8 _[SEP] (99.3, 100)
Siemens	536	526	10	н/д	98.1 _[SEP] (96.6, 99.1)	994	1	993	н/д	99.9 _[SEP] (99.4, 100)

Рисунок 2. Чувствительность и специфичность (95% ДИ) отражены графически для каждой тест-системы. Оценка результатов тестирования образцов относительно критериев МНРА ТРР: ≥ 20 дней после появления симптомов у лиц с подтвержденным наличием SARS-CoV-2 для положительных лабораторных случаев; взятие образца за >6 месяцев до первого известного случая COVID-19 для отрицательных. Показано целевое значение МНРА ТРР (штриховая линия), включая нижнюю границу 95% ДИ (пунктирная линия) для чувствительности и специфичности. Набор данных включает в себя 994 заведомо отрицательных образца и 536 заведомо положительных образцов, исследованных на всех четырех тест-системах. Сомнительные результаты, полученные на системе DiaSorin (n=9) были исключены из расчетов чувствительности и специфичности.



4. Результаты: вторичный анализ

4.1. Распределение числовых значений, полученных для каждого образца на каждой тест-системе, приведено на Рисунке 3. Показано разделение результатов образцов относительно пороговых значений, установленных производителями.

4.2. Для проведения оценки результатов использовался ROC-анализ (Рисунок 4). При помощи ROC-кривых можно оценить разделение между истинно положительными (чувствительность тест-системы) и ложноположительными (1-специфичность) результатами при заданном пороговом значении. ROC-кривые могут ясно продемонстрировать, как, изменив пороговые значения, можно повлиять на соответствие тест-системы критериям чувствительности и специфичности MHRA.

Изменение порогового значения тест-системы Roche привело бы к соответствию критериям чувствительности и специфичности MHRA TPP (исправленная чувствительность: 99.4 [95% ДИ: 98.4, 99.9] исправленная специфичность: 98.1 [95% ДИ: 97.0, 98.8]; Рисунок 4 в Приложении, Рисунок S1, Таблица S3). Чувствительность и специфичность для каждой тест-системы с исправленными пороговыми значениями, выбранными для соответствия специфичности $\geq 98.0\%$, приведены на Рисунке S1 в Приложении.

Рисунок 3. Распределение числовых результатов, полученных для каждого исследования с использованием образцов, определенных в соответствии с текущими критериями MHRA TPR. Пороговые значения (установленные производителями) показаны штриховыми линиями. Для построения графика значений в логарифмических координатах за нулевые значения были приняты наименьшие ненулевые значения, а результаты, большие или меньшие, чем наибольшее или наименьшее значение, были усечены до наибольшего и наименьшего значений. Данные представлены как результаты исследования 994 заведомо отрицательных проб и 536 заведомо положительных проб для каждой тест-системы.

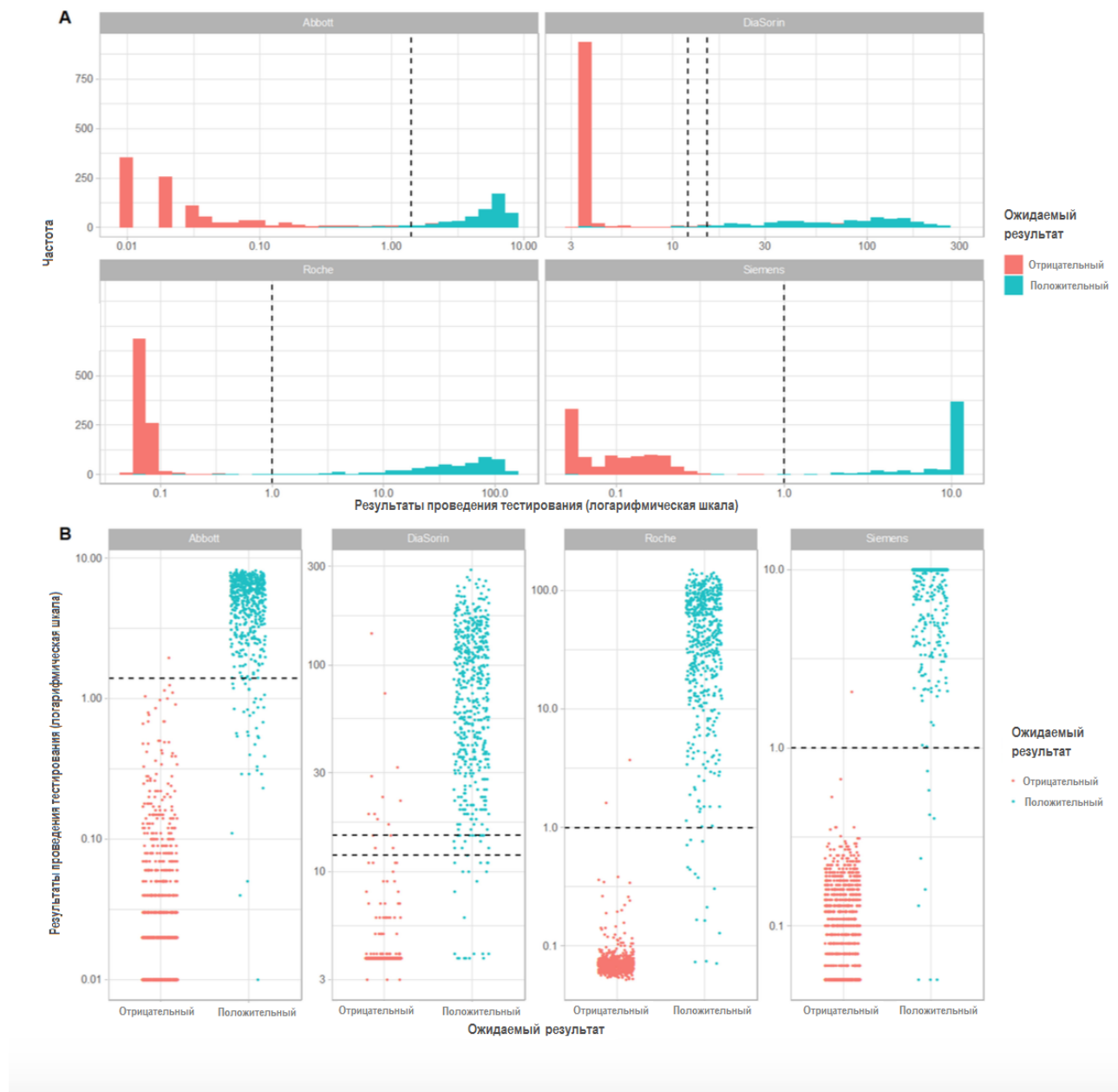
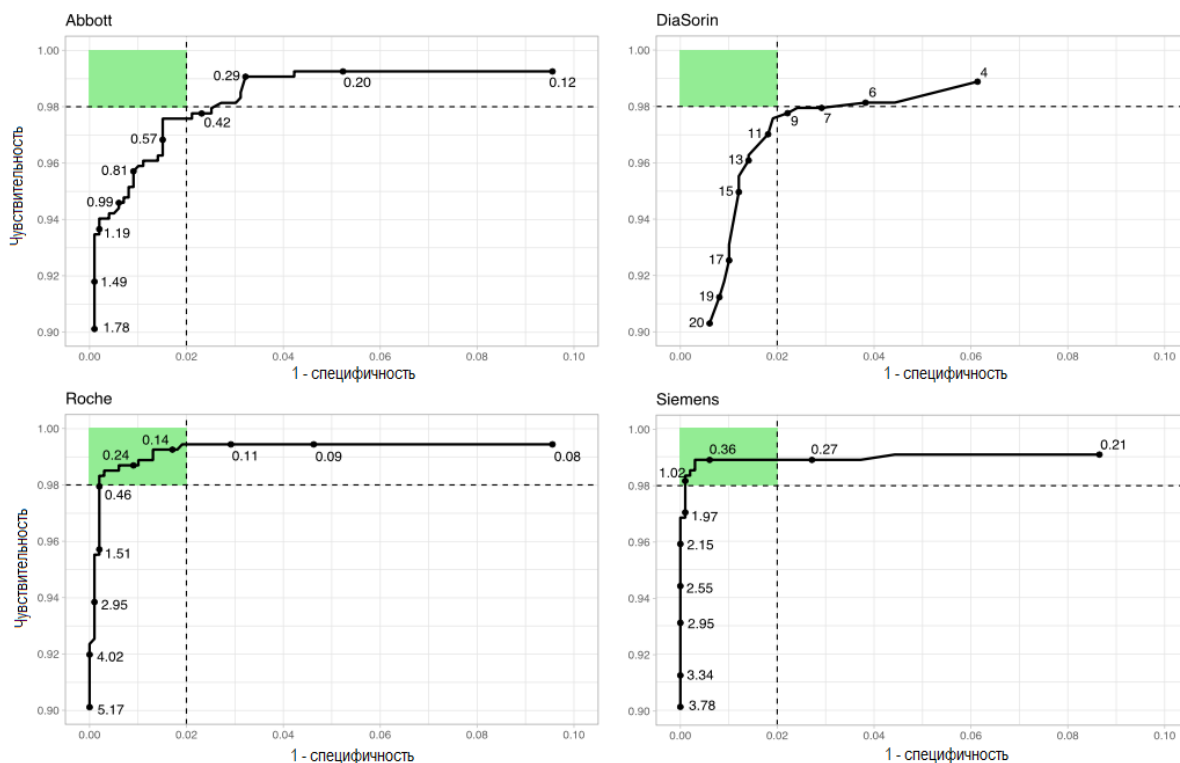


Рисунок 4. ROC-кривые для каждой тест-системы в соответствии с текущими спецификациями МНРА ТРР: ≥ 20 дней после появления первых симптомов. Область, окрашенная зеленым, соответствует показателям чувствительность и специфичность МНРА ТРР $\geq 98\%$ и $\geq 98\%$, соответственно. На каждой панели показаны значения результатов образцов, представленные 10 точками-образцами на ROC-кривой. Данные основаны на результатах анализа 994 заведомо отрицательных проб и 536 заведомо положительных проб для каждой тест-системы.

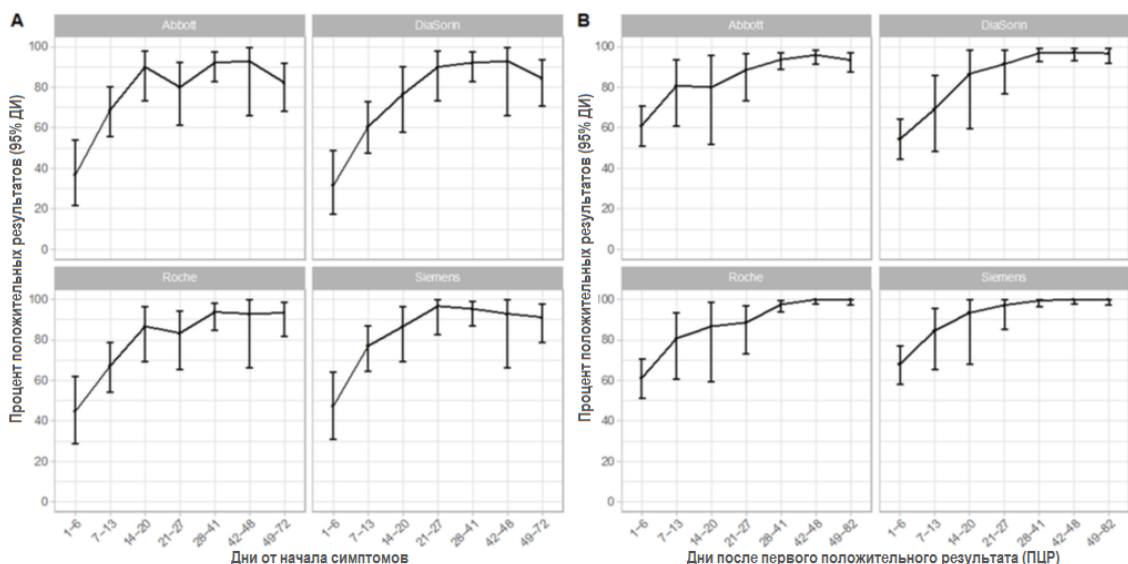


4.3. Также были исследованы характеристики каждой тест-системы относительно времени взятия образца. Основываясь на данных образцов, собранных спустя ≥ 30 дней после появления первых симптомов, можно заключить, что тест-системы Siemens и Roche соответствуют текущим критериям чувствительности и специфичности МНРА ТРР (Рисунок S2 в Приложении). Также для данного порогового значения времени приведены соответствующие ROC-кривые (Рисунок S3 в Приложении)

4.4. Чувствительность и специфичность каждой тест-системы продемонстрированы на образцах, полученных ≥ 30 дней после появления симптомов, с использованием пересмотренных пороговых значений, выбранных для обеспечения специфичности $\geq 98,0\%$ для всех тест-систем (Рисунок S4 в Приложении). При внесении указанных изменений все платформы будут удовлетворять критериям чувствительности и специфичности ТРР. Данные представлены на основе анализа 490 проб, признанных положительными, и 994 отрицательных проб, взятых до начала пандемии, и проанализированных при помощи каждой тест-системы.

4.5. Выработка антител возрастала в течение 3-4 недель с момента появления симптомов (Рисунок 5). Иммунный ответ сохранялся до 73 дней после появления симптомов и до 82 дней после положительного результата ПЦР.

Рис. 5. Процент положительных результатов тестов на антитела к SARS-CoV-2, выполненных на различных тест-системах, с подтвержденными результатами ОТ-ПЦР, по периодам времени на различных платформах. В анализ входят образцы за период <20 дней с момента появления симптомов, исключенные из основного анализа. На панели А показан процент времени с момента появления симптомов, а на панели В - процент времени с момента первого положительного теста ОТ-ПЦР у индивида.



4.6. Для 157 лиц, по которым были доступны данные о тяжести заболевания, зависимости титра антител от тяжести заболевания (бессимптомное течение, легкая, тяжелая, критическая / летальный исход) не было выявлено ни для одной из оцениваемых тест-систем (Рисунок S5).

4.7. Кроме того, была проведена оценка расхождения в результатах между изучаемыми тест-системами (Таблица S4). Семь образцов, классифицированных как «заведомо положительные» на основании критериев МНРА, дали отрицательный результат на антитела во всех системах, что подчеркивает сложности, связанные с отсутствием «золотого стандарта» для данного типа тестов.

Несмотря на то, что это, возможно, отражает проблему обнаружения антител для всех четырех тест-систем, нельзя также исключать, что в этих образцах действительно не было антител, т.е. биоматериал принадлежал лицам, у которых отсутствовал иммунный ответ; был ложноположительный тест ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 и они не были инфицированы; или же в образце присутствовало биологическое постороннее вещество, влияющее на все тест-системы.

5. Выводы

5.1. По результатам оценки чувствительности и специфичности относительно актуальных критериев МНРА ТРР, все тест-системы, участвовавшие в оценке, соответствовали требованиям специфичности, однако только тест-система производителя Siemens соответствовала требованиям как чувствительности, так и специфичности (Таблица 1).

5.2. Вторичный анализ продемонстрировал, что пороговые значения тест-систем могут быть пересмотрены для улучшения чувствительности / специфичности. Также, характеристики тест-системы могут быть улучшены для образцов, взятых через ≥ 30 дней после появления симптомов.

6. Приложение

6.1. Приложение содержит дополнительный материал, подкрепляющий результаты проведения вторичного анализа, и не включенный в основной текст статьи.

Рисунок S1. Чувствительность и специфичность (95% ДИ) для каждой тест-системы согласно текущим критериям МНРА ТРР, с учетом альтернативных пороговых значений для сохранения специфичности $\geq 98\%$. Для каждой тест-системы был выбран самый низкий порог, при котором сохранялась специфичность $\geq 98\%$ (Abbott = 0,49, DiaSorin = 10, Roche = 0,128, Siemens = 0,29). Целевые показатели МНРА ТРР выделены штриховой линией, включая нижнюю границу 95% доверительного интервала (пунктирная линия) как для чувствительности, так и для специфичности.

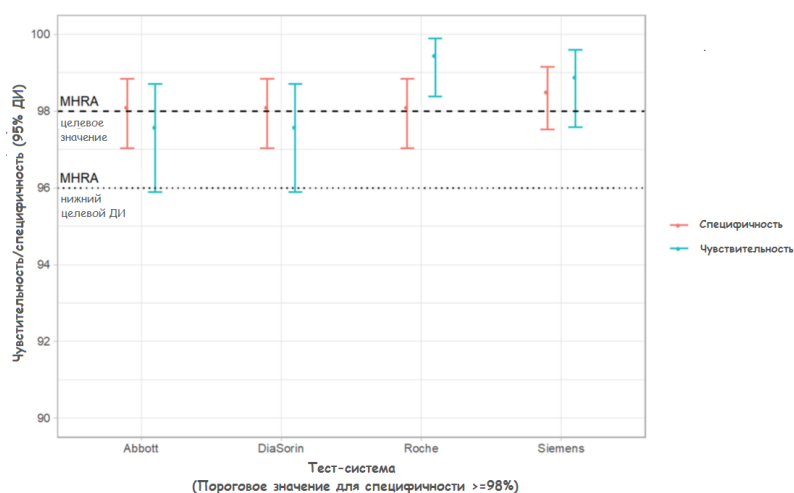


Рисунок S2. Чувствительность и специфичность (95% доверительный интервал) каждой тест-системы с учетом пересмотренных критериев. Чувствительность и специфичность определялись с учетом пересмотренного критерия количества дней (≥ 30) после появления симптомов в лабораторно подтвержденных положительных случаях SARS-CoV-2. Сомнительные результаты были исключены из расчета чувствительности и специфичности платформы DiaSorin ($n = 9$). Целевые показатели MHRA TPP выделены штриховой линией, включая нижнюю границу 95% доверительного интервала (пунктирная линия) как для чувствительности, так и для специфичности.

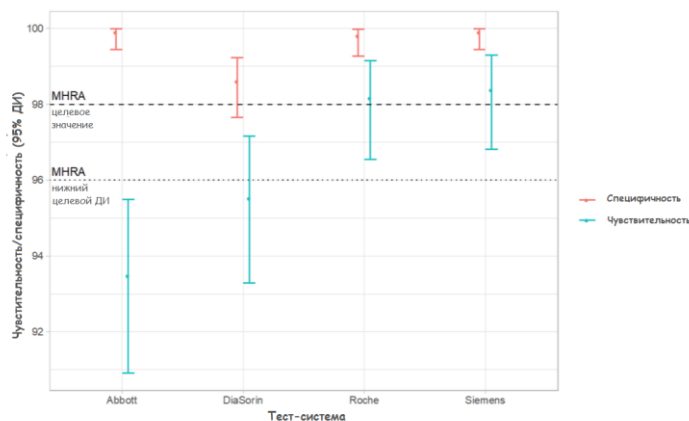


Рисунок S3. ROC-кривые для каждой тест-системы в соответствии с текущей спецификацией MHRA TPP и с учетом пересмотренного критерия количества дней (≥ 30) после появления первых симптомов. Область, окрашенная зеленым, соответствует показателям чувствительность и специфичность MHRA TPP $\geq 98\%$ и $\geq 98\%$, соответственно. На каждой панели показаны значения результатов образцов, представленные 10 точками-образцами на ROC-кривой. Данные представлены на основе анализа 490 положительных образцов, и 994 отрицательных образцов, собранных до начала пандемии, проанализированных на каждой тест-системе.

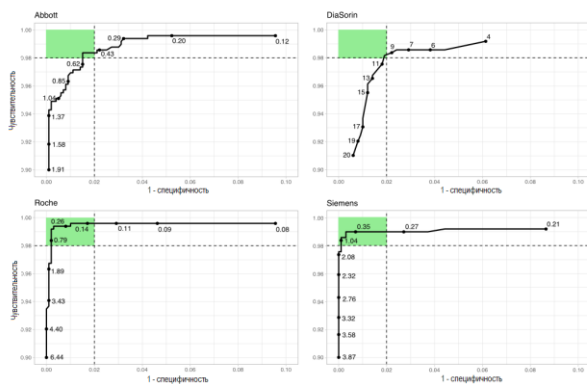


Рисунок S4. Чувствительность и специфичность (95% доверительный интервал) согласно текущим критериям MHRA TPP с альтернативными пороговыми значениями для сохранения специфичности $\geq 98\%$, и с учетом пересмотренного критерия количества дней (≥ 30) после появления первых симптомов. Для каждого анализа был выбран самый низкий порог, при котором сохранялась специфичность $\geq 98\%$ (Abbott = 0,49, DiaSorin = 10, Roche = 0,128, Siemens = 0,29). Целевые показатели MHRA TPP выделены штриховой линией, включая нижнюю границу 95% доверительного интервала (пунктирная линия) как для чувствительности, так и для специфичности.

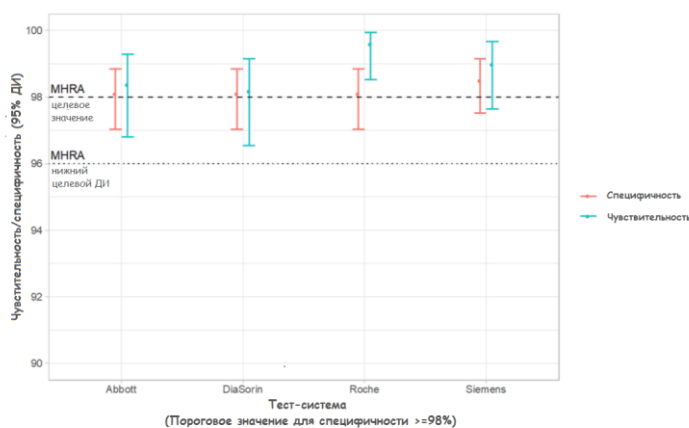


Рисунок S5. Чувствительность каждой тест-системы в зависимости от степени тяжести заболевания (бессимптомное течение, легкая, тяжелая, критическая / летальный исход; n = 158). Степень тяжести заболевания определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [7] следующим образом: бессимптомное течение = отсутствие симптомов; легкая = нет потребности в дополнительном обеспечении кислородом; тяжелая = $SaO_2 \leq 93\%$; критическая = дыхательная недостаточность, требующая интубации; степень тяжести устанавливалась в день отбора проб.

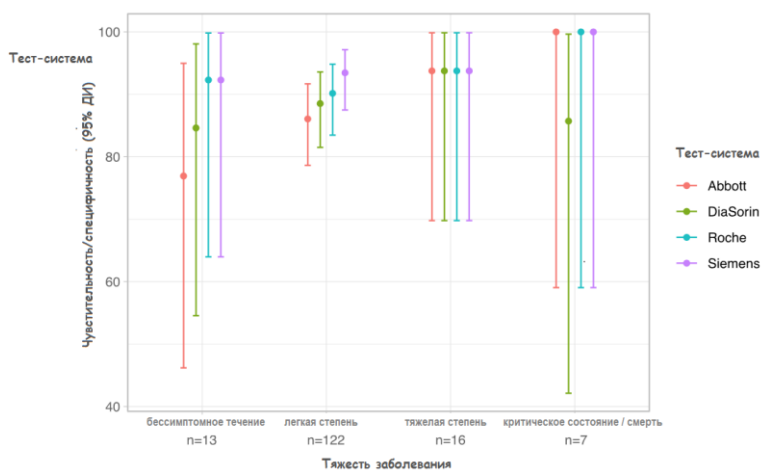


Таблица S1. Краткая информация об оцениваемых коммерческих тест-системах.
 Представленная информация основана на документации по продукту, выпущенной по каждому производителю

Тест-система и используемый анализатор	Мишень и тип антител	Пороговые значения производителя
Abbott SARS-CoV-2 Immunoassay, Architect i2000SR	IgG к нуклеокапсидному белку	Отрицательный: <1.4 Положительный: ≥1.4
DiaSorin LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, ^[1] _[SEP] LIAISON® XL	IgG к спайковому белку S1/S2	Отрицательный: <12.0 AU/mL Сомнительный: 12.0 ≤ x <15.0 AU/mL Положительный: ≥15.0 AU/mL
Roche Elecsys® Anti- SARS-CoV-2, ^[1] _[SEP] Cobas e 411	Нуклеокапсидный белок, Суммарные антитела	Отрицательный: <1.0 Положительный: ≥1.0
Siemens SARS-CoV-2 Total (COV2T), Atellica Solution immunoassay analyzer	Спайковый белок S1 RBD-домен, Суммарные антитела	Отрицательный: <1.0 Положительный: ≥1.0

Таблица S2. Результаты проведенного тестирования образцов биоматериала, объема которых было недостаточно для исследования на всех четырех платформах.

Штрих-код образца	Ожидаемый результат	Дней после начала симптомов	Платформа	Результат
900753	Отрицательный	н/д	Abbott	Отрицательный
			DiaSorin	Отрицательный
			Roche	Отрицательный

500379	Положительны й	40	Abbott	Положительный
			DiaSorin	Положительный
500380	Положительны й	41	Abbott	Положительный
			DiaSorin	Положительный
500381	Положительны й	41	Abbott	Отрицательный
			DiaSorin	Отрицательный
500384	Положительны й	42	Abbott	Положительный
			DiaSorin	Положительный

Таблица S3. Расширенная оценка чувствительности и специфичности (95% ДИ) для каждой тест-системы. Оценка включает в себя (I) данные производителя для образцов, взятых не менее чем через 14 дней после появления симптомов / ПЦР-тестирования, (II) адаптированные критерии MHRA TPP, расширенные до 30 дней, (III) критерии протокола (IV) изменение пороговых значений тест-системы для достижения специфичности $\geq 98\%$ и оптимизации чувствительности (V) изменение пороговых значений тест-системы для достижения специфичности $\geq 98\%$ и оптимизации чувствительности, а также изменение времени с момента появления симптомов до отбора пробы – с ≥ 20 до ≥ 30 дней.

(I)

Оценка чувствительности и специфичности тест-систем, проведенная производителями				
Тест-система	Количество положительных результатов (ПЦР)	Чувствительность (95% ДИ)	Количество образцов, собранных до пандемии	Специфичность (95% ДИ)

Abbott	88 _{SEP} ^[1] (≥14 дней после появления симптомов)	96.77% (90.86, 99.33)	1070	99.63% (99.05, 99.90)
DiaSorin	14 _{SEP} ^[1] (≥15 дней после положительного результата РТ-ПЦР)	97.56% (87.40, 99.57)	1090	98.5% (97.6, 99.2)
Roche	29 _{SEP} ^[1] (≥14 дней после положительного результата РТ-ПЦР)	100% (88.1, 100)	5272	99.81% (99.65, 99.91)
Siemens	42 _{SEP} ^[1] (≥14 дней после положительного результата РТ-ПЦР)	100.00% (91.59, 100.00)	1091	99.82 (99.34, 99.98)

(II)

Увеличение сроков от появления симптомов до отбора пробы с ≥20 до ≥30 дней										
Тест-система	Количество положительных результатов (ПЦР)	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Чувствительность (95% ДИ)	Количество образцов, собранных до пандемии	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Специфичность (95% ДИ)
Abbott	490	458	32	н/д	93.5 (90.9, 95.5)	994	1	993	н/д	99.9 (99.4, 100)
DiaSorin	490	468	16	6	95.5 (93.3, 97.2)	994	12	980	2	98.6 (97.6, 99.2)
Roche	490	481	9	н/д	98.2 (96.5, 99.2)	994	2	992	н/д	99.8 (99.3, 100)
Siemens	490	482	8	н/д	98.4 (96.8, 99.3)	994	1	993	н/д	99.9 (99.4, 100)

(III)**Оценка по протоколу с установленным сроком ≥ 14 дней от появления симптомов
(NB! проект протокола предшествовал публикации MHRA TPP)**

Тест-система	Количество положительных результатов в (ПЦР)	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Чувствительность (95% ДИ)	Количество образцов, собранных до пандемии	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Специфичность (95% ДИ)
Abbott	561	520	41	н/д	92.7 (90.2, 94.7)	994	1	993	н/д	99.9 (99.4, 100)
DiaSorin	561	529	24	8	94.3 (92.0, 96.1)	994	12	980	2	98.6 (97.6, 99.2)
Roche	561	543	18	н/д	96.8 (95.0, 98.1)	994	2	992	н/д	99.8 (99.3, 100)
Siemens	561	548	13	н/д	97.7 (96.1, 98.8)	994	1	993	н/д	99.9 (99.4, 100)

(IV)**Установление скорректированных пороговых значений тест-систем для достижения специфичности $\geq 98\%$ и оптимизации чувствительности**

Тест-система	Количество положительных результатов	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Чувствительность (95% ДИ)	Количество образцов,	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Специфичность (95% ДИ)
--------------	--------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------------	----------------------	--------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	------------------------

	ьных результатов (ПЦР)	ов	ов	образцов		собранных до пандемии	енных образцов	образцов	в	
Abbott	536	523	13	н/д	97.6 (95.9, 98.7)	994	19	975	н/д	98.1 (97.0, 98.8)
DiaSorin	536	523	13	н/д	97.6 (95.9, 98.7)	994	19	975	н/д	98.1 (97.0, 98.8)
Roche	536	533	3	н/д	99.4 (98.4, 99.9)	994	19	975	н/д	98.1 (97.0, 98.8)
Siemens	536	530	6	н/д	98.9 (97.6, 99.6)	994	15	979	н/д	98.5 (97.5, 99.2)

(v)

Установление скорректированных пороговых значений тест-систем для достижения специфичности $\geq 98\%$, оптимизации чувствительности, а также изменение времени с момента появления симптомов до отбора пробы – с ≥ 20 до ≥ 30 дней.

Тест-система	Количество положительных результатов (ПЦР)	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Количество сомнительных образцов	Чувствительность (95% ДИ)	Количество образцов, собранных до пандемии	Количество выявленных образцов	Количество не выявленных образцов	Number equivocal	Specificity (95% CI)

	P)									
Abbott	490	482	8	н/д	98.4 (96.8, 99.3)	994	19	975	н/д	98.1 (97.0, 98.8)
DiaSorin	490	481	9	н/д	98.2 (96.5, 99.2)	994	19	975	н/д	98.1 (97.0, 98.8)
Roche	490	488	2	н/д	99.6 (98.5, 100)	994	19	975	н/д	98.1 (97.0, 98.8)
Siemens	490	485	5	н/д	99.0 (97.6, 99.7)	994	15	979	н/д	98.5 (97.5, 99.2)

Таблица 4. Совпадение / несовпадение результатов между тест-системами. «+» Означает положительный результат, «-» - отрицательный результат, «+/-» - сомнительный результат (последнее относится только к тест-системе DiaSorin)

Результат Abbott	Результат DiaSorin	Результат Roche	Результат Siemens	Заведомо отрицательных	Заведомо положительных	Всего
-	-	-	-	976	7	983
-	-	-	+	1	2	3
-	-	+	-	2	2	4
-	-	+	+	0	2	2

-	+	-	-	12	0	12
-	<u>+</u>	-	+	0	6	6
-	+	+	+	0	16	16
-	+/-	-	-	2	0	2
-	+/-	+	+	<u>0</u>	4	4
+	-	-	-	1	0	1
+	-	+	-	0	1	1
+	-	+	+	0	6	6
+	+	+	+	<u>0</u>	487	487
+	+/-	+	+	0	3	3
BCEFO				994	536	1530

7. Список литературы

1. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Ссылка активна на момент: 17/Jun/2020. ^[1]_[SEP]
2. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S et al. 2020. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nat Med
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>. ^[1]_[SEP]
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis doi:10.1093/cid/ciaa344. ^[1]_[SEP]
4. Adams ER, Ainsworth M, Anand R et al. Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel [version 1; peer review: awaiting peer review]. Wellcome Open Res 2020, 5:139
<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15927.1>
5. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Target Product Profile: enzyme Immunoassay (EIA) Antibody tests to help determine if people have antibodies to SARS-CoV-2. <https://www.gov.uk/government/publications/how-tests-and-testing-kits-for-coronavirus-covid-19-work/target-product-profile-enzyme-immunoassay-eia-antibody-tests-to-help-determine-if-people-have-antibodies-to-sars-cov-2>. Last updated 12/Jun/2020. Ссылка активна на момент: 17/Jun/2020. ^[1]_[SEP]
6. Department of Health and Social Care (DHSC). Coronavirus (Covid-19): Scaling up our testing programmes.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/878121/coronavirus-covid-19-testing-strategy.pdf. Ссылка активна на момент: 17/Jun/2020. ^[1]_[SEP]
7. World Health Organisation (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Ссылка активна на момент: 17/Jun/2020. ^[1]_[SEP]