

О диагностических показателях тестов на антитела к SARS-CoV-2

© М.И. ПРИЩЕПА

ЗАО «Аналитика», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены актуальные вопросы применения серологических тестов для определения антител к SARS-CoV-2 в различных условиях эпидемии COVID-19. На основе последних рекомендаций Food and Drug Administration (FDA) и Centers for Disease Control and Prevention (CDC) изложены специфика и возможные варианты стратегии применения тестов на антитела к новому коронавирусу в условиях пандемии. В статье кратко описаны диагностические показатели полуколичественных тестов — чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов, а также общепринятая практика оценки их значений. Даются пояснения, как на практике получаются значения для чувствительности и специфичности, равные 100%, и какая разница между их оценочными и истинными значениями. В статье приводятся формулы и примеры расчета как оценочных значений для диагностических показателей, так и границ доверительных интервалов для их истинных значений, что позволяет определять реальные диагностические возможности используемых тестов и правильно интерпретировать получаемые результаты. В представленном материале на реальных примерах показана важность значений прогностических ценностей положительных и отрицательных результатов (PPV и NPV). Так, на примере типовых тестов показывается, что у пациентов с положительными результатами тестирования вероятность реального наличия антител составляет всего около 40% при доле переболевших в 5% от популяции. Именно по этой причине FDA и CDC рекомендуют в текущих условиях пандемии повторять тестирование положительных проб альтернативным тестом. Тогда в случае повторного положительного результата вероятность наличия у пациента антител к SARS-CoV-2 будет уже свыше 90%, хотя все равно не 100%. В статье дана ссылка на специализированный калькулятор, разработанный FDA для расчета прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, в том числе для случаев повторного тестирования проб с положительными и отрицательными результатами после первого тестирования. Это дает возможность самостоятельно проводить вычисления и оценивать надежность результатов, получаемых в разных условиях эпидемии (в зависимости от доли переболевших).

Ключевые слова: COVID-19, серологический тест, антитела к SARS-CoV-2, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов (PPV и NPV).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Прищеп М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4146-8067>Автор, ответственный за переписку: Прищеп Михаил Иванович — e-mail: author@analytica.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Прищеп М.И. О диагностических показателях тестов на антитела к SARS-CoV-2. *Лабораторная служба*. 2020;9(4):46–53. <https://doi.org/10.17116/labs2020904146>

Diagnostic performance of antibody tests for SARS-CoV-2

© M.I. PRISHCHENPA

Analytica Ltd., Moscow, Russia

ABSTRACT

The article deals with topical issues of using serological tests to determine anti-SARS-CoV-2 in various conditions of the COVID-19. Based on the latest recommendations of the FDA and CDC, the particular characteristics and possible strategies for applying antibody tests to the new coronavirus in a pandemic are outlined. The article briefly describes the diagnostic indicators of semi-quantitative tests — sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), as well as the generally accepted practice of evaluating their values. This publication explains how the 100%-values of sensitivity and specificity are obtained in practice, and the difference between their estimated and true values. It provides formulas and examples for calculating both the estimated values for diagnostic indicators and the limits of reference intervals for their true values, which allows to determine the real diagnostic capabilities of the tests used and correctly interpret the results. The material shows the importance of PPV and NPV using real examples. So on the example of standard tests, it is shown that in patients with positive test results, the probability of actual presence of antibodies is only about 40% with the prevalence of COVID-19 in 5% of the population. It is for this reason that the FDA and the CDC recommend that antibody-positive samples be retested with an alternative test in the current pandemic. The article contains a special calculator developed by the FDA for calculating the PPV and NPV, including for cases of repeated testing of samples with positive and negative results after the first test. This makes it possible to independently perform calculations and evaluate the reliability of results obtained in different epidemic conditions (depending on the prevalence of COVID-19).

Keywords: COVID-19, serological test, anti-SARS-CoV-2, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV).

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:Prishchepa M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4146-8067>Corresponding author: Prishchepa M.I. — e-mail: author@analytica.ru**TO CITE THIS ARTICLE:**Prishchepa M.I. Diagnostic performance of antibody tests for SARS-CoV-2. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2020;9(4):46–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2020904146>**Введение**

Прежде всего, хотелось бы отметить, что из-за природы измерительных процессов, нет и не может быть лабораторных тестов, с помощью которых можно получать результаты со 100% точностью или надежностью. В том числе в принципе невозможно 100% надежность результатов, получаемых качественными тестами, к которым относятся и тесты на антитела к SARS-CoV-2. Среди результатов всегда будут и ложноположительные, и ложноотрицательные. При прочих равных условиях доли таких результатов будут меньше у тех тестов, у которых истинные значения для их чувствительности и специфичности ближе к 100%. Но на практике из-за отсутствия времени и средств определяют только оценочные значения для этих диагностических показателей, обычно сокращая тестируемые биопробы как по количеству проб с аналитом и без него, так и по количеству проб, содержащих возможные вещества-интерференты. В результате проведения таких сокращенных испытаний, когда, например, ограничиваются предварительной оценкой диагностических возможностей теста, можно получать любые оценочные значения, в том числе равные 100%. Но ввиду отсутствия стандартизации по составу и количеству биопроб в пуле, используемом для получения таких оценок, показатели для чувствительности и специфичности тестов, заявляемые изготовителями, можно вполне считать их частными оценками. Только истинные значения являются независимыми диагностическими показателями, которые целиком и полностью определяются свойствами тестов. Оценочные значения, в том числе заявляемые изготовителями и испытателями тестов, не являются независимыми. Они зависят от структуры и количества биопроб, которые используются для получения этих оценок. Поэтому сами по себе оценочные значения чувствительности и специфичности следует относить скорее к субъективным диагностическим показателям теста. В таких случаях, чтобы не вводить в заблуждение пользователей тестов, изготовители и испытатели, помимо заявляемых и полученных оценочных значений, должны в соответствии с общепринятыми рекомендациями также рассчитывать доверительные интервалы для истинных значений с учетом количества био-

проб, использованных ими для оценки специфичности и чувствительности.

Видимо, поэтому в перечне [1] тестов на антитела к SARS-CoV-2, допущенных Food and Drug Administration (FDA) к использованию в коммерческих лабораториях, помимо оценочных значений для чувствительности и специфичности, приводятся также 95% доверительные интервалы для их истинных значений. Эти данные информируют пользователей тестов о реальной точности оценочных значений, заявляемых изготовителями для чувствительности и специфичности тестов, показывая в каком интервале с 95% надежностью могут находиться их истинные значения. Очевидно, что чем более узким будет такой интервал, тем более точной будет оценка истинного значения. В этом документе границы таких интервалов рассчитываются в соответствии с руководством EP12-A2 [2], разработанным в Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Как видно из документа [1], истинные значения для чувствительности и специфичности не равны 100% даже в случаях оценочных значений, равных 100%. По мере увеличения количества биопроб, использованных для получения оценок, доверительные интервалы будут становиться уже, оценки будут приближаться к своим истинным значениям, которые в силу природы измерительных процессов всегда будут <100%. Этот факт очень важно иметь в виду всем пользователям тестов, поскольку на практике реализуется как раз ситуация, когда лаборатория тестирует пробы пациентов одним и тем же тестом во все возрастающем количестве. Поэтому следует ожидать, что среди результатов тестирования будут появляться все чаще и чаще как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

Для всех желающих самостоятельно определять доверительные интервалы для истинных значений диагностических показателей тестов на антитела к SARS-CoV-2 далее в обзоре будут приведены формулы и примеры расчетов в соответствии с руководством EP12-A2 [2].

Основные диагностические показатели качественных тестов. Диагностические возможности качественных тестов, к которым относятся и тесты на антитела к SARS-CoV-2, описываются, как упоминалось ранее, двумя основными показателями — чувствительностью и специфичностью. Истинные значения чувствитель-

Таблица 1. Возможные результаты тестирования биопроб по выявлению в них антител к SARS-CoV-2 типовым серологическим тестом

Table 1. Possible results of typical serological testing for SARS-CoV-2 antibodies

Антитела в биопробах фактически ЕСТЬ (+)	Антител в биопробах фактически НЕТ (–)
TP (+)	FP (+)
FN (–)	TN (–)

Таблица 2. Характерный пример результатов тестирования 1000 биопроб по выявлению в них антител к SARS-CoV-2 типовым серологическим тестом

Table 2. An example of detection of antibodies to SARS-CoV-2 results of testing for 1000 bioassays with a typical serological test

Истинное количество проб с антителами — 100	Истинное количество проб без антител — 900
TP 93	FP 10
FN 7	TN 890

ности (далее **SEN**) и специфичности (далее **SPE**) целиком определяются устройством самих тестов и характеризуют их диагностические возможности по выявлению в пробах искомого анализата. Помимо этих показателей, для описания диагностических возможностей качественных тестов также широко используются показатели прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, соответственно показатель Positive Predictive Value (далее — **PPV**) и Negative Predictive Value (далее — **NPV**). Эти показатели характеризуют степень надежности получаемых положительных и отрицательных результатов. Однако, как будет показано далее, они зависят не только от диагностических свойств самого теста, но и от доли популяции, у которой искомый анализат уже есть.

В общем случае результаты тестирования биопроб на антитела к SARS-CoV-2 могут оказаться (**табл. 1**) либо истинно положительными (далее — **TP**), либо ложноположительными (далее — **FP**), либо истинно отрицательными (далее — **TN**), либо ложноотрицательными (далее — **FN**). Других вариантов тут быть не может. В общем случае конкретная картина распределения результатов тестирования зависит от фактического наличия антител в тестируемых пробах, их уровня и значений диагностических показателей самого теста (**табл. 2**).

Показатель чувствительности **SEN** характеризует способность качественных тестов выявлять пробы, которые фактически содержат искомый анализат, в данном случае антитела к SARS-CoV-2. Для каждого теста показатель **SEN** определяется как доля биопроб (обычно в процентах), выявленных данным тестом в общем количестве протестированных проб, которые реально содержали искомый анализат. Оценоч-

ное значение этого диагностического показателя для каждого теста рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{SEN, \%} = 100 \cdot \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}), \quad (1)$$

где величина **TP** (True Positive) — количество биопроб, которые реально содержали искомый анализат и были выявлены тестом в ходе его испытаний, а величина **FN** (False Negative) — количество биопроб, реально содержащих искомый анализат, но для которых присутствие искомого анализата в них не было выявлено этим тестом. Пример результатов тестирования 1000 биопроб на выявление в них антител приведен в **табл. 2**. Используя эти результаты и формулу (1), получим, что оценочное значение для чувствительности использованного теста будет равно: $\text{SEN, \%} = 100 \cdot 93 / (93 + 7) = 93\%$. Показатель специфичности **SPE** характеризует способность качественных тестов выявлять пробы без искомого анализата, в нашем случае антитела к SARS-CoV-2.

Для каждого теста показатель **SPE** определяется как доля биопроб (обычно в процентах), для которых данный тест в ходе испытаний показал отсутствие в них искомого анализата в общем количестве протестированных проб, реально не содержащих искомый анализат. Оценочное значение данного диагностического показателя для каждого теста рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{SPE, \%} = 100 \cdot \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}), \quad (2)$$

где величина **TN** (True Negative) — количество проб, реально не содержащих искомый анализат, для которых данный тест показал отсутствие в них этого анализата, а величина **FP** (False Positive) — количество проб, реально не содержащих искомый анализат, но для которых данный тест показал присутствие в них этого анализата. Используя формулу (2) и результаты из **табл. 2**, получим, что оценочное значение для специфичности — $\text{SPE, \%} = 100 \cdot 890 / (890 + 10) = 98,89\%$.

Качественные тесты, как уже упоминалось, всегда будут давать и ложноположительные, и ложноотрицательные результаты, количество которых будет зависеть как от диагностических свойств самих тестов, так и от доли тестируемых, содержащих искомый анализат. Поэтому именно данные о показателях **PPV** и **NPV** для этого теста будут давать возможность при интерпретации получаемых результатов определять вероятность того, что у пациентов с положительными результатами реально будут антитела к SARS-CoV-2 и что у пациентов с отрицательными результатами антитела будут реально отсутствовать. Значения показателей **PPV** и **NPV**, как будет далее показано, рассчитывают на основе данных о чувствительности и специфичности и о доле представителей популяции, которые уже имеют антитела к SARS-CoV-2 (*англ.* — доля Prevalence, далее — распространенность).

В документах [1, 3] отмечается, что показатели **PPV** и **NPV** для тестов на антитела к SARS-CoV-2 существенно зависят от распространенности. В **табл. 3**

Таблица 3. Оценочные значения показателей PPV и NPV двух типовых тестов на антитела к SARS-CoV-2 в зависимости от распространенности. У первого теста чувствительность SEN1, %=97,0%, специфичность SPE1, %=93,2%

Table 3. Estimated PPV and NPV values of two test types for antibodies to SARS-CoV-2, depending on the prevalence. The first test has SEN1 sensitivity, %=97.0%, SPE1 specificity, %=93.2%

Распространенность (%)	1	2	3	5	7	10	20	35	55	75
PPV1	12,6	22,5	30,6	42,9	51,8	61,3	78,1	88,5	94,6	97,7
NPV1	100,0	99,9	99,9	99,8	99,8	99,6	99,2	98,3	96,2	91,2
PPV2	15,8	27,5	36,5	49,5	58,3	67,4	82,3	90,9	95,8	98,2
NPV2	99,9	99,8	99,8	99,6	99,4	99,2	98,2	96,2	91,7	81,9
PPV(1+2)	72,8	84,4	89,1	93,3	95,2	96,7	98,5	99,3	99,7	99,9
NPV(1+2)	98,9	97,9	96,9	94,8	92,7	89,5	79,2	63,9	43,8	24,1

Примечание. У второго теста чувствительность SEN2, %=93,0%, специфичность SPE2, %=95,0%. Показатель PPV(1+2) характеризует случай положительных результатов для обоих тестов. Показатель NPV(1+2) характеризует случай, когда первый результат положительный, а второй — отрицательный.

и на **рисунке** показана их зависимость от распространенности для двух типовых тестов при одиночном и двойном тестировании. Оценочные значения для чувствительности и специфичности тестов приведены в заголовке к **табл. 3**. Значения для PPV и NPV получены с использованием калькулятора FDA [4], специально разработанного для вычисления значений этих показателей. Воспользоваться этим калькулятором для вычисления значений PPV и NPV для любых тестов и распространенности может любой желающий, поскольку он находится в свободном доступе.

Как видно из **табл. 3**, при распространенности ниже 10% вероятность фактического наличия антител у пациентов при положительном результате тестирования типовыми тестами будет составлять <70%, что вряд ли можно считать достаточно высокой, чтобы делать надежное заключение о том, что обследуемые пациенты имеют антитела к новому коронавирусу. Поэтому в документах [1, 3] для увеличения надежности результатов в условиях низких распространенностей рекомендуется повторное тестирование положительных проб, причем для повторного тестирования рекомендуется использовать тест, который реагирует на антитела к другому антигену коронавируса.

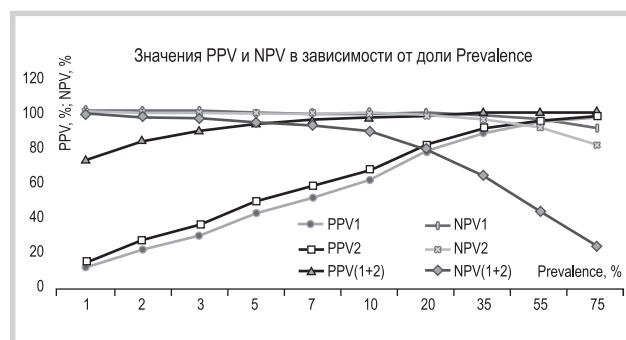
Оценочные значения показателей PPV и NPV в процентах для качественных тестов рассчитываются по следующим формулам:

$$PPV, \% = 100 \cdot TP / (TP + FP), \quad (3)$$

где величина TP — количество проб, реально содержащих искомый анализит, в которых его присутствие было выявлено данным тестом в ходе проведения испытаний, а величина FP — количество проб, реально не содержащих искомый анализит, но для которых данный тест показал присутствие анализита в ходе тех же испытаний.

$$NPV, \% = 100 \cdot TN / (TN + FN), \quad (4)$$

где величина TN — количество проб, реально не содержащих искомый анализит, для которых данный тест показал отсутствие анализита в ходе проведения испытаний, а величина FN — количество проб, реально со-



Динамика изменения значений PPV и NPV в зависимости от распространенности для двух типовых тестов на антитела к SARS-CoV-2 при одиночном и двойном тестировании. У первого теста оценка чувствительности SEN1, %=97,0%, специфичности SPE1, %=93,2%. У второго теста оценка чувствительности SEN2, %=93,0%, а специфичности SPE2, %=95,0%.

Trends in PPV and NPV values versus prevalence for two types of antibody tests for SARS-CoV-2 in single and double testing.

держащих искомый анализит, но для которых присутствие анализита не было выявлено этим тестом.

Примеры расчета значений показателей PPV и NPV в процентах для типового серологического теста приведены в **табл. 4** и **5**. В **табл. 4** распространенность предполагается равной 5%, а в **табл. 5** — равной 15%.

Значения показателей PPV(1+2) и NPV(1+2) для алгоритма двойного тестирования, когда положительно протестированные пациенты тестируются повторно независимым тестом, рассчитывают по следующим формулам:

$$PPV(1+2), \% = 100 \cdot \{ TP1 \cdot SEN2 / [TP1 \cdot SEN2 + FP1 \cdot (1 - SPE2)] \}, \quad (5)$$

$$NPV(1+2), \% = 100 \cdot \{ FP1 \cdot SPE2 / [FP1 \cdot SPE2 + TP1 \cdot (1 - SEN2)] \}, \quad (6)$$

где показатель PPV(1+2), % характеризует в процентах вероятность того, что в пробе реально будет содержаться искомый анализит для случая, когда оба результата положительные, показатель NPV(1+2), % характеризует в процентах вероятность того, что

Таблица 4. Примеры расчета значений PPV и NPV для типового серологического теста на антитела к SARS-CoV-2**Table 4.** Examples of calculating PPV and NPV values for a typical serological test for antibodies to SARS-CoV-2

Число пациентов с антителами — 500 (5%)	Число пациентов без антител — 9500 (95%)
TP 485	FP 646
FN 15	TN 8854
PPV, %=42,9%	NPV, %=99,8%

Примечание. Оценочные значения для чувствительности теста SEN, %=97,0%, для специфичности — SPE, % 93,2%. Распространенность =5%. Обследуемая популяция — 10 000 пациентов.

в пробе реально не будет содержаться искомый анализ для случая, когда первый результат положительный, а второй — отрицательный, величина TP1 — количество проб, реально содержащих анализ, в которых его присутствие было выявлено первым тестом, величина FP1 — количество проб, реально не содержащих анализ, но для которых первый тест показал его присутствие, величины $SEN2=SEN2, \%/100$ и $SPE2=SPE2, \%/100$ — оценочные значения чувствительности и специфичности второго теста в долях единицы, т.е. их значения в процентах, деленные на 100.

Значения показателей PPV(1+2) и NPV(1+2) для типовых качественных тестов на антитела и динамика их изменения в зависимости от распространенности были приведены ранее в **табл. 3** и на **рисунке**. Как видно из приведенных данных, значения PPV(1+2) имеют тенденцию к росту по мере увеличения распространенности. Значения же показателя NPV(1+2) уменьшаются по мере роста распространенности. При распространенности, равной 10%, показатель NPV(1+2) становится <90%, а при ее доле, равной 55%, снижается до 44%.

Теперь рассмотрим примеры практического использования типовых и «суперточных» тестов в разных условиях пандемии. По официальным данным, на начало августа 2020 г. распространенность была 1% по РФ в среднем, а в Москве — 3%. В таких условиях вероятность PPV фактического наличия антител в пробе с положительным результатом при использовании тестов с чувствительностью 93% и специфичностью 95% составит соответственно 16% по РФ и около 37% для Москвы (см. данные в **табл. 3** для показателя PPV2, %). Значение показателя PPV, равное соответственно 16 и 37%, означает, что из 100 положительно протестированных пациентов только у 16 и 37 из них фактически будут антитела к SARS-CoV-2. Реальная распространенность скорее всего в несколько раз больше официальной. Поэтому в реальных условиях пандемии для того же теста, но распространенности, равной 5, 10 и 20%, вероятность PPV будет равна уже соответственно 50, 67 и 82%. Важно отметить, что при 5% распространенности положительные результаты повторного тестирования положительных проб будут свидетельствовать о фактическом нали-

Таблица 5. Примеры расчета значений PPV и NPV для типового ИФА-теста на антитела к SARS-CoV-2**Table 5.** Examples of calculating PPV and NPV values for a typical ELISA test for antibodies to SARS-CoV-2

Число пациентов с антителами — 1500 (15%)	Число пациентов без антител — 8500 (85%)
TP 1455	FP 578
FN 45	TN 7922
PPV, %=71,6%	NPV, %=99,4%

Примечание. Оценочные значения для чувствительности теста SEN, %=97,0%, для специфичности — SPE, %=93,2%. Распространенность =15%. Обследуемая популяция — 10 000 человек.

ции в них антител уже с вероятностью свыше 93%. Отсюда следует, что когда распространенность <20%, то разумно повторять тестирование проб с положительными результатами.

Надежность результатов и при использовании «суперточных» тестов также существенно зависит от распространенности. В условиях 1% распространенности при использовании теста с истинными значениями для чувствительности и специфичности, равными 99,5%, вероятность фактического наличия антител при положительном результате составит <67%. Это означает, что из 100 положительно протестированных пациентов только у 67 пациентов фактически будут антитела к SARS-CoV-2. При доле в 2% — 80%, 3% — 87%, 5% — 91%. И только при доле в 10% — >95%. Таким образом, в текущих условиях пандемии в любом случае, видимо, надо повторять тестирование положительных проб. Даже если первый тест является «суперточным» и по чувствительности, и по специфичности.

Доверительные интервалы для диагностических показателей качественных тестов. На практике ввиду ограниченности средств и времени определяют только оценочные значения для чувствительности и специфичности тестов на антитела SARS-CoV-2, используя ограниченный по возможностям пул биопроб, куда включают пробы изначально здоровых, заболевших и/или тех пациентов, которые уже выздоровели. Точность такой оценки зависит от количества и структуры биопроб в пуле. Поэтому у разных испытателей для одного и того же теста получаются разные оценочные значения для его чувствительности и специфичности. Очевидно, что чем больше тех или иных биопроб использовано для оценочных значений, тем с более высокой точностью можно получить оценку истинного значения, которая определяется шириной доверительного интервала. Для вычисления доверительных интервалов для истинных значений используют данные о полученных оценочных значениях, количестве проанализированных для этого биопроб и выбранном уровне доверительной вероятности. В лабораторной медицине обычно используют 95% доверительные интервалы, а их границы вычисляют в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Границы 95% доверительных интервалов для истинных значений чувствительности и специфичности в документе [1] вычисляются согласно положениям руководства EP12-A2 [2], используя для этого алгоритм Уилсона (Wilson Score), который наилучшим образом определяет такие границы при небольших количествах исследуемых биопроб и граничных (близких к 100%) оценочных значениях для чувствительности и специфичности [5, 6].

Границы доверительных интервалов для истинных значений чувствительности $SEN_{нг}$, % и $SEN_{вг}$, % и специфичности $SPE_{нг}$, % и $SPE_{вг}$, %, когда используют алгоритм Уилсона, вычисляются по формулам:

$$SEN_{нг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2n \cdot SEN + z^2) - z \cdot [(z^2 + 4n \cdot SEN \cdot (1 - SEN))^{1/2}]}{2(n + z^2)} \right\}, \quad (7)$$

$$SEN_{вг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2n \cdot SEN + z^2) + z \cdot [(z^2 + 4n \cdot SEN \cdot (1 - SEN))^{1/2}]}{2(n + z^2)} \right\}, \quad (8)$$

$$SPE_{нг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2n \cdot SPE + z^2) - z \cdot [(z^2 + 4n \cdot SPE \cdot (1 - SPE))^{1/2}]}{2(n + z^2)} \right\}, \quad (9)$$

$$SPE_{вг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2n \cdot SPE + z^2) + z \cdot [(z^2 + 4n \cdot SPE \cdot (1 - SPE))^{1/2}]}{2(n + z^2)} \right\}, \quad (10)$$

где n — количество проб с антителами или без них, протестированных для оценки значений чувствительности или специфичности, $SEN = SEN, \%/100$ и $SPE = SPE, \%/100$ — оценочные значения для чувствительности и специфичности в долях единицы, т.е. их значения в процентах, деленные на 100, z — коэффициент, равный 1,96, 1,65 и 2,58 соответственно для 95, 90 и 99% двустороннего доверительного интервала.

Воспользуемся **табл. 2** — данными об истинных количествах проб с антителами $n=100$ и без антител $n=900$, которые использовались для получения оценочных значений для чувствительности и специфичности, а также полученными значениями $SEN, \%=93\%$ и $SPE, \%=98,9\%$, и вычислим по формулам (7)–(10) значения $SEN_{нг}$, %, $SEN_{вг}$, %, $SPE_{нг}$, % и $SPE_{вг}$, % для нижних и верхних границ 95% доверительных интервалов для их истинных значений. Ниже представлены пошаговые вычисления:

а) $SEN_{нг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2 \cdot 100 \cdot 0,93 + 1,96 \cdot 1,96) - 1,96 \cdot [(1,96 \cdot 1,96 + 4 \cdot 100 \cdot 0,93 \cdot (1 - 0,93))^{1/2}]}{2 \cdot (100 + 1,96 \cdot 1,96)} \right\} = 86,3\%$

б) $SEN_{вг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2 \cdot 100 \cdot 0,93 + 1,96 \cdot 1,96) + 1,96 \cdot [(1,96 \cdot 1,96 + 4 \cdot 100 \cdot 0,93 \cdot (1 - 0,93))^{1/2}]}{2 \cdot (100 + 1,96 \cdot 1,96)} \right\} = 96,6\%$

в) $SPE_{нг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2 \cdot 900 \cdot 0,989 + 1,96 \cdot 1,96) - 1,96 \cdot [(1,96 \cdot 1,96 + 4 \cdot 900 \cdot 0,989 \cdot (1 - 0,989))^{1/2}]}{2 \cdot (900 + 1,96 \cdot 1,96)} \right\} = 98,0\%$

г) $SPE_{вг}, \% = 100 \cdot \left\{ \frac{(2 \cdot 900 \cdot 0,989 + 1,96 \cdot 1,96) + 1,96 \cdot [(1,96 \cdot 1,96 + 4 \cdot 900 \cdot 0,989 \cdot (1 - 0,989))^{1/2}]}{2 \cdot (900 + 1,96 \cdot 1,96)} \right\} = 99,4\%$

В результате получим следующие данные о диагностических показателях типового теста, рассматриваемого в **табл. 2**. Оценочные значения для чув-

ствительности и специфичности теста равны $SEN, \%=93\%$ и $SPE, \%=98,9\%$, и соответственно границы 95% доверительных интервалов для их истинных значений равны $SEN_{нг}, \%=86,3\%$, $SEN_{вг}, \%=96,6\%$, $SPE_{нг}, \%=98,0\%$ и $SPE_{вг}, \%=99,4\%$. Эти доверительные интервалы информируют о том, что с вероятностью 95% истинное значение для чувствительности этого теста будет $>86,3\%$, но $<96,6\%$, а истинное значение для его специфичности будет $>98,0\%$, но $<99,4\%$.

Важно отметить, что доверительный интервал для истинного значения специфичности оказался почти в 7 раз уже, чем для значения чувствительности, что связано с разными количествами биопроб: для оценки чувствительности тестировались 100 проб, что типично для ее проведения, а для оценки специфичности — 900 проб. Иными словами, чем больше протестировано проб для оценки диагностического показателя, тем ближе оценочное значение к истинному.

Границы 95% доверительных интервалов для истинных значений показателей PPV и NPV определяются по формулам (3) и (4), в которые подставляют соответствующие значения TP, FP, TN и FN, вычисляемые по алгоритму, изложенному в **табл. 2**, с учетом распространенности. Примеры расчета этих границ приведены в **табл. 6** и **7**. При расчете нижних (верхних) границ 95% доверительных интервалов для истинных значений показателей PPV и NPV надо использовать соответственно нижние (верхние) границы 95% доверительных интервалов для истинных значений чувствительности и специфичности теста.

В результате получим следующие данные о показателях PPV и NPV типового теста, рассматриваемого в **табл. 2**. Оценочные значения для них равны $PPV, \%=81,7\%$ и $NPV, \%=99,6\%$. Соответственно нижние и верхние границы 95% доверительных интервалов для их истинных значений равны $PPV_{нг}, \%=69,5\%$, $PPV_{вг}, \%=89,44\%$, $NPV_{нг}, \%=99,3\%$, $NPV_{вг}, \%=99,8\%$.

Стратегия использования тестов на антитела к SARS-CoV-2. Требования к тестам на антитела к SARS-CoV-2 и варианты стратегии их использования в США изложены во временных рекомендациях Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [3]. В этом документе отмечается, что тесты, используемые в коммерческих лабораториях США, должны иметь разрешение FDA. Перечень таких тестов приводится в документе [1]. В документе CDC также отмечается, что при распространенности ниже 25% преимуществом должны обладать тесты с наибольшей специфичностью, что позволяет обеспечивать при прочих равных условиях наибольшие значения для показателя PPV. Например, в условиях тестирования популяции с 5% распространенностью тест на антитела с 90% чувствительностью и 95% специфичностью сможет обеспечивать для показателя PPV значение только вблизи 50%. Это будет означать, что $1/2$ поло-

жительно протестированных таким тестом не будут на самом деле иметь антитела. При этом тот же самый тест при его использовании в условиях популяции с 50% и выше распространенности будет обеспечивать для показателя PPV значение, превышающее 95%, что означает, что из 20 положительных результатов только 1 ложноположительный.

Исходя из цели получить максимум для показателя PPV, в документе CDC для условий пандемии с низкой распространенностью предлагаются следующие три стратегии использования тестов на антитела к SARS-CoV-2:

1) выбирать тесты с высокой специфичностью, желательно 99,5% и выше;

2) концентрировать тестирование на пациентах, имеющих априори высокую вероятность того, что они уже имеют антитела к SARS-CoV-2;

3) применять так называемый алгоритм двойного тестирования, когда пациенты с положительными результатами тестируются повторно еще одним тестом, нацеленным на характеристику другого эпитопа нового коронавируса, что позволяет в условиях 7% распространенности обеспечивать 95% показатель PPV даже для тестов, имеющих чувствительность и специфичность ниже 95%.

В документе CDC также отмечается, что использование в клинической практике результатов тестирования на антитела к SARS-CoV-2 имеет некоторые ограничения. До сих пор не найдены ответы на вопросы касательно уровня антител, обеспечивающего защиту от повторного инфицирования, срока действия приобретенной иммунной защиты и факторов, ассоциируемых с наработкой человеческим организмом антител. Также отмечается, что некоторые тесты на антитела к SARS-CoV-2 могут реагировать и на другие коронавирусы, например те, которые вызывают обычные простудные заболевания, что может приводить к увеличению ложноположительных результатов, и что некоторые пациенты могут после инфицирования не развивать у себя в организме антитела до детектируемого уровня. Для других пациентов считается вероятным, что уровень антител может со временем снижаться до недетектируемого. И, наконец, что антитела IgA, IgM и IgG не появляются сразу же после инфицирования. Все это говорит о том, что пока результаты тестирования на антитела к SARS-CoV-2 не могут со 100% надежностью указывать на присутствие или отсутствие факта текущего или предыдущего инфицирования новым коронавирусом.

Заключение

Цель данного обзора состояла в том, чтобы, во-первых, проинформировать пользователей тестов на антитела к SARS-CoV-2 о специфике и возможной стратегии их применения в разных условиях панде-

Таблица 6. Примеры расчета нижних границ PPVнг, % и NPVнг, % 95% доверительных интервалов для истинных значений PPV и NPV теста на антитела к SARS-CoV-2. Оценочные значения: SEN, %=93,0%, SPE, %=98,9%, PPV, %=81,7% и NPV, %=99,6%

Table 6. Examples of calculating the lower limits of PPVng,% and NPVng,% 95% confidence intervals for the true PPV and NPV values of the SARS-CoV-2 antibody test. Estimated Values: SEN, %=93.0%, SPE, %=98.9%, PPV, %=81.7% and NPV, %=99.6%

Число пациентов с антителами — 500 (5%)	Число пациентов без антител — 9500 (95%)
TP 432	FP 190
FN 68	TN 9310
PPVнг, %=69,5%	NPVнг, %=99,3%
PPVнг, %=100·432/ (432+190)=69,5%	NPVнг, %=100·9310/ (9310+68)=99,3%

Примечание. Обследуемая популяция 10 000 человек. Распространенность =5%. Нижние границы 95% доверительного интервала для истинных значений чувствительности и специфичности равны соответственно SEN нг, %=86,3%, SPEнг, %=98,0%.

Таблица 7. Примеры расчета верхних границ PPVвг, % и NPVвг, % 95% доверительных интервалов для истинных значений PPV и NPV теста на антитела к SARS-CoV-2

Table 7. Examples of calculating the upper limits of PPVвг,% and NPVвг,% 95% confidence intervals for the true PPV and NPV values of the SARS-CoV-2 antibody test

Число пациентов с антителами — 500 (5%)	Число пациентов без антител — 9500 (95%)
TP 483	FP 57
FN 17	TN 9443
PPVвг, %=89,44%	NPVвг, %=99,8%
PPVвг, %=100·483/ (483+57)=89,44%	NPVвг, %=100·9443/ (9443+17)=99,8%

Примечание. Оценочные значения: SEN, %=93,0%, SPE, %=98,9%, PPV, %=81,7% и NPV, %=99,6%. Обследуемая популяция 10 000 человек. Распространенность 5%. Верхние границы 95% доверительного интервала для истинных значений чувствительности и специфичности равны соответственно SENвг, %=96,6%, SPEвг, %=99,4%.

мии и, во-вторых, показать как самостоятельно оценивать реальные диагностические возможности таких тестов и адекватно интерпретировать получаемые результаты. Для этого в обзоре приведены формулы и примеры расчетов как оценочных значений, так и границ доверительных интервалов для истинных значений диагностических показателей тестов на антитела к SARS-CoV-2. Кроме того, в обзоре дается ссылка на специализированный калькулятор FDA [3], позволяющий легко вычислять показатели PPV и NPV для тестов на антитела и разных значений для распространенности.

Источник финансирования отсутствует.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EUA Authorized Serology Test Performance. *Диагностические характеристики тестов для выявления антител к новому коронавирусу, временно допущенных FDA для использования в лабораторной практике США*. Ссылка активна на 25.09.20. www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance
2. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Approved Guideline EP12-A2. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance*. 2d Edition, Volume 28, Number 3, January 2008.
3. *Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings*. Ссылка активна на 25.09.20. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html
4. FDA. *Calculator for Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV) for individual tests and combined*. Ссылка активна на 25.09.20. <https://www.fda.gov/media/137612/download>
5. Wilson Edwin B. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *Journal of the American Statistical Association*. 1927;22(158):209-212. <https://doi.org/10.1080/01621459.1927.10502953>
6. Dunnigan K. *Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. MWSUG Conference Proceedings. 2008 Annual Conference. Pharmaceutical Applications P08; October 12-14, Indianapolis, IN*. Ссылка активна на 25.09.20. <https://mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf>

Поступила 29.09.2020

Received 29.09.2020

Принята к печати 16.10.2020

Accepted 16.10.2020

Издательство «Медиа Сфера»

Ассоциация специалистов и организаций
лабораторной службы «Федерация лабораторной
медицины»

«Лабораторная служба» — научно-практический
рецензируемый медицинский журнал
Печатное издание Ассоциации специалистов
и организаций лабораторной службы
«Федерация лабораторной медицины»
www.fedlab.ru

Выходит 4 раза в год
Основан в 2012 году

Журнал представлен в следующих международ-
ных базах данных и информационно-справочных
изданиях: РИНЦ (Российский индекс научно-
го цитирования), Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.
Точка зрения авторов может не совпадать с мнени-
ем редакции. К публикации принимаются
только статьи, подготовленные в соответствии
с правилами для авторов. Направляя статью в
редакцию, авторы принимают условия договора
публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно озна-
комиться на сайте www.mediasphera.ru. Полное
или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения издателя — издатель-
ства «Медиа Сфера».

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Зав. редакцией Т. Е. Яковлева
E-mail: yakovleva@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен издательством
«Медиа Сфера»

Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова
Корректор: О.М. Тарарина

Индексы по каталогу агентства «Роспечать»:

84559 — для индивидуальных подписчиков
84562 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 29.12.2020
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 8,5
Заказ 6580
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА

Том 9

4'2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор: А.В. Мошкин, к.м.н. (Москва, Россия)
Зам. главного редактора: В.В. Долгов, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ответственный секретарь: О.С. Плеханова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
М.А. Годков, д.м.н. (Москва, Россия)
Т.И. Долгих, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.М. Иванов, член-корр. РАН, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Б.Н. Изотов, д.х.н., проф. (Москва, Россия)
Ю.А. Захарова, д.м.н., доц. (Пермь, Россия)
А.В. Индутный, д.м.н., доц. (Омск, Россия)
О.В. Козина, д.м.н., проф. (Петропавловск-Камчатский, Россия)
С.А. Луговская, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.Н. Малахов, д.б.н., проф. (Москва, Россия)
О.В. Островский, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Е.В. Просекова, д.м.н., проф. (Владивосток, Россия)
И.С. Тартаковский, д.б.н., проф. (Москва, Россия)
С.В. Цвиренко, д.м.н., проф. (Екатеринбург, Россия)
И.П. Шабалова, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.Л. Эмануэль, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Председатель редакционного совета: И.А. Ольховский, к.м.н. (Красноярск)

Редакционный совет

Д.Ю. Соснин, д.м.н. (Пермь, Россия)
С.П. Алпатов, к.м.н. (Москва, Россия)
И.А. Зализняк, к.м.н. (Красноярск, Россия)
П.Н. Золотарев, к.м.н., доц. (Самара, Россия)
Е.В. Печковский, к.б.н. (Новосибирск, Россия)
А.П. Ройтман, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Л.И. Савельев, к.м.н. (Екатеринбург, Россия)
Н.А. Стериополо, к.б.н. (Москва, Россия)
М.Г. Вершинина, к.м.н. (Москва, Россия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Лабораторная служба» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство МЕДИА СФЕРА Москва · MEDIA SPHERA Publishing Group Moscow

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ*Мошкин А.В.*

Чувствительность и специфичность как клинические индикаторы качества лабораторных исследований 5

Липпи Дж., Плебани М.

Термин «лабораторная медицина»: современное прагматичное определение 7

ОБЗОРНЫЕ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ*Широков В.Н.*

Анализ результатов участия лабораторий в программах Межлабораторных сличительных испытаний ФСВОК по оценке качества микроскопических исследований с использованием виртуальных препаратов в 2017 г. 8

*Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В., Терещенко И.В.*Проблемы устойчивости к противомикробным препаратам в онкологическом стационаре: диагностика продукции карбапенемаз, генотипы нозокомиальных штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* 17*Ольховский И.А., Комина А.В., Столяр М.А., Горбенко А.С.*

Молекулярно-генетические нарушения при острых лейкозах как основа разработки диагностических тестов (обзор литературы) 26

Прищепина М.И.

О диагностических показателях тестов на антитела к SARS-CoV-2 46

Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В.

Клинико-диагностические характеристики слюварных матриксных металлопротеиназ как потенциальных биомаркеров при хроническом пародонтите 54

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АССОЦИАЦИИ ФЛМ*Базарный В.В., Цвиренко С.В., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю.*

О публикационной активности периодических изданий, публикующих статьи по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» 59

ISSN 2305-2198 (Print)
ISSN 2309-4842 (Online)

ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА

Том 9



4'2020

Научно-практический журнал

Основан в 2012 г.

МЕДИА  СФЕРА