

Февруари 2022г.

COVID-19 - АЛГОРИТЪМ СПЕЦИФИЧНА ДИАГНОСТИКА

Проф. Радка Аргирова

Проф. Нели Корсун

Д-р Трифон Вълков

Д-р Георги Димитров



Министерство на
Здравеопазването



Допълнение към „Интерактивен справочник за диагностика и лечение на COVID-19“



Графичният дизайн е изготвен от
Д-р Г. Димитров

Съдържание

1. ЗА АВТОРИТЕ
2. ВЪВЕДЕНИЕ
3. ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ТЕСТОВЕТЕ ЗА SARS-CoV-2 RT-PCR
4. ТЕСТВАНЕ ЗА SARS-CoV-2 С RT-PCR
5. „БЪРЗИ“ ТЕСТОВЕ: ВИРУСЕН/ВИРУСНИ АНТИГЕНИ
6. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА „БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ ЗА COVID-19 АНТИГЕН
7. БЪРЗИ ТЕСТОВЕ ЗА АНТИТЕЛА ПРИ НЕВАКСИНИРАНИ ПАЦИЕНТИ
8. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА IgM/IgG АНТИТЕЛА В ЦЯЛА КРЪВ, СЕРУМ, ПЛАЗМА
9. МЕЖДУНАРОДЕН СТАНДАРТ И РЕФЕРЕНТЕН ПАНЕЛ ЗА ANTI-SARS-COV-2 АНТИТЕЛА
10. ПРАКТИЧНИ НАСОКИ
11. РАЗЛИКАТА В СИМПТОМАТИКАТА ПРИЧИНЕНА ОТ РАЗЛИЧНИТЕ ВАРИАНТИ НА SARS-COV-2 И ГРИП
12. АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СЪМНИТЕЛНИ СЛУЧАИ С COVID-19
13. ФАКТОРИ, КОИТО ВОДЯТ ДО ФАЛШИВО НЕГАТИВЕН PCR
14. ЛИТЕРАТУРА

NB! Оцветеният в *синьо текст* е интерактивен.

За авторите



Проф. **Радка Аргирова** – лекар-вирусолог, клинична лаборатория, Аджъбадем Сити Клиник, Болница и ДКЦ Токуда, София

Проф. **Нели Корсун** – ръководител на Националната Референтна Лаборатория по грип и остри респираторни заболявания, Национален Център по заразни и паразитни болести, София



Д-р **Трифон Вълков** – специалист по Инфекциозни болести и ОНС „ДОКТОР“ по Инфекциозни болести. Съавтор на Българския интерактивен справочник за диагностика и Лечение на COVID-19.

Д-р **Георги Димитров** е лекар и генетик, сертифициран от университетите в Станфорд, Джонс Хопкинс, САЩ, за компетентност при лечението и диагностиката на COVID-19. Пръв автор на Българския интерактивен справочник за диагностика и Лечение на COVID-19.



Въведение

Настояща инфекция с пандемичния коронавирус (SARS-CoV-2) се диагностицира с помощта на вирусологични методи, доказващи вирусната нуклеинова киселина или вирусните белтъци ([бързи антигенни тестове](#)). Освен като диагностични, тези методи се използват и за целите на скрининга, тъй като позволяват идентифициране на инфектирани асимптомни лица, които трябва да бъдат изолирани.

PCR диагностиката за детекция на COVID-19 (SARS-CoV2) е основният метод и златен стандарт, който се практикува в световен мащаб за откриване на инфекции с този вирус, т.е. **ТОВА Е ДИАГНОСТИЧНИЯТ ТЕСТ!** Чрез Real-time PCR (RT-PCR) метода се установява наличието или липсата на вирусния геном в изследвания клиничен материал. Редно е да се отбележи, че СЗО препоръчва обработката на потенциално заразни проби за молекулярен тест да се извършва в лаборатории с II ниво на биобезопасност. Всеобщо признато е, че тестът RT-PCR е най-чувствителният диагностичен тест, определящ вируса в носен, фарингеален секрет, бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ, BAL) хрчка, серум, цяла кръв и фецес /последните два клинични материала се използват по-рядко (1,2).

Различните RT-PCR детектират в различни съчетания вирусните гени - ORF1ab (в тази рамка се намира и RdRp гена), N, S и E гените обикновено се отчитат в различни флуоресцентни канали и задължително притежават ендогенна вътрешна контрола, която намножава човешка геномна ДНК и позволява контрол над преданалитичния процес. В съществуващото многообразие на тестовете се препоръчват такива, определящи поне два генни таргета независимо кои, но не се препоръчват RT-PCR тестове, определящи само един генен таргет. Важно е да се прави разлика между цял ген и генен таргет – възможно е чрез RT-PCR да се изследва един ген - например N, но с два или три таргета – например N1, N2 и др. Съществуват и RT-PCR тестове, включващи и генни таргети, диференциращи и други сходни по структура коронавируси, освен SARS-CoV-2.

С разпространението на мутанти и варианти на SARS CoV-2 в практиката все повече навлизат тестове, определящи 3 гена – напр. **N, E и ORF1ab** и CE/IVD маркирани като непропускащи нито един от циркулиращите днес мутанти. Последното става възможно, защото подобни тестове са мулти-таргетни – т.е. в праймерите/сондите са включени характерни секвенции за следните варианти: английския (**α**), южно-африканския (**β**), бразилския (**γ**), трите индийски (**δ**) и омикрон (**ο**). В обрат са и мулти-плексните RT-PCR тестове, определящи отделните вирусни варианти.

Важно е да се знае, че често тези тестове са втора стъпка от диагностичния процес – първо трябва да се докаже позитивна за SARS CoV-2 проба и след това да се конкретизира вирусния мутант.

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ТЕСТОВЕТЕ ЗА SARS-CoV-2 RT-PCR



Тестовите за RT-PCR трябва да бъдат задължително CE-маркирани и одобрени за IVD! По изключение е възможно да се работи с тестове без CE марка, но с одобрение за диагностика от FDA/EMA и регистрация в ИАЛ.



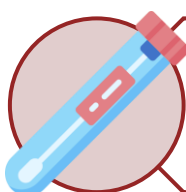
Желателно е да се ползват тестове, откриващи поне два генни таргета (независимо дали са разположени на един или два гена) на SARS-CoV-2.



Препоръчва се верификация на всеки нов кит, който се използва за пръв път в лабораторията за диагностика на SARS-CoV-2, както и всеки нов кит за екстракция на вирусна РНК.



Верификацията може да се извърши с проби на лабораторията, за които вече са отчетени резултати с предходно ползвани китове. Лабораторията трябва да има разработена Стандартна Оперативна процедура за верификация на нов тест, съобразена със задължителните изисквания.



Задължително е стриктно да се спазва процедурата за вземане на проби, метод на екстракция и провеждане на изследването, описани в документацията на кита.



Препоръчително е използваната аналитична апаратура и китове за екстракция да са валидирани за съответния диагностичен кит.



Силно препоръчително е лабораториите да участват в междулабораторни сравнителни тествания или в система за външна оценка на качеството за SARS-CoV-2 не по-рядко от един път годишно.

ТЕСТВАНЕ ЗА SARS-CoV-2 С RT-PCR

Оптимални проби за доказване на настояща инфекция с SARS-CoV-2 са пробите от горния дихателен тракт (назофарингеални и орофарингеални секрети, назофарингеални аспирати, промивни води от носа).

В случай, че изследването на тези проби дава негативен резултат, но има убедителни клинични данни за COVID-19, се препоръчва изследване на проби от долния дихателен тракт (хрчка, ендотрахеален аспират, бронхоалвеоларен лаваж), когато това е възможно.

В ситуации, при които не могат да се вземат проби от горния дихателен тракт, може да се изследва слюнка, но само ако изследването се извършва с RT-PCR, тъй като антигенните тестове не са достатъчно чувствителни.

Респираторните проби се съхраняват при 2-8°C до 48 часа след вземането им. За по-дълъг период от време се съхраняват при -70°C.

Въпреки, че SARS-CoV-2 се доказва във фецеса на значителен процент пациенти с COVID-19, фекални проби не се препоръчват за диагностични цели. Те са по-слабо чувствителни от респираторните проби и РНК на SARS-CoV-2 в тях се доказва по-късно в хода на инфекцията.

Препоръчва се да се взимат материали от две области- например нос и фаринкс, като носът се изчиства добре предварително.

Материалът се взима с дакронов или вискозен тампон (да не се ползва памучен тампон или такъв с калциев алгинат, защото може да инактивира вирусната РНК и да е причина за фалшиво отрицателен резултат), които се поставят в една обща транспортна среда. Съхраняват се и се транспортират охладени.

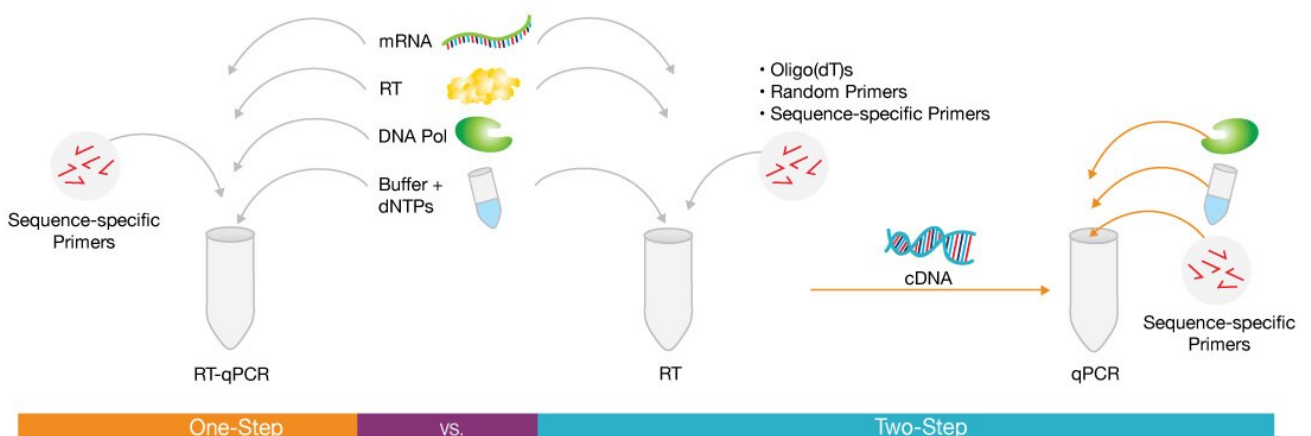
По литературни данни пробата е позитивна още на 3-ия ден след заразяването, остава положителна до 20-ия ден /при по-леко протичане/ и до смъртта при фатален изход (2).

Колкото по-рано след 72-я час от заразяването се вземе пробата, толкова по-вероятно е тя да е позитивна /само/ за горните отдели на дихателния тракт; по-късно взетите проби позитивират вируса в по-долните отдели. Затова е редно да се вземат едновременно проба от носната и гърлената лигавица в една транспортна среда, която се изследва за вирус в PCR.

Ако първата проба PCR, взета на 3-5-я ден след вирусната експозиция, е отрицателна, при суспектна и влошаваща се клинична и/или рентгенова находка, се взима втора проба PCR не по-рано от 7-я ден ден след вирусната експозиция. Тази втора проба трябва да се вземе от възможно най-долните отдели на дихателния тракт /аспират, БАЛ/. При пациенти на механична вентилация тази втора проба трябва да бъде взета като бронхоалвеоларен лаваж или аспират.

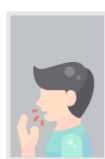
Заболяване COVID-19 може да се отхвърли след втори негативен PCR, но само след изпълнени всички условия за правилно вземане, транспорт и изработване на пробата.

Фигура 1. Принцип на RT-PCR от [Thermofisher](#)



„БЪРЗИ“ ТЕСТОВЕ: ВИРУСЕН/ВИРУСНИ АНТИГЕНИ

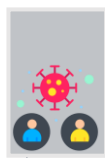
Бързият антигенен тест за COVID-19 определя патогена директно от тампон с материал от носоглътката или гърлото. Методът е имунохроматографски и използва моноклонални антитела срещу вирусните антигени и миши антизаешки IgG имобилизирани на нитроцелулоза. Прост и лесен за изпълнение дори при „полеви“ условия и от всеки лекар.



Лица със симптоми
съмнителни за COVID-19



лица, постъпващи в спешно
отделение или за лечение
в лечебно заведение



лица, които са били в
контакт с лица с доказан
COVID-19 или съмнителни
за такъв



лица – със симптоми след
първата или втората иигла
– т.е. след пълна
ваксинация

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА „БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ ЗА COVID-19 АНТИГЕН:

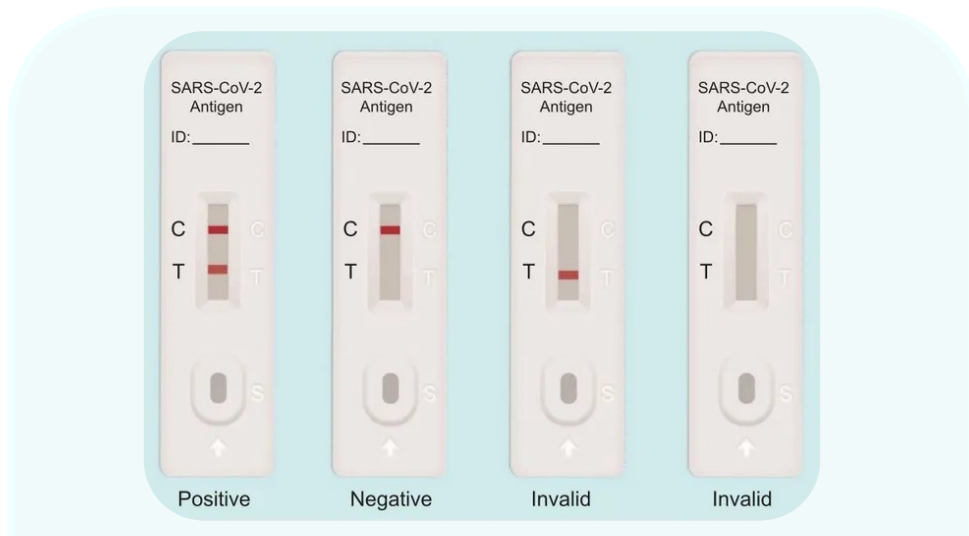
„БЪРЗИТЕ“ ТЕСТОВЕ ЗА COVID-19 антиген откриват вируса още на 3-7-ия ден след заразяването, което дава възможност за ранно изолиране/самоизолиране на лицето, и, ако е необходимо – ранно лечение. Един недостиг е по ниската чувствителност в сравнение с PCR. С оглед на това, че варианта „Омикрон“ на SARS-CoV-2 притежава над 50 мутации, чувствителността на комерсиалните бързи антигенни тестове е по ниска, което според повечето автори се дължи на: (1) Чувствително по ниския вирусен товар в носоглътката при вземане на материал; (2) Необходимостта от по-късно явяване за тестване поради нуждата от натрупване на определен вирусен товар необходим за позитивиране на теста.



Резултатът говори за наличие на вирус в изследваната проба



Резултат показва липса на вирусен антиген



Фигура 2. Интерпретация на резултатите получени от бърз антигенен тест.

NB! Ако въпреки отрицателния резултат, лицето има симптоми, незабавно се пристъпва към медицински преглед, подходяща образна диагностика и RT-PCR.

В случай на лице със симптоми и положителен антигенен тест, най-вероятно лицето е заразено със SARS-CoV-2 – следва изолация и лечение според състоянието в клинични или домашни условия. Чувствителността на бързите антигенни тестове не се променя спрямо следните варианти: английския (α), южно-африканския (β), бразилския (γ), трите индийски (δ). Чувствителността на бързите антигенни тестове остава непроменена по отношение на трите под-варианта (BA.1/BA.2/BA.3) на последния вариант на вируса „Омикрон“. Ако обаче положителният антигенен тест се отнася за лице със симптоми и пълна ваксинация, пробата му трябва да се изпрати за изследване за мутанти на SARS-CoV-2 /секвениране или специфичен RT-PCR тест за мутанти/. Ако антигенният тест е положителен няколко дни след първата игла от ваксинационната програма, най-вероятно симптомите са израз на заразяване няколко дни преди ваксинацията. Добре е пробата и на такъв пациент да се изпрати също за изследване за мутанти.

Ако положителният антигенен тест се демонстрира в лице, което няма никакви оплаквания и не е било в контакт с SARS-CoV-2 в предшестващите 14 дни, необходим е потвърдителен RT-PCR тест.

Тъй като антигенните тестове имат по-ниска специфичност от RT-PCR тестовете, в общности с ниска превалентност на инфекцията могат да се получат фалшиво положителни резултати. Отрицателните резултати при бързите антигенни тестове не изключват възможността за реална инфекция с SARS-CoV-2. В същото време качеството им бързо се подобрява, поради което в редица страни, включително и у нас, антигенните тестове с висока чувствителност (препоръчва се $\geq 80\%$) и специфичност ($\geq 97\%$) са приравнени към PCR и положителният резултат от тях се зачита в националната статистиката наравно с този от RT-PCR.

БЪРЗИ ТЕСТОВЕ ЗА АНТИТЕЛА ПРИ НЕВАКСИНИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Най-общо казано, положителният тест за антитела означава, че лицето е било заразено с SARS-CoV-2 в неопределен момент в миналото. Това не означава, че лицето е заразено в момента на изследването.

Антителата се развиват обикновено 2-3 седмици след инфекцията. Все още няма достатъчно информация доколко защитено е лице с антитела срещу повторна инфекция с вируса. Съобщено е за потвърдени и съмнителни за реинфекция лица, но броят им остава много малък.

При използване на тестовете за антитела са възможни както фалшиво позитивни, така и фалшиво-негативни резултати. Фалшиво-позитивните резултати могат да се минимализират чрез използване на тестове с висока специфичност.

NB!

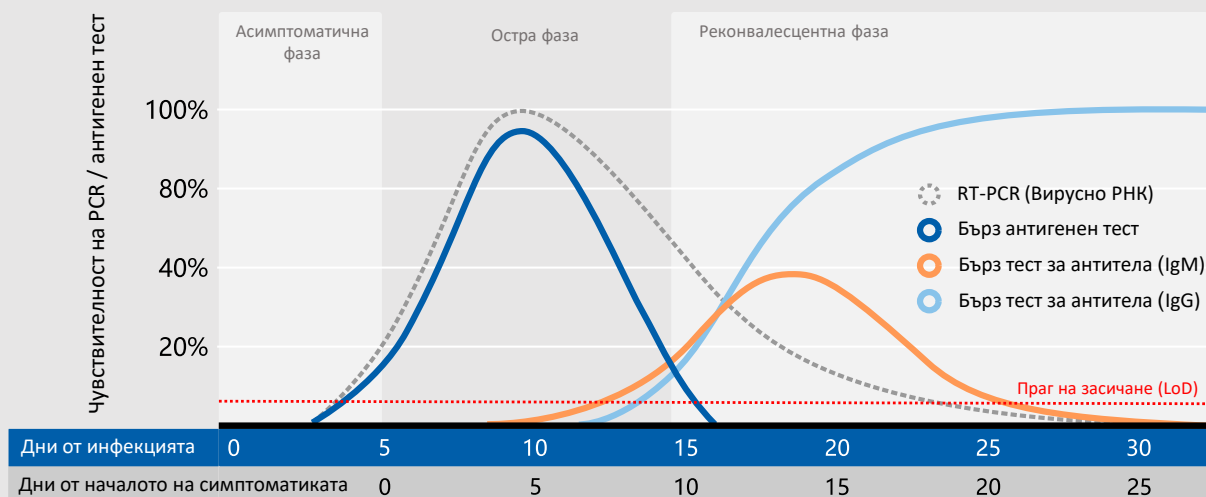
- Активна инфекция не се доказва с тестове за антитела!
- След преболедуване от COVID-19 тест за антитела не се използва, за да се реши дали лицето може да се върне обратно към ежедневието си (напр. на работа).
- Тест за антитела не може да служи за критерий няколко души да бъдат събрани заедно (училища, обществения, домове за стари хора).

Поради това, те вече НЕ се прилагат в рутинната практика.

Лица с положителен тест за антитела, без симптоми за COVID-19 и без данни за контакти със заразени лица, най-вероятно не са заразени и могат да продължат ежедневните си активности.

Лица с положителен тест за антитела, но с оплаквания и/или в контакт с лица с доказан COVID-19, следва да се считат съмнителни за инфекцията и се третират като такива.

Фигура 3. Разликите в чувствителността на различните COVID-19 китове



ОПРЕДЕЛЯНЕ НА IgM/IgG АНТИТЕЛА В ЦЯЛА КРЪВ, СЕРУМ, ПЛАЗМА

IgM и IgG антителата се образуват практически едновременно. Поради това установяването на IgM без IgG антитела е рядко и необичайно. Все още не е ясно и колко дълго след инфекцията се задържат откриваеми концентрации на антитела. Важно е да се отбележи също, че 3-5% от пациентите, преболели COVID-19 (особено такива с леко и умерено-тежко протичане), не образуват антитела (поне не в концентрация, която може да бъде открита в кръвта). Затова липсата на положителен тест за антитела не изключва предходна инфекция (5).

За сега обаче няма ясни препоръки в каква степен и колко дълго пациентите с антитела (неутрализиращи или тотални) са защитени от реинфекция със SARS CoV-2, както и каква концентрация на антитела е необходима за осигуряване на такава протекция (6).

NB! Препоръчва се изследването на вирусни неутрализиращи антитела (анти-RBD), а не общ титър на SARS CoV-2 имуноглобулини.

Тестовите за антитела се препоръчват за широк ЦЕЛЕВИ СКРИНИНГ на високо-рискови групи, без да е задължително наличие на суспектна клинична симптоматика с цел определяне на степента на колективен имунитет и изграждане на епидемиологични модели за готовността на населението за обратна ресоциализация и връщане на работа.

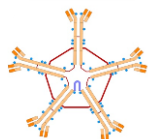
Тези групи са учители, полицаи, шофьори, персонал и живеещи в старчески домове и общежития и др.п.

NB! IgG антитела се изследват не по-рано от 3 седмици след поставяне на ваксина срещу COVID-19, но при определени изисквания за използвания тест.

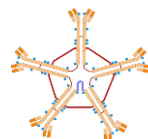
Материал за изследване: капка пълна кръв (венозна или капилярна), серум или плазма. При пациенти, на които е взета кръв същия ден или отделеният серум/плазма се съхранява за други лабораторни изследвания в клинична или микробиологична лаборатории, не е необходимо повторно вземане, може да се ползва взетата вече проба.

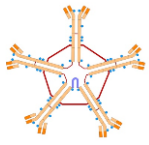
При взимане на кръв за тест за антитела /например след ваксина или оздравяване/, се подхожда както при стандартна процедура за вземане на кръв за лабораторно изследване.

ТЕСТЪТ ЗА КОЛИЧЕСТВОТО НА АНТИТЕЛАТА НЕ СЕ ПРАВИ ПО-РАНО ОТ 14-ия ДЕН СЛЕД ЕКСПОЗИЦИЯ НА ВИРУСА, АКО ПОСЛЕДНАТА Е ИЗВЕСТНА.



Наличието **само на IgM** антителата, говори за настояща или неотдавна състояла се среща с вируса (~10 дни). Такива лица, а особено високо рисковите, трябва да бъдат проследени, тъй като екзацербацията настъпва около 10-ти ден от началото на оплакванията. **Ct < 30** при RT-PCR говори косвено за висок вирусен товар и висок риск за по-тежко протичане на заболяването.





Наличието **едновременно на IgM и IgG** антитела говори за инфекция с давност поне 3 седмици. **Не се препоръчва допълнително изследване** при липса на симптоматика, тъй като RT-PCR може да даде положителен отговор до 3 месеца след преболедуването. Това се дължи на вирусни остатъци, които в повечето случаи не се разпространяват. Общо взето, инфекциозността на вируса, инфекциозността на вируса намалява значително след 8-9-ия ден от началото на симптомите.

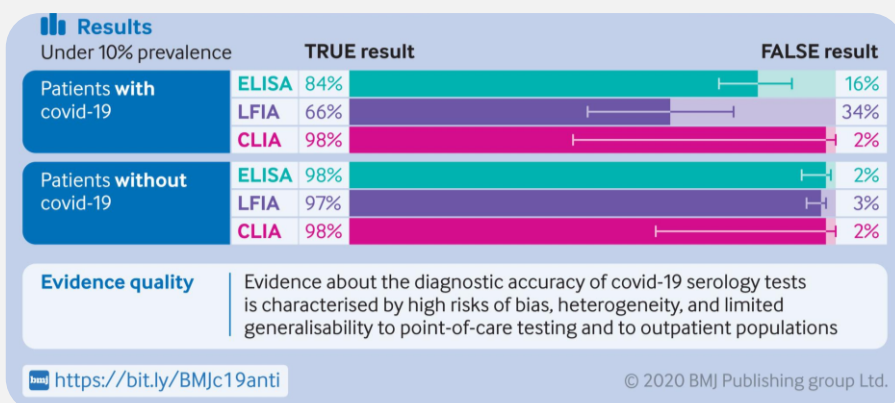


Наличието **само на IgG** антителата, говори за минала в неопределено време среща с вируса, преминала безсимптомно или със слаба и транзиторна симптоматика. Счита се, че **такива лица са „безопасни“** и нискорискови по отношение на инфекцията, могат дори да се грижат за болни (разбира се, без компромиси с личното предпазно облекло), както и да изпълняват трудовите си задължения. Такива пациенти могат бързо да се включват в трудовия процес.



Да се има предвид, че тестът е ориентируващ! Ако тестът покаже отрицателен резултат за двата вида антитела, това не означава, че лицето не е заразено с COVID-19. Причините за този резултат може да са различни – взета проба преди 14-я ден след заразяването, късно образуване на антитела по различни причини и др. Ако лицето има клиника, съмнителна за COVID-19, да се препоръча RT-PCR за COVID-19 от носен и гърлен секрет.

NB! До момента, няма определена стойност (cut-off) на количеството на неутрализиращите антитела която да се счита за протективна. За това тяхното изследване е само ориентируващо.



Фигура 4. Различни методи на изследване за антитела и тяхната чувствителност

Международен стандарт и референтен панел за anti-SARS-CoV-2 антитела

Първоначалните данни от имунологичните CLIA методи, разработени за автоматизираните платформи за установяване на anti S1-RBD антителата, демонстрират добра диагностична чувствителност и специфичност при пациенти, изложени на вируса както и при здрави ваксинирани индивиди. Тези методи показват висока корелация помежду си, ако резултатът се интерпретира като положителен или отрицателен. Обаче сравнението на абсолютните цифрови стойности, измерени с различни методи, показва, че те могат да се различават значително една от друга.

Стандартизацията или поне хармонизацията на методите за измерване на тези антитела е абсолютно необходима, за да позволи сравнимост на данните, получени в различните лаборатории и да направи възможно дефинирането на концентрации от протективен / неутрализиращ титър на антитела, както и да спомогне за правилното разбиране на епидемиологията на вируса. За тази цел Експертният комитет за биологична стандартизация на СЗО създаде първи СЗО международен стандарт и референтен панел за anti-SARS-CoV-2 антитела през декември 2020г. (WHO/BS/2020.2403).

Първият СЗО международен стандарт за anti-SARS-CoV-2 имуноглобулин е замразен лиофилизиран еквивалент на 0.25 мл пулова плазма, получена от 11 пациента, възстановени след SARS-CoV-2 инфекция. Резултатите от методи, калибрирани съгласно този СЗО стандарт, се изразяват в антитела свързващи единици на милилитър (BAU/mL). Въпреки че сравнимостта на резултатите, получени с различни имунологични методи, се подобрява с изразяването им в BAU/ml, все още остава значима разлика, зависеща от метода. По-големи разлики се установяват във високата концентрационна област макар и разликите в този концентрационен обхват да не са толкова критични както от диагностична гледна точка, така и за мониторинг.

NB! Докладването на концентрацията на S1-RBD SARS-CoV-2 антителата като BAU/mL може да инициира фалшиво възприятие на взаимна сравнимост между методите, което за съжаление на този етап не е достигнато.

ПРАКТИЧНИ НАСОКИ

Клинични критерии за COVID-19:

Лице с поне един от следните симптоми: кашлица, фебрилитет, учестено дишане, внезапно начало на аносмия, агеузия или дизгеузия.

Допълнителни, по-малко специфични симптоми са: главоболие, треска, миалгия, слабост/отпадналост, повръщане и/или диария

Диагностични критерии от образни изследвания:

Данни, показващи характерни за COVID-19 лезии

1. Лабораторни критерии: Доказване на нуклеинова киселина или антиген на SARS-CoV-2.

2. Епидемиологични критерии: Наличие на поне една от следните епидемиологични връзки:

- тесен контакт с потвърден случай на COVID-19 14 дни преди началото на симптомите;
- пребиваване 14 дни преди началото на симптомите на място , в което е потвърдена текуща трансмисия на SARS-CoV-2

Класификация на случаите (13):

А. Възможен случай: Всяко лице, което отговаря на клиничните критерии

Б. Вероятен случай: Всяко лице, което отговаря на клиничните критерии при наличие на епидемиологична връзка ИЛИ Всяко лице, което отговаря на диагностичните критерии от образни изследвания

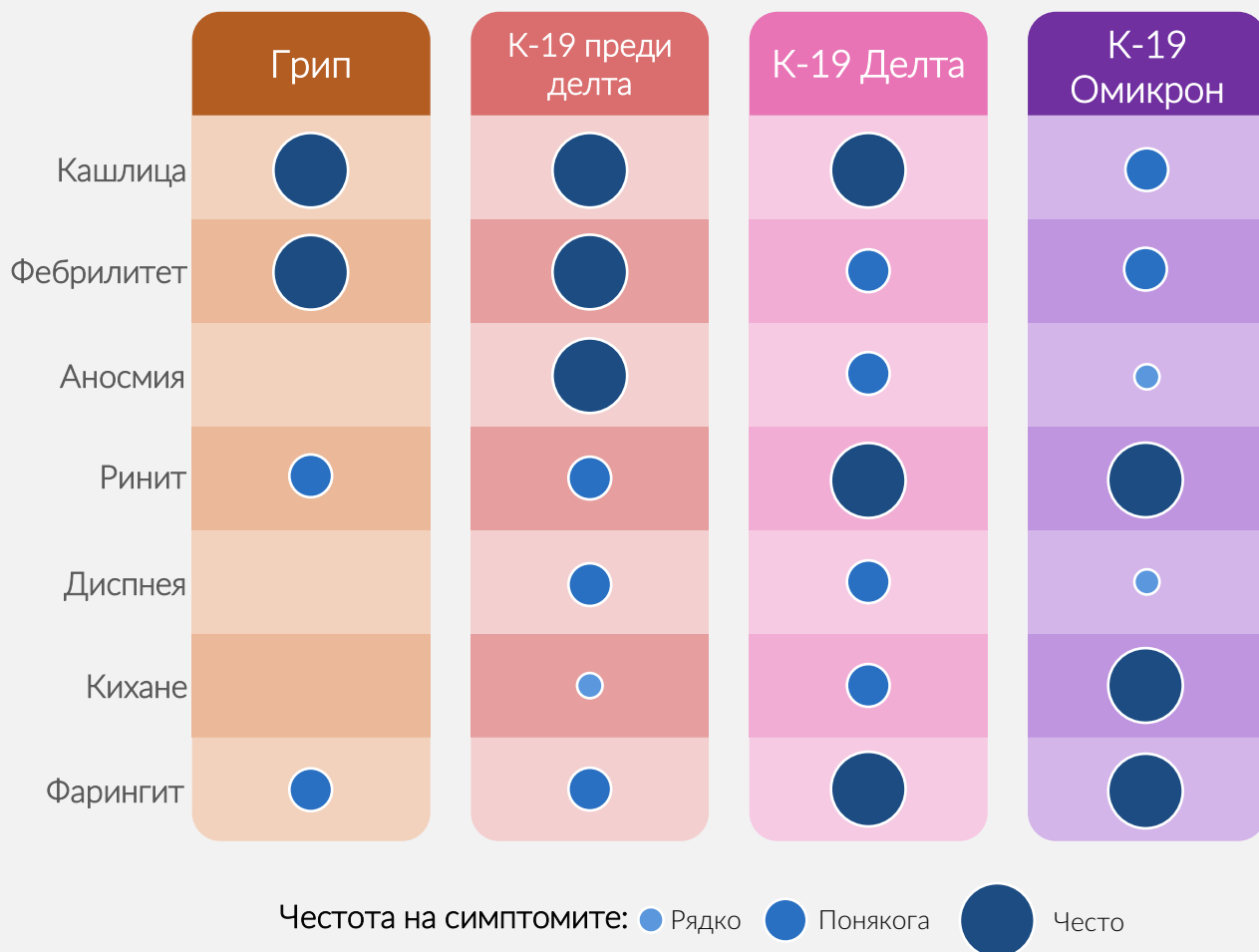
В. Потвърден случай: Всяко лице, което отговаря на лабораторните критерии.

ПРИ ОТКРИВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С:

- ЕДИН ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН И ДВА КЛИНИЧНИ КРИТЕРИИ; ПАЦИЕНТЪТ Е СУСПЕКТЕН ЗА COVID-19.
- ЛИПСА НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН КРИТЕРИЙ И НАЛИЧИЕ НА ТРИ КЛИНИЧНИ КРИТЕРИЯ - ПАЦИЕНТЪТ Е СУСПЕКТЕН ЗА COVID-19.

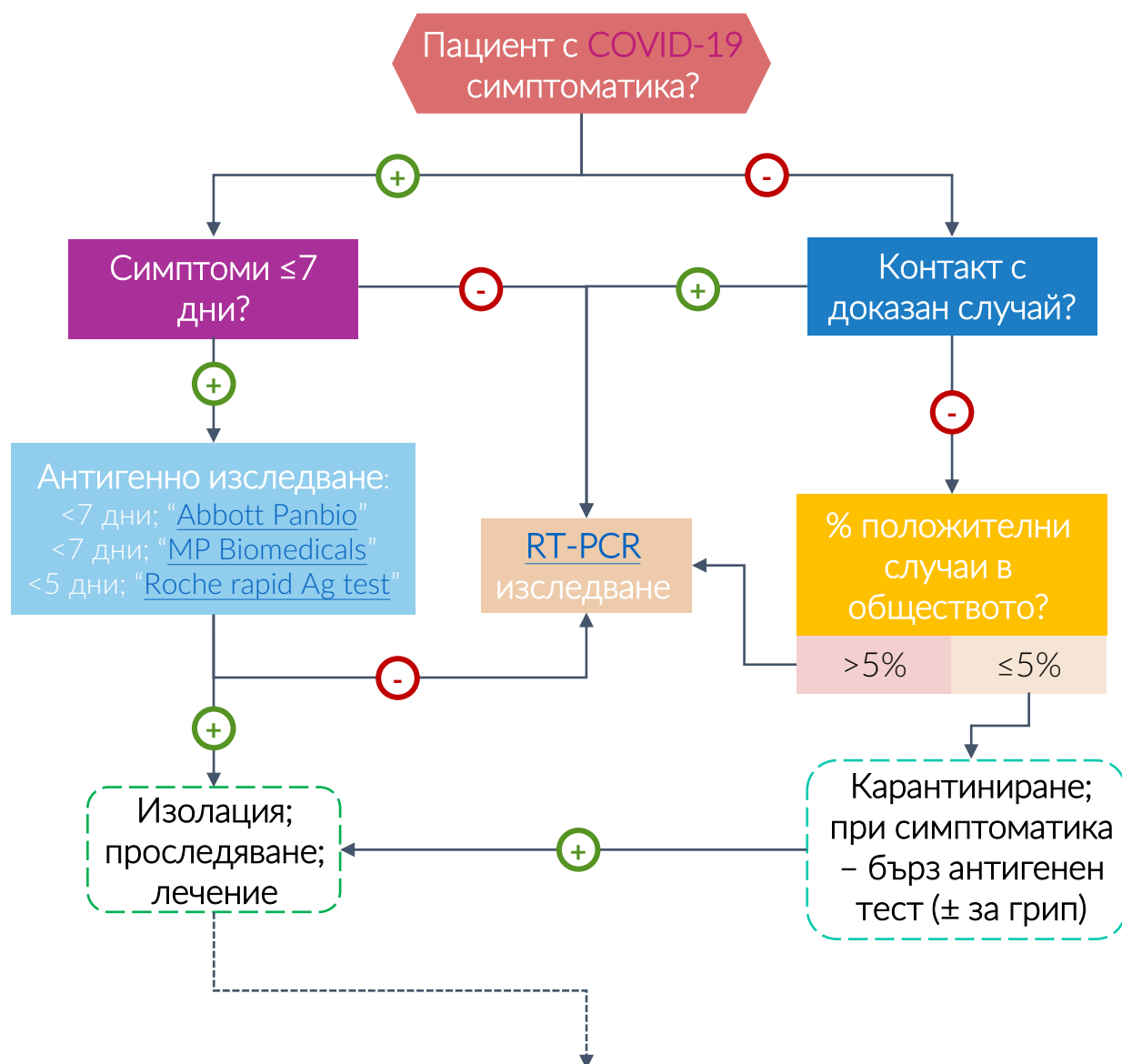
При липса на епидемиологичен критерий и наличие на 1-2 клинични критерия, – пациентът се насочва за бърз антигенен тест, преглежда се от лекар, най-често се третира като суспектен за COVID-19 – следва поведение като при суспектен и задължително се изпълнява RT-PCR. – Ако RT-PCR е отрицателен, след 24 ч. се прави нова проба RT-PCR с нов материал. При 2 негативни RT-PCR резултата се счита, че пациентът е негативен за COVID-19.

Разликата в симптоматиката причинена от различните варианти на SARS-CoV-2 и грип



Фигура 5. Вариантът „Омикрон“, продължава да се разпространява и циркулира в обществото. Съществуват няколко важни промени в симптоматиката и презентацията на пациенти с К-19 причинен от Омикрон: Хрема, кихане и възпалено гърло са по-чести при Омикрон. Фебрилитет и загуба на миризма са по-рядко срещани, както и задухът е рядък симптом.

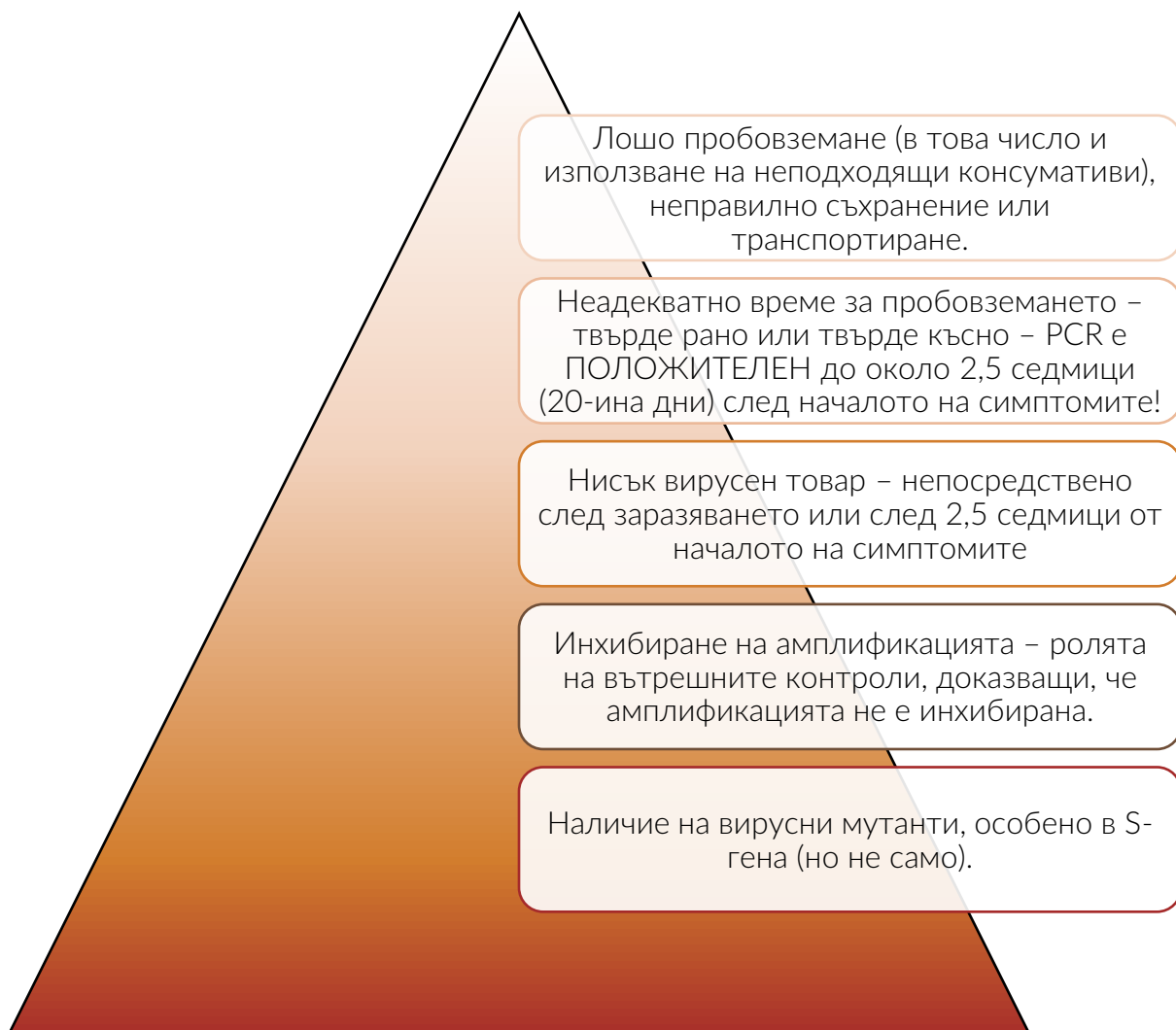
Алгоритъм за диагностично поведение при съмнителни случаи с COVID-19



Виж „[Справочник за диагностика и лечение на COVID-19](#)“

NB! При отрицателни случаи във високо-рискова население, тестването може да се повтори на всеки 3-7 дни. Дехоспитализация след COVID-19: към клиничните находки, формулирани от клиницистите, се добавя един отрицателен PCR, както и нормализиране на кръвната картина и лабораторните показатели.

ФАКТОРИ, КОИТО ВОДЯТ ДО ФАЛШИВО НЕГАТИВЕН PCR



NB! ПОЗИТИВЕН RT-PCR СЛЕД ДВА ПОСЛЕДОВАТЕЛНИ ОТРИЦАТЕЛНИ РЕЗУЛТАТА. Това може да е фалшиво позитивен RT-PCR при удължено време за конверсия на РНК (4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Handbook – of – COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. Prof. Tingbo LIANG, Editor-in-Chief, 2020, p.68.
2. Lirong Zou et al.: SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients, DOI: 10.1056/NEJMc2001737
3. Wölfel et al. , Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 581, pp. 465–469(2020), <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
4. Xiao et al., False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence , 2020, doi: 10.1002/jmv.25855
5. 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 Apr 29.
6. Liu L, Wang P, Nair M, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. Nature (2020) 584, 450-456.
7. Neurath. A.R.: Encyclopedia of Virology. 2008;56008
8. Vashist, S.K. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. Diagnostics 2020, 10, 202
9. Johns Hopkins Center for Health Security. Serology-based tests for COVID-19. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>
10. Padoan, A. et al.:Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. Clin. Chem. Lab. Med. 2020, 58, 1081–1088
11. Yujie B, Yun L, Ying-ying C, et al. Dynamic anti-spike protein antibody profiles in COVID-19 patients. Int J of Infect Dis 2021(103); 540-548, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.014>.
12. CDC.Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. Summary of Recent Changes. Updates as of March 17, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
13. ECDC. Case definition for coronavirus disease (COVID-19) as of 3 December 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
14. Real-life validation of the Panbio™ COVID-19 antigen rapid test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100677>.
15. CDC Guidance for Expanded Screening Testing to Reduce Silent Spread of SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/testing/expanded-screening-testing.html> (Accessed on February 25, 2021).
16. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 581:465.
17. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev 2021; 3:CD013705.
18. Long DR, Gombar S, Hogan CA, et al. Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients. Clin Infect Dis 2020.
19. IDSA and AMP joint statement on the use of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold (Ct) values for clinical decision-making. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-amp-statement.pdf> (Accessed on Feb 12, 2022).