



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Яппаров Р.Г.^{1,2}, Насырова Э.С.², Князев В.Ю.², Садыкова Р.Т.², Гильманов А.Ж.¹

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ И ВЕРИФИКАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ИХЛА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, Уфа, Россия

²ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, 450005, Уфа, Россия

Цель - оценить количество первично неопределённых и отрицательных результатов в скрининговых образцах при верификации методом иммунного блята (ИБ) в стандартном алгоритме подтверждения при медицинском освидетельствовании на ВИЧ-инфекцию, рассмотреть индикаторы высокой вероятности ВИЧ-инфекции при использовании скрининговых иммунохимических тестов для сокращения сроков диагностики и оптимизации ресурсов при верификации ВИЧ.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов скрининга на маркёры ВИЧ-инфекции 56 667 рутинных образцов, полученных с 14.01.2021 по 30.06.2021 г.; выделены три интервала положительного предсказательного значения (PPV) коэффициента позитивности (КП) в иммунохемилюминесцентном анализе (ИХЛА) на 1217 первично-положительных (по результатам скрининга) образцах; проведена верификация 372 образцов пациентов по положительным результатам как минимум в трёх различных скрининговых ВИЧ-тест-системах (в разных комбинациях). Сделана оценка результата подтверждения методами молекулярной диагностики вероятности наличия ВИЧ-инфекции в 71 образце по КП ИХЛА и положительным результатам в трёх различных скрининговых тест-системах, но при отрицательных или неопределённых результатах ИБ.

Результаты. При скрининге всех рутинных образцов с использованием стандартного алгоритма верификации истинно положительный (ИП) результат определён в 1,3% случаев; из них 71,1% составили образцы пациентов с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции; 28,9% - впервые выявленных лиц. 23 пациентам (10,7% от всех впервые выявленных) не выдано итогового лабораторного заключения о ВИЧ-инфекции на первом образце при выполнении подтверждения ИБ; у 7 пациентов впоследствии подтвердилась ВИЧ-инфекция, 16 остались без окончательного лабораторного заключения (с подозрением на раннюю инфекцию). При верификации образцов пациентов с положительными результатами в трёх различных скрининговых тестах ВИЧ-инфекция подтверждена по стандартному алгоритму с ИБ на первом образце у 96,8% пациентов; у 0,8% пациентов тест ИБ стал положительным только на повторных образцах; 2,4% пациентов из-за неопределённого или отрицательного результата ИБ на первом образце в итоге не верифицированы. На 1217 образцах установлено три интервала PPV: низкий - при КП в ИХЛА до 3,5; промежуточный - при КП от 3,6 до 100; высокий - при КП выше 100. Высокий КП зафиксирован у 59% пациентов с PPV=99,9%, у 99,9% из них подтверждена ВИЧ-инфекция. Медиана КП в скрининговом ИХЛА ИП-образцов составила 839, ложноположительных - 1,83. Среди образцов с признаками ранней ВИЧ-инфекции (КП в ИХЛА выше 3,5 и/или три положительных результата различных ИХ-тестов при первом отрицательном либо неопределённом ИБ), 61% образцов имели КП в ИХЛА выше 100, 39% - от 8 до 100. ВИЧ-инфекция подтвердилась у 98,5% пациентов при использовании методов молекулярной диагностики (РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ), в 1,5% случаев - при повторном ИБ.

Заключение. При использовании стандартного алгоритма подтверждения ВИЧ-инфекции методом ИБ имеется риск пропустить раннюю инфекцию: части пациентов (по нашим данным, 10,7% от впервые выявленных ВИЧ-инфицированных) может быть не выдано лабораторное заключение на первом образце из-за неопределённых результатов верификации. Это заставляет проводить поиск дополнительных возможностей оптимизации и стратификации методик верификации за счёт использования комбинации трёх серологических скрининговых ИХА тестов, индикаторов ВИЧ-инфекции по КП ИХЛА, а также тестов молекулярной диагностики.

Ключевые слова: ВИЧ-тестирование; ранняя ВИЧ-инфекция; диагностика ВИЧ; ВИЧ ИХЛА; коэффициент позитивности ИХЛА; ВИЧ-иммуноблот; алгоритм диагностики ВИЧ

Для цитирования: Яппаров Р.Г., Насырова Э.С., Князев В.Ю., Садыкова Р.Т., Гильманов А.Ж. Опыт организации скрининговых и верификационных исследований при ранней диагностике ВИЧ с использованием метода ИХЛА. Клиническая лабораторная диагностика 2025; 70(1): 14-24.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-14-24>

EDN: BRYDFQ

Для корреспонденции: Насырова Эльвира Сагитовна, зав. референс-лабораторией ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; e-mail: kdlaids@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 18.11.2024

Принята к печати 20.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Yapparov R.G.^{1,2}, Nasyrova E.S.², Knyazev V.Yu.², Sadykova R.T.², Gilmanov A.Zh.¹

EXPERIENCE OF SCREENING AND VERIFICATION STUDIES IN EARLY DIAGNOSIS OF HIV

INFECTION USING CLIA

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republic Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ufa, Russia

Purpose. To assess the number of initially indeterminate and negative results in screening samples during verification by the immunoblot (IB) in the standard confirmation algorithm during medical examination for HIV infection, to consider indicators of a high probability of HIV infection when using screening immunochemical tests to reduce diagnostic times and optimize resources for HIV verification.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of screening for HIV markers of 56,667 routine samples obtained in January-June 2021 was conducted; study of three intervals of the positive predictive value (PPV) of the positivity ratio (PR) in the chemiluminescent immunoassay (CLIA) on 1217 primarily positive samples according to the screening results; verification of 372 patient samples according to positive results in at least three different HIV screening test systems (in different combinations). Evaluation of the probability of HIV infection by confirmation results by molecular diagnostics tests) in 71 samples according to the CLIA PR and positive results in 3 different screening test systems but negative or indeterminate IB results.

Outcomes. When screening all routine samples using the standard verification algorithm, there were 1.3% true positive (TP) results; of these, 71.1% were samples from patients with a previously established diagnosis of HIV infection; 28.9% were newly diagnosed. Twenty-three patients (10.7% of all newly diagnosed) did not receive a final laboratory conclusion on HIV infection on the first sample when performing IB confirmation; HIV infection was subsequently confirmed in 7 patients, and 16 remained without a final laboratory conclusion (with suspected early infection). When verifying patient samples with positive results in three different screening tests, HIV infection was confirmed by the standard algorithm with IB on the first sample in 96.8% of patients; in 0.8% of patients the IB test became positive on repeat samples; 2.4% of patients were ultimately not verified due to an indeterminate or negative IB result on the first sample. Three PPV intervals were established for 1217 samples: low - with PR in CLIA up to 3.5; intermediate - with PR from 3.6 to 100; high - with PR above 100. High PR was recorded in 59% of patients with PPV=99.9%, in 99.9% of them HIV infection was confirmed. The median PR of CLIA in the screening test for true positive samples was 839, for false positive - 1.83. Among the samples suspicious for early HIV infection (PR in CLIA above 3.5 or/and three positive results of various immunochemical tests with the first negative or indeterminate IB), 61% of the samples in CLIA had PR above 100, 39% - from 8 to 100. HIV infection was confirmed in 98.5% of patients using molecular diagnostic methods (HIV RNA or HIV DNA), in 1.5% of cases - with repeated IB.

Conclusion. When using the standard algorithm for confirming HIV infection using IB, there is a risk of missing an early infection: some patients (according to our data, 10.7% of newly diagnosed HIV-infected patients) may not be issued a laboratory conclusion on the first sample due to uncertain verification results. This necessitates searching for additional opportunities to optimize and stratify verification methods by using a combination of three serological screening immunochemical tests, HIV infection indicators according to the CLIA PR and molecular diagnostic tests.

Key words: HIV testing; early HIV infection; HIV diagnosis; HIV CLIA; HIV immunoblot; CLIA PR; HIV diagnostic algorithm

For citation: Yapparov R.G., Nasyrova E.S., Knyazev V.Yu., Sadykova R.T., Gilmanov A.Zh. Experience of screening and verification studies in early diagnosis of HIV infection using CLIA. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 14-24 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-14-24>

EDN: BRYDFQ

For correspondence: Nasyrova E. S., Head of the Reference Laboratory, Republic Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases; e-mail: kdlaid@mail.ru

Information about authors:

Yapparov R.G., <https://orcid.org/0009-0006-8579-3274>;

Nasyrova E.S., <https://orcid.org/0009-0002-7343-9041>;

Knyazev V.Yu., <https://orcid.org/0009-0009-9809-3156>;

Sadykova R.T., <https://orcid.org/0009-0002-5688-7977>;

Gilmanov A.Zh., <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. The study had no sponsor support.

Received 18.11.2024

Accepted 20.11.2024

Published 00.01.2025

Введение. Ситуация с распространением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает быть актуальной для всех стран. По оценочным данным ВОЗ, в 2022 году в мире насчитывалось около 39 млн ВИЧ-положительных, из них вновь выявленных 1,3 млн человек. Около 630 тыс. человек погибли от заболеваний, связанных с ВИЧ¹.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лекарственной терапии, которая при раннем начале и

правильном подборе лечения ведёт к неопределяемому уровню вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированного². С одной стороны, такие пациенты перестают быть источником дальнейшего распространения инфекции, с другой – контролируемая пожизненная терапия предотвращает развитие тяжёлых патологических осложнений [2, 5]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с ВИЧ при проведении антиретровирусной терапии (АРВТ) близка к общепопуляционной [5, 6].

¹Сайт Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization). HIV and AIDS. Key facts <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 11.09.2023).

²Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». Национальная вирусологическая ассоциация. Московское онкологическое общество. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1 (дата обращения: 11.09.2023).

По мере охвата населения бесплатными диагностическими и эффективными лечебными мероприятиями удалось перевести ВИЧ в разряд контролируемых инфекций [4]. Международное сообщество поставило новую задачу - остановить эпидемию ВИЧ к 2030 году³.

Для России ВИЧ-инфекция остается тяжёлым социально-экономическим бременем. По данным Минздрава РФ (расчёт Росстата), в 2022 году под наблюдением состояло 858,7 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией и было выявлено 56 тыс. новых пациентов (этот показатель достоверно снижается с 2019 года) [1]. В последние годы ситуация становится более контролируемой. Бесплатное лекарственное обеспечение и раннее назначение АРВТ всем пациентам с ВИЧ, находящимся на диспансерном наблюдении, позволит существенно снизить заболеваемость ВИЧ.

В Российской Федерации принята и успешно реализуется Государственная Стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 года (распоряжение Правительства РФ от 21.12.2020 г. № 3468-р)⁴. Одной из важных задач Стратегии является охват населения эффективным скринингом в целях максимального выявления лиц с ВИЧ-инфекцией и дальнейшего привлечения их к услугам здравоохранения. По данным статистической формы № 4, в 2022 году на ВИЧ обследовано 45 037 376 образцов крови россиян (30,6% от населения), что на 10,9% больше образцов, чем в 2021 году [1]. Особое внимание уделяется медицинскому освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию отдельных категорий населения, направленному на раннее выявление лиц, которые ещё не осведомлены о своем положительном ВИЧ-статусе, привлечению их к диспансерному наблюдению и проведению АРВТ. Стратегия подчеркивает важность раннего выявления заболевания и активного внедрения современных подходов к тестированию на ВИЧ-инфекцию, в том числе с использованием тест-систем последнего поколения, имеющих доказанную чувствительность и специфичность, позволяющих выявить заболевание в кратчайшие сроки от инфицирования.

В Российской Федерации действует алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции по СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утверждённым Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 [2]. Он включает два этапа: скрининг и подтверждение положительных результатов. Скрининг проводится с помощью иммунохимического анализа (ИХ) в тест-системах 4-го поколения, одновременно выявляющих антитела и антиген ВИЧ-1 и антитела к ВИЧ-2 [3]. Лучшие скрининговые тесты являются высокоспецифичными (выше 99,5%) и высокочувствительными, позволяющими выявлять возбудителя инфекции на 15-20-й день после инфицирования [3, 8-10]. Поскольку даже самые специфичные скрининговые тесты могут давать 0,2-0,5% ложноположительных

результатов [11], все положительные образцы проходят этап подтверждения в референс-лабораториях. В соответствии с используемым алгоритмом, первично положительный образец в скрининге вначале перепроверяют в тест-системе другого производителя, отличающейся по составу антигенов, антител или формату. Такой подход снижает вероятность ложноположительного результата, если образец проверяется в различных тестах [12, 13]. При получении дискордантных результатов сыворотка исследуется в третьей тест-системе. Положительный образец, как минимум, в двух ИХА тест-системах, проверяется в подтверждающем тесте; в последние годы с этой целью широко используется иммуноблот (ИБ) [14, 15]. При этом ИБ имеет важное ограничение: его результат расценивается как положительный лишь в случаях уже развёрнутого серологического ответа через 36-65 дней после инфицирования [13, 14], то есть позднее, чем ответ на ВИЧ-инфекцию скрининговых ИХА-тестов 4-го поколения (рис. 1).

Для положительного результата в ИБ важно появление антител к целому ряду белков вируса [14]. Среди недостатков ИБ выделяют: значительную стоимость, длительность выполнения, сложность интерпретации, затрачиваемые ресурсы и значительное количество неопределённых результатов, особенно в ранние сроки после инфицирования [16]. В Российской Федерации с 2021 года в качестве подтверждающего теста для ранней диагностики могут использоваться и молекулярно-биологические тесты (МБТ), определяющие РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ, которые являются более чувствительными на ранних этапах инфекции [17], но их выполнение из скринингового образца может быть ограничено особенностями технологии и преаналитическими требованиями: недостаточным объёмом оставшегося образца, его видом (сыворотка вместо плазмы), многократными открываниями пробирки и риском контаминации.

В качестве одного из подходов для подтверждения ранней ВИЧ-инфекции рассматривалась возможность применения теста для изолированного выявления только р25/24 ВИЧ-1 антигена. Этот тест рекомендован СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» для образцов, положительных в двух ИХА-тестах, и при неопределённых либо отрицательных результатах ИБ. На практике тест-наборы для выявления р25/24 ВИЧ-1 антигена не нашли широкого применения, поскольку требуется повторное тестирование первично положительных образцов в дубликатах и далее подтверждающий нейтрализационный тест (согласно методике выполнения большинства тестов), что удлиняет процедуру диагностики как минимум на 2-3 дня. Из-за невысокой частоты подобных ситуаций, для оптимизации расходов реагентов и ресурсов образцы приходится накапливать. Вероятность изолированной детекции р24/25 антигена в период развития сероконверсии у ВИЧ-инфицированных значительно снижается вследствие активной выработки антител: они блокируют места связывания обнаруживаемых аналитов с компонентами тест-системы, что приводит к снижению чувствительности теста, подтверждающего раннюю ВИЧ-инфекцию. Более рациональным может быть использование так называемых вспомогательных дифференцирующих тестов, позволяющих

³Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 8 июня 2016 года. Политическая декларация по ВИЧ и СПИДу: ускоренными темпами к активизации борьбы с ВИЧ и прекращению эпидемии СПИДа к 2030 году. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-НIV-AIDS_ru.pdf (дата обращения: 11.09.2023).

⁴Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 г. № 3468-р. <http://government.ru/docs/all/131802/> (дата обращения: 11.09.2023).

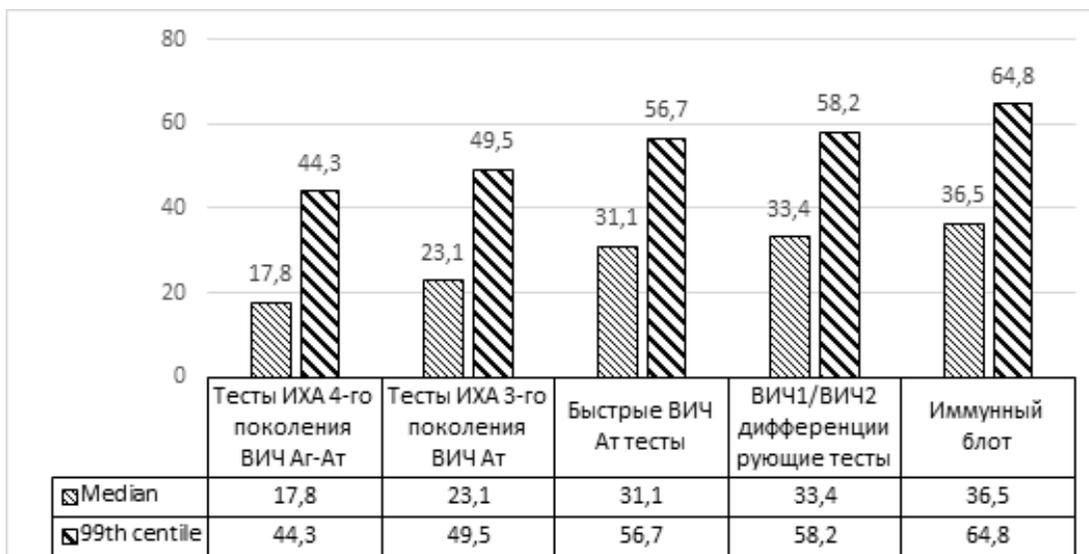


Рис. 1. Сокращение серонегативного окна (дни) при использовании различных тест-систем (медиана и 99-й процентиль) [15].

одновременно оценивать наличие антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антигена р24/25.

Цель работы - анализ результатов скрининговых и подтверждающих исследований на ВИЧ в референс-лаборатории и оценка возможности использования значений коэффициента позитивности ИХЛА-исследований для сокращения сроков лабораторной диагностики при обеспечении их информативности.

Основываясь на нашем многолетнем опыте скрининга и подтверждения ВИЧ-инфекции, были определены следующие задачи:

- оценить количество первично неопределённых и отрицательных результатов в ИБ у ВИЧ-инфицированных в ходе верификации образцов, положительных в скрининговых тестах;

- оценить приемлемость индикаторов высокой вероятности ВИЧ-инфекции по серологическим тестам, предлагаемым ВОЗ (3 положительных результата в трёх различных скрининговых ИХ-тестах), а также возможность использования коэффициента позитивности (КП) в иммунохемилюминесцентном анализе (ИХЛА);

- рассмотреть дополнительные возможности подтверждения ВИЧ-инфекции с учётом выявленных индикаторов для сокращения сроков диагностики и оптимизации ресурсов.

Материал и методы. В Республиканском Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД, г. Уфа) проведён ретроспективный анализ результатов скрининга и подтверждения 56 667 рутинных образцов пациентов, поступивших для медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию в период с 14.01.2021 г. по 30.06.2021 года. Все образцы - как первичные для скрининга, так и положительные в скрининговом тесте, поступающие для верификационных исследований в референс-лабораторию из других медицинских организаций (МО) Республики Башкортостан - протестированы с применением автоматизированной иммунохемилюминесцентной технологии (тест-система ARCHITECT ВИЧ Аг/Ат Комбо, далее - ИХЛА). При интерпретации учитывался

КП образца, т. е. отношение сигнала образца к пороговому «отсекающему» значению в ИХЛА тест-системе. Подтверждение положительных в скрининговом тесте образцов проведено согласно применяемым в РФ алгоритмам подтверждения ВИЧ. Данные для анализа взяты из записей Журнала учёта серопозитивных образцов для верификации ВИЧ и региональной информационной системы ГИС «РМИАС РБ».

Для 1217 образцов, ложно- или истинно положительных (ИП) в скрининговом ИХЛА, установлены три интервала с разными уровнями положительного предсказательного значения (PPV) КП в ИХЛА. Для оценки соответствия интерпретации образцов с положительными результатами в трёх различных скрининговых тестах (МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ, КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ-авто, Elecsys HIV Combi cobas e analyzers) с результатами подтверждающего теста ИБ (ЛИА-Блот ВИЧ-1,2 БЕСТ, МилаБлот-ВИЧ, ИННО-ЛИА ВИЧ I/II подтверждающий) были доступны данные 372 образцов пациентов.

На втором этапе оценены результаты практического внедрения МБТ (Abbott RealTime HIV-1, Xpert HIV-1 Qual, РеалБест ВИЧ ПЦР) при наличии маркёров высокой вероятности ВИЧ-инфекции по серологическим тестам (3 положительных результата в различных скрининговых ИХ-тестах и/или высокий КП ИХЛА), но при отрицательных или неопределённых результатах ИБ, дополнительно выявлен 71 образец в 2022 году.

Результаты. Ретроспективный анализ скрининга рутинных образцов. За первое полугодие 2021 года из проанализированных 56 667 образцов положительными в скрининге были 1242 пробы (2,2%). Среди них истинно положительными (ИП) были признаны 744 образца (1,3%), из которых 529 (71,1% от ИП) - от пациентов с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, 215 образцов (28,9% от ИП) - от впервые выявленных ВИЧ-инфицированных (7 из них потребовали повторного взятия и исследования образца). 473 пробы (0,8%) в ходе верификации были интерпретированы как ложноположительные, поскольку они показали отрица-

тельный результат в альтернативных скрининговых тест-системах. Оставшиеся 25 образцов (0,04%) не классифицировали по разным причинам (недостаточный объём пробы для ИБ, неопределённый или отрицательный результат ИБ без данных о последующих исследованиях, анонимные пробы и пр.)

Обращает на себя внимание тот факт, что среди всех ИП результатов скрининга значительную долю (71,1%) составляли образцы пациентов с уже установленным ранее диагнозом ВИЧ-инфекции. Нужно отметить, что повторные необоснованные назначения скрининговых анализов приводят к затратам ресурсов и могут вызывать задержку оказания медицинской помощи таким пациентам на время верификации результатов.

23 пациентам в составе анализируемой выборки (10,7% от всех впервые выявленных ВИЧ-инфицированных) не было выдано итогового лабораторного заключения о ВИЧ-инфекции при выполнении исследований по стандартному алгоритму подтверждения методом ИБ, который демонстрировал либо отрицательный, либо неопределённый результат на первом скрининговом образце. Из них у 7 пациентов впоследствии подтвердилась ВИЧ-инфекция, 16 остались без окончательного лабораторного заключения, но с подозрением на раннюю инфекцию (все их скрининговые серологические тесты были положительны и/или наблюдался высокий КП ИХЛА).

Ретроспективная оценка учета образцов для верификации. Тот факт, что около 10% впервые регистрируемых ВИЧ-инфицированных могут не получить лабораторное заключение по первому образцу, и часть из них может ускользнуть из поля зрения медицинской организации, заставляет искать диагностические подходы к ускорению верификации ВИЧ-инфекции в раннем периоде. В связи с ростом информированности пациентов о ВИЧ, охвата лабораторным тестированием, наличием успешных профилактических программ можно прогнозировать рост доли пациентов, проходящих скрининг в раннем периоде после заражения ВИЧ.

Мы сделали попытку ретроспективно проанализировать на нашей выборке возможную результативность предлагаемых в международной практике подходов, при использовании которых можно было бы достичь положительного предсказательного значения (positive predictive value, PPV) алгоритма верификации более 99%.

Первый подход, описанный экспертами ВОЗ⁵ для условий невысокой распространённости ВИЧ-инфекции (ниже 5%), предполагает, что положительные результаты в трёх различных скрининговых тестах, отличающихся по иммунобиологическим компонентам, методу и формату, дают PPV выше 99%. Применение данного подхода в нашей практике означало бы, что при комбинации трёх положительных результатов в различных скрининговых тест-системах и неопределённого или отрицательного результата иммунного блота, при подтверждении заставляет заподозрить у такого пациента раннюю ВИЧ-инфекцию, и ему нужно рекомендовать незамедлительное выполнение МБТ на ВИЧ-РНК или ВИЧ-ДНК, а при недостаточном объёме образца для скрининга – предупредительное оповещение о необхо-

димости срочного дополнительного взятия биоматериала для МБТ.

При проведении ретроспективной оценки для верификации в анализируемой выборке были доступны данные о 372 образцах биоматериала пациентов с положительными результатами, как минимум, в трёх различных скрининговых тест-системах. Согласно результатам подтверждения этих образцов в ИБ, 363 образца (97,6%), имели положительные результаты в ИБ, но 3 из них первоначально были отрицательными и подтвердились лишь на последующих образцах; 9 образцов (2,4%) не верифицированы, поскольку 2 образца имели неопределённые и ещё 7 – отрицательные результаты ИБ.

Минимум 3 образца в скрининговых тестах показали высокий риск инфекции в более короткие сроки, чем по результатам ИБ, а 9 образцов остались незавершёнными по ИБ, но имели индикаторы высокой вероятности ВИЧ-инфекции. Доказанных ложноположительных образцов при положительных результатах в трёх различных ИХ-тестах не зафиксировано. Получен схожий с рекомендациями ВОЗ высокий результат PPV, и наличие трёх положительных скрининговых тестов можно считать индикатором высокой вероятности ВИЧ-инфекции. У таких пациентов при отрицательных или неопределённых результатах ИБ важно своевременно заподозрить раннюю ВИЧ-инфекцию и незамедлительно выполнить МБТ. Существующие нормативные правила предлагают уже после двух положительных результатов в различных скрининговых тест-системах делать ИБ. В случае отрицательного или неопределённого результата ИБ повторное тестирование рекомендовано спустя 2 недели и лишь «...у лиц, указавших на наличие высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией в течение последних 3 месяцев» [2]. На практике отсроченное предложение повторного тестирования и некорректная оценка риска инфицирования самим пациентом может приводить к ускользанию части пациентов из поля зрения медиков и незавершённости диагностики.

Важно принять во внимание, что оценка вероятности ВИЧ-инфекции на основании результатов трёх различных серологических тестов будет иметь высокую специфичность и чувствительность лишь при использовании валидированных тестов [17]. В нашей референс-лаборатории используются тесты, отличающиеся по методам исследований (ИХЛА, микропланшетный иммуноферментный – ИФА и электрохемилюминесцентный – ЭХЛА), а также по составу иммунобиологических компонентов и по производителям, что минимизирует вероятность перекрёстных ложноположительных результатов.

Оценка положительного предсказательного значения по КП ИХЛА. В ряде публикаций [18-22] описываются подходы к определению порогового уровня КП в одном из широко используемых автоматизированных тестов ИХЛА 4-го поколения, при котором возможно достижение PPV выше 99%. Eric M. Ramos и соавторы [23] указывают на особенности данного теста, имеющего широкий динамический диапазон по КП: пороговый уровень КП можно установить, например, равным 30/50/100/500 и т.д. в зависимости от того, какой уровень PPV считать клинически оправданным для подозрения на высокую вероятность ВИЧ-инфекции.

⁵ВОЗ Глобальная стратегия по СПИДу на 2021-2026 годы. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_ru.pdf

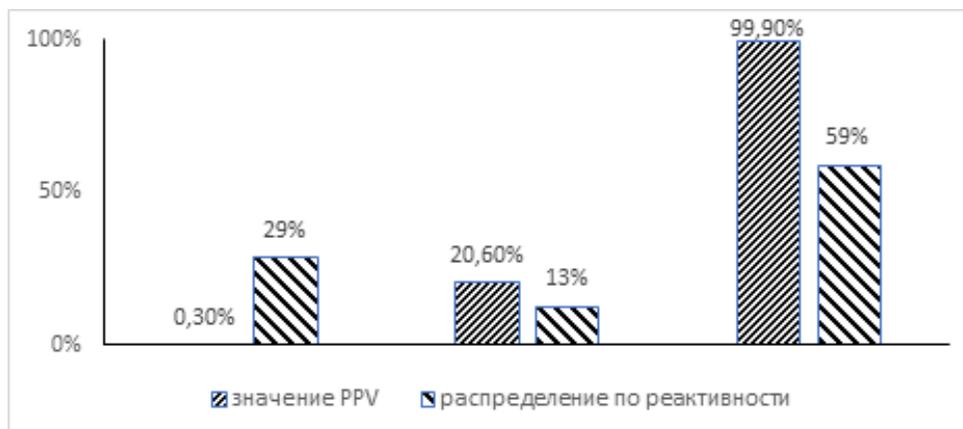


Рис. 2. Доля проб, положительных в ИХЛА-тесте на ВИЧ, с различными КП и значениями PPV.

Мы оценили распределение всех ВИЧ-положительных проб в ИХЛА-тесте ($n=1217$), которые интерпретированы как ИП или ложноположительные, и выбрали интервалы, которые показали значимые различия PPV: с низким КП (до 3,5), промежуточным (от 3,6 до 100) и высоким КП (выше 100) (рис. 2).

В интервал КП от 1,0 до 3,5 попали 350 образцов (29% от общего числа положительных проб в скрининге). ИП среди них был 1 образец, т. е. в этом интервале PPV составил 0,3%, что свидетельствует об очень низкой вероятности ВИЧ-инфекции. При этом данный образец положительный в двух других скрининговых ИХ-тестах (картина ранней инфекции), но отрицательный в тесте ИБ. Положительным тест ИБ у данного пациента стал при следующем взятии крови более чем через 2 месяца. В диапазон КП 3,6-100 попали 155 образцов (13%), из них ВИЧ-инфекция в тесте ИБ подтверждена у каждого пятого пациента (20,6%). Значение КП выше 100 зафиксировано у 712 пациентов (59% от общего числа первично позитивных скрининговых проб), ВИЧ-инфекция по результатам ИБ подтверждена у 711 из них (очень высокий PPV - 99,9%). Ложноположительных результатов при КП 1-3,5; КП 3,5-100 и КП выше 100 было, соответственно, 349, 123 и 1. Медиана КП ИХЛА в скрининговом тесте ИП образцов составила 839, а ложноположительных - 1,83.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для тест-системы с широким динамическим диапазоном по КП и высокой степенью дифференцировки между положительными и отрицательными резуль-

татами, значение КП в пробе биоматериала пропорционально количеству антител, уровень которых, в свою очередь, тем выше, чем более «зрелая» инфекция имеет место при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ).

Результаты верификации при наличии лабораторных признаков ранней ВИЧ-инфекции. В 2022 году нам удалось дополнительно выявить 71 пациента с индикаторами ВИЧ-инфекции – тремя положительными результатами в различных ИХА тестах и отрицательном или неопределённом результате ИБ (он не выполнялся ввиду необходимости экстренной диагностики (беременные), или при наличии анамнестических данных о высокой вероятности рисков недавнего инфицирования). ВИЧ-инфекция у этих пациентов подтвердилась при молекулярной диагностике (69 пациентов), либо при повторном ИБ (2 пациента). В 43 образцах (61%) КП по ИХЛА был выше 100 и были позитивными результаты других ИФА-тестов: у 34 пациентов результат ИБ был отрицательным или неопределённым, ещё в 9 случаях ИБ не выполнялся ввиду наличия срочных показаний для проведения МБТ (по клиническим признакам и анамнезу). 28 образцов (39%) имели в ИХЛА КП от 8 до 100 и положительные результаты других скрининговых тестов (в 26 случаях результат ИБ был отрицательным либо неопределённым), ещё 2 пробы не исследованы ввиду наличия клинической картины острой инфекции и необходимости срочного лабораторного подтверждения. Обобщающие результаты представлены в табл. 1, детальные результаты по каждому пациенту - в табл. 2 и 3.

Таблица 1

Обобщённые результаты тестирования с учетом КП ИХЛА в группах пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией ($n=71$)

Коэффициент позитивности ИХЛА	ИХ-скрининг	Иммуноблот (количество образцов)	Полимеразная цепная реакция	Всего образцов
>100	Положительный	Отрицательный - 20 Неопределённый - 14 Не выполнялся - 9	Положительный	43
<=100	Положительный	Отрицательный - 10 Неопределённый - 16 Не выполнялся - 2	Положительный	28

Учитывая значение КП в ИХЛА и два положительных результата скрининговых ИХ тестов, но при этом отрицательный или неопределённый результат ИБ, можно с высокой вероятностью заподозрить раннюю ВИЧ-инфекцию и завершить диагностику тестом ПЦР. Нельзя оставлять без внимания пациента, который может и не вернуться через 2 недели для повторного взятия биоматериала и выполнения подтверждающего теста ИБ.

Обсуждение. В настоящей работе проанализированы некоторые лабораторно-организационные аспекты алгоритма диагностики ВИЧ-инфекции. Из 56 667 образцов, поступивших в референс-лабораторию Центра СПИД (г. Уфа, Республика Башкортостан) в первом полугодии 2021 года, в 1,3% случаев верифицировали ИП результат. По нашим данным, 10,7% от всех впервые выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов не получили лабораторного заключения о ВИЧ-инфекции по первому скрининговому образцу. Около 30% образцов

подтверждены лишь при повторном взятии материала, а остальные, имея признаки ранней инфекции (все серологические тесты положительные и/или высокий КП в ИХЛА), не получили окончательного лабораторного заключения в минимально возможные сроки.

Из 372 образцов пациентов, имеющих индикаторы высокой вероятности ВИЧ-инфекции (положительные результаты не менее чем трёх различных скрининговых тестов), 2,4% результатов так и не верифицированы из-за неопределённого или отрицательного результата ИБ. Остальные 97,6% позитивных результатов скрининговых тестов подтверждены в ИБ. Это свидетельствует о высоком PPV по трём различным положительным скрининговым тестам, что может являться индикатором ранней ВИЧ-инфекции и служить основанием для подтверждения ПЦР-тестом на РНК или ДНК при отрицательном или неопределённом ИБ. Такой подход позволит не «потерять» пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией.

Таблица 2

Индивидуальные результаты диагностических тестов у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией и КП в ИХЛА <100

Тест, коэффициент позитивности	Тест А	Тест В	Тест С	Результат иммуноблота	Полимеразная цепная реакция	Примечания
8	+	+	+	Неопределённый	Нет данных	При повторном взятии биоматериала ИБ (+)
12	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $1,26 \cdot 10^5$ копий/мл	Второй образец. В 1-м образце 7 днями ранее КП (А) = 1; все серологич. тесты (+), ИБ (-)
13, 15, 58	+	+	+	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
17	+	+	+	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН $3,6 \cdot 10^6$ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
19	+	+	+	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН $7,2 \cdot 10^5$ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
21	+	+	+	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $>10^6$ копий/мл	
21	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $1,5 \cdot 10^6$ копий/мл	
23, 27, 49	+	+	+	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
24, 82	+	+	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
31	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $5 \cdot 10^6$ копий/мл	
34	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $7,18 \cdot 10^5$ копий/мл	2-й образец, делали только ПЦР. В 1-м образце 7 днями ранее ИБ (-)
38	+	+	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
45	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $7,8 \cdot 10^6$ копий/мл	
60	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН 1130 коп/мл	
60	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $2,17 \cdot 10^6$ копий/мл	
64	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $>10^7$ копий/мл	
65	+	+	+	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
69	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $1,58 \cdot 10^6$ копий/мл	
98	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $>10^7$ копий/мл	

Примечание. Здесь и в табл. 3: ВН - вирусная нагрузка; ИБ – иммуноблот; ПЦР - полимеразная цепная реакция, н/д – тест не выполнялся.

Таблица 3

Индивидуальные результаты диагностических тестов у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией и КП в ИХЛА >100

Тест А, коэффициент позитивности	Тест А	Тест В	Тест С	Результат иммуноблота	Полимеразная цепная реакция	Примечание
105	+	+	н/д	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	2-й образец. В 1-м образце 8 днями ранее КП (А) = 15; все серологические тесты (+), ИБ не делали (недостаточен объем образца)
106, 172, 280, 918	+	+	н/д	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
107	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
108, 109	+	+	+	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
108, 117, 119, 154, 158, 168, 202, 307, 548	+	+	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
117	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 4,5* 10 ⁵ копий/мл	По данным клинической картины ИБ не делали
121	+	+	+	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН 4530 копий/мл	
124	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
125	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН 2,5*10 ⁶ копий/мл	
130	+	+	+	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 1180 копий/мл	По данным клинической картины ИБ не делали
132	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
141	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН >10 ⁷ копий/мл	
141	+	+	+	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
143	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий /мл	
222	+	+	+	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	Повторный образец. В 1-м образце ИБ (-), все серологические тесты (+).
227	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН >10 ⁶ копий/мл	
238	+	+	н/д	Неопределённый - положительный	Нет данных	В повторном образце тест ИБ стал положительным
240	+	+	н/д	н/д	ДНК-ВИЧ положит.	По данным клинической картины ИБ не делали
424	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
461	+	+	н/д	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
522	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 8,75*10 ⁴ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза (беременность) сразу делали ПЦР
531	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 1,6*10 ⁶ копий/мл	По данным клинической картины ИБ не делали
549	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
569	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 2,6*10 ⁶ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
579	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН >10 ⁷ копий/мл	
629	+	-	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
662	+	+	+	Отрицательный /положительный	РНК-ВИЧ положит. ВН 4,6*10 ⁴ копий/мл	Через 10 дней ИБ стал положительным
769	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
885	+	+	н/д	н/д	ДНК-ВИЧ положит.	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
1026	+	+	н/д	н/д	ДНК-ВИЧ положит.	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
1157	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 1,85*10 ⁶ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР

При массовом скрининговом обследовании населения растёт нагрузка на референс-лаборатории в отношении верификации положительных результатов тестов. Нужно стремиться к максимальной автоматизации процесса тестирования, сокращению сроков обработки взятой крови и выдачи результатов, автоматизированному отслеживанию подтверждённых и, что не менее важно, незавершённых случаев с лабораторными признаками ранней инфекции.

Другим полезным индикатором вероятной ВИЧ-инфекции может служить КП в ИХЛА. По 1217 ВИЧ-положительным в ИХЛА-тесте образцам нами установлено три интервала PPV с низким (КП до 3,5), промежуточным (КП от 3,6 до 100) и высоким значением КП (выше 100). Эти интервалы имеют значимые различия положительной предсказательной ценности при верификации ВИЧ-инфекции.

По результатам проведённых исследований можно сформулировать следующие предложения для использования в практике:

1. Результат скринингового теста (ИХЛА) попадает в диапазон высокого PPV >99% (КП выше 100). Количество таких образцов может достигать до 60-80% от всех проб, положительных в скрининге (зависит от распространённости инфекции в популяции, соотношения пространств с ранней и поздней инфекцией и прочее).

а. Целесообразно выполнение подтверждающего теста ИБ, что поможет эффективнее использовать ресурсы лаборатории (персонал, бюджет и пр.) и быстрее выдать лабораторное заключение.

б. Если результат подтверждающего теста ИБ будет отрицательным или неопределённым, то можно, учитывая высокое значение PPV, заподозрить раннюю инфекцию и рекомендовать незамедлительное выполнение МБТ (ПЦР) для выявления РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ, тесты на которые являются более чувствительными для ранней стадии инфекции, чем ИБ. При невозможности срочного выполнения МБТ следует выполнить два альтернативных скрининговых ИХ теста, положительные результаты которых будут являться индикаторами высокой вероятности ВИЧ-инфекции.

2. Результат скринингового теста попадает в диапазон среднего значения PPV 20-50% (КП от 3,5 до 100). До половины образцов в этом интервале могут быть от ВИЧ-инфицированных в ранней стадии, когда результаты ИБ могут оказаться отрицательными или неопределёнными.

а. Для исключения ложноположительного результата целесообразно выполнить два других ИХ теста и при наличии положительных результатов подтвердить их в тесте ИБ.

б. Если при положительных результатах трёх различных скрининговых ИХ-тестов результат ИБ отрицательный или неопределённый, то, как указывалось ранее, можно заподозрить раннюю инфекцию и в целях подтверждения оперативно выполнить МБТ на РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ.

3. Результат скринингового теста (ИХЛА) - в диапазоне низкого PPV <1% (КП от 1 до 3,5). В этом случае вероятность ВИЧ-инфекции, в том числе подтверждаемой положительным результатом ИБ, невелика, либо может иметь место инфекция в ранней фазе без клинических признаков явного иммунодефицита. В этой си-

туации можно выполнить два различных дополнительных ИХ-теста для увеличения PPV.

а. При отрицательных результатах дополнительных ИХ-тестов и отсутствии факторов риска в анамнезе, результат первого скринингового теста трактуется как ложноположительный.

б. При дискордантных результатах дополнительных тестов и отсутствии факторов риска рекомендуется повторить исследование через 1-2 недели, и при повторном взятии крови взять дополнительный материал для МБТ (образец плазмы).

в. При положительных результатах дополнительных ИХ тестов можно предположить раннюю инфекцию и незамедлительно выполнить МБТ на РНК ВИЧ или ДНК-ВИЧ. В такой ситуации вероятность положительного результата ИБ крайне низка.

Высокий КП в ИХЛА и положительные результаты трёх различных скрининговых тестов могут служить надёжными индикаторами ВИЧ-инфекции, позволяющими не пропустить раннюю стадию заболевания и ускорить его подтверждение.

Обращает на себя внимание то, что в нормативных документах отсутствуют целевые показатели временных рамок подтверждения ВИЧ-инфекции. На сроки информирования пациента о результатах подтверждающих тестов могут повлиять 3 основных фактора: сроки доставки образца в референс-лабораторию, продолжительность подтверждающего тестирования и порядок информирования направившего врача и пациента о результатах тестов. При длительных сроках диагностики растёт вероятность «ускользания» пациента из поля зрения МО; при этом снижается вероятность завершения диагностики и скорость постановки на диспансерное наблюдение.

Мы попытались оценить продолжительность исследования от взятия биоматериала (крови) до завершения подтверждающего теста ИБ. В 2021 году при стандартном подходе всего 12% образцов пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией обработаны в одну рабочую неделю (не включая данных о том, когда информация была доведена до пациента). Более чем по 20% образцов ответ получен лишь спустя 2 недели. Чтобы сократить время выдачи лабораторного заключения после верификации положительных образцов в ИБ, считаем важным ввести временные рамки для выполнения скрининга и лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции – например, 48-72 ч от времени доставки образца крови в референс-лабораторию в зависимости от условий на конкретной территории РФ. Для отдалённых территорий с затруднённой логистикой и лабораторий с малым потоком исследований можно использовать экспресс-тесты с приемлемыми чувствительностью и специфичностью. Это позволит снизить долю «ускользающих» пациентов и риски дальнейшей передачи инфекции, быстрее поставить на учёт и назначить АРВТ впервые выявленным пациентам, не допускать роста заболеваемости и останавливать развитие ВИЧ-инфекции на ранней стадии.

С целью снижения нагрузки на лаборатории (ввиду необоснованных назначений), целесообразна разработка программного модуля в составе медицинских информационных систем (МИС), предупреждающего о повторных назначениях скрининговых тестов пациентам с

ВИЧ, находящимся на диспансерном учёте. А в отношении пациентов из группы высокого риска, с клиническими симптомами, наличием индикаторов по ВИЧ, беременных и других уязвимых групп, ввести специальный сигнал в МИС на рабочем месте врача-специалиста на взятие дополнительного образца крови для подтверждения в случае необходимости быстрого выполнения молекулярно-биологических тестов (МБТ) [24].

Разумеется, существуют определённые ограничения в применении предложенных серологических индикаторов ВИЧ-инфекции и МБТ:

- Выбор трёх различных скрининговых ИХ-тестов для обеспечения $PPV > 99\%$ должен быть валидирован для каждой комбинации тестов [25]. В нашей практике используются тесты, основанные на различных методах. В качестве ведущего скринингового исследования применяется автоматизированный высокочувствительный ИХЛА, ИФА и ЭХЛА с различными иммунобиологическими компонентами от разных производителей.
- Предлагаемые пороговые уровни КП в ИХЛА, основаны на данных литературы [21, 23, 26] и на нашем анализе. Они относятся к конкретной ИХЛА тест-системе, имеющей широкий динамический диапазон КП; для других ИХ тестов валидация пороговых уровней КП и PPV должна проводиться по каждой тест-системе [25].
- Высокий уровень КП в ИХЛА может не иметь 100% PPV [27]. При отрицательных результатах тестов ИБ, МБТ и дополнительных ИХ-скрининговых тестов предполагается ложноположительный результат, причинами которого при высоких значениях КП могут быть недавние острые инфекции, вакцинация, аутоиммунные заболевания и т.д., но такие ситуации крайне редки.
- Предложенные подходы могут быть ценными при диагностике впервые выявляемой ВИЧ-инфекции для пациентов, которые не находятся на АРВТ, поскольку некоторые методы диагностики при подавленной вирусной нагрузке в результате успешной терапии не могут использоваться как подтверждающие (например, определение РНК ВИЧ). У пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, находящихся на очень длительной АРВТ, значение КП скрининговых тестов со временем может снижаться; таким пациентам выполнение скрининговых тестов и предложенного диагностического алгоритма в большинстве случаев не показано и лишь отвлекает ресурсы лаборатории и МО.

Заключение. По нашим данным, при стандартном алгоритме подтверждения ВИЧ-инфекции в тесте ИБ, без лабораторного заключения могут остаться до 10% от впервые выявленных ВИЧ-пациентов, среди которых есть и случаи ранней инфекции. В алгоритме верификации ВИЧ-инфекции важными дополнительными индикаторами являются положительные результаты трёх различных ИХ-скрининговых тестов и высокий уровень КП в ИХЛА.

Учитывая низкую чувствительность ИБ на ранних этапах ВИЧ-инфекции и наличие «серологического окна» продолжительностью от 35-65 дней, алгоритм подтверждения лабораторного диагноза может быть расширен за счёт незамедлительного назначения МБТ-

исследования при неопределённом или отрицательном результате ИБ и положительных результатах трёх различных ИХ-скрининговых тестов, либо при КП в ИХЛА выше 100.

Уровень КП в ИХЛА полезно принимать во внимание при выборе последовательности подтверждающих тестов. При высоком уровне КП (выше 100, встречается в 60-80% случаев) можно выполнить подтверждающее исследование ИБ без дополнительных скрининговых тестов. При более низком уровне КП в ИХЛА (менее 100) и положительных результатах двух дополнительных ИХ-тестов важно выполнить МБТ, особенно при отрицательном или неопределённом результате ИБ. Такой подход для большого числа пациентов позволит сократить сроки диагностики ВИЧ-инфекции (их предлагается установить в пределах 48-72 ч от момента доставки образца) и, в ряде случаев, снизить риски «потери» пациентов с ранней инфекцией, не подтверждённой тестом ИБ.

Часть ИП результатов скрининговых тестов принадлежит пациентам с ранее установленной ВИЧ-инфекцией. Повторные необоснованные назначения скрининговых тестов таким пациентам могут вызвать задержку оказания медицинской помощи на время верификации лабораторных результатов. Запрограммированные в МИС и ЛИС подсказки врачу о статусе пациентов при назначении им скрининга на ВИЧ могли бы сберечь ресурсы системы здравоохранения.

Полученные результаты могут быть учтены при разработке современных алгоритмов диагностики и оптимизации подтверждения ВИЧ. Перспективна дальнейшая валидация подходов к лабораторному тестированию, оценка их фармакоэкономической эффективности на уровне региона, анализ значений КП ИХЛА для оценки давности заражения в эпидемиологических целях, учёта удовлетворенности скоростью выдачи результатов лабораторного тестирования и качеством диагностики в целом.

ЛИТЕРАТУРА (П П . 4 - 2 7 С М . REFERENCES)

1. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 01.11.2023).
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500). https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf (дата обращения: 01.11.2023).
3. Киреев Д.Е., Шипулин Г.А., Семёнов А.В., Тиванова Е.В., Чуланов В.П., Колясникова Н.М. и др. Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(2): 103-113. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. Healthcare. Morbidity. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (date of access: 01.11.2023). (in Russian)
2. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 № 4 «On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for

- the prevention of infectious diseases» (Registered with the Ministry of Justice of Russia on February 15, 2021 № 62500). https://www.rosпотреbnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf (date of access: 01.11.2023). (in Russian)
3. Kireev D.E., Shipulin G.A., Semenov A.V., Tivanova E.V., Chulanov V.P., Kolyasnikova N.M. et al. Comparative evaluation of the 4th generation ELISA/CLIA assays used for the diagnosis of HIV infection in the Russian Federation. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2019; 11(2):103-13. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113. (in Russian)
 4. Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15035. DOI: 10.1038/nrdp.2015.35
 5. von Braun A., Furrer H., Battegay M., Calmy A., Cavassini M., Vernazza P. et al. Antiretroviral therapy. *Ther. Umsch*. 2014; 71(8): 461-8. DOI: 10.1024/0040-5930/a000538.
 6. Marcus J.L., Leyden W.A., Alexeeff S.E., Anderson A.N., Hechter R.C., Hu H. et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(6): e207954. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7954
 7. Wang L, Xiao Y, Tian XD, Ruan JX, Chen W, Yu Y. HIV infection in Xi'an, China: epidemic characterization, risk factors to false positives and potential utility of the sample-to-cutoff index to identify true positives using Architect HIV Ag/Ab combo. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2019; 8: 9. DOI: 10.1186/s13756-019-0463-0.
 8. Branson B.M. HIV diagnostics: current recommendations and opportunities for improvement. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2019; 33(3): 611-28. DOI: 10.1016/j.idc.2019.04.001.
 9. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations. World Health Organization; 2009. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547888> (date of access: 01.11.2023).
 10. Alonso R., Pérez-García F., Gijón P., Collazos A., Bouza E. Evaluation of the architect HIV Ag/Ab combo assay in a low-prevalence setting: the role of samples with a low S/CO ratio. *J. Clin. Virol*. 2018; 103: 43-7. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.04.002.
 11. Christina K. Hodgson, Matthew D. Krasowski, Bradley A. Ford. Data on the relationship of signal-to-cutoff ratio of two HIV antigen/antibody combination assays to subsequent confirmation of HIV-1 infection in a low-prevalence population. *Data Brief*. 2020 May 16; 31:105707. DOI: 10.1016/j.dib.2020.105707. PMID: 32462068; PMCID: PMC7243050.
 12. Bailey A.L., Anderson N. Risks of requiring a dedicated molecular specimen for HIV diagnosis and a potential strategy for mitigation. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237580. DOI: 10.1371/journal.pone.0237580.
 13. Alexander T.S. Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. *Clin. Vaccine Immunol*. 2016; 23(4): 249-53. DOI: 10.1128/CVI.00053-16.
 14. Sudha T., Lakshmi V., Teja V.D. Western blot profile in HIV infection. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2006; 72 (5): 357-60. DOI: 10.4103/0378-6323.27752.
 15. Branson B.M. HIV diagnostics: current recommendations and opportunities for improvement. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2019; 33(3): 611-28. DOI: 10.1016/j.idc.2019.04.001.
 16. WHO recommends countries move away from the use of western blotting and line immunoassays in HIV testing strategies and algorithms World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.30> (date of access: 01.11.2023).
 17. Consolidated guidelines on HIV testing services. World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1> (date of access: 01.11.2023).
 18. Chacon L., Mateos M., Holgun A. Relevance of cutoff on a 4th generation ELISA performance in the false positive rate during HIV diagnostic in a low HIV prevalence setting. *J. Clin Virol*. 2017 Jul; 92: 11-3. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.04.014. Epub. 2017 Apr 26. PMID: 28501753.
 19. Wang L., Xiao Y., Tian X.D., Ruan J.X., Chen W. et al. HIV infection in Xi'an, China: epidemic characterization, risk factors to false positives and potential utility of the sample-to-cutoff index to identify true positives using Architect HIV Ag/Ab combo. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2019; 8: 9. DOI: 10.1186/s13756-019-0463-0.
 20. Adhikari E.H., Macias D., Gaffney D., White S., Rogers V.L., McIntire D.D. et al. Diagnostic accuracy of fourth-generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and utility of signal-to-cutoff ratio to predict false-positive HIV tests in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018; 219(4): 408.e1-408.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.06.008.
 21. Alonso R., Pérez-García F., Gijón P., Collazos A., Bouza E. Evaluation of the architect HIV Ag/Ab Combo assay in a low-prevalence setting: the role of samples with a low S/CO ratio. *Clin. Virol*. 2018; 103: 43-7. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.04.002.
 22. Ramos E.M., Harb S., Dragavon J., Swenson P., Stekler J.D., Coombs RW. Performance of an alternative HIV diagnostic algorithm using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and potential utility of sample-to-cutoff ratio to discriminate primary from established infection. *J. Clin. Virol*. 2013; 58 (Suppl. 1): e38-43.
 23. Eric M. Ramos, José Ortega, Glenda Daza, Yuree Namkung, Socorro Harb, Joan Dragavon et al. Use of the Sample-to-Cutoff Ratio (S/CO) to Identify Recency of HIV-1 Infection. 22nd Conference of Retrovirus Opportunistic Infection February 23-6, 2015 Seattle, Washington.
 24. Cayuelas Redondo L., Ruiz M., Kostov B., Sequeira E., Noguera P., Herrero M.A. et al. Indicator condition-guided HIV testing with an electronic prompt in primary healthcare: a before and after evaluation of an intervention. *Sex. Transm. Infect*. 2019; 95(4): 238-43. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053792.
 25. Optimizing HIV testing algorithms: a generic verification protocol for selecting appropriate HIV serology assays and assessing the level of shared false-reactivity. World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039162> (date of access: 01.11.2023).
 26. White D.A.E., Anderson E.S., Basham K., Ng V.L., Russell C., Lyons M.S. Clinical utility of the signal-to-cutoff ratio of reactive HIV antigen/antibody screening tests in guiding emergency physician management. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2022; 89(3): 332-9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002873.
 27. Whitney E., Pitrak D., Beavis K.G., Moore N.M., Shankaran S., Abeleda A.P. et al. Utility of the signal-to-cutoff ratio and antigen index from fourth- and fifth-generation HIV-1/HIV-2 antigen/antibody assays for the diagnosis of acute HIV infection: applicability for real-time use for immediate initiation of antiretroviral therapy. *J. Clin. Microbiol*. 2022; 60(12): 1-8. DOI: 10.1128/jcm.01204-22.