



**VPP**  
Valsts pētījumu  
programma



## **Ziņojums**

### **Par ieteikumiem rīcībpolitikas veidotājiem un Izvērtējums par ātrās diagnostikas iekārtām**

Projekta Nr. VPP-COVID-2020/1-0025 “Jaunās tehnoloģijas Covid-19 pacientu tēmētai monitorēšanai, testēšanai un terapijai (3-T Project)”

### **WP2 apakšprojekta: “Tēmēta testēšana” ietvaros**

#### **Autori:**

Atvasināta publiska persona “Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs” asociētā profesore Renate Ranka

Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību “Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca”:  
Dr. Aigars Reinis, Ilze Āboliņa, Laura Āboliņa



Rīga

2021



## Saturs

I. Ziņojuma kopsavilkums.....	3
II. Izmantotie saīsinājumi.....	4
III. Esošās situācijas apraksts.....	5
IV. Ātro diagnostikas testu izvērtējums.....	7
V. WP2 apakšprojekta rezultāti, praktiski ieteikumi rīcībpolitikas veidotājiem.....	21
VI. Izmantotās literatūras saraksts.....	25
VI. Pielikumi.....	29

## I. Ziņojuma kopsavilkums

Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību “Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca” Zinātniskais institūts īsteno projektu Nr. VPP-COVID-2020/1-0025 “Jaunās tehnoloģijas Covid-19 pacientu tēmētai monitorēšanai, testēšanai un terapijai (3-T Project)” ar sadarbības partneriem Latvijas Universitāti un APP “Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centru” atbilstoši Ministru kabineta 2020.gada 20.maija rīkojumam Nr.278 “Par valsts pētījumu programmu “Covid-19 seku mazināšanai”” (turpmāk arī- MK rīkojums) un Valsts pētījumu programmas “Covid-19 seku mazināšanai” (turpmāk – Programma) īstenošanas un uzraudzības komisijas (turpmāk – Komisija) 2020.gada 1. jūnijā apstiprinātajam Valsts pētījumu programmas “Covid-19 seku mazināšanai” projektu pieteikumu atklātā konkursa nolikumam.

Projekts atbilst MK rīkojuma 6.6. apakšpunktā noteiktajam tematiskajam uzdevumam: “Izvērtēt optimālās izmantojamās tehnoloģijas cilvēku drošības palielināšanai epidēmijas laikā un izstrādāt kustības monitoringa un mobilās informēšanas risinājumus, ātrās diagnostikas un ārstniecības iekārtu prototipus”, t.i. inženiertehniskie risinājumi. Projekta zinātnes nozares ir medicīniskā inženierija, elektrotehnika, elektronika, informācijas un komunikāciju tehnoloģijas, kā arī medicīniskā biotehnoloģija. Projekts ir dalīts vairākās daļās atbilstoši pētāmajiem tematiem un sastāv no trīs apakšprojektiem:

WP1 apakšprojekts- Tēmēta monitorēšana;

WP2 apakšprojekts- Testēšana;

WP3 apakšprojekts- Terapija.

Šis ziņojums ir sagatavots valsts pētījumu programmas “Covid-19 seku mazināšanai” īstenotā projekta Nr. VPP-COVID-2020/1-0025 “Jaunās tehnoloģijas Covid-19 pacientu tēmētai monitorēšanai, testēšanai un terapijai (3-T Project)” WP2 apakšprojekta: “Tēmēta testēšana” ietvaros.

### Ziņojuma mērķi:

1. Sniegt praktiskus ieteikumus rīcībpolitikas veidotājiem par COVID- 19 testēšanu Latvijā;
2. Informēt par Projekta papildu (specifiskajiem) rezultātiem – Nr.16 “Izvērtēt un izstrādāt ātrās diagnostikas un ārstniecības iekārtu prototipus saistībā ar COVID – 19 ārstēšanu”.

Ziņojums ir sagatavots balstoties uz Projekta īstenošanas gaitā apstrādāto datu, Pasaules Veselības organizācijas rekomendāciju, zinātniskās literatūras analīzi, Projektā veiktajiem izmēģinājumiem un pētījumu, kvalitatīvu datu analīzi Projekta zinātniskajā grupā.

Projekta īstenošanas rezultāti - tehnoloģijas apraksts “SARS-COV-2 tipa koronavīrusa ekspres diagnostikas antivielu un antigēna pielietojums” un Ātrās diagnostikas testa izstrādes apraksts pievienoti ziņojuma pielikumā.

## II. Izmantotie saīsinājumi

ASV	Amerikas savienotās valstis
BMC	APP Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
CDC	ASV Slimību profilakses un kontroles centrs
ES	Eiropas Savienība
LFI	Laterālās plūsmas imūnanalīzes metodes
Projekts	Projekts Nr. VPP-COVID-2020/1-0025 “Jaunās tehnoloģijas Covid-19 pacientu tēmētai monitorēšanai, testēšanai un terapijai (3 T-projekts)/ New Technologies for Targeted Tracing, Testing and Treatment of COVID-19 Patients (3-T project)”
PSKUS	Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību “Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca”
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RNS	Ribonukleīnskābes vīruss
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
VPP	Valsts pētījumu programma "Covid-19 seku mazināšanai”
VM	Veselības ministrija
WP2 apakšprojekts	Projekta apakšprojekts: Testēšana/ Testing

### III. Esošās situācijas apraksts

2020.gada 11.martā Pasaules Veselības organizācija pasludināja COVID-19 par globālu pandēmiju.

Vīruss, kas izraisīja nezināmas etioloģijas pneimonijas gadījumus Vuhanā, Ķīnas Tautas Republikā, 2019. gadā provizoriski tika nosaukts par 2019. gada jauno koronavīrusu (2019-nCoV). Starptautiskā vīrusu taksonomijas komiteja (ICTV) vēlāk tam piešķīra nosaukumu SARS-CoV-2<sup>1</sup>, savukārt COVID-19 ir SARS-CoV-2 vīrusa izraisītās slimības nosaukums.

SARS-CoV-2 ir klasificēts Coronaviridae dzimtas Betacoronavirus (Sarbecovirus apakšdzimta) ģintī (ICTV, 2020). Tas ir apvalkots vienpavediena ribonukleīnskābes (RNS) vīruss ar 30 kb genomu<sup>2</sup>. Vīrusa genomā tiek kodēti nestrukturāli proteīni (daži no tiem ir būtiski, veidojot replikāzes transkriptāzes kompleksu), četri strukturālie proteīni (spike (S), envelope (E), membrane (M), nukleokapsid (N)) un iespējamie papildu proteīni<sup>3</sup>. Vīruss membrānu saplūšanas vai endocitozes ceļā iekļūst saimniekšūnā pēc piesaistes uz šūnas virsmas esošajiem angiotenzīnu konvertējošā enzīma 2 (ACE2) receptoriem<sup>4</sup>.

SARS-CoV-2 ir septītais identificētais koronavīruss, kas, kā zināms, inficē cilvēkus. Četri no šiem vīrusiem, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 un HCoV-OC43, ir endēmiski, sezonāli un mēdz izraisīt vieglas elpceļu slimības. Pārējie divi vīrusi - Tuvo Austrumu respiratorā sindroma koronavīruss (MERS-CoV) un smaga akūta respiratorā sindroma 1. tipa koronavīruss (SARS-CoV-1), ir virulentāki. SARS-CoV-2 ģenētiski visvairāk līdzinās SARS-CoV-1, un abi šie vīrusi pieder Sarbecovirus apakšdzimtai Betacoronavirus ģintī. Tomēr pašlaik nav zināms, vai SARS-CoV-1 cirkulē cilvēku populācijā.

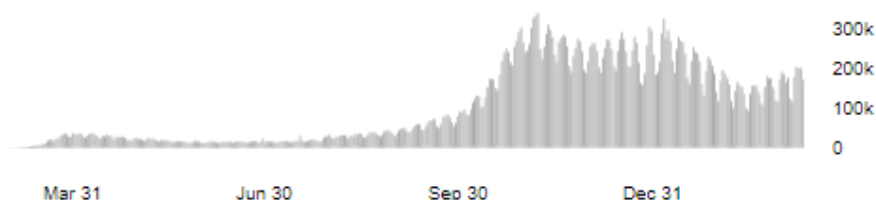
COVID-19 ir strauji pārņēmusi visu pasauli, vīrusam inficējot milzīgu skaitu cilvēku. Pēc PVO statistikas datiem Eiropā šobrīd pieaug COVID-19 infekciju skaits (attēls Nr.1), dati uz 2021.gada 15.martu.

Attēls Nr.1

#### Europe

**41,039,452**

confirmed cases



<sup>1</sup> Gorbalenya et al., 2020

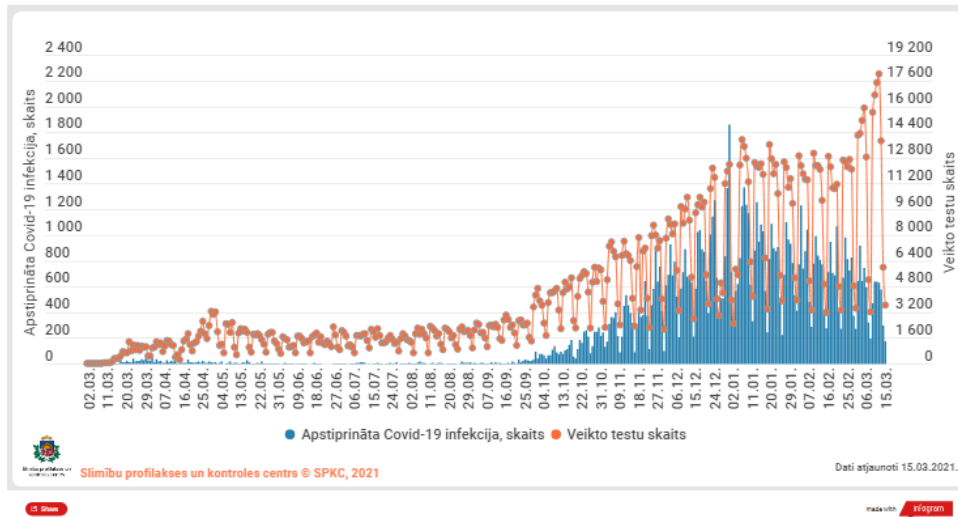
<sup>2</sup> Gorbalenya et al., 2020

<sup>3</sup> Yoshimoto et al., 2020

<sup>4</sup> Yan et al., 2020

Arī Latvijā strauji pieaug gan veikto testu skaits, gan arī COVID-19 infekciju skaits (attēls Nr.2)(SPKC dati uz 2021.gada 15.martu).

Attēls Nr.2



Agrīna, ātra SARS-CoV-2 infekcijas laboratoriskā diagnostika ir galvenais ierocis cīņā pret vīrusu. Plaša, mērķtiecīga un regulāra sabiedrības skrīnēšana nodrošina agrīnu infekcijas slimības gadījumu atklāšanu un savlaicīgu izplatības ierobežošanu. COVID-19 diagnostiskie testi, kuru pamatā ir vīrusa nukleīnskābju amplifikācija izmantojot oro/nazofaringeālās uztriepes, tika izstrādāti pandēmijas sākumā, taču šādu testu veikšanai parasti ir nepieciešama sarežģīta laboratoriju infrastruktūra un kvalificēts personāls. Plaša SARS-CoV-2 infekcijas izplatība rada nepieciešamību pēc liela diagnostikas testu skaita, kas, savukārt, palielina pieprasījumu pēc iespējami ātrām, vienkāršām un precīzām diagnostikas metodēm. Papildus tam, oro/nazofaringeālo iztriepju sērijveida ievākšana vīrusu slodzes kontrolei var radīt neērtības pacientiem un arī apdraudēt veselības aprūpes darbiniekus, tāpēc ir liela interese par neinvazīvi iegūtu paraugu izmantošanu diagnostiskiem mērķiem.

Lai palīdzētu rast risinājumus esošai situācijai, VPP WP2 apakšprojekta ietvaros ir veikta jauna ātrās darbības diagnostikas testa izstrāde, kas balstīta uz SARS-CoV-2 antigēna noteikšanu klīniskajos paraugos. Projekta ietvaros arī veikta minētā testa efektivitātes izvērtēšana COVID-19 pacientu siekalu paraugos.



## IV. Ātro diagnostikas testu izvērtējums

Stella Kiriakides, ES Veselības un pārtikas drošības lietu komisāre: “Ātrie antigēna testi mums piedāvā ātrumu, uzticamību un ātru reaģēšanu, lai izolētu COVID gadījumus. Tas ir izšķiroši, lai palēninātu pandēmijas izplatīšanos. Testēšana nākamajos mēnešos joprojām būs būtiska, pat ja mūsu mērķis ir sākt vakcīnu ieviešanu ES no 27. decembra. Mums paralēli jāpalielina testēšanas jauda, lai vīruss tiktu kontrolēts. Lai palīdzētu šajos centienos, mēs šodien esam parakstījuši līgumu par atbalstu dalībvalstīm ar vairāk nekā 20 miljoniem ātro testu”<sup>5</sup>.

Tas pierāda to, ka ātro diagnostisko testu izstrāde ir ES prioritāšu sarakstā.

### PVO arī 2021.gadam diagnostikas jomā ir noteikusi sekojošas prioritātes:

- 1) Izstrādāt lētus, ērti veicamus antigēnu ātrās pārbaudes testus, kuru ražošanu veiktu reģionos;
- 2) Izstrādāt pieejamas, labi strādājošas testēšanas platformas daudzu patogēnu vienlaicīgai noteikšanai;
- 3) Izstrādājiet tirgus intervences pasākumus, lai diagnostiskās ierīces būtu labi pieejamas, par pieejamu cenu;
- 4) Izstrādājiet nepatentētu, ar diagnostikas rezultātu lasītāju savietojamu lietotni;
- 5) Turpināt atvērtās piekļuves resursu uzturēšanu un atjaunināšanu (ieskaitot biobanku, etalonu paneļus u.c.);
- 6) Izveidojiet mehānismu valsts iekšējā pieprasījuma apkopošanai.

### 1. Diagnostikas testa izvēle

Jebkura diagnostikas testa jēgpilnai interpretācijai ir nepieciešamas zināšanas par tā jutību (inficēto cilvēku īpatsvars, kuru rezultāts ir pozitīvs), specifiskumu (neinficēto cilvēku īpatsvars, kuru rezultāts ir negatīvs), un par iespējamību, ka indivīds ir inficēts, ņemot vērā infekcijas izplatību populācijā un konkrētus apstākļus. Ir ļoti svarīgi atzīmēt, ka neviens no klīniskajā praksē izmantotajiem diagnostiskajiem testiem neuzrāda 100% jutību un 100% specifiskumu, kas jāņem vērā, interpretējot iegūtos testa rezultātus. Turklāt, var būt atšķirīgs mērķis, kādam konkrētais tests ir paredzēts, tādēļ to rezultāti ir jāvērtē atšķirīgi<sup>6</sup>. Diagnozes klīniskai apstiprināšanai izmantotie testi ir paredzēti lietošanai simptomātiskiem cilvēkiem, tiem nav jābūt lētiem un tiem ir nepieciešama augsta analītiskā jutība. Turpretī testiem, ko izmanto epidemioloģiskiem mērķiem, lai samazinātu vīrusa izplatību populācijā un identificētu bezsimptomu slimības nēsātājus, ir jābūt pietiekami ātriem, lētiem un viegli izpildāmiem, lai īsā laika posmā varētu veikt lielu skaitu testu.

Diagnostiskā testa pamatprincips var būt balstīts uz paša vīrusa (vīrusa nukleīnskābju (RNS) vai olbaltumvielu (antigēnu)) noteikšanu, vai cilvēka imūnās atbildes noteikšanu pret infekciju (antivielas vai citi biomarkēri). Visspēcīgākais vīrusu infekcijas pierādījums ir vīrusa

<sup>5</sup> [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_20\\_2483](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_2483)

<sup>6</sup> Mina et al., 2020



fragmentu (olbaltumvielu vai nukleīnskābju) noteikšana ar testu palīdzību. Vairāki pētījumi liecina, ka vīrusu slodze sasniedz maksimumu pirms pirmo simptomu parādīšanās vai neilgu laiku pirms tam, un tad aptuveni 7 dienu laikā pakāpeniski samazinās<sup>7</sup>.

Šobrīd ir pieejamas sekojošas COVID-19 diagnostikas iespējas:

### ***1.1. SARS-CoV-2 vīrusa RNS detektēšana***

Akūtu SARS-CoV-2 infekciju standarta apstiprinājums ir balstīts uz unikālu vīrusa RNS secību noteikšanu ar nukleīnskābju amplifikācijas testiem, piemēram, ar reālā laika reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakciju (rRT-PCR). rRT-PCR tests šobrīd ir standarta molekulārais tests COVID-19 apstiprināšanai klīnikā. Ir izstrādāti un prototipēti vairāk nekā simts rRT-PCR komplektu, un tie ir saņēmuši Eiropas Medicīnas Aģentūras (EMA) un Amerikas Savienoto Valstu Pārtikas un zāļu pārvaldes (FDA) apstiprinājumu izmantošanai COVID-19 diagnostikai<sup>8</sup>. Šo testu mērķi ietver reģionus vīrusa E, RdRP, N un S gēnos.

Atbilstoši PVO rekomendācijām vīrusa klātbūtnes apstiprināšanai jāizmanto nukleīnskābju amplifikācijas tests ar vismaz diviem neatkarīgiem mērķiem SARS-CoV-2 genomā, tomēr pasaules reģionos ar plašu SARS-CoV-2 izplatību var pielietot vienkāršāku algoritmu. Papildus rRT-PCR, tiek izstrādātas arī citas potenciāli vērtīgas vīrusa RNS noteikšanas metodes, piemēram, īsu palindromisku atkārtojumu noteikšana (clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)), izotermiskās nukleīnskābes amplifikācijas tehnoloģijas (piemēram, reversās transkripcijas cilpas mediētā izotermiskā amplifikācija (RT-LAMP)) un citas metodes<sup>9</sup>.

Lai gan rRT-PCR ir COVID-19 diagnostikas zelta standarts, ko raksturo augsts specifiskums (~ 100%), jutība un precizitāte, procedūra ir darbietilpīga un testa veikšanai nepieciešams atbilstošs laboratorijas aprīkojums, kurš parasti atrodas centrālajās laboratorijās, un ir nepieciešams ievērot 2. līmeņa biodrošības pasākumus<sup>10</sup>. Lielākā daļa molekulārās diagnostikas standarta darbplūsmu ietver RNS ekstrakciju no parauga pirms rRT-PCR testa veikšanas. Zināms, ka COVID-19 pandēmijas dēļ pasaulē trūkst komerciālu ekstrakcijas komplektu. Neapstrādātu nazofaringeālo uztriepju izmantošana rRT-PCR testam var pielietot ārkārtas gadījumos, ja RNS ekstrakcija nav iespējama, taču analīzes tilpuma ierobežojumi, kā arī paaugstināts RNS degradācijas un reakcijas inhibīcijas risks, var nozīmīgi samazināt testa jutību<sup>11</sup>. Termiskā apstrāde pirms parauga analīzes var ietekmēt RNS kvalitāti<sup>12</sup>. Citi faktori, kuri būtu jāizvērtē pirms testa ieviešanas praksē, ir transportēšanas vide (deterģentu pievienošana transporta barotnēs) un transportēšanas apstākļi, kā arī izmantotā parauga tilpums. Papildus tam jāapsver ar rRT-PCR testu izmantošanu saistītie jautājumi par paraugu uzglabāšanu, testēšanas izmaksām un rezultātu gaidīšanas laiku.

<sup>7</sup> Becherer et al., 2020; To et al., 2020

<sup>8</sup> Habli et al., 2021

<sup>9</sup> Carter et al., 2020; Esbin et al., 2020

<sup>10</sup> Younes et al., 2020

<sup>11</sup> Fomsgaard et al., 2020; Alcoba-Florez et al., 2020

<sup>12</sup> Chen et al., 2020



Pētījumu dati par viltus-negatīviem rRT-PCR rezultātiem SARS-CoV-2 RNS noteikšanai elpceļu paraugos ir variabli; kopumā, viltus negatīvo rezultātu īpatsvars bija 13%<sup>13</sup>. Kā iespējamus viltus - negatīvu rezultātu iemeslus var minēt nekvalitatīvu paraugu savākšanu, testu veikšanu pirms slimības agrīnās fāzes, izvēlētās metodes zemu analītisko jutību, neatbilstošu paraugu veidu, vai zemu vīrusu slodzi izmeklējamā materiālā<sup>14</sup>. Rezultātus var ietekmēt arī variācijas vīrusa RNS sekvencēs.

Pētījumos ir novērots salīdzinoši liels pozitīvo rRT-PCR testu īpatsvars pēc slimības transmisīvās stadijas: COVID-19 pacientiem tests var uzrādīt vīrusa RNS klātbūtni 2-3 nedēļas pēc simptomu parādīšanās, un šāds molekulāra testa rezultāts indivīdiem, kas vairs nav infekciozi, var būtiski ierobežot viņu darba iespējas un sociālo dzīvi<sup>15</sup>.

Lai pārvarētu atsevišķus rRT-PCR testu ierobežojumus, ir izstrādātas pilnībā automatizētas augstas kvalitātes diagnostikas platformas tādas kā Cobas® SARS-CoV-2 RT-PCR test (Roshe), Xpert® Xpress SARS-CoV-2 test (Cepheid) un BioFire Respiratory Panel 2.1 (BioFire Diagnostics). Šo platformu lietošana būtiski saīsina rezultātu gaidīšanas laiku, tomēr to izmaksas joprojām ir relatīvi augstas.

Viltus negatīvi rezultāti var negatīvi ietekmēt mēģinājumus ierobežot SARS-CoV-2 uzliesmojumus gan sabiedrībā, gan izplatību ārstniecības iestādēs, t.sk., personāla vidū. Tāpēc kļūst aizvien nopietnāks jautājums: vai diagnostikā var izmantot antivielu noteikšanu?<sup>16</sup>

## ***1.2. Ātri diagnostikas testi, kuru pamatā ir antigēnu noteikšana***

Nukleīnskābju (rtPCR) testu veikšanai nepieciešamas labi aprīkotas laboratorijas, augsti kvalificēti speciālisti un materiālais nodrošinājums - vairāki reaģenti. Pašlaik infrastruktūras ierobežojumi un reaģentu piegādes trūkums ierobežo testēšanas jaudu zem pieaugošā pieprasījuma pēc COVID-19 diagnostikas visā ES. Tāpēc vienkāršāki, lētāki un ātrāki diagnostikas testi, tādi kā ātras darbības SARS-CoV-2 vīrusa antigēnu testi (no angļu valodas: antigen-detecting rapid diagnostic test, Ag-RDT), varētu mazināt laboratoriju slogu un paplašināt testēšanas jaudu, lai apmierinātu sabiedrības veselības vajadzības.

Šobrīd tiek izstrādāti un komercializēti daudzi ātrie un efektīvie diagnostikas testi, kas nosaka SARS-CoV-2 vīrusu olbaltumvielu (antigēnu) klātbūtni elpceļu paraugos. Lielākā daļa no tām ir laterālās plūsmas imūnanalīzes metodes (LFI), kas rezultātu sniedz 30 minūšu laikā. Šo testu vienkāršais dizains ir piemērots veselības aprūpes sniedzējiem un pacientiem, tos var ražot masveidā par zemām izmaksām, un nav nepieciešams izmantot papildus iekārtas testa veikšanai un rezultātu interpretācijai<sup>17</sup>.

<sup>13</sup> Arevalo-Rodriguez et al., 2020

<sup>14</sup> Kinloch et al., 2020; Kucirka et al., 2020; Pan et al., 2020; He et al., 2020; Dugdale et al., 2020; Green et al., 2020

<sup>15</sup> Peeling et al., 2021

<sup>16</sup> Weaver C, 2020; Li R, 2020; Lauer, S, 2020, To KK, 2020

<sup>17</sup> Chen et al., 2015

Tomēr, atšķirībā no RNS analīzes, šajos testos nenotiek mērķa amplifikācija, pavairošana), kas padara Ag-RDT mazāk jutīgus salīdzinot ar rRT-PCR testiem<sup>18</sup>. Turklāt ir iespējami kļūdaini pozitīvi rezultāti, ja izmantotās antivielas uz testa strēmeles ir nespecifiskas, tas ir, antivielas spēj atpazīt arī citu vīrusu antigēnus, tādus kā citus cilvēka koronavīrusus. Dažādu antigēnu testu jutīgums, salīdzinot ar rRT-PCR, ir variabls, taču pastāvīgi tiek ziņots, ka specifiskums ir augsts<sup>19</sup>.

Ag-RDT precizība un precizitāte ir atkarīga no vairākiem faktoriem, ieskaitot laiku no infekcijas sākuma, vīrusa koncentrāciju paraugā, parauga kvalitāti un apstrādi, kā arī pašus reaģentus testa komplektos. Ag-RDT rezultāti visbiežāk ir pozitīvi, kad vīrusu slodze ir vislielākā un ir augsta vīrusa pāneses iespējamība, tas ir, 1-3 dienas pirms simptomu parādīšanās un pirmās 5-7 dienās pēc simptomu parādīšanās. Testa rezultāts ir negatīvs, kad pacients atveseļojas<sup>20</sup>. Ag-RDT jutība, salīdzinot tos ar rRT-PCR metodi, ir variabla, taču testu specifiskums parasti ir augsts<sup>21</sup>. Kad vīrusu slodze ir zemāka par testa noteikšanas robežu (atbilst PCR metodes sliekšņa vērtībām 30-35 cikli), Ag-RDT var sniegt viltus negatīvus rezultātus. Līdz ar to, pēc PVO viedokļa, negatīvs Ag-RDT testa rezultāts nevar pilnībā izslēgt aktīvu COVID-19 infekciju, un negatīviem testa rezultātiem nevajadzētu būt par pamatu karantīnas atcelšanai simptomātiskām vai asimptomātiskām COVID-19 slimnieku kontaktpersonām. Savukārt pozitīvi Ag-RDT rezultāti asimptomātiskiem indivīdiem var kalpot par pamatu, lai paplašinātu kontaktu izsekošanas pasākumus<sup>22</sup>.

Šobrīd PVO nosaka, ka Ag-RDT testu ieteicamie veiktspējas kritēriji ir vismaz 80% jutība un 97% specifiskums, salīdzinot tos ar tādiem vīrusa RNS noteikšanas testiem (tai skaitā rRT-PCR testiem), kas ir apstiprināti lietošanai praksē. Ag-RDT testu, kas atbilst šiem kritērijiem, lietošana būtu jāapsver tādos gadījumos, kad RNS testu pieejamība ir ierobežota, vai arī kur veselības sistēma var būt pārslogota<sup>23</sup>.

Ag-RDT testi var sniegt nozīmīgu ieguldījumu testēšanas jaudas palielināšanai un sabiedrības veselības pasākumu tūlītējai īstenošanai<sup>24</sup>. Lai efektīvi apturētu COVID-19 pandēmiju, ir nepieciešams identificēt iespējami lielāku skaitu simptomātisku un asimptomātisku slimnieku, kamēr tie ir infekciozi<sup>25</sup>. Pozitīvs Ag-RDT testa rezultāts norāda uz aktīvu SARS-CoV-2 infekcijas cirkulāciju, ja to izmanto vietās, kur ir augsta inficētība ar SARS-CoV-2. Šo testu galvenās priekšrocības ir iespēja veikt biežas, lētas un ātras pārbaudes, lai izsekotu un ierobežotu slimības uzliesmojumus.

Vairāki Ag-RDT testi ir saņēmuši Amerikas Savienoto Valstu Pārtikas un zāļu pārvaldes (FDA) ārkārtas lietošanas atļauju (EUA), un arī Eiropas Padome šī gada sākumā vienojās par šo testu

---

<sup>18</sup> CDC, 2020

<sup>19</sup> Lambert-Niclot et al., 2020; Mertens et al., 2020; Porte et al., 2020

<sup>20</sup> WHO, 2020

<sup>21</sup> Lambert-Niclot et al., 2020; Mertens et al., 2020; Porte et al., 2020

<sup>22</sup> WHO, 2020

<sup>23</sup> WHO, 2020

<sup>24</sup> Peeling et al., 2021

<sup>25</sup> Mina et al., 2020

izmantošanas iespēju paplašināšanu. 2021.gada 18. februārī ES Veselības drošības komiteja vienojās par kopēju COVID-19 ātro antigēnu testu sarakstu, kuru rezultātus ES dalībvalstis savstarpēji atzīs. Lai iekļautu Ag-RDT testu šajā sarakstā tam ir jāatbilst sekojošiem kritērijiem: jutība  $\geq 90\%$  un specifiskums  $\geq 97\%$ <sup>26</sup>. Dalībvalstis piekrita, ka savstarpējā testēšanas rezultātu atzīšana attiecināma uz sekojošiem Ag-RDT testiem:

Abbott Rapid Diagnostics, Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test

AMEDA Labordiagnostik GmbH, AMP Rapid Test SARS-CoV-2 Ag

Becton Dickinson, BD Veritor System for Rapid Detection of SARS-CoV-2

Beijing Lepu Medical Technology, SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold immunochromatography)

BIOSYNEX SWISS SA, BIOSYNEX COVID-19 Ag BSS

CerTest Biotect S.L., CerTest SARS-CoV-2 CARD TEST

Hangzhou Clongene Biotech, Clungene COVID-19 Antigen Rapid Test Kit

Healgen Scientific Limited, Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab)

LumiraDX UK LTD, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test

nal von minden GmbH, NADAL COVID -19 Ag Test

Quidel Corporation, Sofia 2 SARS Antigen FIA

SD BIOSENSOR, Inc.; Roche, STANDARD F COVID-19 Ag FIA

SD BIOSENSOR, Inc.; Roche, STANDARD Q COVID-19 Ag Test

Siemens Healthineers, CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test

Xiamen Boson Biotech Co, Rapid SARS-CoV-2 Antigen Test card

Zhejiang Orient Gene Biotech Co.,Ltd, Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab).

Lielākajai daļai pašlaik ražoto testu ir nepieciešami deguna vai nazofaringeālās uztriepes paraugi, taču uzņēmumi veic pētījumus, lai novērtētu testu veikšanu, izmantojot alternatīvus paraugu veidus, piemēram, siekalas, lai potenciāli paplašinātu izmantošanas iespējas un atvieglotu drošu lietošanu un efektīvu testēšanu.

Tabulā nr. 1 uzskaitīti PVO sarakstā esošie siekalu testi Ag noteikšanai<sup>27</sup>:

Tabula Nr. 1

Nosaukums	Sensitivitāte	Specifitāte	Valsts	Neatkarīgs izvērt.	Mērķis	Tehnoloģija
Rapid COVID-19 Antigen Test (Colloidal Gold)	99.2	100	Ķīna	nav	N protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija
COVID-19 (SARS-CoV-2) Antigen Test Kit (Colloidal Gold)-Saliva	Nav datu	Nav datu	Ķīna	nav	N protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija

<sup>26</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness\\_response/docs/covid-19\\_rat\\_common-list\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/covid-19_rat_common-list_en.pdf)

<sup>27</sup> Avots: [https://www.finddx.org/test-directory/?\\_assay\\_target=antigen&\\_validated\\_sample\\_types=saliva](https://www.finddx.org/test-directory/?_assay_target=antigen&_validated_sample_types=saliva)

Tigsun COVID-19 Antigen Saliva Rapid Test	92.6	98.7	Kīna	nav	N protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija
COVID-19 Antigen Detection Kit (Colloidal Gold)	92.6	98.6	UK	nav	N protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija
SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	97.1	99.5	UK	nav	-	Later. pl. imūnhromatogrāfija
COVID-19 (SARS-CoV-2) Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold)	88.9	99.1	Kīna	ir	N protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija
Pantest Coronavirus Ag	Nav datu	Nav datu	Portugāle	nav	-	Later. pl. imūnhromatogrāfija
Bioeasy 2019-nCoV Ag Fluorescence Rapid Test Kit (Time-Resolved Fluorescence)	Nav datu	Nav datu	Kīna	ir	-	Later. pl. imūnhromatogrāfija
S1 COVID-19 Rapid Antigen Test	90	100	Melnkalne	nav	N protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija
S4 - Multiplex Rapid Antigen Test - COVID-19/MERS/Influenza A/Influenza B	90	100	Melnkalne	nav	S protein	Later. pl. imūnhromatogrāfija
2019-nCoV Antigen Rapid Test (Colloidal Gold)	96.2	99.1	Kīna	nav	-	Later. pl. imūnhromatogrāfija

Pašlaik dati par antigēna veikspēju klīniskajā vidē joprojām ir ierobežoti, un tiek ieteikts klīnisku pētījumu ietvaros veikt sapārotu rPCR un antigēnu testu validāciju, lai noteiktu, kuri no pieejamiem antigēnu noteikšanas testiem parāda pieņemamus rezultātus.

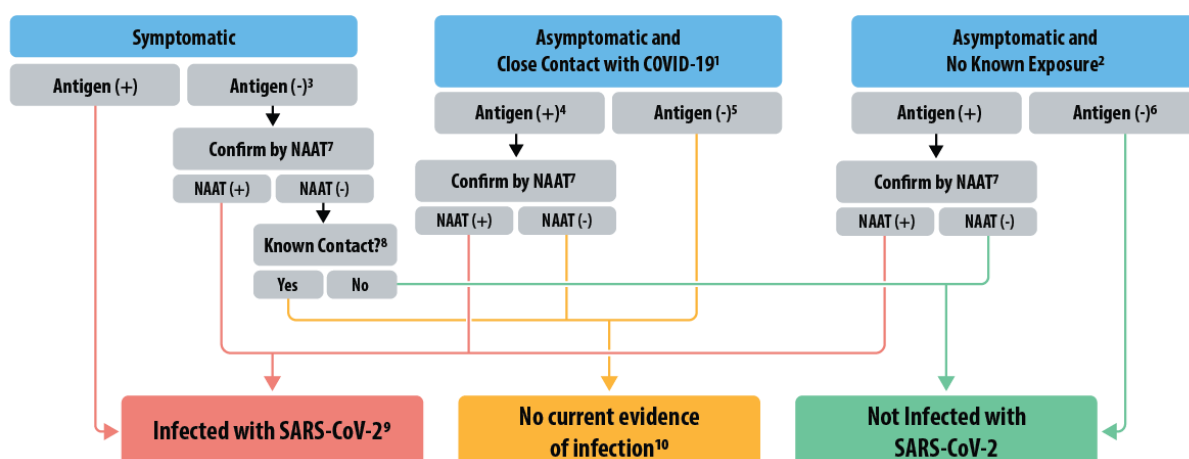
Ja veikspēja ir pieņemama, antigēna testu varētu ieviest diagnostikas algoritmā, lai samazinātu veicamo molekulāro testu skaitu un atbalstītu COVID-19 gadījumu ātru identificēšanu un pārvaldību.

Tas, kādā veidā antigēna noteikšana tiks iestrādāta diagnostikas algoritmā, ir atkarīgs no antigēna testa jutīguma un specifiskuma un no SARS-CoV-2 infekcijas izplatības paredzētajā testēšanas populācijā. Lielākas vīrusu slodzes ir saistītas ar uzlabotu antigēna testa veikspēju; tāpēc paredzams, ka testa rezultāti būs vislabākie ap simptomu rašanos un SARS-CoV-2 infekcijas sākuma fāzē.

Antigēna testēšanas algoritmu, ko iesaka ASV Slimību kontroles un profilakses centrs<sup>28</sup>, skatīt attēlā Nr. 3

Attēls Nr. 3

<sup>28</sup> Avots: CDC, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>



Salīdzinājumu starp RNS un Ag noteikšanas metodēm<sup>29</sup> ir parādīts tabulā Nr. 2.

Tabula Nr. 2

Kritērijs	RNS noteikšana ar rt-PCR	Ātrās Ag noteikšanas metodes
Pielietojums	Noteikt pašreiz noritošu infekciju	Noteikt pašreiz noritošu infekciju
Nosakāmais parametrs	Vīrusa RNS	Vīrusa antigēns/i
Paraugi	Iztriepes no deguna, nazofaringa, krēpas, siekalas	Iztriepes no deguna, nazofaringa, siekalas
Jutība	Variē, bet parasti augsta	vidēja
Specifitāte	Augsta	augsta
Testa sarežģītība	Atkarībā no testa	Relatīvi viegli lietot
Pacientu tuva testēšana	Lielākā daļa nav	Lielākā daļa ir
Testēšanas ilgums	Atkarībā no testa – 30 min.- diena	Parasti ap 15-30 min.
Izmaksas	Vidējas	Zemas

### 1.3. Testi antivielu noteikšanai

Seroloģisko testu princips balstīts uz organismā cirkulējošo antivielu noteikšanu, kas veidojušās atbildes reakcijas rezultātā uz konkrētu antigēnu. Šobrīd lietošanai ir pieejami vairāki komerciāli SARS-CoV-2 antivielu testi, un joprojām turpinās jaunu testu izstrādes process. Tomēr jāuzsver, ka SARS-CoV-2 antivielu noteikšana ir nelietderīga slimības agrīnā stadijā, jo nepieciešamas vismaz 10 dienas pēc simptomu parādīšanās, lai organismā esošais antivielu daudzums sasniegtu diagnostikas zemāko sliekšni, un tās organismā saglabājas relatīvi ilgu

<sup>29</sup> Avots: CDC, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>



laiku pēc infekcijas izzušanas<sup>30</sup>. Šie testi uzrāda optimālu veikspēju 15-21 dienu pēc inficēšanās<sup>31</sup>. Šobrīd pieejamā informācija par SARS-CoV-2 seropozitivitātes dinamiku, ja vēlāk notiek inficēšanās ar citu koronavīrusu, ir ierobežota. Šajos apstākļos seroloģijas interpretācija var būt apgrūtināta. Pozitīvu antivielu testa rezultātu klīniskā nozīme joprojām tiek pētīta.

Raksturojot seroloģiskos testus vispārīgi, tiem varētu būt dažas priekšrocības, salīdzinot ar RT-qPCR, jo tie nosaka antivielas, kuras ir stabilākas par vīrusa RNS, līdz ar to mazāka iespēja, ka tās inaktivēsies, ja paciena paraugs tiek nepareizi paņemts, uzglabāts un transportēts nekā RT-qPCR paraugi. Atšķirībā no slimnieka parauga, piemēram, nazofaringeālās iztriepes, antivielas pacienta serumā ir vienmērīgi sadalītas. Tāpat arī antivielu atradne ļauj atklāt akūtu infekciju un atšķirt to no pēcinfekcijas vai pēcvakcinācijas imunitātes, jo specifiskais IgG var saglabāties serumā pat mēnešus un gadus pēc pārslimošanas, atšķirībā no vīrusa RNS<sup>32</sup>.

Tomēr IgM un IgG seroloģiskajiem testiem ir arī daži ierobežojumi, kas galvenokārt ir saistīti ar vēlāku atradni, salīdzinot ar vīrusa RNS. Lai gan joprojām turpinās vairāki pētījumi, tomēr jau ir skaidrs, ka SARS-CoV-2 antivielas var nebūt nosakāmas pirmās dienas pēc simptomu parādīšanās (vai vismaz 7 līdz 10 dienas pēc inficēšanās)<sup>33</sup>. Tātad jau tagad var secināt, ka lai arī ar IgM un IgG seroloģiskiem testiem vien var nepietikt, lai diagnosticētu COVID-19, tie var būt vērtīgs diagnostikas līdzeklis, veicot tos paralēli ar RT-qPCR vai attiecīgajā laika punktā, atbilstīgi IgM un IgG dinamikai specifiski pie COVID-19 infekcijas. Seroloģiskās pārbaudes var izmantot liela mēroga visas populācijas imunitātes pārbaudei, lai novērtētu “pūļa imunitāti” pret šo vīrusu un identificētu asimptomātiskos vīrusa nēsātājus. Patlaban tiek lēsts, ka ~20–80% COVID-19 gadījumu ir asimptomātiski<sup>34</sup>.

Kā varētu jāinterpretēt RT-qPCR, IgM un IgG rezultātus?

3.tabulā parādīta dažu iespējamo scenāriju klīniskā interpretācija, ar kuriem var saskarties, veicot pacientam gan ar RT-qPCR, gan IgM un IgG seroloģiskās analīzes.

Tomēr ir jāsaprot, ka COVID-19 infekcija tiek pašlaik pētīta visintensīvāk un gan patoģenētiskās, gan diagnostiskās paradigmas mainās ne “pa dienām”, bet pa “stundām”. Tādēļ pirms vitālu secinājumu izdarīšanas, speciālistiem jāvelta laiks jaunākās informācijas izpētei.

Iespējamās diagnostisko marķieru kombināciju interpretācijas skatīt tabulā Nr. 3.

Tabula Nr.3

IgM	IgG	RNS	Interpretācija
-----	-----	-----	----------------

<sup>30</sup> Long et al., 2020

<sup>31</sup> Deeks et al., 2020

<sup>32</sup> Weaver C, 2020; Li R, 2020; Lauer, S, 2020, To KK, 2020

<sup>33</sup> Lauer, S., 2019

<sup>34</sup> Li R, 2020

-	-	+	Inkubācijas periods vai pats infekcijas sākums
+	-	+	Infekcijas sākums, agrīnā stadija
+	+	+	Aktīva infekcija, <i>acme</i> stadija
-	+	+	Vēlīnā infekcijas stadija, izveseļošanās
+	+	-	Agrīna izveseļošanās stadija, vīrusa RNS zem metodes detekcijas robežas, viltus negatīvs RNS rezultāts
+	-	-	Agrīna infekcijas stadija, RNS tests viltus negatīvs

Ir dokumentēts pirmais zināmais reinfekcijas gadījums ar SARS-CoV-2<sup>35</sup>. Šobrīd pieejamā informācija par SARS-CoV-2 antivielu testu interpretāciju pēc iepriekšējas inficēšanās ar SARS-CoV-2 un par SARS-CoV-2 seroloģijas dinamiku, ja notiek vēlāka infekcija ar citu koronavīrusu, ir ierobežota. Šajos apstākļos seroloģijas interpretācija var būt ārkārtīgi sarežģīta.

Vīrusa neitralizācijas testi tiek uzskatīti par zelta standarta testu funkcionālo antivielu klātbūtnes noteikšanai. Tomēr šiem testiem ir nepieciešams augsti kvalificēts personāls un BSL-3 telpas, un tāpēc tie nav piemēroti izmantošanai ikdienas diagnostikai.

#### **1.4. Vīrusa genoma sekvencēšana**

SARS-CoV-2 RNS sekvences informāciju var izmantot, lai pētītu uzliesmojuma dinamiku, ieskaitot epidēmijas lieluma izmaiņas laika gaitā, vīrusu izplatības virzienu, jaunu vīrusa mutāciju rašanos, ka arī lai pārbaudītu hipotēzes par infekcijas pārnesšanas ceļiem. Vīrusa genoma datus var izmantot lai izlemtu, kuri diagnostikas testi, zāles un vakcīnas varētu būt piemēroti turpmākai izpētei. Pēdējā laikā īpaša uzmanība tiek pievērsta vīrusa mutācijas spējām, un PVO regulāri izvērtē, vai SARS-CoV-2 jaunie RNS varianti ietekmē vīrusa pārnesamību, slimības klīniskās izpausmes un smagumu, un vai tie ietekmē slimības apkarošanas pasākumu efektivitāti, tostarp diagnostikas, terapijas un vakcīnu efektivitāti.

Tomēr ņemot vērā augstās vīrusa genoma sekvencēšanas izmaksas un nepieciešamību pēc apjomīgiem darba un tehniskajiem resursiem, iesaistītām laboratorijām būtu jābūt skaidram priekšstatam par iegūto rezultātu lietderību un izmantošanas iespējām vīrusa izplatīšanās kontrolei.

## **2. Testēšanas parauga izvēle**

<sup>35</sup> To et al., 2020



Lielākajai daļai pašlaik izstrādāto un komerciāli pieejamo COVID-19 testu kā diagnostisko materiālu izmanto deguna vai nazofaringeālās uztriepes paraugus. Augšējo elpceļu paraugi ir piemēroti, lai diagnosticētu infekciju tās agrīnā stadijā, tai skaitā, asimptomātiskos gadījumos. Ir pierādīts, ka viena indivīda kombinēto nazofaringeālo un orofaringeālo uztriepju pārbaude palielina testa jutību un rezultāta ticamību<sup>36</sup>. Divas atsevišķas uztriepes var apvienot vienā transporta barotnes konteinerā vai arī ņemt kombinētu nazofaringeālo un orofaringeālo uztriepi<sup>37</sup>. Elpošanas trakta izdalījumiem ir mainīgs sastāvs, un paraugu ņemšanas tehnika var ietekmēt rRT-PCR rezultātus<sup>38</sup>. Dažos pētījumos norādīts uz to, ka atsevišķas nazofaringeālas uztriepes sniedz ticamāku rezultātu nekā orofaringeālas uztriepes<sup>39</sup>.

Nazofaringeālu uztriepju savākšana var būt problemātiska, it īpaši, ja ir iesaistīti gados veci cilvēki ar demenci vai mazi bērni, piemēram, masveida skrīninga ietvaros skolās vai pansionātos. Šādos gadījumos orālo šķīdumu (piemēram, siekalu, mutes skalojumu) izmantošana vīrusa klātbūtnes noteikšanai varētu būt piemērotāks materiāls, jo to savākšanas metodes ir mazāk invazīvas, salīdzinot ar nazofaringeālo paraugu ievākšanu, un ir mazāks inficēšanās risks apkārtējiem<sup>40</sup>. Līdz ar to komersanti nereti veic papildus pētījumus, lai novērtētu, vai konkrētais diagnostikas tests pieļauj alternatīvu paraugu veidu izmantošanu, piemēram, siekalas, lai iespēju robežās potenciāli paplašinātu testa izmantošanas iespējas un atvieglotu tā izmantošanu.

Pētījumu dati liecina, ka siekalu paraugu izmantošana var būt alternatīvs risinājums augšējo elpošanas ceļu uztriepju paraugiem SARS-CoV-2 noteikšanai ar rRT-PCR metodi, tomēr iegūtie rezultāti un novērojumi atšķiras:

- Izmantojot rRT-PCR metodi 1 līdz 5 dienas pēc COVID-19 diagnozes uzstādīšanas, 81% pacientu siekalu paraugu un 71% nazofaringeālo paraugu bija pozitīvi<sup>41</sup>.
- Vairāku pētījumu (N=12) meta-analīze parādīja, ka, izmantojot siekalas SARS-CoV-2 vīrusa noteikšanai, rRT-PCR metodes diagnostiskā pareizība ir zemāka, nekā izmantojot nazofaringeālās uztriepes (siekalas: 55% līdz 72%, nazofaringeālās uztriepes: 82% līdz 98%)<sup>42</sup>.
- Salīdzinot rRT-PCR metodes veikspēju, ja analīzei izmantoti siekalu vai rīkles/orofaringeālo siekalu paraugi, vairāku pētījumu (N=33) meta-analīzē secināja, ka siekalu izmantošana ļauj iegūt labākus testa rezultātus (siekalu paraugi: diagnostiskā pareizība 92,1%; jutība 83,9% un specifiskums 96,4%; rīkles/orofaringeālu siekalu paraugi: diagnostiskā pareizība 79,7%, jutība 90,1% un specifiskums 63,1%). Kā references paraugi tika izmantotas nazofaringeālās uztriepes<sup>43</sup>.

---

<sup>36</sup> Ek et al., 2019

<sup>37</sup> Lieberman et al., 2020

<sup>38</sup> Young et al., 2020; Pan et al., 2020; Winichakoon et al., 2020

<sup>39</sup> Wang et al., 2020

<sup>40</sup> Williams et al., 2020

<sup>41</sup> Wyllie et al., 2020

<sup>42</sup> Azzi et al., 2021

<sup>43</sup> Moreira et al., 2021



- Vairāku pētījumu (N=39) meta-analīze parādīja, ka rezultāti, izmantojot siekalu paraugus un nazofaringeālās uztriepes SARS-CoV-2 noteikšanai, bija līdzvērtīgi, tostarp analizējot asimptomātisku pacientu paraugus<sup>44</sup>.

Orālo šķidrumu lietderības izvērtējuma rezultāti dažādos pētījumos atšķiras, ko var saistīt ar variācijām paraugu savākšanas, transportēšanas un uzglabāšanas metodēs, kā arī dažādu testēšanas populāciju novērtējumā. Ir zināmas dažādas orālo šķidrumu savākšanas metodes: orofaringeālo šķidrumu paraugi/siekalu paraugi, kas savākti spļaujot vai ietecinot, vai orālie šķidrumi, kas ir savākti ar pipeti vai speciāliem sūkļiem. Mutes skalošana ar fizioloģiskiem šķīdumiem un šo skalojumu izmantošana diagnostikā ir vēl viena alternatīva.

Siekalas ir sarežģīta bioloģiskā matrica, kas sastāv no enzīmiem, šūnām, olbaltumvielām un normālās mikrofloras, un piedalās gremošanas un imūnās sistēmas funkciju nodrošināšanā. Siekalu paraugi iepriekš ir izmantoti dažādu vīrusu noteikšanai, tomēr parauga komponenti var ietekmēt diagnostikas testu veikspēju, ieskaitot paraugu stabilitāti uzglabāšanas laikā, nukleīnskābju ekstrakcijas un amplifikācijas efektivitāti, kas ir būtiski veicot uz rRT-PCR principa balstītus testus<sup>45</sup>. Turklāt pārtikas/dzērienu atlikumi, medikamenti, ķīmiskas vielas (piemēram, cigarešu dūmu atlikumi) un mutes higiēnas līdzekļi (piemēram, zobu pasta) arī var apgrūtināt infekcijas ierosinātāja diagnostiku<sup>46</sup>.

Pareizai nosakāmā parametra un līdz ar to arī parauga veida izvēlē lielu lomu ir izpratnei par COVID-19 infekcijas patoģenētisko gaitu. Jābūt maksimāli pārliecinātam, ka parametrs, ko vēlamies dotajā brīdī dotajam pacientam noteikt, infekcijas gadījumā arī būs nosakām/atradīsies izvēlētajā parauga veidā, piemēram, infekcijas beigās nav nozīmes meklēt antigēnu, bet sākumā IgG.

Zemāk esošajā attēlā Nr.4, grafiks parādā ātro antigēna testu un PCR testu jutīguma salīdzinājums infekcijas laika gaitā<sup>47</sup>.

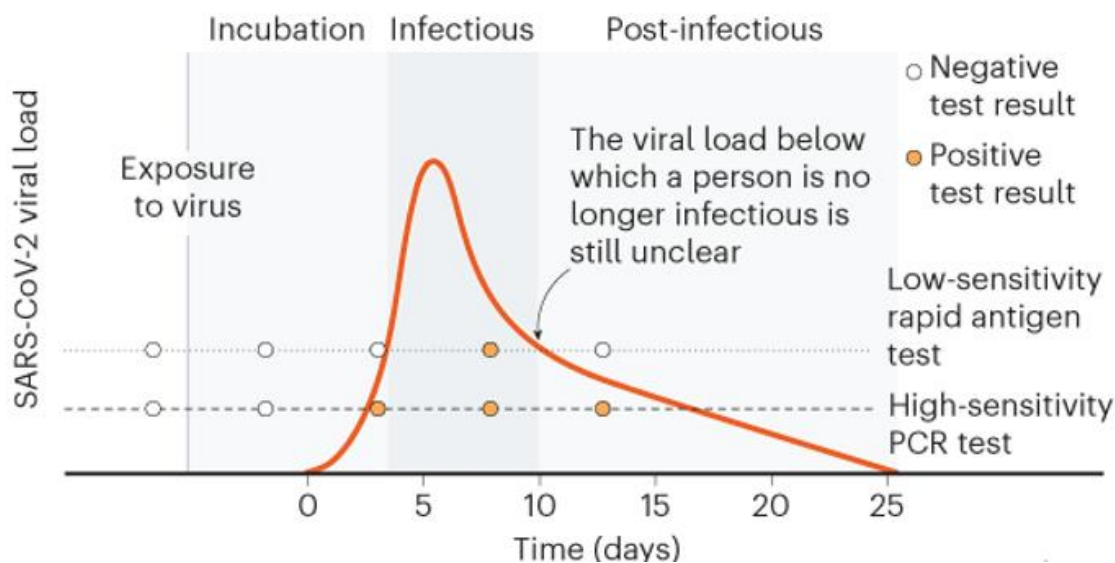
Attēls Nr. 4

<sup>44</sup> Medeiros da Silva et al., 2020

<sup>45</sup> Corstjens et al., 2016; Miller et al., 2006; To et al., 2017

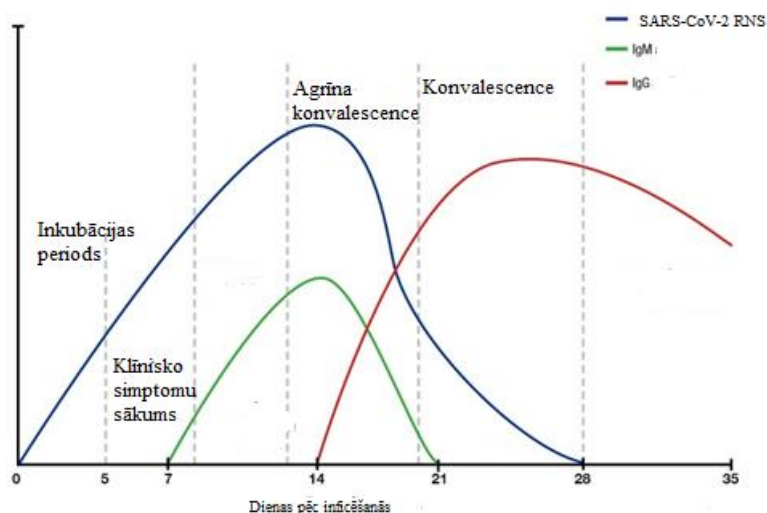
<sup>46</sup> Han et al., 2020

<sup>47</sup> <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00332-4>



Zemāk esošajā attēlā Nr.5, grafiks parāda Ig klašu un vīrusa RNS dinamiku COVID-19 infekcijas laikā.

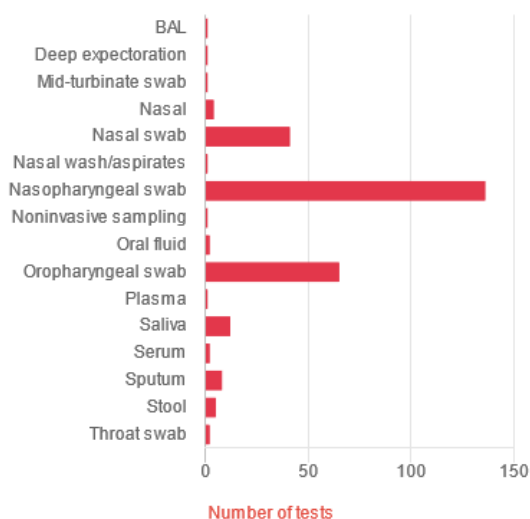
Attēls Nr.5



Tīcamību testiem būtiski palielina fakts, ja tie ir validēti konkrētam parauga veidam/iem. Attēlā Nr. 6 skatīt informāciju ar PVO datiem<sup>48</sup> par to cik testi ir validēti katram konkrētam paraugam:

Attēls Nr.6

<sup>48</sup> Avots: <https://www.finddx.org/test-directory/>



Redzams, ka siekalām ir validēti ļoti maz testu, salīdzinot ar nazālajām, nazofaringeālajām, orofaringeālajām iztriepēm.

Elpošanas trakta izdalījumi var būt diezgan mainīgi pēc sastāva, un arī paraugu ņemšanas pasākumu piemērotība var atšķirties, kas dažkārt var izraisīt kļūdaini negatīvus PCR rezultātus<sup>49</sup>.

Augšējo elpceļu paraugi ir piemēroti infekcijas agrīnās stadijas pārbaudei, īpaši asimptomātiskos vai vieglos gadījumos. Ir pierādīts, ka viena indivīda kombinēto nazofaringeālo un orofaringeālo uztriepju pārbaude palielina jutīgumu elpceļu vīrusu noteikšanai un uzlabo rezultāta ticamību<sup>50</sup>.

Divas atsevišķas uztriepes var apvienot vienā savākšanas mēģenē vai arī ņemt kombinētu nazofaringeālo un orofaringeālo uztriepi<sup>51</sup>. Daži pētījumi ir atklājuši, ka atsevišķas nazofaringeālas uztriepes dod ticamāku rezultātu nekā orofaringeālas iztriepes<sup>52</sup>.

Pašlaik PVO nerekomendē siekalu kā vienīgā parauga veida izmantošanu COVID-19 diagnostikai klīniskajā praksē. Tomēr dati liecina, ka siekalu paraugi var būt laba alternatīva nazofaringeālām uztriepēm SARS-CoV-2 noteikšanai. To galvenā priekšrocība ir vienkāršāks paraugu paņemšanas veids, kas varētu būt piemērots diagnostikas testu izmantošanai ārpus medicīnas iestādēm vai laboratorijām, vai gadījumos, kad testa rezultāta saņemšana ir svarīga īsā laika periodā, piemēram, kinoteātros, teātros, skolās, universitātēs, sporta zālēs, restorānos, tirdzniecības centros un lidostās, kā arī regulārai un sistemātiskai nodarbināto testēšanai uzņēmumos un iestādēs. Līdz ar to būtu jāizvērtē pieejas, kas ļautu samazināt siekalu paraugu mainīgumu un novērst viltus pozitīvu un negatīvu rezultātu iespējamību, proti, jāstandartizē siekalu savākšanas un pirmapstrādes procedūras un jāpagatavo atbilstošas instrukcijas un protokoli. Siekalu paraugu savākšana būtu jāoptimizē dažādām savākšanas ierīcēm, apstrādes

<sup>49</sup> Young et al., 2020; Pan et al., 2020; Winichakoon et al., 2020

<sup>50</sup> Ek et al., 2019

<sup>51</sup> Lieberman et al., 2020

<sup>52</sup> Wang et al., 2020

mainīgajiem lielumiem, uzglabāšanas temperatūrai, transportēšanai un testēšanas laikam, lai noteiktu labāko praksi<sup>53</sup>.

### **Citu veidu paraugi:**

Pacientiem, kuriem ir pamatotas aizdomas par SARS-CoV-2 infekciju, bet augšējo elpceļu paraugos vīrusa klātbūtne nav pierādīta, vīrusu RNS var noteikt apakšējo elpceļu sekrētos, piemēram, krēpās vai bronhoalveolārajā noskalojumā<sup>54</sup>.

Ar rRT-PCR ir iespējams apstiprināt SARS-CoV-2 vīrusa RNS klātbūtni arī fēču un taisnās zarnas uztriepju paraugos. Atsevišķos pētījumos arī norādīts, ka vīruss šajos paraugos detektējams ilgāku laiku pēc pirmo simptomu parādīšanās nekā elpceļu paraugos<sup>55</sup>. Sākot ar otro nedēļu pēc simptomu parādīšanās var apsvērt fēču paraugu analīzi gadījumos, kad augšējo un apakšējo elpceļu uztriepju paraugos vīruss nav detekrēts, bet pastāv aizdomas par COVID-19<sup>56</sup>.

SARS-CoV-2 RNS ir atrasts arī atsevišķu pacientu asins paraugos, un pētījumi liecina, ka vīrusa klātbūtne asinīs varētu būt saistīta ar slimības smaguma pakāpi, tomēr ir nepieciešami papildus pētījumi<sup>57</sup>.

Kopumā, pētījumu meta-analīze parādīja, ka urīna, fēču, asaru/konjunktīvas un krēpu paraugu izmantošana COVID-19 diagnostikai nav piemēroti<sup>58</sup>.

---

<sup>53</sup> Sahajpal et al., 2021

<sup>54</sup> Liu et al., 2020; Winichakoon et al., 2020; Wang et al., 2020; Huang et al., 2020

<sup>55</sup> Wong et al., 2020

<sup>56</sup> Ng et al., 2020

<sup>57</sup> Chen et al., 2020

<sup>58</sup> Moreira et al., 2019

## V. WP2 apakšprojekta rezultāti, praktiski ieteikumi rīcībpolitikas veidotājiem

Uz dot brīdi lielākā daļā pētījumu siekalu paraugi tika analizēti ar vīrusa RNS noteikšanas metodēm, un ir maz informācijas par Ag-RDT testu veikspēju šajā bioloģiskajā matricā. Vienā pētījumā bija ziņots par augstu Ag-RDT testa jutību analīzei izmantojot siekalu paraugus (93%)<sup>59</sup>, savukārt cita pētījuma dati liecināja ierobežotu Ag-RDT test jutību (11,7%)<sup>60</sup>. Šīs atšķirības, iespējams, ir saistītas gan ar augstāk minētajiem faktoriem, gan ar atšķirīgu izmantoto antivielu sniegumu.

Tomēr, pēdējo mēnešu laikā arvien lielāka uzmanība tika pievērsta ātrām vīrusa antigēna detektēšanas iespējām siekalu paraugos. Valsts Pētījumu Programmas WP2 apakšprojekta ietvaros tika veikta Ag-RDT testa izstrāde un, analizējot COVID-19 slimnieku paraugus, noteikta tā veikspēja. Projekta ietvaros tika izstrādāta arī rRT-PCR references metode, lai raksturotu vīrusa slodzi COVID-19 pacientu siekalu paraugos.

Kopumā, gan ar jauno Ag-RDT, gan ar rRT-PCR metodi, vīrusa klātbūtne bija apstiprināta 80% siekalu paraugu, kas bija ievākti no COVID-19 pacientiem agrīnā slimības fāzē (laiks no slimības simptomu parādīšanās līdz testa veikšanai 0-5 dienas), tomēr bija vērojamas abu metožu iegūtajos rezultātu nesakritības<sup>61</sup>. Savukārt siekalu paraugos, kas bija ievākti no COVID-19 pacientiem ar vidēji smagu un smagu slimības gaitu (vidējais laiks no slimības simptomu parādīšanās līdz testa veikšanai 6 dienas), vīrusa RNS klātbūtne bija apstiprināta 61,3% gadījumā, bet 32,4% paraugu bija SARS-CoV-2 pozitīvi pēc Ag-RDT testa veikšanas. Šie dati liecina, ka Ag-RDT testa veikspēju ietekmē vīrusa slodze paraugā, un ir paredzams ka šī testa maksimālā veikspēja būs SARS-CoV-2 infekcijas sākuma fāzē - laikā, kad COVID-19 pacienta paraugos ir augsta vīrusa koncentrācija un pacients ir infektīvs. Līdz ar to var secināt, ka ātrais siekalu tests varētu būt lietderīgs masveida skrīninga veikšanai.

Nemot vērā situāciju valstī un vīrusa izplatību pasaulē, būtu jāievieš regulāra un sistemātiska sabiedrības skrīnēšana un jāuzlabo testēšanas pieejamība visā Latvijā. ES komitejas lēmums par ātro antigēnu testu izmantošanu paver plašākas iespējas masu skrīninga programmu īstenošanai. Ag-RDT rezultāti visbiežāk ir pozitīvi, kad vīrusu slodze ir vislielākā un pacienti ir visinfekciozākie - parasti 1-3 dienas pirms simptomu parādīšanās un pirmās 5-7 dienas pēc simptomu parādīšanās, līdz ar to šo testu izmantošana veicinās agrīnu inficēšanās gadījumu atklāšanu un savlaicīgu izplatības ierobežošanu, pārtraucot vīrusa izplatības ķēdi. Testēšanas stratēģiju pilnveidošana ļautu pakāpeniski samazināt ierobežojošos pasākumus un paplašināt pakalpojumu pieejamību, tādējādi nodrošinot pozitīvu ietekmi uz tautsaimniecību un sabiedrību kopumā, tai skaitā sabiedrības veselību, veselības aprūpi, uzņēmējdarbību, nodarbinātību un izglītību.

<sup>59</sup> Azzi et al., 2020

<sup>60</sup> Nagura-Ikeda et al. 2020

<sup>61</sup> Kivrane et al., 2021



### **Praktiski ieteikumi rīcībpolitikas veidotājiem.**

1. Ātra atbilstošu paraugu savākšana un precīza laboratorijas diagnostika pacientiem, kuriem ir pamatotas aizdomas par SARS-CoV-2 infekciju, ir divas prioritātes, lai atbalstītu pacientu terapijas monitoringu un infekcijas izplatības kontroles pasākumus.
2. Laika posmam starp paraugu savākšanu un to analīzi ir jābūt iespējami īsākam. Pareiza paraugu transportēšana un pirmapstrāde laboratorijā ir būtiska.
3. Ņemot vērā paraugu ņemšanas, diagnostikas procedūru un rezultātu interpretācijas sarežģītību, paraugu savākšana un laboratorijas diagnostika jāveic kompetentam personālam.
4. Jānodrošina, lai veselības aprūpes darbinieki, kas veic klīnisko paraugu savākšanu, stingri ievēro infekcijas profilakses un kontroles pamatnostādnes un izmanto piemērotus individuālos aizsardzības līdzekļus. Jāpieņem, ka visi savāktie paraugi ir bīstami un potenciāli inficēti ar SARS-CoV-2 un citiem patogēniem. Paraugu savākšanai, testēšanai, uzglabāšanai un izpētei jāievēro vietējās vadlīnijas, tostarp par pacienta informētu piekrišanu, ja pacienta paraugi tiek izmantoti pētījuma ietvaros.
5. SARS-CoV-2 vīrusu var noteikt dažādos ķermeņa šķidrumos, taču tas visbiežāk tiek atklāts no elpceļiem ņemtajos materiālos, tāpēc augšējo elpceļu paraugi joprojām ir pirmās izvēle COVID-19 diagnostikai.
6. Siekalu paraugus varētu izmantot COVID-19 diagnostikā, tomēr pirms šo šķidrumu paraugu ņemšanas metožu ieviešanas laboratorijā, vispirms būtu jāveic metodes validācija paredzētajām pacientu grupām.
7. Ņemot vērā siekalu paraugu mainīgumu, būtu jāizstrādā standartizētas siekalu pirmssavākšanas un savākšanas procedūras un jāpiedāvā skaidras instrukcijas un protokoli.
8. Nepieciešamības gadījumā pacienti jāpārbauda arī attiecībā uz citiem patogēniem, kā ieteikts vietējās klīniskās ārstēšanas vadlīnijās, taču tas nekad nedrīkst aizkavēt SARS-CoV-2 testēšanu. Pozitīvs testa rezultāts, nosakot citu patogēnu, neizslēdz COVID-19, un otrādi.
9. Ja iespējams, aizdomas par aktīvu SARS-CoV-2 infekciju jāpārbauda ar nukleīnskābju amplifikācijas testiem, piemēram, rRT-PCR.
10. SARS-CoV-2 optimālai diagnostikai jāizmanto nukleīnskābju amplifikācijas tests ar vismaz diviem neatkarīgiem mērķiem vīrusa genomā, tomēr reģionos ar plašu SARS-CoV-2 izplatību iespējams pielietot vienkāršotu algoritmu ar vienu atsevišķu mērķi. Izmantojot viena mērķa stratēģiju, ieteicams izstrādāt iekšējās vadlīnijas, lai uzraudzītu vīrusa mutācijas, kas varētu ietekmēt testa veikspēju.
11. Laboratorijām, kas apsver tādu alternatīvu metožu izmantošanu, kam nav nepieciešama RNS ekstrakcija, pirms šādu protokolu integrēšanas diagnostikas darbplūsmā ir jāveic protokolu validācija un riska novērtējums.
12. Ātrie antigēnu testi varētu kļūt par efektīvu diagnostikas rīku pandēmijas laikā. Paraugos ar relatīvi lielu vīrusa slodzi antigēna testa veikspēja ir maksimālā līmenī. Paredzams, ka labākais testa sniegums būtu infekcijas sākuma fāzē.



13. PVO norāda, ka minimālās prasības antigēnu noteikšanas ātrās diagnostikas testiem ir 80% jutība un 97% specifiskums, lai tos izmantotu pacientiem ar COVID-19 simptomiem testēšanai. Tomēr pēc slimības akūtās fāzes, kad samazinās vīrusu slodze, antigēnu testi var uzrādīt lielāku viltus negatīvu rezultātu īpatsvaru, kas ir jāņem vērā šo testu rezultātu izvērēšanā.
14. 2021. gada 18. februāri ES Veselības drošības komiteja vienojās par kopēju COVID-19 ātro antigēnu testu sarakstu, kuru testu rezultātus ES dalībvalstis savstarpēji atzīs. Šīs atlases veidošanā viens no Ag-RDT testu kritērijiem bija testa jutība  $\geq 90\%$  un specifiskums  $\geq 97\%$ .
15. Ātrie antigēnu testi ļauj savlaicīgi atklāt un izolēt COVID-19 pacientus un vieglāk veikt sērijveida izmeklējumus, ko var pielietot populāciju skrīninga nolūkos, tos integrējot esošajās infekcijas apkarošanas stratēģijās. Negatīvus antigēnu testu rezultātus nevar izmantot COVID-19 slimnieka kontaktpersonas karantīnas izbeigšanai.
16. Diagnostikas testu rezultātus var ietekmēt arī variācijas vīrusa RNS sekvencēs, tāpēc ir jāseko jaunu vīrusa paveidu izplatībai un jāizvērtē, kā vīrusa mainība ietekmē diagnostisko testu veikspēju.

Konkrētus ieteikumus rīcībpolitikas veidotājiem lūdzu skatīti tabulā Nr. 4.

Tabula Nr. 4

Nr.p. k.	Problēma	Iespējamie risinājumi/ atbildīgā institūcija	Darbības rezultāts	Rezultatīvais rādītājs
1.	Lai atbalstītu pacientu terapijas monitoringu un infekcijas kontroles pasākumus, nepieciešams nodrošināt ātru atbilstošu paraugu savākšanu un precīzu laboratorijas diagnostiku pacientiem, kuriem ir nopietnas aizdomas par SARS-CoV-2 infekciju	Apmācības, vadlīnijas, sistemātiski informatīvie pasākumi laboratorijām  <b>VM</b>	Tiek nodrošināts ātra atbilstoša paraugu savākšana un precīza laboratorijas diagnostika	Izstrādātas vadlīnijas
2.	Savāktu vīrusu paraugu transportēšanas uz laboratoriju ātra un optimāla organizācija	Apmācības, vadlīnijas, sistemātiski informatīvie pasākumi laboratorijām  <b>VM</b>	Tiek nodrošināta savākto paraugu vīrusu noteikšanai ātra nonākšana laboratorijās, pareiza paraugu apstrāde transportēšanas laikā	Izstrādātas vadlīnijas
3.	Paraugu savākšanas un laboratorijas diagnostikas veicēju kompetences paaugstināšana	Ārstniecības personu kvalifikācijas celšanai izveidot un īstenot tālākizglītības apmācību programmu pareizai paraugu savākšanai un laboratorijas diagnostikai  <b>VM</b>	Tiek nodrošināta piemērota paraugu ņemšana, laboratorijas analīze un rezultātu interpretācijas	Izveidota un īstenota tālākizglītības apmācību programma
4.	Nenoteikts pasākumu kopums vietējo vadlīniju (par infekcijas profilakses un kontroles pamatnostādņem, individuālo aizsardzības līdzekļu lietošanu, paraugu savākšanu, testēšanu, uzglabāšanu) ievērošanas kontrolei veselības aprūpes darbinieku darbībā	Kompetentajām iestādēm izstrādāt kontroles pasākumu kopumu, instrukcijas  <b>VM</b>	Veselības aprūpes darbinieki, kas vāc klīniskos paraugus, stingri ievēro infekcijas profilakses un kontroles pamatnostādnes paraugu savākšanai, testēšanai, uzglabāšanai un izpētei, un valkā piemērotus individuālos aizsardzības līdzekļus	Izdotas instrukcijas, tiek organizēti sistemātiski uzraudzības pasākumi



## VI. Izmantotās literatūras saraksts

- Agency PaMD. PMDA's Efforts to Combat COVID-19 2020 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>].
- Alcoba-Florez J, González-Montelongo R, Íñigo-Campos A, et al. Fast SARS-CoV-2 detection by RT-qPCR in preheated nasopharyngeal swab samples. *Int J Infect Dis*, 2020. 97: p. 66-68.
- Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 2020. 15(12): e0242958.
- Azzi L, Maurino V, Baj A, et al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res*. 2021;100(2):115-123. doi: 10.1177/0022034520969670.
- Azzi L, Baj A, Alberio T, et al. Rapid Salivary Test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study. *J Infect*. 2020; 81(3):e75-e78.
- Becherer L, Borst N, Bakheit M, et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)–review and classification of methods for sequence-specific detection. *Anal Methods*, 2020. 12, 717–746. doi: 10.1039/C9AY02246E
- Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):591-605. doi: 10.1021/acscentsci.0c00501.
- CDC (2020). Interim Guidance for Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
- Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):469-473. doi: 10.1080/22221751.2020.1732837.
- Chen H, Wu R, Xing Y, et al. Influence of Different Inactivation Methods on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Copy Number. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8):e00958-20. doi: 10.1128/JCM.00958-20.
- Chen Y, Chan K-H, Kang Y, et al. A sensitive and specific antigen detection assay for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect*. 2015;4,1–5. doi: 10.1038/emi.2015.67
- Corstjens PL, Abrams WR, Malamud D. Saliva and viral infections. *Periodontol*. 2000. 70(1), 93–110.
- Crozier A, Rajan S, Buchan I, McKee M. Put to the test: use of rapid testing technologies for covid-19. *BMJ* 2021; 372 :n208 doi:10.1136/bmj.n208
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD013652. doi:10.1002/14651858.CD013652.
- Dugdale CM, Anahtar MN, Chiosi JJ, et al. Clinical, laboratory, and radiologic characteristics of patients with initial false-negative SARS-CoV-2 nucleic acid amplification test results. *Open Forum Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa559>.

- Ek P, Böttiger B, Dahlman D, et al. A combination of naso- and oropharyngeal swabs improves the diagnostic yield of respiratory viruses in adult emergency department patients. *Infect Dis (Lond)*, 2019. 51(4): p. 241-248.
- Esbin MN, Whitney ON, Chong S, et al. Overcoming the bottleneck to widespread testing: a rapid review of nucleic acid testing approaches for COVID-19 detection. *RNA*, 2020. 26(7): p. 771-783.
- European Commission directorate-general for health and food safety. EU health preparedness: A common list of COVID-19 rapid antigen tests, including those of which their test results are mutually recognised, and a common standardised set of data to be included in COVID-19 test result certificates. Agreed by the Health Security Committee on 17 February 2021.
- Fomsgaard AS, Rosenstjerne MW. An alternative workflow for molecular detection of SARS-CoV-2 - escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen, Denmark, March 2020. *Euro Surveill*, 2020. 25(14).
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 2020. 5(4): p. 536-544.
- Green DA, Zucker J, Westblade LF, et al. Clinical performance of SARS-CoV-2 molecular tests. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8):e00995-20. doi: 10.1128/JCM.00995-20.
- Habli Z, Saleh S, Zaraket H, et al. COVID-19 in-vitro Diagnostics: State-of-the-Art and Challenges for Rapid, Scalable, and High-Accuracy Screening. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;8:605702. doi: 10.3389/fbioe.2020.605702.
- Han P, Ivanovski S. Saliva – friend and foe in the COVID-19 outbreak. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):290. doi: 10.3390/diagnostics10050290.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
- Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020. 201(11): p. 1435-1438.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available from: <https://talk.ictvonline.org/>.
- Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*. 2021. doi: 10.1038/s41563-020-00906-z.
- Kinloch NN, Ritchie G, Brumme CJ, et al. Suboptimal biological sampling as a probable cause of false-negative COVID-19 diagnostic test results. *J Infect Dis*. 2020;222(6):899–902. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa370>.
- Kivrāne A, Igumnova V, Liepiņa EE, et al. Siekalas kā iespējamais testējams paraugs SARS-CoV-2 noteikšanai: ātrā antigēna testa un RT-PCR salīdzinājums (Saliva as a potential testing specimen for SARS-CoV-2: comparison of rapid antigen test and RT-PCR). LU 79. konference. Latvijas pētnieku ieguldījums COVID-19 seku mazināšanā. Rīga, 2021. gada 10. martā.
- Kivrāne A, Igumnova V, Skrastiņa D, Ranka R. Detection of SARS-CoV-2 virus in saliva samples; lateral flow immunoassay prototype development. *International Scientific*

Conference on Medicine, 23-24 April 2021. Part of the 79th Scientific Conference of the University of Latvia.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):262–7. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.

Lai CKC, Chen Z, Lui G, et al. Prospective study comparing deep-throat saliva with other respiratory tract specimens in the diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19). *J Infect Dis.* 2020;222(10):1612-1619. doi: 10.1093/infdis/jiaa487.

Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, et al. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS CoV-2 antigen in nasopharyngeal swab. *J Clin Microbiol.* 2020 Jul 23;58(8):e00977-20. doi: 10.1128/JCM.00977-20.

Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.

Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, et al. Pooled nasopharyngeal and oropharyngeal samples for the identification of respiratory viruses in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(6):733-5. doi: 10.1007/s10096-010-0903-5.

Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta.* 2020 Jun;505:172-175. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.009.

Long Q, Liu B, Deng H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.

Medeiros da Silva RC, Nogueira Marinho LC, de Araújo Silva DN, et al. Saliva as a possible tool for the SARS-CoV-2 detection: A review. *Travel Med Infect Dis.* 2020;38:101920. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101920

Mertens P, De Vos N, Martiny D, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:225. doi: 10.3389/fmed.2020.00225.

Miller CS, Berger JR, Mootoor Y, et al. High prevalence of multiple human herpesviruses in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2409-15. doi: 10.1128/JCM.00256-06.

Mina M, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *N Engl J Med.* 2020; 383:e120. DOI: 10.1056/NEJMp2025631

Moreira VM, Mascarenhas P, Machado V, et al. Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):363. doi: 10.3390/diagnostics11020363.

Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, et al. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58(9):e01438-20. doi: 10.1128/JCM.01438-20.

- Ng SC, Chan FKL, Chan PKS. Screening FMT donors during the COVID-19 pandemic: a protocol for stool SARS-CoV-2 viral quantification. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):642-643. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30124-2.
- Pan Y, Long L, Zhang D, et al. Potential false-negative nucleic acid testing results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads. *Clin Chem.* 2020;66(6):794–801. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa091>.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021;S1473-3099(21)00048-7. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00048-7)
- Porte L, Legarraga P, Vollrath V, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis.* 2020;99:328-333. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.098.
- Sahajpal NS, Mondal AK, Njau A, et al. COVID-19 screening in a healthcare or community setting: complexity of saliva as a specimen for PCR-based testing. *Future Med Chem.* 2021;13(1):9-12. doi: 10.4155/fmc-2020-0255.
- Sullivan PS, Sailey C, Guest JL, et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA and antibodies in diverse samples: protocol to validate the sufficiency of provider-observed, home-collected blood, saliva, and oropharyngeal samples. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(2):e19054. <https://doi.org/10.2196/19054>.
- To K, Lu L, Yip CC, et al. Additional molecular testing of saliva specimens improves the detection of respiratory viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2017;6(6):e49. doi: 10.1038/emi.2017.35.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 25:ciaa1275. doi: 10.1093/cid/ciaa1275. Epub ahead of print.
- U.S. Food & Drug Administration. In Vitro Diagnostics EUAs 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas>].
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
- Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102916. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102916.



- Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00297-20. doi: 10.1128/JCM.00297-20.
- Wong MC, Huang J, Lai C, et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: A meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e31-e38. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.012.
- World Health Organization. (2020). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance.
- World Health Organization. (2020). Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance.
- World Health Organization. (2020). SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide.
- Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1283-1286. doi: 10.1056/NEJMc2016359.
- Williams E, Bond K, Zhang B, et al. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8):e00776-20. doi: 10.1128/JCM.00776-20.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762.
- Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J.* 2020;39(3):198-216. doi: 10.1007/s10930-020-09901-4.
- Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020;12(6):582. doi: 10.3390/v12060582.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
- Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Duration of Viral Shedding of Discharged Patients With Severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2240-2242. doi: 10.1093/cid/ciaa451.

## VI. Pielikumi

### 1.Pielikums

Ātrās diagnostikas testa izstrādes apraksts. **Ierobežotas pieejamības informācija, nav pieļaujama publicēšana vai nodošana trešajām personām.**

### 2.Pielikums

Tehnoloģijas apraksts “SARS-COV-2 tipa koronavīrusa ekspress diagnostikas antivielu un antigēna pielietojums”. **Ierobežotas pieejamības informācija, nav pieļaujama publicēšana vai nodošana trešajām personām.**