

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 1 (18)

2018

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

СОДЕРЖАНИЕ

РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	3
Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)	3
Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции	8
Обрядина А.П., Шарипова И.Н., Загрядская Ю.Е., Шальнова Е.Е. Возможные причины ложноположительных результатов серологических исследований на ВИЧ-инфекцию	8
Лабораторная диагностика гепатита С	26
Шальнова Е.Е., Бочкова Г.Б., Загрядская Ю.Е. Ложноположительные результаты серологической диагностики гепатита С – одна из актуальных проблем практического здравоохранения	26
Лабораторная диагностика сифилиса	38
Обрядина А.П., Чепурченко Н.В. Ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис	38
Вопросы качества лабораторных исследований	49
Голубева И.Ф., Поляков С.Ю., Пименов В.К. Минимизация рисков при дозировании жидкости: пипетки как источник ошибок	49

Учредитель: ООО Научно производственное объединение “Диагностические системы”

Главный редактор Шальнова Е.Е.

Адрес редакции

РОССИЯ, 603022, Н. Новгород, ул. Барминская, 8а

Тел./факс (831) 434-86-83, 467-82-18

E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия

Регистрационное свидетельство ПИ №ФС 77-228449 от 30 декабря 2005 г.

Сдано в набор 12.11.2018

Подписано в печать 05.12.2018

Тираж 1500 экземпляров.

Отпечатано в ИП «Панин А.А.», 603138, Н. Новгород, ул. Строкина, д.8, оф.124

Распространяется бесплатно. Коммерческое использование запрещено.

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бурков А.Н. (д.м.н., профессор),
Почетный член Редакционного совета

Обрядина А.П. (д.б.н.)

Пименов В.К. (к.б.н.)

Кувшинов М.В. (к.м.н.)

Шальнова Е.Е.

Голубева И.Ф.

Фисенко Н.С.

Поляков С.Ю.

Плаксина Н.Б.

Уважаемые читатели!

Представляем новый выпуск нашего корпоративного информационно-реферативного журнала «Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний» и краткое содержание его основных рубрик.

Общий раздел издания «Социально-эпидемиологическая и статистическая информация» содержит статистические материалы о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за период 2016-2017 гг. и 9 месяцев 2018 г. Статистические показатели заболеваемости и пораженности инфекциями, вызванными вирусами иммунодефицита человека и гепатита С, представлены в графическом виде, в динамике за многолетний период наблюдений.

В предлагаемом номере журнала широко освещена проблема выявления ложноположительных результатов (ЛПР) при выполнении клинических лабораторных исследований. Данная тема является весьма актуальной и постоянно возникает в практической деятельности врачей-лаборантов и других специалистов медицинского профиля, требует всестороннего анализа исследуемой проблемы, более детального ее изучения и поиска новых подходов для ее решения.

Размещенные на страницах журнала дайджесты публикаций, посвященных проблеме выявления ЛПР при проведении серологической диагностики ВИЧ-инфекции, ВГС-инфекции и сифилиса, включают работы зарубежных и отечественных исследователей разных лет. Краткие обзоры научных статей содержат описания некоторых клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований, проведенных с использованием различных методов и диагностикумов, анализ основных причин возникновения ЛПР и оценку их значимости, а также предложения авторов работ по совершенствованию алгоритмов лабораторной диагностики указанных инфекций для сокращения доли ЛПР.

В дайджесте, посвященном ЛПР серологических методов диагностики ВИЧ-инфекции, особый акцент сделан на выявлении ЛПР при использовании тестов разных форматов и производителей, на факторах, являющихся причинами ЛПР тестов на ВИЧ (таких как аутоиммунные заболевания, паразитар-

ные инфекции, вакцинация, беременность), проблеме ЛПР при скрининговом тестировании на ВИЧ донорской крови.

Поднимаемая проблема нашла свое отражение и в дайджесте статей, касающихся некоторых аспектов, приводящих к ЛПР в диагностике ВГС-инфекции, среди которых несомненный интерес представляют работы, посвященные изучению кросс-реактивных реакций и феномена «молекулярной мимикрии» как одной из причин ЛПР исследований донорской крови, выявлению ЛПР на анти-ВГС в популяциях с низким уровнем распространенности ВГС-инфекции (в том числе среди доноров крови), ЛПР иммунологических тестов на анти-ВГС у пациентов с кардиоимплантатами.

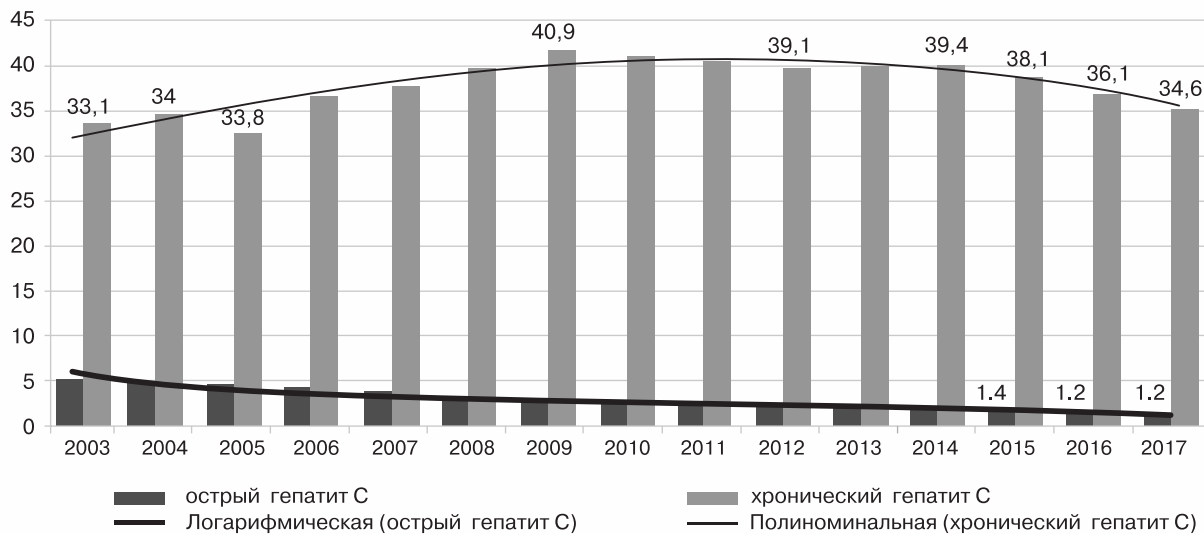
Исключительная важность рассматриваемой темы подчеркивается также и в научных публикациях, посвященных выявлению ЛПР в скрининговых серологических тестах на сифилис. Заслуживают внимания работы по изучению причин и структуры ЛПР, выявляемых серологическими тестами для скрининга сифилитической инфекции, а также исследования, посвященные различным факторам – физиологическим состояниям (беременность) и патологическим процессам (аутоиммунная патология, гастроинтестинальные и кожные заболевания, онкологическая патология, ВИЧ-, ВГС- и ВГВ-инфекции), являющимся возможными причинами ЛПР. Представляют также интерес материалы, касающиеся выявления ЛПР при обследовании на сифилис детского контингента, доноров крови.

В разделе «Вопросы качества лабораторных исследований», мы публикуем материалы об использовании в работе специалистов лабораторной службы различных видов дозирующих устройств, техниках и правилах дозирования, возможных ошибках и отказах в работе дозаторов, а также о способах достижения требуемой точности и воспроизводимости результатов исследований и измерений.

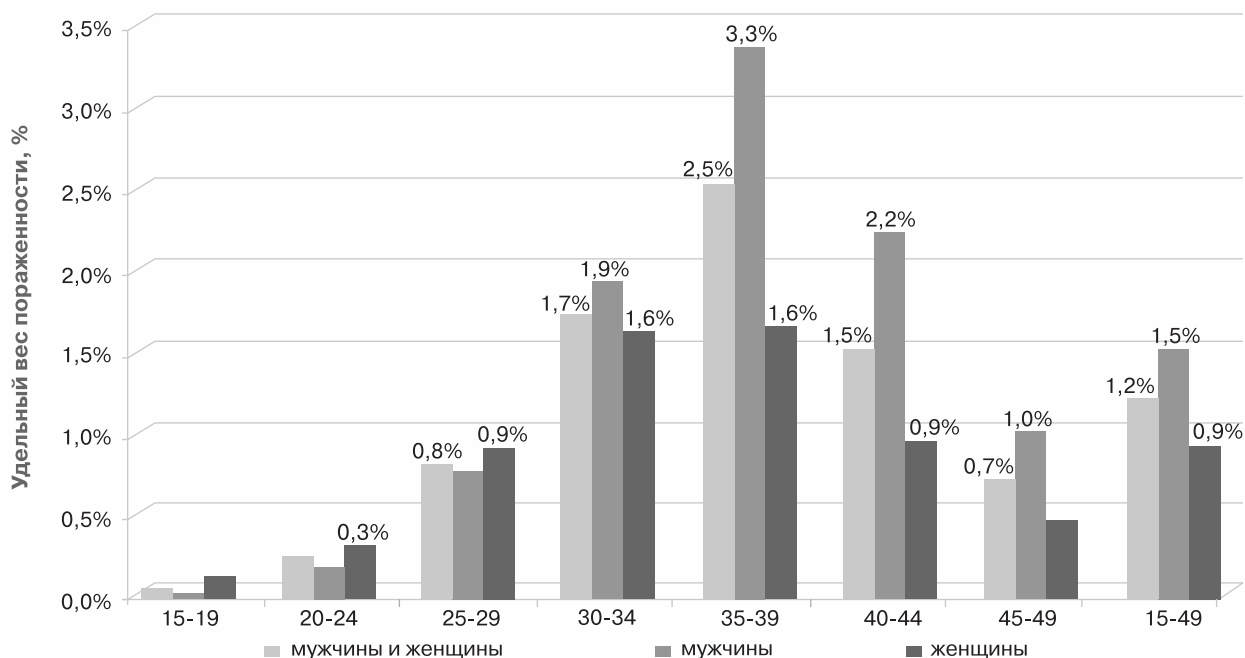
Редакционный совет нашего журнала выражает надежду, что опубликованные материалы привлекут внимание и вызовут интерес у широкого круга читателей, в том числе специалистов лабораторной медицины, клиницистов различных специальностей и научных работников и окажутся востребованными в их профессиональной деятельности.

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РФ, НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ*



ПОРАЖЕННОСТЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ РФ, %*



* Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2017*

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2017						Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2016						рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Брюшной тиф	24	0,02	2	0,01	2	0,01	13	0,01	1	0,00	1	0,00				1,8 раз	1 сл.
Другие сальмонеллезные инфекции	32308	22,07	16155	56,32	15388	62,33	38103	26,08	18059	64,33	17084	70,99	-15,4 %	-12,5 %	-12,2 %		
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	6651	4,54	3859	13,45	3619	14,66	9655	6,61	5666	20,18	5269	21,90	-31,3 %	-33,4 %	-33,1 %		
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	251523	171,80	201993	704,15	197364	799,43	250033	171,15	203717	725,73	199532	829,17	0,4 %	-3,0 %	-3,6 %		
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	511956	349,68	327316	1141,02	310240	1256,64	534119	365,61	334082	1190,15	317654	1320,86	-4,4 %	-4,1 %	-4,9 %		
Острый паралитический полиомиелит, включая ассоциированный с вакциной	6	0,00	6	0,02	6	0,02	1	0,00	1	0,00	1	0,00	5 сл.	5 сл.	5 сл.		
Острые вялые параличи	305	0,21	305	1,06	302	1,22	300	0,21	300	1,07	297	1,23	5 сл.	5 сл.	5 сл.		
Энтеровирусные инфекции	23959	16,36	21722	75,72	21124	85,56	14329	9,81	12915	46,01	12481	51,87	1,7 раз	1,6 раз	1,6 раз		
из них энтеровирусный менингит	5018	3,43	4316	15,05	4041	16,37	4367	2,99	3794	13,52	3537	14,70	14,7 %	11,3 %	11,4 %		
Острые вирусные гепатиты всего	11547	7,89	2206	7,69	1851	7,50	10026	6,86	2638	9,40	2312	9,61	14,9 %	-18,2 %	-22,0 %		
из них: острый гепатит А	8076	5,52	2087	7,28	1760	7,13	6419	4,39	2498	8,90	2209	9,18	25,5 %	-18,2 %	-22,3 %		
острый гепатит В	1271	0,87	13	0,05	10	0,04	1380	0,94	20	0,07	11	0,05	-8,1 %	-7 сл.	-1 сл.		
острый гепатит С	1785	1,22	54	0,19	40	0,16	1807	1,24	69	0,25	55	0,23	-1,4 %	-23,4 %	-29,1 %		
острый гепатит Е	158	0,11	16	0,06	13	0,05	113	0,08	6	0,02	5	0,02	39,5 %	2,6 раз	8 сл.		
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные)—всего	65175	44,52	598	2,08	417	1,69	68004	46,55	591	2,11	393	1,63	-4,4 %	7 сл.	3,4 %		
из них: хронический вирусный гепатит В	14073	9,61	105	0,37	62	0,25	14807	10,14	119	0,42	61	0,25	-5,2 %	-13,7 %	1 сл.		
хронический вирусный гепатит С	50777	34,68	487	1,70	349	1,41	52887	36,20	461	1,64	321	1,33	-4,2 %	3,4 %	6,0 %		
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	14859	10,15	112	0,39	77	0,31	17104	11,71	128	0,46	72	0,30	-13,3 %	-14,4 %	5 сл.		
Дифтерия	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	0	0,00	0	0,00	2 сл.				
Коклюш	5415	3,70	5198	18,12	5027	20,36	8229	5,63	7929	28,25	7670	31,87	-34,3 %	-35,9 %	-36,1 %		
Корь	725	0,50	468	1,63	460	1,86	162	0,11	97	0,35	96	0,40	4,5 раз	4,7 раз	4,7 раз		
Краснуха	6	0,00	2	0,01	2	0,01	44	0,03	6	0,02	5	0,02	-7,3 раз	-4 сл.	-3 сл.		
Паротит эпидемический	4443	3,03	2114	7,37	1495	6,06	1108	0,76	630	2,24	508	2,11	4,0 раз	3,3 раз	2,9 раз		
Менингококковая инфекция	859	0,59	609	2,12	576	2,33	742	0,51	545	1,94	520	2,16	15,5 %	9,3 %	8,0 %		
из нее генерализованные формы	683	0,47	501	1,75	473	1,92	630	0,43	482	1,72	460	1,91	8,2 %	1,7 %	0,2 %		
Ветряная оспа	858612	586,46	812283	2891,61	791027	3204,09	795594	544,59	750414	2673,31	728457	3027,15	7,7 %	5,9 %	5,8 %		
Туляремия	168	0,11	33	0,12	21	0,09	123	0,08	25	0,09	20	0,08	36,3 %	8 сл.	1 сл.		
Сибирская язва	0	0,00	0	0,00	0	0,00	36	0,0	18	0,06	15	0,06	-36 сл.	-18 сл.	-15 сл.		
Бруцеллез, впервые выявленный	313	0,21	23	0,08	16	0,06	334	20,23	31	0,11	21	0,09	-6,5 %	-8 сл.	-5 сл.		

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2016						Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2015						рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими и вирусные геморрагические лихорадки	8595	5,87	316	1,10	190	0,77	6473	4,43	242	0,86	139	0,58				32,5 %	27,8 %
из них: лихорадка Западного Нила	13	0,01	0	0,00	0	0,00	134	0,09	7	0,02	7	0,03	-10,3 раз	-7 сл.	-7 сл.		
Крымская геморрагическая лихорадка	79	0,05	4	0,01	0	0,00	162	0,11	4	0,01	4	0,02	-2,1 раз		-4 сл.		
геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	8298	5,67	305	1,06	185	0,75	6021	4,12	221	0,79	119	0,49	37,5 %	35,0 %	1,5 раз		
Клещевой вирусный энцефалит	1943	1,33	238	0,83	203	0,82	2035	1,39	273	0,97	240	1,00	-4,7 %	-14,7 %	-17,6 %		
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	6717	4,59	657	2,29	583	2,36	6103	4,18	675	2,40	608	2,53	9,8 %	-4,8 %	-6,5 %		
Псевдотуберкулез	587	0,40	360	1,25	328	1,33	728	0,50	479	1,71	444	1,85	-19,5 %	-26,5 %	-28,0 %		
Лептоспироз	175	0,12	18	0,06	12	0,05	166	0,11	8	0,03	6	0,02	9 сл.	2,2 раз	6 сл.		
Бешенство	2	0,00	0	0,00	0	0,00	5	0,00	1	0,00	1	0,00	-3 сл.	-1 сл.	-1 сл.		
Укусы, ослюнения, оцарапывания животными	379395	259,14	117741	410,44	103687	419,99	380664	260,57	114550	408,08	101098	420,12	-0,5 %	0,6 %	0,0 %		
Укусы клещами	509262	347,84	128436	447,73	114707	464,63	480098	328,63	117272	417,78	105794	439,63	5,8 %	7,2 %	5,7 %		
Риккетсиозы	1984	1,36	537	1,87	513	2,08	2055	1,41	513	1,83	483	2,01	-3,7 %	2,4 %	3,5 %		
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00					
болезнь Брилля	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00					
лихорадка Ку	148	0,10	8	0,03	5	0,02	96	0,07	16	0,06	15	0,06	1,5 раз	-8 сл.	-3,1 раз		
сибирский клещевой тиф	1561	1,07	465	1,62	449	1,82	1548	1,06	415	1,48	394	1,64	0,6 %	9,6 %	11,1 %		
астраханская пятнистая лихорадка	176	0,12	37	0,13	35	0,14	299	0,20	61	0,22	55	0,23	-41,3 %	-40,6 %	-38,0 %		
гранулоцитарный анаплазмоз человека	31	0,02	10	0,03	10	0,04	53	0,04	9	0,03	8	0,03	-41,6 %	1 сл.	2 сл.		
моноцитарный эрлихиоз человека	19	0,01	12	0,04	12	0,05	20	0,01	8	0,03	7	0,03	-1 сл.	4 сл.	5 сл.		
Педикулез	190523	130,13	52873	184,31	49516	200,57	212744	145,62	55392	197,33	52126	216,61	-10,6 %	-6,6 %	-7,4 %		
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	66568	45,47	3293	11,48	2406	9,75	72639	49,72	3666	13,06	2716	11,29	-8,6 %	-12,1 %	-13,7 %		
из него туберкулез органов дыхания	64373	43,97	3086	10,76	2236	9,06	70134	48,01	3427	12,21	2502	10,40	-8,4 %	-11,9 %	-12,9 %		
из него бациллярные формы	29260	19,99	279	0,97	119	0,48	31640	21,66	322	1,15	106	0,44	-7,7 %	-15,2 %	9,4 %		
Сифилис (впервые выявленный)—все формы	27439	18,74	345	1,20	121	0,49	29916	20,48	415	1,48	136	0,57	-8,5 %	-18,7 %	-13,3 %		
Гонококковая инфекция	15969	10,91	402	1,40	48	0,19	20669	14,15	540	1,92	73	0,30	-22,9 %	-27,2 %	-35,9 %		
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	88615	60,53	1044	3,64	766	3,10	87670	60,01	1162	4,14	857	3,56	0,9 %	-12,1 %	-12,9 %		
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	31825739	21738,00	23252125	81056,75	21593653	87466,08	31706594	21703,38	22992895	81910,93	21340333	88681,04	0,2 %	-1,0 %	-1,4 %		
Грипп	51143	34,93	26938	93,91	24189	97,98	88717	60,73	32715	116,55	30153	125,30	-42,5 %	-19,4 %	-21,8 %		
Пневмония (внебольничная)	604878	413,15	216018	753,04	201474	816,08	611082	418,29	197256	702,71	186888	776,62	-1,2 %	7,2 %	5,1 %		
Малярия впервые выявленная	92	0,06	3	0,01	1	0,00	101	0,07	1	0,00	1	0,00	-9 сл.	2 сл.			
Трихинеллез	63	0,04	16	0,06	12	0,05	139	0,10	17	0,06	14	0,06	-2,2 раз	-1 сл.	-2 сл.		
Поствакцинальные осложнения	338	0,23	246	0,86	245	0,99	220	0,15	199	0,71	195	0,81	1,5 раз	21,0 %	22,5 %		

*Использованы материалы Роспотребнадзора РФ http://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/static_details.php?ELEMENT_ID=10049

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь-июнь 2018 г, Российская Федерация)

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—июнь 2018						Зарегистрировано заболеваний за январь—июнь 2017						рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Брюшной тиф	8	0,01	0	0,00	0	0,00	11	0,01	1	0,00	1	0,00				-3 сл.	-1 сл.
Другие сальмонеллезные инфекции	14225	9,70	7615	25,99	7232	28,62	14476	9,89	7636	26,62	7328	29,68	-1,9 %	-2,3 %	3,6 %		
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	2765	1,89	1452	4,96	1375	5,44	2789	1,90	1640	5,72	1550	6,28	-1,0 %	-13,3 %	-13,3 %		
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	146224	99,69	120706	412,05	118330	468,33	148008	101,09	1229404	428,57	120626	488,60	-1,4 %	-3,9 %	-4,1 %		
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	253431	172,78	163193	557,08	154700	612,28	269101	183,80	178440	622,04	170075	688,90	-6,0 %	-10,4 %	-11,1 %		
Острый паралитический полиомиелит, включая ассоциированный с вакциной	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00					
Острые вялые параличи	61	0,04	611	0,21	611	0,24	97	0,07	97	0,34	96	0,39	-37,2 %	-38,4 %	-37,9 %		
Энтеровирусные инфекции	1460	1,00	1313	4,48	1270	5,03	1292	0,88	1160	4,04	1126	4,56	12,8 %	10,8 %	10,2 %		
из них энтеровирусный менингит	300	0,20	241	0,82	219	0,87	372	0,25	322	1,12	305	1,24	-19,5 %	-26,7 %	-29,8 %		
Острые вирусные гепатиты всего	3370	2,30	532	1,82	452	1,79	7205	4,92	1279	4,46	1047	4,24	-2,1 раз	-2,5 раз	-2,4 раз		
из них: острый гепатит А	1881	1,28	472	1,61	413	1,63	5428	3,71	1220	4,25	1004	4,07	-2,9 раз	-2,6 раз	-2,5 раз		
острый гепатит В	495	0,34	7	0,02	6	0,02	669	0,46	9	0,03	7	0,03	-26,1 %	-2 сл.	-1 сл.		
острый гепатит С	822	0,56	34	0,12	22	0,09	898	0,61	28	0,10	20	0,08	-8,6 %	6 сл.	2 сл.		
острый гепатит Е	75	0,05	3	0,01	2	0,01	78	0,05	6	0,02	4	0,02	-3 сл.	-3 сл.	-2 сл.		
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) – всего	32636	22,25	258	0,88	170	0,67	34671	23,68	300	1,05	186	0,75	..-6,0 %	-15,8 %	-10,7 %		
из них: хронический вирусный гепатит В	7176	4,89	50	0,17	27	0,11	7476	5,11	56	0,20	28	0,11	-4,2 %	-6 сл.	-1 сл.		
хронический вирусный гепатит С	25328	17,27	207	0,71	142	0,56	27025	18,46	241	0,84	155	0,63	-6,5 %	-15,9 %	-10,5 %		
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	6723	4,58	50	0,17	29	0,11	7772	5,31	71	0,25	49	0,20	-13,7 %	-31,0 %	-42,2 %		
Дифтерия	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00					
Коклюш	4788	3,26	4614	15,75	4392	17,38	2157	1,47	2078	7,24	2007	8,13	2,2 раз	2,2 раз	2,1 раз		
Корь	1717	1,17	967	3,30	905	3,58	127	0,09	76	0,26	73	0,30	13,5 раз	12,5 раз	12,1 раз		
Краснуха	2	0,00	1	0,00	1	0,00	3	0,00	0	0,00	0	0,00	-1 сл.	1 сл.	1 сл.		
Паротит эпидемический	1573	1,07	656	2,24	486	1,92	2881	1,97	1391	4,85	967	3,92	-45,5 %	-2,2 раз	-2,0 раз		
Менингококковая инфекция	549	0,37	359	1,23	335	1,33	447	0,31	335	1,17	319	1,29	22,6 %	4,9 %	2,6 %		
из нее генерализованные формы	425	0,29	270	0,92	249	0,99	379	0,26	296	1,03	283	1,15	11,9 %	-10,7 %	-14,0 %		
Ветряная оспа	591313	403,15	558636	1906,98	542080	2145,47	584293	399,09	553315	1928,85	538434	2180,95	1,0 %	-1,1 %	-1,6 %		
Туляремия	5	0,00	0	0,00	0	0,00	65	0,04	14	0,05	11	0,04	-13,0 раз	-14 сл.	-11 сл.		
Сибирская язва	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1 сл.				
Бруцеллез, впервые выявленный	113	0,08	8	0,03	8	0,03	142	0,10	11	0,04	9	0,04	-20,6 %	-3 сл.	-1 сл.		

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—июнь 2018						Зарегистрировано заболеваний за январь—июнь 2017						рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими и вирусные геморрагические лихорадки	1988	1,36	82	0,28	61	0,24	2040	1,39	71	0,25	35	0,14				-2,7 %	13,1 %
из них: лихорадка Западного Нила	1	0,00	0	0,00	0	0,00	8	0,01	0	0,00	0	0,00	-7 сл.				
Крымская геморрагическая лихорадка	57	0,04	2	0,01	1	0,00	64	0,04	4	0,01	0	0,00	-7 сл.	-2 сл.	1 сл.		
геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	1780	1,21	76	0,26	57	0,23	1848	1,26	62	0,22	31	0,13	-3,9 %	20,0 %	1,8 раз		
Клещевой вирусный энцефалит	484	0,33	50	0,17	45	0,18	526	0,36	66	0,23	56	0,23	-8,2 %	-25,8 %	-21,5 %		
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	1687	1,15	201	0,69	185	0,73	1743	1,19	196	0,68	170	0,69	-3,4 %	5 сл.	6,3 %		
Псевдотуберкулез	284	0,19	177	0,60	164	0,65	353	0,24	211	0,74	194	0,79	-19,7 %	-17,9 %	-17,4 %		
Лептоспироз	28	0,02	0	0,00	0	0,00	29	0,02	3	0,01	2	0,01	-1 сл.	-3 сл.	-2 сл.		
Бешенство	1	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00					
Укусы, ослюнения, оцарапывания животными	191617	130,64	58851	200,90	50987	201,80	187843	128,30	57836	201,62	50545	204,73	1,8 %	-0,4 %	-1,4 %		
Укусы клещами	350942	239,27	89434	305,30	79106	313,09	340673	232,69	88391	308,13	78853	319,40	2,8 %	-0,9 %	-2,0 %		
Риккетсиозы	663	0,45	152	0,52	134	0,53	853	0,58	194	0,68	181	0,73	-22,4 %	-23,3 %	-27,7 %		
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00					
болезнь Брилля	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00					
лихорадка Ку	36	0,02	1	0,00	1	0,00	60	0,04	3	0,01	3	0,01	-40,1 %	-2 сл.	-2 сл.		
сибирский клещевой тиф	523	0,36	139	0,47	121	0,48	743	0,51	178	0,62	167	0,68	-29,7 %	-23,5 %	-29,2 %		
астраханская пятнистая лихорадка	65	0,04	10	0,03	10	0,04	27	0,02	9	0,03	8	0,03	2,4 раз	1 сл.	2 сл.		
гранулоцитарный анаплазмоз человека	10	0,01	0	0,00	0	0,00	4	0,00	0	0,00	0	0,00	6 сл.				
моноцитарный эрлихиоз человека	2	0,00	0	0,00	0	0,00	6	0,00	2	0,01	2	0,01	-4 сл.	-2 сл.	-2 сл.		
Педикулез	84403	57,54	26635	90,92	25045	99,12	89894	61,40	25891	90,26	24262	98,27	-6,3 %	0,7 %	0,9 %		
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	30993	21,13	1484	5,07	1084	4,29	33771	23,07	1787	6,23	1324	5,36	-8,4 %	-18,7 %	20,0 %		
из него туберкулез органов дыхания	29998	20,45	1404	4,79	1012	4,01	32643	22,30	1666	5,81	1224	4,96	-8,3 %	-17,5 %	-19,2 %		
из него бациллярные формы	13509	9,21	123	0,42	47	0,19	14052	9,60	124	0,43	56	0,23	-4,0 %	-1 сл.	-9 сл.		
Сифилис (впервые выявленный)—все формы	12011	8,19	107	0,37	47	0,19	14070	9,61	151	0,53	54	0,22	-14,8 %	-30,6 %	-7 сл.		
Гонококковая инфекция	6139	4,19	156	0,53	16	0,06	8108	5,54	194	0,68	27	0,11	-24,4 %	-21,3 %	-42,1 %		
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	42662	29,09	442	1,51	322	1,27	43486	29,70	545	1,90	395	1,60	-2,1 %	-20,6 %	-20,3 %		
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	17803473	12138,08	12571502	42914,61	11614315	45967,75	18186950	12422,27	13027568	45414,01	12071175	48894,85	-2,3 %	-5,5 %	-6,0 %		
Грипп	38093	25,97	19600	66,91	18055	71,46	50957	34,81	26872	93,68	24131	97,74	-25,4 %	-28,6 %	-26,9 %		
Пневмония (внебольничная)	388341	264,76	140460	479,48	129703	513,35	309627	211,49	104994	366,01	99597	403,42	25,2 %	31,0 %	27,2 %		
Малярия впервые выявленная	48	0,03	0	0,00	0	0,00	38	0,03	0	0,00	0	0,00					
Трихинеллез	20	0,01	6	0,02	5	0,02	15	0,01	7	0,02	6	0,02	5 сл.	-1 сл.	-1 сл.		
Поствакцинальные осложнения	117	0,08	108	0,37	108	0,43	114	0,08	103	0,36	102	0,41	3 сл.	5 сл.	6 сл.		

* Используются материалы Роспотребнадзора РФ / http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/static_details.php?ELEMENT_ID=10419

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

Обрядина А.П., Шарипова И.Н., Загрядская Ю.Е., Шальнова Е.Е.

Возможные причины ложноположительных результатов серологических исследований на ВИЧ-инфекцию

ООО «НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. На конец 2016 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 млн человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 млн человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2016 году. В 2016 г. от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, во всем мире умерло около 1,0 млн человек; на сегодняшний день он унес более 35 млн человеческих жизней. Ключевыми группами населения являются группы лиц, подвергающихся повышенному риску инфицирования ВИЧ, независимо от типа эпидемии или местных условий. К таким группам относятся: мужчины, практикующие секс с мужчинами; лица, употребляющие инъекционные наркотики; лица, находящиеся в местах лишения свободы и других условиях изолированного пребывания; работники коммерческого секса и их клиенты; а также трансгендерные лица [1].

В 2015 г., согласно оценкам ВОЗ, 44% новых случаев инфицирования произошло среди представителей ключевых групп населения и их партнеров. Согласно оценкам, в настоящее время лишь 70% людей с ВИЧ-инфекцией знают о своем статусе. Остальные 30%, или 7,5 млн человек, нуждаются в получении доступа к услугам ВИЧ-тестирования.

В настоящее время пожизненную антиретровирусную терапию (АРТ) получают 54% взрослых и 43% детей с ВИЧ-инфекцией. По всему миру АРТ охватывает 76% беременных и кормящих грудью женщин с ВИЧ-инфекцией.. В 2016 г. в глобальных масштабах АРТ получали 19,5 млн человек с ВИЧ-инфекцией.

За период с 2000 по 2016 г. число новых ВИЧ-инфекций уменьшилось на 39%, а уровень смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией, снизился на одну треть, при этом благодаря АРТ за тот же период было спасено 13,1 млн человеческих жизней. Это достижение стало результатом масштабных усилий в рамках национальных программ по ВИЧ-инфекции при поддержке гражданского общества и целого ряда партнеров [1].

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией регистрируется во всех субъектах Российской Федерации.

По состоянию на 31 декабря 2017 года кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации составило

1 220 650 человек. В конце 2017 года в стране проживало 943 999 россиян с диагнозом ВИЧ-инфекция, включая 276 660 умерших больных. Количество новых случаев ВИЧ-инфекции продолжает расти, но темпы прироста заболеваемости снижаются: в 2011-2015 гг. ежегодный прирост количества новых выявленных случаев инфицирования ВИЧ составлял в среднем 10%, а в 2016 году – 4,1% и в 2017 году – 2,2%. При этом за последние 10 лет было выявлено 63,8% (около 780 тыс.) всех случаев ВИЧ-инфекции среди россиян [2].

По состоянию на 2017 год уже более трети территорий Российской Федерации являются субъектами с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (более 0,5% населения), где проживает почти половина всего населения страны – 49,5% в 2017 году (табл. 1).

Мужчины в возрастной группе 30-44 года являются наиболее пораженным контингентом – 3,3% мужчин этого возраста живут с диагнозом ВИЧ-инфекции. Среди населения в возрасте 15-49 лет 1,2% инфицированы ВИЧ.

В 2017 году новые случаи заболевания чаще выявлялись в более старших возрастных группах, ВИЧ-инфекция преимущественно выявлялась у россиян в возрасте 30-40 лет (46,4%) и 40-50 лет (22,6%), доля молодежи в возрасте 20-30 лет сократилась до 20%.

Заражение гетеросексуальным путем к 2017 году составляет уже более половины случаев (53,5%), передача ВИЧ-инфекции происходит вне пределов уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции, при этом доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 43,6%. В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к росту количества зараженных при гомосексуальных контактах.

Несмотря на серьезные усилия по предоставлению лечения нуждающимся, в России наблюдается рост смертности среди инфицированных ВИЧ. В 2017 году в Российской Федерации умерло 31 898 больных ВИЧ-инфекцией (на 4,4% больше, чем в 2016 году). Средний возраст умерших в результате ВИЧ-инфекции составляет 38 лет. Ведущей причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ остается туберкулез.

За последние шесть лет ежегодно увеличивалось количество исследований на выявление ВИЧ-инфекции среди населения. В 2017 году в России было протестировано на ВИЧ 33 870 850 образцов крови российских граждан, что на 10,1% больше по сравнению с 2016 годом (рис. 1).

Субъекты Российской Федерации с наиболее высокой заболеваемостью и пораженностью ВИЧ-инфекцией [2]

№ п/п	Субъекты Российской Федерации	Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения	Рост/ снижение 2012-2017 гг.	Пораженность ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения
	Российская Федерация	71,16	в 1,7 раза	643,0
1	Кемеровская область	189,11	21,39%	1 700,5
2	Иркутская область	153,68	23,05%	1 729,6
3	Новосибирская область	144,75	27%	1 118,8
4	Пермский край	141,42	1,5 раза	1 043,3
5	Тюменская область	132,17	39,9%	1 161,2
6	Курганская область	116,67	47,1%	851,6
7	Красноярский край	115,54	в 1,7 раза	914,8
8	Оренбургская область	114,40	в 2,1 раза	1 289,5
9	Челябинская область	107,64	в 2,4 раза	1 174,4
10	Томская область	106,33	в 4,1 раза	825,7
11	Омская область	104,53	в 2,5 раза	715,0
12	Самарская область	102,25	30,96%	1 466,8
13	Свердловская область	95,94	23,51%	1741,4
14	Ханты-Мансийский АО	89,83	-11,86%	1 244,0
15	Ульяновская область	78,23	-4,52%	986,7
16	Алтайский край	72,20	39%	934,4
17	Ивановская область	65,85	6,76%	777,6
18	Ленинградская область	63,01	-3,48	1 190,0
19	г. Санкт-Петербург	58,68	-1,68%	981,9
20	Московская область	59,98	36,9%	678,2
21	Республика Крым	54,46	-*	949,2
22	Тверская область	41,67	-3,3%	782,6

*Сбор данных по заболеваемости в Республике Крым был начат в 2014 году

Кроме того, в 2017 году было обследовано 2 574 209 образцов крови иностранных граждан. Общее количество протестированных на ВИЧ в России составило более

36,4 млн человек – 23,1 теста на ВИЧ на каждые 100 человек населения России [2].



Рис. 1. Количество диагностических исследований на выявление ВИЧ-инфекции, абс. еод., и количество ВИЧ-позитивных, на 100 тыс. населения [2].

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции в Российской Федерации основана на выявлении антител к ВИЧ и вирусных антигенов, а также, в особых случаях, выявлении провирусной ДНК ВИЧ и вирусной РНК ВИЧ (у детей первого года жизни и лиц, находящихся в инкубационном периоде [3]. Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит одновременное определение антител к ВИЧ 1/2 и антигена р25/24 ВИЧ с помощью диагностических тестов на основе иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) анализов, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке. Для подтверждения результатов в отношении ВИЧ применяются подтверждающие тесты (иммунный, линейный блот). Диагностический алгоритм тестирования на наличие антител к ВИЧ состоит из двух этапов - скрининга и подтверждения результатов скринингового исследования в референс-лаборатории. В России данный алгоритм регламентирован санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» от 11.01.2011 г. №1 [3].

Современные ИФА тест-системы должны характеризоваться не только высокой аналитической чувствительностью, но и специфичностью. В нормативных документах ВОЗ [4] и Евросоюза [5] указаны пределы минимального допустимого уровня специфичности для скрининговых тестов на основе ИФА: ≥ 98 и $99,5\%$ соответственно. Однако нередко специфичность ИФА тест-систем не отвечает современным требованиям.

При проведении лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции могут регистрироваться - как ложноотрицательные (ЛОР), так и ложноположительные (ЛПР) результаты серологических исследований.

Частота получения ЛОР колеблется в пределах $0,001-0,3\%$, в зависимости от распространенности ВИЧ-инфекции в популяции (Tio C.L. et al., 2002). Причинами ЛОР могут быть: так называемый период «серологического окна» при исследованиях на антитела к ВИЧ (Simon F. et al., 1998); серореверсия (Rosenthal E. Et al., 2009); редкие случаи необъяснимых, «атипичных иммунных ответов» (Puoti M. et al., 2006; O'Connell R.J., et al., 2003), при которых диагноз ВИЧ-инфекция устанавливается при помощи определения вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в плазме крови; агаммаглобулинемия, являющаяся основной причиной неспособности организма к формированию иммунного ответа (Ortiz de Lejarazu R. et al., 2008); а также инфекция, вызванная ВИЧ-2, для диагностики которой требуются специальные тест-системы и ряд других [6].

ЛПР в лабораторной диагностике заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции, придает большее значение, поскольку ошибочный положительный результат может повергнуть в шок обследуемого, спровоцировать у него стрессовое состояние, явиться причиной психических расстройств, или стать основанием для ненужного назначения лекарственных препаратов или необоснованного отвода от донорства.

ЛПР регистрируются при использовании практически всех тест-систем обладающих высокой чувствительностью. Это связано с тем, что в исследуемом материале

могут присутствовать антитела к антигенам, сходным с антигенами ВИЧ. Для разных диагностических наборов частота ЛПР колеблется от $0,02$ до $0,5\%$.

Выявление ЛПР исследований на ВИЧ при использовании серологических тест-систем разных форматов и производителей

Настоящий дайджест зарубежных и отечественных публикаций, посвященных проблеме выявления ЛПР при серологической диагностике ВИЧ-инфекции, включает научные работы исследователей разных лет, содержащие описания некоторых клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований с использованием различных тестов, анализ отдельных причин ЛПР серологических исследований на ВИЧ, а также предложения по изменению алгоритма лабораторной диагностики инфекции для сокращения доли ЛПР.

Случай из практики описали исследователи (Mylonakis E., et al., 2000) одной из крупнейших больниц в США - Массачусетской больницы общего профиля (г. Бостон, шт. Массачусетс) [7].

При проведении лабораторных исследований на ВИЧ-инфекцию у 43-летнего мужчины был получен положительный результат ИФА и неопределенный результат ИБ. При повторном исследовании результаты в ИФА и в ИБ были интерпретированы как положительные, и пациенту был поставлен диагноз ВИЧ-инфекции. Устойчиво недетектируемые уровни плазменной РНК ВИЧ-1 в сочетании с нормальными результатами физикального обследования, количеством клеток CD4(+) и соотношения CD4/CD8 привели к необходимости проведения дальнейшего исследования, результаты которого показали, что пациент не был заражен ВИЧ и первоначальные результаты исследований оказались ложноположительными. Авторы отметили, что ЛПР тестирования на ВИЧ встречаются редко, но могут иметь место. Наблюдение за пациентом в соответствующих клинических условиях и повторные исследования с использованием других лабораторных тестов, позволяющих определить уровень ВН в плазме крови, помогают выявить случаи ЛПР [7].

В дальнейшем, коллективом специалистов (Seme K. et al., 2006) из ряда профильных медицинских учреждений г. Любляна (Словения) был представлен случай ЛПР конфирматорного иммунологического теста при проведении исследований на ВИЧ-инфекцию [8]. Неоднократные первично положительные результаты скрининга на антитела к ВИЧ (анти-ВИЧ), выполненного при помощи ИФА тест-системы в местной больнице, послужили основанием для направления образца сыворотки крови пациента в референсную лабораторию Словении по ВИЧ/СПИДу. Результаты исследований образца в референс-лаборатории (скринингового на анти-ВИЧ и подтверждающего в ИБ) были отрицательными, в то время как подтверждающее исследование при помощи линейного иммуноанализа с использованием теста INNO-LIA HIV I/II Score (Innogenetics, Гент, Бельгия) показало положительный результат на анти-ВИЧ-1 sgp120 и gp41. Результаты повторного серологического исследования

образца, полученного через три недели, были полностью идентичны, в то время как при исследовании в третий раз образца, полученного через 5 месяцев, наблюдалась серо-реверсия. В связи с отрицательной динамикой серологического профиля анти-ВИЧ и неоднократными отрицательными результатами молекулярных тестов на ВИЧ-1 и ВИЧ-2, ВИЧ-инфекция была исключена, а результаты теста INNO-LIA HIV I/II Score были исследователями окончательно интерпретированы как ложноположительные [8].

Тестирование на ВИЧ, как известно, может вызвать стрессовую реакцию, однако влияние информации о ложных положительных результатах исследований на ВИЧ-инфекцию на психическое состояние людей изучено недостаточно. Данной проблеме была посвящена работа коллектива исследователей (Bhattacharya R. et al., 2008) из клиники «Чаринг - Кросс» (г. Лондон, Великобритания) [9].

Авторы приводят данные о четырех случаях подобных ситуаций, в результате которых у обследованных возникли психологические проблемы и психосоматические расстройства после получения сообщения о том, что у них диагностирован ВИЧ-положительный статус, не подтвердившийся впоследствии. Исследователи изучали документированные случаи неправильной постановки диагноза и потенциальные риски при постановке неверного диагноза. Серия случаев подчеркивает негативные последствия от ложного диагноза «ВИЧ-инфицированный», даже тогда, когда диагноз был коренным образом изменен. Проанализировав имеющиеся данные, авторы пришли к заключению, что неправильная диагностика ВИЧ-инфекции может привести к психосоциальным трудностям и способствовать развитию нервных и психических расстройств, иметь медико-эпидемиологические последствия и привести к медико-правовым конфликтам. Это еще раз подтверждает важность проведения тестирования на ВИЧ в соответствии с этическими и правовыми нормами и руководящими принципами, с соблюдением конфиденциальности и согласия, с проведением консультаций до и после тестирования, с учетом реальной доли ошибочных и ЛПР тестирования на ВИЧ. Последствия неправильной диагностики имеют большое значение для отдельных лиц, их партнеров, сообществ и социальных отношений в целом [9].

В научных публикациях представлено большое число исследований, посвященных лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции с использованием современных методов и тест-систем, ее совершенствованию и разработке рациональных алгоритмов диагностики, позволяющих сократить количество ЛПР.

Группа специалистов (Lee K. et al.) из медицинского центра «Самсунг» и университета Сонгюнган (г. Сеул, Корея) провели исследование по оценке эффективности нового теста 4-го поколения «ADVIA Centaur HIV Ag/Ab Combo» (CHIV) (производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), для ранней диагностики ВИЧ-инфекции и снижения доли ЛПР [10]. Авторы сделали акцент на важности ранней диагностики ВИЧ-инфекции, которая, наряду со своевременным лечением, позволит значительно сократить число новых случаев ВИЧ-инфекции и снизить показатели смерт-

ности. Отметили, что ИФА тест-системы для детекции ВИЧ 4-го поколения являются более чувствительными, поскольку позволяют выявлять антитела к ВИЧ и антиген p24.

В исследовании использовали образцы сывороток крови четырех сероконверсионных панелей. Тестирование на ВИЧ-инфекцию образцов из каждой сероконверсионной панели проводили при помощи тест-систем 3-го поколения «ADVIA Centaur HIV 1/O/2 enhanced» (EHIV) (производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) и 4-го поколения CHIV. Наличие антигена подтверждали при помощи ИФА теста для детекции антигена p24 ВИЧ. Для оценки специфичности тест-систем и доли ЛПР исследовали 54 образца сывороток крови с ложноположительными и отрицательными результатами от 100 госпитализированных пациентов и 600 здоровых лиц.

При испытании тест-систем на сероконверсионных панелях тест-система CHIV по сравнению с EHIV продемонстрировала более короткий период «серологического окна» в образцах трех сероконверсионных панелей: с разницей в 10 дней и две кроводачи в одной панели и в 4 дня и одной кроводачи в двух других панелях. Только 34 образца из 54 (63%), показали ЛПР в тест-системе EHIV, и давали повторнореактивный результат в тест-системе CHIV. У одного из 600 здоровых испытуемых выявлены ЛПР в тесте CHIV; специфичность составила 99,85% (699/700). С использованием тест-системы CHIV были определены положительные результаты ВИЧ-подтвержденных образцов сывороток крови от достоверно ВИЧ-инфицированных пациентов и по результатам исследования образцов сероконверсионных панелей, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов Кореи (KFDA).

По результатам исследования авторы пришли к выводу, что новая тест-система ADVIA Centaur HIV 4-го поколения является чувствительной и специфичной, позволяет сократить период «серологического окна» и может быть рекомендована для проведения ранней диагностики ВИЧ-инфекции [10].

Несмотря на высокую специфичность ИФА тест-систем 4-го поколения для скрининга и диагностики ВИЧ-инфекции, уровень их положительной прогностической значимости (ППЗ) является низким в популяциях с низкой распространенностью ВИЧ. В связи с этим, скрининговые исследования должны быть оптимизированы для уменьшения доли ЛПР.

В недавнем исследовании Chacon L. et al. (Испания) определяли величину коэффициента позитивности (КП) ИФА тест-систем 4-го поколения для оценки ЛПР диагностики ВИЧ-инфекции в условиях низкой распространенности ВИЧ [11].

В одной из клиник Испании в течение 17 месяцев авторы протестировали на ВИЧ в общей сложности 30 201 образец сывороток крови с использованием ИФА тест-системы 4-го поколения «Abbott Architect® HIV-Ag/Ab-Combo». Регистрировали значения КП, полученные в тест-системе «Architect», сравнивали положительные на ВИЧ-1

результаты тест-системы «Architect» ($KП \geq 1$) с результатами подтверждающих тестов для постановки окончательного диагноза инфекции, вызванной ВИЧ-1 (использовали тест-системы на основе ИФА, иммунолюминесцентного анализа (ИЛА, LIA) и/или на основе амплификации нуклеиновых кислот (NAT-технологий). В ходе исследования была построена ROC-кривая.

Авторы эксперимента зарегистрировали, что из 30 201 исследованных образцов сывороток крови, 256 (0,85%) образцов дали положительный результат в тест-системе «Architect» ($KП \geq 1$), но только в 229 (0,76%) случаях ВИЧ-1 положительный результат был подтвержден результатами исследований в ЛИА и/или NAT. Таким образом, из 256 образцов с $KП \geq 1$ по данным «Architect» 27 (10,5%) образцов оказались ложноположительными. Доля ЛПР снизилась при увеличении значений КП. Все 19 образцов с $KП \leq 10$ продемонстрировали ЛПР, а все 220 образцов с $KП > 50$ – определены как истинные ВИЧ-позитивные. Оптимальное значение КП для данной выборки на основании анализа ROC-кривых, составило 32,7. Ложных отрицательных результатов обнаружено не было.

Авторы работы показали, что очень низкие значения КП при скрининговых исследованиях на ВИЧ-1 с использованием «Architect» могут привести к отрицательному результату на ВИЧ после подтверждения при помощи ЛИА и NAT технологий. Уровень ЛПР снижается при увеличении значений КП [11].

Ложноположительные результаты исследований при использовании диагностических экспресс-тестов

Ряд исследований зарубежных авторов посвящено различным аспектам выявления ЛПР исследований на ВИЧ, проводимых с использованием экспресс-тестов. Тест-системы для быстрого скрининга на ВИЧ позволяют получить результаты в тот же день и широко используются в программах тестирования на ВИЧ в регионах с дефицитом квалифицированного персонала и неразвитой инфраструктурой лабораторной службы.

Так, Vaveewo S. et al. из Уганды опубликовали материалы своего исследования по определению потенциальных ЛПР исследований в алгоритме диагностики с использованием экспресс-тестов [12].

В настоящее время министерство здравоохранения Уганды рекомендует алгоритм последовательного исследования с использованием быстрых (экспресс) тестов для диагностики ВИЧ-инфекции – «Determine», «STAT-PAK» и «Uni-Gold». При использовании данного алгоритма, результат обследования тех пациентов, при тестировании образцов сывороток крови которых выявлены положительные результаты в тесте «Determine», отрицательные – в тесте «STAT-PAK» и положительные – в «Uni-Gold» расцениваются как ВИЧ-позитивный. Авторы данного исследования провели дальнейшее тестирование образцов сывороток крови этой подгруппы с использованием качественной ПЦР для определения ДНК вируса с целью оценки потенциальных последствий ЛПР тестов в рассматриваемой ситуации.

При проведении исследований из 3388 протестированных на ВИЧ пациентов, у 984 человек выявлены позитивные результаты в двух последовательных тестах, а 29 человек были признаны ВИЧ-позитивными по результатам трех быстрых тестов (положительному - в «Determine», отрицательному – в «STAT-PAK» и позитивному – в «Uni-Gold»). Однако когда образцы сывороток крови этих 29 пациентов были дополнительно протестированы при помощи качественной ПЦР на ДНК ВИЧ, в 14 (48,2%) случаях результаты оказались отрицательными.

Основное внимание в работе авторы акцентируют на том, что, несмотря на то, что данное исследование не было предназначено для оценки достоверности результатов экспресс-тестов на ВИЧ (в связи с чем повторно была протестирована только часть образцов сывороток крови), полученные результаты демонстрируют выявление потенциальных ЛПР на ВИЧ в субпопуляции пациентов, у которых окончательное заключение о положительном ВИЧ-статусе выдается по результатам серии последовательных исследований с использованием быстрых тестов. Также подчеркивают настоятельную необходимость проведения подтверждающих исследований у данной категории лиц [12].

Ложноположительной диагностике ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов и урокам, извлеченным из практической реализации программ по ВИЧ, была посвящена работа группы специалистов (Shanks L. et al., 2013) международной организации «Врачи без границ» (г. Амстердам, Нидерланды) [13].

Авторы подчеркнули, что своевременность лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции помогает значительно продлить жизнь больным и надеяться на излечение, однако использование комбинации двух диагностических экспресс-тестов (ДЭТ) может быть причиной неправильной диагностики ВИЧ-инфекции, особенно в тех случаях, когда оба скрининговых теста дают ЛПР. Неверное классифицирование ВИЧ-инфицированных пациентов также может произойти из-за недостаточного контроля качества исследований, административных ошибок и отсутствия соответствующей подготовки у персонала лабораторий. В 2004 году Международной организацией «Врачи без границ» обнаружено, что в ряд программ по ВИЧ были включены лица, не инфицированные ВИЧ. В данной статье описываются результаты аудита по проведению тестирования в трех регионах, внедрения улучшенных алгоритмов тестирования и предложений о повторном тестировании у пациентов, состоящих на учете в ВИЧ/СПИД - клиниках.

В трех регионах - в демократической Республике Конго (ДРК), Республике Бурунди и Эфиопии были выявлены пациенты, подлежащие повторному тестированию на ВИЧ. При реализации программ по ВИЧ в этих регионах были выявлены пациенты с ЛПР исследований, а именно 44 пациента в ДРК, два пациента – в Республике Бурунди и семь - в Эфиопии. Некоторым из выявленных лиц была назначена АРТ или профилактическая терапия. Несмотря на потенциальный урон репутации программы, при внедрении повторного тестирования была сохранена стабильность объемов среднемесячных исследований.

В целях предотвращения возможных практических проблем были усилены подготовка кадров, надзор и контроль за качеством процедур исследования. В алгоритм тестирования дополнительно было включено исследование при помощи простого в выполнении подтверждающего теста. После введения дополнений распространенность ЛПР варьировала от 0% (95% ДИ: 0 - 8,2%) до 10,3 % (95% ДИ: 7,2 - 14,1%) в Республике Бурунди и ДРК соответственно.

Ложные результаты диагностики ВИЧ-инфекции были обнаружены при реализации различных видов программ и имели негативные последствия для пациентов. Авторы данной работы повторно обследовали пациентов с использованием программ с улучшенными алгоритмами тестирования, результаты которых не вызывали у них негативной реакции.

Учитывая важность правильной диагностики, а также затратность ресурсов, необходимых для лечения ВИЧ-инфицированных, крайне важно обеспечить точность диагностики у всех пациентов, включенных в программы по ВИЧ-инфекции [13].

Позднее, в дополнение к вышеописанному, Klarkowski D. et al. (2014) предприняли попытку установить причины ЛПР экспресс-тестов для диагностики ВИЧ [14].

Авторы работы отметили, что использование ДЭТ на ВИЧ позволило обеспечить широкое внедрение программ по профилактике ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов. Однако если в алгоритме диагностики используются тесты, показывающие ЛПР по одной и той же причине, ложноположительный диагноз может привести к негативным последствиям. В условиях ограниченных ресурсов отсутствие рутинного подтверждающего тестирования, усугубляемое неправильной интерпретацией слабоположительных результатов тестов и использованием алгоритма «tie-breaker» («тай-брейк», разные результаты экспресс-тестов), ложноположительный диагноз может остаться незамеченным. Исследователи предполагают, что повышенный уровень CD5+ и перекрестные реакции из-за ранней поликлональной стимуляции В-лимфоцитов являются основной причиной ЛПР тестов на ВИЧ при определенных условиях; поэтому эффективность тестирования может значительно различаться в разных географических районах и популяциях. Авторы сделали особый упор на том, что настоятельно рекомендовали Директивным органам признать, что результаты ДЭТ на ВИЧ, применяемых для скрининговых исследований, требуют дополнительного использования подтверждающих положительных результатов на ВИЧ. Также обратили внимание на то, что слабоположительные результаты тестирования не являются основанием для постановки диагноза, за исключением случаев скринингового исследования донорской крови [14].

Группа американских исследователей (Ndase P. et al., 2015) опубликовала результаты своей работы по изучению частоты ЛПР быстрых серологических тестов на ВИЧ

у африканских мужчин и женщин, получающих АРВ-препараты для доконтактной профилактики (ДКП) ВИЧ-инфекции [15].

Эффективные биомедицинские стратегии профилактики ВИЧ-инфекции, такие как ДКП требуют проведения периодического тестирования на ВИЧ. Поскольку экспресс-тесты имеют довольно высокую (более 95%), но не оптимальную специфичность, они могут давать определенный процент ЛПР.

Авторы данной работы оценивали долю истинных и ЛПР с использованием быстрых тестов при тестировании участников, получающих ДКП в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании. Тестирование на ВИЧ проводили ежемесячно с использованием двух экспресс-тестов, позитивные результаты которых параллельно подтверждали при помощи ИФА.

В общей сложности ежемесячно при помощи экспресс-тестов были исследованы 99 009 образцов сывороток крови; 98 743 (99,7%) из них дали отрицательные результаты в обоих экспресс-тестах. Из 266 образцов с наличием ≥ 1 положительного результата в экспресс-тестах, в 99 (37,2%) случаях положительные результаты были подтверждены при помощи ИФА (истинно позитивные), в 155 (58,3%) случаях получены отрицательные результаты ИФА (ложнопозитивные) и в 12 (4,5%) случаях получены дискордантные (неопределенные) результаты ИФА. Среди участников, активно принимающих ДКП, у более двух третей лиц с положительными результатами экспресс-тестов обнаружены ЛПР в ИФА (69,2%, 110 из 159), хотя ЛПР имели место у менее 1% (110/65 945) лиц от общего числа обследованных.

По результатам работы авторы констатировали, что при наличии низких показателей распространенности или частоты новых случаев ВИЧ-инфекции в результате осуществления эффективных профилактических мер, регистрируется значительный процент ЛПР экспресс-тестов на ВИЧ по сравнению с истинно положительными результатами (ИПР), хотя абсолютное число ложных результатов является низким. Также было подчеркнуто, что при реализации программ эффективных мероприятий необходимо предусматривать обеспечение качества тестирования на ВИЧ, внедрять механизмы подтверждающего тестирования на ВИЧ и стратегии консультирования лиц с положительными результатами тестирования с использованием ДЭТ [15].

Коллектив авторов из Нидерландов и Эфиопии (Shanks L. et al., 2015) провели исследование по оценке алгоритмов тестирования на ВИЧ в Эфиопии, в том числе алгоритма «tie-breaker», и влияния их использования на увеличение ложноположительного выявления ВИЧ-инфекции [16].

В Эфиопии для диагностики ВИЧ применяется алгоритм «tie-breaker», включающий использование 3 последовательных ДЭТ при исследовании каждого образца. При получении дискордантных результатов исследования в двух первых ДЭТ, окончательный результат оценивали по результату исследования в третьем ДЭТ (алгоритм «tie-breaker»). Международная медицинская организация

«Врачи без границ» (M decins Sans Fronti res, MSF) использует альтернативный последовательный алгоритм с 2 экспресс-тестами (одинаковые результаты) с последующим исследованием в подтверждающем тесте всех образцов, положительных в обоих ДЭТ. Основная цель исследования состояла в том, чтобы сравнить эффективность алгоритма «tie-breaker» с алгоритмом последовательного исследования и оценить добавление подтверждающего теста в каждом из алгоритмов. Вторая задача состояла в оценке ППЗ слабopоложительных результатов тестов.

Исследование проводили в двух центрах тестирования на ВИЧ-инфекцию в Эфиопии. Участников исследования тестировали последовательно, пока не набрали 200 положительных образцов сывороток крови. Каждый образец был повторно протестирован в лаборатории в трех экспресс-тестах, а для подтверждения результатов использовали тест «Orgenics Immunocomb Combfirm®» (OIC, рекомбинантный блот). Параллельно проводили исследование при помощи «золотого стандарта» - метода ИБ, образцы с неопределенными результатами исследовали при помощи ПЦР.

В группе 2620 обследованных распространенность ВИЧ составила 7,7%. Специфичность каждого из 3 экспресс-тестов составила не менее 99%. Последовательный алгоритм с 2 экспресс-тестами дал только один ЛПР из 204, ППЗ - 99,5% (95% ДИ: 97,3 - 100%). При использовании алгоритма «tie-breaker» получено 16 ЛПР (ППЗ 92,7%; 95% ДИ: 88,4 - 95,8%). Включение подтверждающего теста OIC в каждый из этих алгоритмов позволило устранить ложные результаты.

Риск ложноположительной диагностики ВИЧ в алгоритме «tie-breaker» значителен. Ложный диагноз ВИЧ-инфекции имеет серьезные последствия, как для отдельного человека, так и для системы здравоохранения в целом. Авторы рекомендуют отказаться от алгоритма «tie-breaker» в пользу рекомендованных ВОЗ последовательного или параллельного алгоритмов с использованием подтверждающего теста. Добавление к алгоритму подтверждающего OIC-теста улучшает диагностическую точность ДЭТ-алгоритма и хорошо согласуется с золотым стандартом диагностики ВИЧ. Слабые положительные реакции при использовании ДЭТ связаны с ЛПР на ВИЧ, и требуют проведения дальнейшего тестирования с целью верификации диагноза ВИЧ-инфекции и установления окончательного диагноза. По мнению авторов, необходимо сосредоточить усилия на практической реализации результатов научных исследований на местном уровне [16].

По оценкам ВОЗ известно, что отдельные ДЭТ для выявления ВИЧ-инфекции демонстрируют хорошие результаты, однако в докладах специалистов ряда африканских стран поднимаются вопросы, касающиеся их эффективности. Несмотря на широкое использование ДЭТ для диагностики ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов различных стран Африки к югу от Сахары, при исследовании образцов сывороток крови не проводилась оценка точности исследований с использованием ДЭТ.

Недавно в данном направлении было выполнено коллективное исследование специалистов (Kosack C.S. et al., 2017) из ряда европейских и африканских стран [17].

Совместно с сотрудничающим центром ВОЗ авторы работы провели стандартизованную централизованную оценку восьми ДЭТ на ВИЧ и двух простых подтверждающих тестов для оценки алгоритма диагностики ВИЧ с использованием образцов сывороток крови, полученных из шести разных клиник в пяти странах Африки к югу от Сахары (Гвинея, Камерун, Конго, Уганда и Кения).

Для проведения исследования образцы сывороток крови были доставлены в Институт тропической медицины в Антверпене (Бельгия). Для оценки чувствительности, специфичности и прогностических значений используемых тест-систем проводили сравнение их результатов с эталонными значениями современного алгоритма диагностики.

На базе лабораторий Института тропической медицины исследовали 2785 образцов сывороток крови, собранных в период с августа 2011 по январь 2015 года. Испытания и оценку результатов проводили в соответствии с инструкцией производителя, при этом результаты каждой тест-системы интерпретировали два лаборанта независимо друг от друга. Важно отметить, что все применяемые экспресс-тесты относились к 3-ему поколению тест-систем. Все ДЭТ продемонстрировали очень высокую чувствительность, от 98,8% у тест-системы «First Response HIV Card Test 1-2.0» до 100% у тест-систем «Determine HIV 1/2», «Genie Fast», «SD Biotec HIV 1/2 3.0» и «INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody». Специфичность тест-систем варьировалась в широких пределах от 90,4% у «First Response HIV Card Test 1-2.0» до 99,7% у тест-системы «HIV 1/2 STAT-PAK», в зависимости от географического происхождения исследуемых образцов. Многофакторный анализ показал, что различные экспресс ИФА тест-системы могут давать ЛПР, которые могут быть связаны с половой принадлежностью пациента, ошибками сотрудников лабораторной службы и географическим происхождением образцов. Для простых подтверждающих тест-систем, показатели чувствительности и специфичности составили 100 и 98,8% соответственно у тест-системы «ImmunoComb II HIV 12 CombFirm (ImmunoComb)» и 99,7 и 98,4% соответственно у тест-системы «Genieus HIV 1/2».

В ходе данного первого систематического исследования по оценке наиболее широко используемых ДЭТ авторами было установлено, что показатели чувствительности и, особенно специфичности, отдельных ДЭТ, оказались хуже регламентируемых ВОЗ: только один тест соответствовал рекомендуемым пороговым значениям для ДЭТ с чувствительностью $\geq 99\%$ и специфичностью $\geq 98\%$. При выполнении всех исследований в централизованном режиме было продемонстрировано, что полученные различия в производительности не могут быть связаны с процедурой исследования, условиями хранения или другими методологическими факторами. Полученные результаты свидетельствуют о наличии географических и демографических различий, влияющих на показатели отдельных ДЭТ для диагностики ВИЧ, и подчеркивают проблемы

разработки и использования локальных алгоритмов валидации, не отвечающих критериям ВОЗ [17].

Факторы, вызывающие ЛПР серологических исследований

Достаточно хорошо известен перечень факторов, которые не связаны с ВИЧ-инфекцией, но могут способствовать возникновению ЛПР при проведении серологической диагностики данной инфекции [18]. Наиболее значимые причины ЛПР в ИФА-диагностике ВИЧ-инфекции приведены в таблице 2 [30].

Различные виды патологий, при которых могут регистрироваться ЛПР серологических исследований на ВИЧ-инфекцию, нашли отражение в работах многих авторов. Некоторые из них мы приводим ниже.

Аутоиммунные заболевания

Одной из причин выявления ЛПР тестов на ВИЧ являются аутоиммунные заболевания, о чем свидетельствуют результаты научных исследований ученых из разных стран мира. В настоящем дайджесте приводим информацию по данным ряда современных публикаций.

Так, Shida S. et al. (2011) из Университетской больницы Акита (г. Акита, Япония) представили работу о выявлении ЛПР теста на антитела к ВИЧ у пациентки с аутоиммунной патологией [19].

Описан случай диагностирования ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТЛ) у 44-летней женщины, госпитализированной в стационар с генерализованной лимфаденопатией. У пациентки отмечались аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), при которой антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена, поликлональная гипергаммаглобулинемия и высокий титр антинуклеарных антител. Кроме того, получен положительный результат скринингового теста на ВИЧ-1/2 на основе агглютинации частиц. После проведенной химиотерапии АИТЛ, у пациентки была купирована АИГА, и ЛПР на ВИЧ больше не выявлялись. Авторы констатировали, что аутоиммунные процессы в организме, ассоциированные с АИТЛ, являются следствием вероятной кросс-реактивности между ВИЧ и антигенами при АИГА. И отметили, что перекрестная реакция с ВИЧ может быть потенциальным осложнением как при наличии АИТЛ, так и при АИГА [19].

В своей работе Китайские специалисты (Li Y. C. et al., 2014) изучали иммунологические факторы, связанные с ревматоидным артритом (РА), оказывающие влияние на результаты лабораторных исследований на антитела к ВИЧ (ВИЧ-скрининга), проводимых с использованием методов электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ЭХЛИА) и ИФА [20].

В данном исследовании, проводившимся в период с января 2012 г. по февраль 2013 г., приняли участие 100 пациентов с РА. Исследование образцов сывороток крови на ВИЧ проводили при помощи ЭХЛИА (для детекции антигена р24 ВИЧ-1) и ИФА (для детекции антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и при помощи иммунохроматографического (ИХ) метода с использованием конъюгатов

с колоидным золотом - для выявления антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Образцы, давшие положительные результаты, были отправлены в Центр по контролю за заболеваниями для проведения подтверждающего исследования с использованием ИБ. Титры антител ревматоидных факторов (РФ), в том числе: RF-IgG, RF-IgM, RF-IgA и ССР-IgG (IgG к циклическому цитруллинированному пептиду) были проанализированы с использованием метода ИФА.

Частота выявления ВИЧ-положительных результатов при использовании ЭХЛИА была значительно выше, чем в исследованиях при помощи ИФА и ИХА ($p < 0,01$). ЛПР скрининга на ВИЧ были ассоциированы с присутствием антител RF-IgG, RF-IgM, RF-IgA, и ССР-IgG при РА ($p < 0,01$).

По результатам проведенного исследования авторы пришли к выводу, что иммунологические факторы, такие как РФ и анти-ССР антитела могут быть причиной ЛПР ВИЧ-скрининга, проводимого при помощи ЭХЛИА [20].

Позднее группа специалистов (Jian L. et al., 2014) из Южного медицинского университета (г. Гуандун, Китай) описала случай из практики выявления ЛПР тест-систем для определения антител к ВИЧ у пациентки с системной красной волчанкой (СКВ) [21].

По данным авторов исследования у 76-летней женщины в течение 1 месяца развились характерные поражения кожи обеих ног в виде петехий (точечных кровоизлияний) и экхимозов (обширных кровоизлияний), отеки держались на протяжении 6 дней, лихорадка - на протяжении 3 дней. В течение последних двух месяцев у больной наблюдались следующие симптомы: пурпура обеих ног, отеки, артралгии, возвратная лихорадка, поражение почек, серозит, прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов, умеренная анемия и лимфаденопатия.

Лабораторные исследования показали, что число клеток цельной крови, количество тромбоцитов, уровень сывороточного альбумина и комплементов были снижены, а титры антител к двухцепочечной ДНК - повышены. Пациентке был официально поставлен диагноз СКВ на основании семи критериев Американской ревматологической ассоциации (1997). Результат исследования образца сыворотки крови на антитела к ВИЧ, проведенного при помощи ИФА тест-систем, был положительным, а в подтверждающем ИБ - отрицательным. Диагноз СКВ был поставлен с учетом вышеописанных результатов анализов.

В заключение авторы рекомендовали внимательнее подходить к диагностике ВИЧ-инфекции у пациентов с наличием системного аутоиммунного заболевания в связи со сходством клинической картины СКВ и ВИЧ-инфекции, а также наличием аутоантител и кросс-реактивности. Отметили, что подтверждающее тестирование при помощи ИБ или иммунофлюоресцентного анализа (ИФЛА) является обязательным. Подчеркнули, что для подтверждения наличия ВИЧ-инфекции также могут потребоваться более чувствительные тесты, такие как амплификация генов при помощи ПЦР, выделение и культивирование вирусов, определение количества клеток CD4 и соотношения CD4/CD8 [21].

**Перечень факторов, являющихся причинами ложноположительных реакций
ИФА-тестов для диагностики ВИЧ-инфекции**

1. Факторы, ассоциированные с другими инфекциями	
Респираторные инфекции верхних дыхательных путей	Острые вирусные инфекции, в том числе ДНК-содержащими вирусами
Лепра	Иммуноглобулины класса М (IgM) к вирусу гепатита А
Туберкулез	Иммуноглобулины класса М (IgM) к ядерному антигену вируса гепатита В
<i>Инфекция, вызванная Mycobacterium avium</i>	
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ1, ВПГ2)	Инфекции, вызванные другими ретровирусами
Грипп	Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна Барр
Малярия	Висцеральный лейшманиоз
Недавно перенесенная вирусная инфекция	
2. Факторы, связанные с иммунизацией	
Вакцинация против гриппа	Пассивная иммунизация: введение иммуноглобулинов
Вакцинация против гепатита В	Использование препаратов иммуноглобулинов, изготовленных до 1985 г.
Вакцинация против столбняка	
3. Факторы, связанные с системными аутоиммунными заболеваниями и реакциями	
Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматополимиозит	Высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов
Ревматоидный артрит	
4. Факторы, связанные с присутствием антител в крови	
Антикарбогидратные антитела	Антитела к гладкой мышечной ткани
Нормальные (естественные) антитела	Антитела к париетальным клеткам желудка
Гипергаммаглобулинемия	Нормальные рибонуклеопротеины человека
Антилимфоцитарные антитела	Антитела HLA (к антигенам лейкоцитов класса I и II)
Антимитохондриальные антитела	Антитела к антигенам Т клеточных лейкоцитов
Антинуклеарные антитела	Антитела с высокой способностью связываться с полистиролом (используется в тест-системах)
Антимикросомальные антитела	Антитела к коллагену (определяются у мужчин, практикующих секс с мужчинами, у больных гемофилией и у больных лепрой)
5. Факторы, связанные с потенциально кросс-реактивными реакциями	
Беременность (особенно у неоднократно рожавших женщин)	Ложноположительные реакции в других тестах, включая RPR-тест на сифилис
Гемолизированные образцы сыворотки крови	Кросс-реактивность неясного генеза у здоровых людей
Образцы сыворотки крови с гиперлипемией	Загрязнение фильтровальной бумаги веществами белковой природы
Образцы сыворотки крови, подвергшиеся тепловой обработке	Анальный секс
Ревматоидный фактор	
6. Факторы, связанные с гемотрансфузией и трансплантацией органов	
Гемотрансфузии, особенно множественные	Терапия препаратами альфаинтерферона пациентов, находящихся на гемодиализе
Трансплантация органов (в том числе почек)	Гемодиализ/почечная недостаточность
7. Факторы, связанные с неинфекционными болезнями и новообразованиями	
Первичный склерозирующий холангит	Гемофилия
Первичный билиарный цирроз	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей/лимфома
Алкогольный гепатит/алкогольное поражение печени	Злокачественные новообразования (рак)
Гипербилирубинемия	Миеломная болезнь
Синдром Стивенса Джонсона	Рассеянный склероз

Паразитарные инфекции

Причину получения ЛПР установить не всегда удается, однако в некоторых случаях такой результат получают у пациентов с другими инфекциями, особенно паразитарными (малярия, лихорадка денге, трипаносомоз, шистосомоз) [Gasasira A.F. et al., 2006; Everett D.B. et al., 2010, Улюкин И.М. и соавт., 2013 и др.].

Так группа специалистов (Everett D. B. et al., 2010) из Лондонской школы гигиены и тропической медицины, (г. Лондон, Великобритания) опубликовала результаты своего исследования по изучению связи шистосомоза с ЛПР серологических тестов на ВИЧ у африканских подростков [22].

Данное исследование было проведено с целью изучения факторов, связанных с высокой частотой ЛПР тестирования с использованием комбинированного ИФА-теста 4-го поколения Murex HIV Ag/Ab среди подростков и молодых людей, проживающих в северо-западном регионе Танзании. Авторы анализировали клинические и социально-демографические факторы, связанные с ЛПР исследований на ВИЧ среди 6 940 Танзанийских подростков и молодых людей. Для оценки иммунологических факторов, таких как наличие IgG к паразитам - возбудителям малярии и шистосомоза, определение гетерофильных антител и РФ, была проанализирована выборка из 284 отрицательных и 240 ЛПР образцов сывороток крови. Для оценки показателей отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) использовали метод логистической регрессии. ЛПР теста на ВИЧ были ассоциированы с доказательствами наличия других инфекций.

ЛПР наиболее сильно были ассоциированы с увеличением уровня IgG1 к взрослым особям *Schistosoma haematobium* у подростков с наибольшим риском инфицирования (скорректированное ОШ (сОШ)=40,7, 95% ДИ: 8,5 — 194,2) по сравнению с подростками с меньшим риском. Отмечена также значительная ассоциация ЛПР с увеличением уровня IgG1 к яйцам *S. mansoni* и увеличением титров РФ \geq 80 (сОШ=8,2, 95% ДИ:=2,8-24,3). Выявлена значимая отрицательная корреляция между ЛПР в тесте «Murex» и уровнем IgG1 и IgG2 к взрослым особям *S. mansoni* и уровнем IgG1 и IgG4 к *Plasmodium falciparum*.

В Африке эндемические инфекции могут оказывать влияние на результаты ИФА-тестирования на ВИЧ-инфекцию. Авторы рекомендуют внимательнее подходить к интерпретации результатов ИФА тестов 4-го поколения на ВИЧ при проведении обследований подросткового контингента в Африке [22].

Вакцинация

Среди возможных причин получения ЛПР при проведении лабораторных исследований на ВИЧ в ряде работ авторы указывают на недавнюю вакцинацию против гриппа и апробацию экспериментальных вакцин против ВИЧ (Belshe R.B. et al., 1994; Simonsen L. et al., 1995; Erickson C.P. et al., 2006; Cooper C.J. et al., 2010; Mahajan V.S. et al., 2010).

По мнению большинства исследователей, иммунизация против гриппа вакциной любого производителя мо-

жет быть причиной ЛПР скрининговых исследований на ВИЧ, предположительно вследствие наличия гомологичных аминокислотных последовательностей у белков оболочек этих вирусов.

Практический интерес, на наш взгляд, представляет работа специалистов (Simonsen L. et al., 1995) из отдела вирусных и риккетсиозных заболеваний Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, г. Атланта, США) описавших множественные ЛПР скрининговых исследований на антитела к разным вирусам после проведения вакцинации против гриппа [23].

Основанием для проведения исследования явился тот факт, что в декабре 1991 года Центры крови США сообщили о необычном росте числа донаций, при лабораторном исследовании которых были зарегистрированы ЛПР на антитела к двум или более вирусам (множественные ЛПР), таким как: ВИЧ-1, ТЛВЧ-1 и ВГС. Большинство из этих донаций были получены от лиц, которые незадолго до исследований были вакцинированы против гриппа в эпидсезон 1991-1992 годов, что повышало вероятность влияния данной вакцинации на получение множественных ЛПР.

Исследование авторов, проведенное методом «случай-контроль», в котором приняли участие 101 временно отведенный («пострадавший») донор и 191 обследуемый из группы контроля, продемонстрировало, что введение незадолго до тестирования вакцины против гриппа любого производителя было достоверно связано с получением множественных ЛПР ($p<0,05$), а также с наличием в анамнезе недавнего острого заболевания ($p<0,05$) и с аллергией ($p<0,05$).

Ежемесячное наблюдение в период с мая 1990 г. по декабрь 1992 г. за частотой множественных ЛПР исследований донаций, обнаружило сезонное увеличение числа множественных ЛПР, выявленных при помощи скрининговых тест-систем для диагностики вирусных инфекций, давших реакцию на неспецифический иммуноглобулин класса М.

Аналогичного увеличения числа множественных ЛПР при серологическом исследовании донаций в сезон вакцинации против гриппа 1992-1993 гг. после замены применявшихся ранее тест-систем для диагностики ВИЧ-1-инфекции и гепатита С на другие, не наблюдалось; однако число донаций, продемонстрировавших ЛПР исследований только на ТЛВЧ-1, почти удвоилось, что указывало на то, что ложная реактивность не была связана непосредственно с вакциной против гриппа, применявшейся в эпидсезон 1991-1992 годов.

Повторное тестирование «пострадавших» доноров показало, что продолжительность регистрации ЛПР исследований на инфекции, вызываемые вирусами ТЛВЧ-1 и ВГС, составила 3-6 месяцев. Авторы пришли к заключению, что множественные ЛПР исследований донаций на ряд вирусных инфекций в 1991 году, вероятнее всего, были связаны с конструктивными особенностями использовавшихся тест-систем, а не с вакцинацией против гриппа [23].

Также причиной ЛПР серологического тестирования на ВИЧ может быть введение **экспериментальных вакцин против ВИЧ**.

Одним из примеров этого является работа группы исследователей (Belshe R.V. et al., 1994) из медицинской школы Сент-Луисского университета (г. Сент-Луис, шт. Миссури, США), целью которой была оценка влияния экспериментальной вакцины против ВИЧ, введенной неинфицированным волонтерам, на интерпретацию результатов серологического диагностического тестирования на ВИЧ [24].

В данном ретроспективном когортном исследовании приняли участие 266 здоровых взрослых добровольцев (в возрасте от 18 до 60 лет), имеющих низкий риск заражения ВИЧ.

Наличие антител к ВИЧ определяли при помощи методов ИФА и ИБ, полученные результаты интерпретировали на основании 4 различных опубликованных критериев.

Авторы отметили, что в течение первых 12 месяцев исследований после введения вакцины у 68% волонтеров зарегистрированы положительные результаты выявления антител к ВИЧ в ИФА-тесте. В зависимости от критериев, используемых для интерпретации результатов тестирования в ИБ, положительные результаты у волонтеров регистрировались в 0 - 44% случаев (в зависимости от того, какой антиген сохранился в вакцине), что могло привести к их неправильному трактованию как «ВИЧ-позитивные».

Авторы констатировали, что для волонтеров, участвующих в исследованиях экспериментальной вакцины против ВИЧ существуют значительные социальные риски. И обратили внимание специалистов, проводящих лабораторные исследования и интерпретирующих результаты серологических диагностических тестов на ВИЧ, на тот факт, что введение вакцины против ВИЧ может привести к положительному результату у неинфицированных лиц [24].

Другим иллюстративным примером может служить работа Mahajan V.S. et al. (2010) с подробным описанием клинического случая и обсуждением интерпретации результатов серологического тестирования на ВИЧ [25].

В статье описан случай выявления ЛПР серологического тестирования на ВИЧ у 33-летнего мужчины, проходившего рутинное клиническое обследование для амбулаторных пациентов в больнице Brigham and Women's Hospital (г. Бостон, шт. Массачусетс, США) по поводу ожирения и аллергического ринита. Тестирование на ВИЧ-инфекцию проводили в соответствии с действующими рекомендациями CDC. Тест на ВИЧ (ВИЧ 1/О/2 усовершенствованный ЕНIV), выполненный на анализаторе ADVIA Centaur, дал позитивный результат. В соответствии с протоколом исследования, разработанным производителем, первоначально позитивный образец был исследован в дубликатах после центрифугирования; оба результата оказались положительными. Далее было проведено подтверждающее тестирование в ИБ (Вестерн блоте, ВБ), который показал неопределенный результат. Наличие изолированной полосы р24 в ВБ (GS Western HIV-1, Bio-Rad Laboratories) вызвало обеспокоенность относительно возможности ранней сероконверсии ВИЧ. Подробно собранный у пациента эпиданамнез никаких факторов риска инфицирования не выявил. Последняя прививка против гриппа была

сделана ему около 6 месяцев назад. Авторы работы внимательно проанализировали все результаты серологических исследований у данного пациента, подробно обсудили и изложили возможные причины ЛПР использовавшихся скрининговых тестов на ВИЧ 3-его поколения (ЕНIV), и неопределенных результатов ВБ. Акцентировали внимание на том, что результат ВБ называется неопределенным, если профиль полосы не соответствует критериям для положительного результата – у данного пациента наблюдалась резкая полоса р24 и слабая полоса р40. По итогам результатов исследования на ВИЧ пациенту предложили проведение тестирования на нуклеиновые кислоты (NAT). Однако при дальнейших расспросах пациента удалось выяснить, что более 5 лет назад он получил экспериментальную вакцину против ВИЧ.

Авторы пояснили, что вакцины против ВИЧ могут содержать как белки, кодированные либо *gag* либо *env*, так и белки, кодированные обоими генами. Вакцины, разработанные для развития клеточного иммунитета, могут также вызвать гуморальный ответ и продуцировать серопозитивный ответ на вакцину. Большинство вакцинированных *gag* имеют полосы р24, р40 и/или р55 в ВБ (Quirk E.K., 2008). Привитые вакциной *env* могут иметь полосы gp41, gp120 и gp160. Такие результаты ВБ часто сообщаются как неопределенные, но у некоторых привитых вакциной против ВИЧ они могут удовлетворять критериям положительного результата ВБ на ВИЧ. Такие результаты у пациентов могут являться истинной проблемой для диагностики.

Результаты тестирования на ВИЧ вакцинированных пациентов могут быть истолкованы неправильно и иметь негативные социальные последствия. В дальнейшем авторы публикации приводят комментарии Allen M. и Lau C.Y. (2008) о том, что вследствие процедур маскирования, применяемых во многих исследованиях вакцин, ни пациенты, ни исследователи не могут знать, что вводилось пациенту – плацебо или экспериментальная вакцина. Серопозитивность, вызванная вакциной, может потенциально привести к демаскированию участников программы вакцинации и исследователей, с риском компрометации полученных данных. Таким образом, тестирование на ВИЧ участников исследований вакцин обычно проводится в специально отведенных лабораториях с соответствующими протоколами анонимности, обеспечивающими интерпретацию результатов без риска демаскировки. Результаты тестирования на ВИЧ вакцинированных пациентов должны подтверждаться при помощи NAT-теста.

В заключение авторы свидетельствуют, что решение о проведении исследований у пациента при помощи подтверждающего NAT-теста было отложено, а группа исследования вакцины была уведомлена о получении соответствующей интерпретации, наблюдения и консультирования относительно результата скрининга на ВИЧ у пациента в соответствии с протоколом исследования. Эта процедура подтвердила, что пациент и исследователи остались неосведомленными в отношении получения пациентом плацебо или тест-дозы экспериментальной вакцины.

Особо авторы выделили отдельные моменты, которые следует учитывать при проведении серологического тестирования на ВИЧ, а именно:

- ЛПР серологических исследований на ВИЧ могут быть вызваны недавней вакцинацией против гриппа, случайными вирусными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, почечной недостаточностью, муковисцидозом, многоплодной беременностью, гемотрансфузиями, заболеваниями печени, злоупотреблением психоактивных веществ с парентеральным путем введения, гемодиализом, вакцинацией против гепатита В и бешенства.

- Неопределенный результат ВБ может быть вызван слабым титром антител к ВИЧ-1 (как описано выше – при ранней сероконверсии), прогрессирующим СПИДом, инфекцией, вызванной не преобладающим типом ВИЧ, или может присутствовать у привитых экспериментальными вакцинами против ВИЧ. Он также может быть вызван наличием антител с перекрестной реактивностью против антигенов ВИЧ (случайная вирусная инфекция, вакцинация против гриппа, гепатита, бешенства или HTLV-инфекции) или реактивностью к невирусным компонентам ВБ (различные аутоиммунные расстройства, многоплодная беременность, а также многократные гемотрансфузии).

- При получении неопределенного результата ВБ должен быть проведен качественный NAT-тест, если имеется подозрение на раннюю сероконверсию, с повторением иммуноанализа и ВБ через 2-4 недели. Несмотря на то, что Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) не одобрило определение количественной ВН для диагностики ВИЧ, ВН вряд ли будет менее 5000 копий/мл во время острой ВИЧ-инфекции. Стойкая реактивность анализа с использованием панели антител при одновременном отсутствии каких-либо изменений в картине ВБ предполагает отсутствие ВИЧ-инфекции.

- Растет число реципиентов экспериментальных вакцин против ВИЧ, у которых определяются ЛПР серологических тестов на ВИЧ и которые направляются для прохождения обследований на ВИЧ. По возможности тестирование на ВИЧ у таких пациентов лучше всего проводить по согласованию с исследовательской группой, ответственной за испытание вакцины. Эта процедура обеспечит правильную интерпретацию результатов тестирования без ущерба для исследовательских данных [25].

Беременность – одна из наиболее частых причин ЛПР исследований на ВИЧ

Для своевременного выявления ВИЧ-инфекции и проведения мероприятий по предотвращению вертикальной передачи вируса от матери ребенку проводят обследование всех беременных женщин и их половых партнеров в установленные сроки. Однако выявление ЛПР скринингового тестирования доставляет некоторое беспокойство,

поскольку они могут вызвать нежелательный эмоциональный стресс у беременных женщин, ожидающих результатов подтверждающих тестов. В регионах с крайне низкой распространенностью отмечаются очень низкие показатели положительной прогностической значимости скрининга на ВИЧ-инфекцию.

Сыворотки крови беременных женщин в лабораториях традиционно считают «сложными», при их исследовании на ВИЧ высока вероятность получения ЛПР. Это связывают с тем, что во время гестации в крови женщин изменяется микроэлементный состав, концентрация цитокинов и гормонов, а кроме того формируются специфические белки сыворотки крови – белки материнского происхождения, секретируемые в кровь, так называемые гликопротеины беременности; к ним относят минорный белок сыворотки крови - связанный с беременностью альфа2-гликопротеин, а также – трофобласт-специфический бета1-гликопротеин (Никулина Д.М., 2008; Спиридонова Н.В., Балтер Р.Б., 2007; Чистякова Г.Н. и соавт., 2007; Chao T.T. et al., 2012; Doran T.I., Parra E., 2000; Weselowski L.G. et al., 2011).

Нередко ЛПР на ВИЧ при беременности выявляются у женщин с наличием в анамнезе инфекционных, аутоиммунных и хронических соматических заболеваний.

В работах многих исследователей, проведенных за рубежом и в нашей стране, изучались различные аспекты рассматриваемой проблемы, результаты научных исследований в этой области нашли отражение в опубликованных статьях.

Так авторский коллектив из Японии (Shima-Sano T. et al., 2010) выполнил работу по разработке и оценке алгоритма серологического скрининга на ВИЧ у беременных женщин для решения проблемы выявления высоких показателей ЛПР ИФА тест-систем [26].

При обследовании 6461 беременных женщин, находившихся под медицинским наблюдением в двух родильных домах г. Токио (Япония) в период с сентября 2004 г. по январь 2006 г., протестированных при проведении первичного скрининга на ВИЧ при помощи тест-системы «Enzygnost HIV Integral», у 27 человек выявлена положительная реакция. При исследовании этих положительных образцов сывороток крови при помощи «VIDAS HIV DUO Quick», используемого в качестве второго скринингового теста, обнаружен только один образец, давший положительную реакцию, остальные 26 образцов были негативными. Проведение подтверждающих исследований с использованием ИБ и NAT-теста также подтвердило положительный результат в одном случае (при исследовании этого образца, положительного во втором скрининговом тесте), а при исследовании остальных 26 образцов сывороток крови получены отрицательные результаты. Таким образом, дополнение алгоритма исследования с использованием одного скринингового теста вторым скрининговым тестом, продемонстрировало снижение доли ЛПР с 0,4 до 0%, и увеличение показателя ППЗ - с 3,7 до 100%.

По итогам исследования авторы пришли к выводу, что использование предложенного алгоритма последовательно-скринингового тестирования на ВИЧ в родильных домах, позволит обойтись без исследований с использованием конфирматорных тестов у многих неинфицированных беременных женщин и оградить их от эмоциональных потрясений в ожидании результатов подтверждающих тестов. Данный алгоритм исследования на ВИЧ рекомендован для тестирования беременных женщин, проживающих в регионах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции, таких как Япония [26].

Изучению проблемы ЛПР ИФА тест-систем на ВИЧ-инфекцию у беременных женщин посвящена и работа группы специалистов (Wesolowski L.G., et al., 2011) ряда учреждений медицинского профиля США. Авторы оценивали частоту регистрации ЛПР на ВИЧ в популяции беременных женщин, небеременных женщин и у мужчин (категория «другие») [27].

Для получения достаточной для исследования выборки беременных женщин и других лиц, протестированных на ВИЧ, авторы отобрали результаты исследований образцов сывороток крови в национальной лаборатории, выполненных с использованием ИФА тест-систем Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Plus O в период с июля 2007 г. по июнь 2008 г.

Образцы сывороток крови, с неоднократно позитивными результатами в ИФА тест-системах и негативными или неопределенными результатами в ИБ были оценены как ЛПР. Авторы исследования сравнили долю ЛПР в группах неинфицированных беременных женщин и других контингентов обследованных с учетом распространенности ВИЧ. Среди всех реактивных в ИФА образцов, авторы определили пропорцию ЛПР, ППЗ и процент неопределенных результатов ИБ, в зависимости от статуса в отношении «беременности».

Уровень распространенности ВИЧ составил 0,06% среди 921 438 беременных женщин и 1,34% среди 1 103 961 «других» лиц. Доля ЛПР у беременных женщин была ниже, чем у контингента «другие» (0,14% против 0,21%; ОШ 0,65 [95% ДИ: 0,61; 0,70]). У беременных женщин с положительными результатами ИФА тестов чаще ($p < 0,01$), чем у «других» регистрировались отрицательные (17,0% против 3,7%) и неопределенные результаты (52,9% против 9,8%) ИБ и низкие значения ППЗ (30% против 87%). Антиген p24 ВИЧ у беременных выявлялся чаще ($p < 0,01$).

По результатам проведенного исследования авторы констатировали, что ЛПР ИФА тестов на ВИЧ - явление редкое, у беременных женщин они определялись реже, чем у другого контингента обследованных. У беременных женщин с положительными результатами ИФА тестов отмечена наибольшая вероятность получения отрицательных и неопределенных результатов ИБ, соответствующих низкому уровню распространенности ВИЧ среди данного контингента и более высокой реактивности антигена p24 ВИЧ, соответственно. Неопределенные результаты исследований могут осложнить ведение беременности. Для исключения инфицирования от лиц с положительными

результатами ИФА в популяциях с низким уровнем распространенности ВИЧ предложено использование альтернативных методов лабораторных исследований [27].

Исследователи из Юго-Западного Медицинского центра Техасского университета в Далласе (Chao T.T. et al., 2012) изучали факторы риска, ассоциированные с ЛПР тестов на ВИЧ в городской популяции пациенток акушерского профиля с низким уровнем риска инфицирования [28].

Проанализированы результаты лабораторных исследований беременных женщин, наблюдавшихся в клинике г. Паркленд (шт. Флорида, США) в период 2005 - 2008 гг. У этих пациенток регулярно проводили серологические исследования при помощи ИФА-тестов на ВИЧ, положительные результаты подтверждали с использованием ИФА-тестов. Оценивали демографические данные, результаты исследований на ВИЧ, определения HBsAg и результаты RPR-теста. Статистическую значимость вычисляли при помощи критерия согласия Пирсона χ^2 (хи-квадрат) и t-критерия Стьюдента.

Из 47 794 обследованных беременных женщин, у 47 391 (99%) человек получены отрицательные результаты теста на ВИЧ, у 145 (0,3%) пациенток - ЛПР, в 172 (0,4%) случаях - положительные, и в 86 (0,2%) случаях - получены неопределенные результаты или данные отсутствовали. Прогностическое значение положительных результатов ИФА тестов составило 54,3%. ЛПР чаще выявлялись у первородящих женщин (43% против 31%, $p < 0,001$) и у пациенток более молодого возраста ($23,9 \pm 5,7$ против $26,2 \pm 5,9$ лет, $p < 0,001$). ВИЧ-позитивные пациентки были старше по возрасту, чем пациентки с ЛПР, и у них чаще регистрировались положительные результаты анализов на HBsAg и RPR-теста.

Авторы пришли к заключению, что ЛПР ИФА-тестов на ВИЧ в период беременности в проанализированной популяции были ассоциированы с молодым возрастом и статусом первородящей [28].

В другом исследовании Akl P., Blick K.E. (2014) из Университетского центра медицинских наук Оклахомы (г. Оклахома-Сити, США) описали случай выявления ЛПР на ВИЧ у практически здоровой беременной женщины с неизвестным ВИЧ статусом при родоразрешении [29].

В связи с тем, что тестирование на ВИЧ при постановке на учет по беременности у данной пациентки не проводили, авторы провели скрининговое исследование на ВИЧ с использованием теста для одновременного выявления антител к ВИЧ и антигена p24 - «Architect HIV-Ag/Ab Combo». Получены неопределенные результаты - при неоднократном исследовании образцов сыворотки крови получены ВИЧ-позитивные результаты, а при исследовании образцов плазмы крови - негативные. Тем не менее, оба типа образцов продемонстрировали отрицательные результаты в тестах «Advia Centaur HIV-1/O/2» и «Oraquick». С целью подтверждения результатов в дальнейшем было проведено тестирование на ВИЧ-1 при помощи ИБ и определение ВН; результаты ИБ оказались сомнительными, а уровень ВН - неопределимым.

Авторы пришли к выводу, что результаты повторного серологического тестирования первоначально положительного образца сыворотки крови являются ЛПР. Причина этой ложной реактивности не вполне ясна, вероятнее всего, по мнению авторов, она может быть обусловлена наличием хлопьев фибрина в сыворотке. Таким образом, плазма крови является более предпочтительным биоматериалом для исследований с использованием тест-системы «Architect», особенно у беременных женщин [29].

Одним из исследований отечественных авторов по проблеме выявления ЛПР иммунологических анализов на ВИЧ у беременных женщин стало исследование коллектива сотрудников (Шарипова И.Н. и соавт., 2014) научно-производственного объединения «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород, Россия).

Авторы провели сравнительное исследование специфичности тест-систем для диагностики ВИЧ-инфекции на категории образцов сывороток крови беременных женщин [30].

Авторы отмечают, что выявление ЛПР исследований на ВИЧ при скрининговом обследовании беременных женщин является актуальной проблемой практического здравоохранения. Собственные наблюдения авторов свидетельствуют, что при исследовании одних и тех же образцов сывороток крови беременных при помощи скрининговых ИФА тест-систем разных производителей могут быть получены несовпадающие данные по ЛПР. В связи с этим была проведена сравнительная оценка специфичности ИФА-тест-систем трех разных производителей - «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН» (ООО «НПО «Диагностические системы», г. Новгород), «Genscreen Ultra HIV Ag-Ab» («Bio Rad», Франция) и «КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Исследовали 440 образцов сывороток крови беременных женщин, полученных из различных лечебно-профилактических учреждений города Нижнего Новгорода.

При первичном исследовании указанных образцов сывороток крови беременных во всех трех тест-системах были выявлены первично позитивные образцы: 15 образцов - в тест-системе «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН», 16 образцов - в тест-системе «Genscreen Ultra HIV Ag-Ab» и 15 образцов - в тесте «КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ». Первично позитивные образцы были повторно протестированы в тест-системе той же серии и того же производителя.

В дальнейшем, 21 повторно реактивный образец исследовали в ИБ, согласно алгоритму лабораторной диагностики. Среди повторно реактивных образцов сывороток крови реактивность 7 образцов была выявлена во всех 3 тест-системах, и в последующем они были подтверждены как ВИЧ-позитивные в ИБ, их доля составила 1,59% (7 из 440 образцов). При тестировании оставшихся повторно реактивных образцов были получены несовпадающие результаты. Двенадцать образцов с несовпадающими результатами показали отрицательный результат в ИБ и были расценены как ЛПР.

Два образца показали неопределенный результат в ИБ. Авторы констатируют, что неопределенный результат ИБ

свидетельствует либо о начальной стадии ВИЧ-инфекции, либо указывает на то, что человек не инфицирован, но в его организме присутствуют антитела, неспецифически реагирующие с антигенами ВИЧ. Такой результат ИБ может наблюдаться у больных туберкулезом, онкологических больных, реципиентов, получающих многократные гемотрансфузии, у беременных женщин. Неопределенный результат в ИБ чаще всего обусловлен белками продуцентами экспрессии гена gag ВИЧ-1 p15/p17, p24 и p55 (Евстигнеев И.В., 2012).

Два образца с неопределенным результатом в ИБ и отрицательным результатом в ИФА-тесте «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН», но позитивным результатом - в тестах «Genscreen Ultra HIV Ag-Ab» и «КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ», были дополнительно исследованы на наличие антигена p24 ВИЧ-1 в высокочувствительном тесте «ДС-ИФА-ВИЧ-АГ-СКРИН». В обоих случаях был получен отрицательный результат, что свидетельствовало об отсутствии раннего маркера ВИЧ-инфекции антигена p24 ВИЧ-1, и образцы были расценены как ЛП.

В ходе проведенных исследований было установлено, что каждый тест выявляет в суммарном отношении одинаковое количество (6) ЛП образцов, однако спектр этих образцов отличается. Причинами такого результата в ИФА, по мнению авторов, могут быть как использование реагентов различного происхождения, так и разные форматы тестирования.

Наряду с этим, было показано, что 4 ЛП образца сывороток крови при первичном и повторном исследовании демонстрировали реактивность как в тест-системе «КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ», так и в тест-системе «Genscreen Ultra HIV Ag-Ab». Данный факт может быть объяснен одинаковым форматом постановки реакции в этих тест-системах. Авторы подчеркнули, что использование тест-систем с одинаковым форматом постановки реакции при первичных и повторных скрининговых исследованиях образцов сывороток крови беременных женщин может привести к гипердиагностике и необходимости применения подтверждающего теста.

Исследователи отметили также, что если использовать тест-системы отличающиеся антигенной специфичностью и форматом постановки реакции при повторном тестировании образцов сывороток крови с положительным результатом на ВИЧ, то исчезнет необходимость применения подтверждающего теста, что позволит существенно сократить время и снизить затраты на дальнейшее исследование.

Результаты проведенного исследования показали, что ЛПР были обнаружены во всех тест-системах, при этом спектр образцов отличался. Установлена идентичная специфичность сравниваемых тест-систем разных производителей - 98,64% (95%ДИ: 97,06-99,37). Авторами был предложен альтернативный стандартному подход к решению проблемы ЛПР на ВИЧ при скрининговых исследованиях у беременных: последовательное использование двух тест-систем 4-го поколения с различным форматом постановки реакции [30].

Выявление ЛПР на ВИЧ при серологических исследованиях донорской крови

Во всем мире предпринимаются значительные усилия по обеспечению инфекционной безопасности донорской крови. На современном этапе в практику лабораторной медицины внедрены алгоритмы выявления маркеров инфекционных заболеваний в донорской крови с учетом разделения скринингового и подтверждающего этапов серологического тестирования донорской крови в качестве обязательного для выдачи компонентов донорской крови для переливания [31].

Скрининг на гемотрансмиссивные инфекции (ГТИ) для исключения донаций крови с риском передачи инфекции от доноров реципиентам является важнейшей составной частью процесса обеспечения максимально безопасной трансфузии [32]. Установлено, что частота выявления маркеров ВИЧ-инфекции у доноров в России в период с 2007 г. по 2010 г. увеличилась в 1,4 раза (с 0,07 до 0,1%) и в среднем составила $0,085 \pm 0,006\%$ (Селиванов Е.А., 2012).

На скрининговом уровне серологического выявления маркеров возбудителей ГТИ в донорской крови максимальные требования предъявляются к чувствительности тест-систем. Наряду с чувствительностью важна и специфичность диагностикумов. С тем, чтобы не допустить необоснованного отвода от донорства здоровых лиц и сокращения донорского контингента [33]. Из-за низкой специфичности встречаются ЛПР тестирования. По данным Torian L.V. et al. (2010), частота получения ЛПР стандартного серологического тестирования на ВИЧ (ИФА с последующим ИБ) находится в диапазоне 0,0004 - 0,0007%.

Изучению данной проблемы в донорстве крови также посвящены научные работы многих исследователей.

Так, коллективом авторов из корпорации «Westat» (г. Роквилл, шт. Мэриленд, США), участвовавшим в эпидемиологическом ретровирусном исследовании, было описано выявление ЛПР при скрининговом тестировании на ВИЧ-1 среди добровольных доноров крови [34].

До начала проведения исследования авторы отмечали, что лица, подверженные риску инфицирования ВИЧ-1, бывают неправильно классифицированы как ВИЧ-инфицированные из-за выявления ЛПР ИБ, однако официальные данные о частоте ЛПР исследований с использованием ИБ опубликованы не были. В связи с этим цель исследования состояла в том, чтобы определить частоту ЛПР исследований на ВИЧ-1 с использованием ИБ, среди доноров крови в США и сделать прогноз для других популяций, подлежащих скрининговому обследованию. А также валидировать алгоритм оценки возможных случаев ЛПР.

В рамках данного ретроспективного когортного эпидемиологического ретровирусного исследования по оценке результатов крупных программ скрининга донорской крови на инфекцию, вызываемую ВИЧ-1, с использованием методов ИФА и ИБ, доноры с подозрением на ЛПР в ИБ прошли тестирование на РНК ВИЧ-1 в ПЦР с последующим

отслеживанием результатов серологических исследований на ВИЧ-1.

В исследовании приняли участие более 5 млн аллогенных и аутогенных доноров крови из пяти центров крови США, сдававшие кровь в период 1991 - 1995 гг. Оценивали частоту ЛПР исследований в ИБ и истинный ВИЧ-1-статус, определяемый по выявлению РНК ВИЧ-1 в ПЦР и результатам серологического контроля донорской крови спустя более 5 недель после кроводач.

В целом из 421 донора, оказавшегося ВИЧ-1-позитивным по результатам исследования образцов сывороток крови в ИБ, 39 (9,3%) доноров соответствовали критериям возможной ложной позитивности результатов исследования образцов из-за отсутствия реакции на р31. Из них 20 (51,3%) доноров были определены как неинфицированные ВИЧ-1, по результатам исследования в ПЦР. Показатель частоты ЛПР исследований составил 4,8% в группе ИБ-позитивных доноров и 0,0004% (1 на 251 000) среди всех доноров (95%ДИ от 1 из 173 000 до 1 из 379 000 доноров).

Авторы пришли к выводу, что ложная ВИЧ-1-инфекция у доноров крови может определяться по результатам комбинации исследований с использованием ИФА-тестов и ИБ, а также и других программ скрининга на ВИЧ-1. При положительном результате ИБ и отсутствии полосы на р31 результат исследования может трактоваться как неопределенный (сомнительный) и по нему нельзя делать окончательного вывода об инфицированности ВИЧ-1. Такие образцы сывороток крови авторы рекомендовали дополнительно исследовать на РНК вируса при помощи ПЦР (при наличии возможности) и серологических тестов на ВИЧ в контрольной выборке [34].

В дальнейшем авторы из Пакистана (Sheikh A.A. et al., 2006) опубликовали результаты кросс-секционного исследования, проведенного с целью определения частоты ЛПР серологического скрининга на наличие антител к ВИЧ-1/2 в банках крови [35].

Авторы оценивали результаты скринингового серологического исследования образцов сывороток крови на ВИЧ, полученных от добровольных безвозмездных доноров, сдавших кровь для государственных банков крови шести районов провинции Белуджистан (Пакистан) в период с января по декабрь 1999 года. Пять тысяч человек были обследованы на наличие антител к ВИЧ-1/2. Контингент обследуемых состоял из лиц мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет. В соответствии с рекомендациями ВОЗ/ЮНЭЙДС для банков крови использовали три стратегии ИФА-тестирования донорской крови - Стратегию I для тестирования первичных доноров, Стратегию II и III применяли при тестировании регулярных доноров крови.

Из 5000 обследованных лиц, у 48 (0,96%) человек выявлены положительные результаты тестирования на ВИЧ-1/2 по Стратегии I, результаты анализа 37 из 48 (77%) человек соответствовали критериям ЛПР, и только у 11 (0,22% от 5000) обследуемых выявлены ИПР.

Исследователи отметили, что в банках крови скрининг на антитела к ВИЧ проводится для отбраковки положи-

тельных донаций. Стратегия I ЮНЭЙДС/ВОЗ применяется в банках крови при небольшой нагрузке, с числом донаций менее 20 в день. Высокий уровень ЛПР серологического скрининга на ВИЧ по Стратегии-I демонстрирует, что используемые тест-системы являются высокочувствительными, но недостаточно специфичными. Наклеивание ярлыка «ВИЧ-позитивный», когда на самом деле человек не является таковым, заставляет органы здравоохранения искать другие методы для проведения скрининга на ВИЧ в банках крови, более специфичные, а, следовательно, и надежные [35].

Несколькими годами позднее Liu P. et. al. (2008) из Юго-Восточного университета (г. Нанкин, Китай) представили результаты своей работы по определению ложноположительной и ложноотрицательной прогностической значимости (ЛППЗ/ЛОПЗ) теста на антитела к ВИЧ в китайской популяции [36]. Проанализировали взаимосвязь между ЛППЗ/ЛОПЗ теста на анти-ВИЧ и распространенностью в различных группах населения Китая.

Данные о распространенности ВИЧ среди различных групп населения были получены в результате скринингового обследования доноров крови и в рамках национальной программы наблюдения за ВИЧ/СПИДом в Китае. Оценивали чувствительность и специфичность тест-систем, уровень распространенности ВИЧ-инфекции, значения ЛППЗ/ЛОПЗ рассчитывали по формуле Байеса. Фактическое значение ЛППЗ было получено по результатам скрининга крови 1 195 286 доноров.

Результаты данного исследования показали, что доля ЛППЗ ИФА-тестов на анти-ВИЧ, широко варьирует в разных популяциях Китая, составляя около 99,5% в популяции доноров крови, и только 3,2% в популяции потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в группах высокого риска. Из 1 195 286 образцов сывороток крови, полученных от доноров крови, 2439 образцов были анти-ВИЧ позитивными по результатам исследований при помощи ИФА тест-систем 3-его поколения, и в 11 случаях ВИЧ-инфекция была подтверждена в ИБ. Распространенность ВИЧ-инфекции в донорской популяции в данном исследовании составила 0,0009% (11/1 195 286), но доля ВИЧ-позитивных результатов в ИФА тест-системах 3-его поколения составила 0,2% (2439/1 195 286), что в 222 раз выше, чем распространенность.

Исследователи пришли к выводу, что оценка распространенности ВИЧ на основании доли положительных результатов ИФА тест-систем 3-его поколения на анти-ВИЧ приводит к значительной переоценке истинной распространенности инфекции в популяциях с низким уровнем распространенности. При анализе результатов тестов на анти-ВИЧ в популяциях с низкой распространенностью инфекции необходимо принимать во внимание индивидуальный статус обследуемых [36].

Несомненный научный и практический интерес, на наш взгляд, представляет коллективная работа авторов (Zhang R. et al., 2013) из Национального центра клинических лабораторных исследований и Пекинской больницы минздрава КНР по оценке эффективности скринингового

теста на ВИЧ-инфекцию и разработке предложений для внедрения в рутинную практику нового алгоритма скрининга крови в банках крови на основе NAT-технологии для снижения уровня ЛПР исследований [37]. В значительном проценте результаты анти-ВИЧ ИФА тест-систем являются ЛПР из-за низкого уровня распространенности ВИЧ-инфекции в донорской популяции и высокой чувствительности этих тест-систем.

В ходе исследования в общей сложности было собрано и протестировано в ИФА тест-системах 281 588 образцов сывороток крови, полученных от безвозмездных доноров крови. Образцы, давшие положительные результаты в анти-ВИЧ ИФА тест-системах (в одной или в двух) в дальнейшем исследовали в подтверждающем ИБ. Все образцы с негативными результатами в двух ИФА тест-системах исследовали с использованием NAT-метода. Подтвержденный ВИЧ-1-положительный результат определяли по результатам тестирования при помощи NAT или ИБ. Проанализирована корреляционная зависимость между значениями КП скринингового и подтверждающего тестов на ВИЧ-1 для каждой комбинации ИФА (при исследовании как в одной, так и в двух ИФА тест-системах). Были рассчитаны ППЗ для существующего и предлагаемого алгоритмов.

В результате 79 (13,9%) образцов сывороток крови выявлены положительными в ИБ, и один образец, показавший отрицательный результат на антитела к ВИЧ, дал положительный результат в NAT, а в дальнейшем, при проведении дополнительного тестирования, было подтверждено, что данная донация была получена в период серологического окна. ППЗ 567 донаций, положительных в одной или двух ИФА тест-системах, составило 13,9%. Несмотря на это, при использовании нового алгоритма скрининга донорской крови на ВИЧ образцы сывороток крови от 457 донаций были сразу протестированы в NAT, минуя тестирование в ИБ. Только 110 донаций были протестированы в ИБ, и ППЗ составило 71,8%.

В итоге авторы данной работы пришли к заключению, что в условиях низкой распространенности ВИЧ в донорской популяции предложенный алгоритм скрининга на ВИЧ является чувствительным, специфичным и экономичным по времени [37].

Такому важному аспекту рассматриваемой проблемы как психологическая реакция доноров на отвод от донорства из-за ЛПР скрининга посвящено исследование канадских специалистов [38].

Авторы акцентируют внимание на том, что получение донорами крови информации о ЛПР лабораторных исследований на маркеры ГТИ может вызвать у них психологические расстройства. Для оценки смягчающего воздействия на уровень психологического стресса у доноров проведено сравнение новой процедуры информирования доноров с возможностью восстановления в донорстве после временного отвода, с предыдущей процедурой, предусматривающей отводы от донорства на неопределенный срок.

В рамках рассматриваемого исследования две группы доноров – «временно отстраненные доноры» (ВОД)

и «доноры, имеющие право на восстановление» (ДПВ) – отвечали на вопросы анкеты с возможностью оценки по пятибалльной шкале. Авторы оценивали уровень психологического стресса, отношение к донорству крови, намерение сдавать кровь в будущем и восприятие качества информирования.

В результате исследования отношение к донорству крови ($p=0,0276$) (ВОД: $3,94 \pm 0,11$ и ДПВ $4,21 \pm 0,09$) и качество информирования ($p=0,0108$) (ВОД: $2,72 \pm 0,12$ и ДПВ $3,08 \pm 0,10$) были значительно улучшены с введением новой процедуры информирования. При оценке таких параметров, как «уровень психологического стресса» и «намерение сдавать кровь в будущем», существенных различий не выявлено.

Авторы пришли к выводу, что информирование доноров о возможности восстановления в донорстве, вероятно, способствует формированию положительного отношения к донорству крови в будущем. Однако, по мнению исследователей, это не освобождает доноров от эмоциональных переживаний, доставляемых получением уведомлений о ЛПР анализа на ГТИ, а также не способствует повышению готовности снова сдавать кровь в будущем [38].

Многочисленные исследования российских и зарубежных авторов, касающиеся проблемы выявления ЛПР серологических исследований на ВИЧ подчеркивают актуальность более тщательного изучения данного вопроса в дальнейшем, свидетельствуют о необходимости совершенствования современных методов лабораторной диагностики, использования комплексного аналитического подхода к постановке окончательного диагноза с учетом всех клинико-anamnestических и лабораторных данных.

Литература

1. ВИЧ/СПИД. - Информационный бюллетень ВОЗ от 19.07.2018. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.; 2018:116-19. http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.01.2011 г. №1, в ред. изменений №1 от 21.07.2016 г. №95
4. World Health Organization. HIV assays operational characteristics: HIV rapid diagnostic tests (detection of HIV-1/2 antibodies): report 17, 2013; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93679/1/9789241506472_eng.pdf
5. Commission decision of 3 February 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro-diagnostic medical devices. *Off J of the European Union*. 2009; 39:34-49.
6. Улюкин И.М., Буланьков Ю.И., Болахан В.Н., Алчел А.В., Орлова Е.С., Лебедева Н.Г. Проблемы определения гемоконтактных инфекций. *Вестник Военно-медицинской академии*. 2013; 3(43):1-8.
7. Mylonakis E., Paliou M., Greenbough T.C., Flaningan T.P., Letvin N.L., Rich J.D. Report of a false-positive HIV test result and the potential use of additional tests in establishing HIV serostatus. *Arch Intern Med*. 2000 Aug 14-28; 160(15):2386-8.

8. Seme K., Kotnik-Kevorkijan B., Baklan Z., Fujs K., Babic D.Z., Poljak M. False-positive result of a confirmatory human immunodeficiency virus line immuno-assay in an apparently healthy individual - a case report. *Coll Antropol*. 2006 Dec; 30 Suppl 2:43-6.

9. Bhattacharya R., Barton S., Catalan J. When good news is bad news: psychological impact of false positive diagnosis of HIV. *AIDS Care*. 2008 May; 20(5):560-4.

10. Lee K., Park H.D., Kang E.S. Reduction of the HIV seroconversion window period and false positive rate by using ADVIA Centaur HIV antigen/antibody combo assay. *Ann Lab Med*. 2013 Nov; 33(6):420-5.

11. Chacón L., Mateos M.L., Holguín Á. 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; 92:11-13.

12. Baveewo S., Kanya M.R., Mayanja-Kizza H., Fatch R., Bangsberg D.R., Coates T. et al. Potential for false positive HIV test results with the serial rapid HIV testing algorithm. *BMC Res Notes*. 2012, Mar 19 (5):154.

13. Shanks L., Klarkowski D., O'Brien D.P. False positive HIV diagnoses in resource limited settings: operational lessons learned for HIV programmes. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59906.

14. Klarkowski D., O'Brien D.P., Shanks L., Singh K.P. Causes of false-positive HIV rapid diagnostic test results. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Jan; 12(1):49-62.

15. Ndase P., Celum C., Kidoguchi L., Ronald A., Fife K.H., Bukusi E. et al. Frequency of false positive rapid HIV serologic tests in African men and women receiving PrEP for HIV prevention: implications for programmatic roll-out of biomedical interventions. *PLoS One*. 2015 Apr 17; 10(4):e0123005.

16. Shanks L., Siddiqui M.R., Kliescikova J., Pearce N., Ariti C., Muluneh L. et al. Evaluation of HIV testing algorithms in Ethiopia: the role of the tie-breaker algorithm and weakly reacting test lines in contributing to a high rate of false positive HIV diagnoses. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 3; 15:39.

17. Kosack C.S., Page A.L., Beelaert G. et al. Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: a multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives. *J Int AIDS Soc*. 2017 Mar 24; 19(1):21345.

18. Johnson C. Whose antibodies are they anyway? *Continuum*. 1996; Sept./Oct. Available at: <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/cjtestfp.htm>

19. Shida S., Takahashi N., Fujishima N., Kameoka Y., Nara M., Fujishima M. et al. False-positive human immunodeficiency virus antibody test and autoimmune hemolytic anemia in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Intern Med*. 2011; 50(20):2383-7.

20. Li Y.C., Yang F., Ji X.Y., Fang Z.J., Liu J., Wang Y. False human immunodeficiency virus test results associated with rheumatoid factors in rheumatoid arthritis. *Chin Med Sci J*. 2014 Jun; 29(2):103-6.

21. Jian L., Liang W., Zhang Y., Li L., Mei Y., Tan R., Sun L. Systemic lupus erythematosus patient with false positive results of antibody to HIV: A case report and a comprehensive literature review. *Technol Health Care*. 2015; 23 Suppl 1:S99-S103.

22. Everett D.B., Baisely K.J., McNerney R., Hambleton I., Chirwa T., Ross D.A. et al. Association of schistosomiasis with false-positive HIV test results in an African adolescent population. *J Clin Microbiol*. 2010 May; 48(5):1570-7.

23. Simonsen L., Buffington J., Shapiro C.N., Holman R.C., Strine T.W., Grossman B.J. et al. Multiple false reactions in viral antibody screening assays after influenza vaccination. *Am J Epidemiol*. 1995 Jun 1; 141(11):1089-96.

24. Belshe R.B., Clements M.L., Keefer M.C., Graham B.S., Corey L. et al. Interpreting HIV serodiagnostic test results in the 1990s: social risks of HIV vaccine studies in uninfected volunteers. NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Group. *Ann Intern Med*. 1994 Oct 15; 121(8):584-9.

25. Mahajan V.S., Pace C.A., Jarolim P. Interpretation of HIV serologic testing results. *Clin Chem*. 2010 Oct; 56(10):1523-6.

26. Shima-Sano T., Yamada R., Sekita K., Hankins R.W., Hori H., Seto H. et al. A human immunodeficiency virus screening algorithm to address the high rate of false-positive results in pregnant women in Japan. *PLoS One*. 2010 Feb 23; 5(2):e9382.
27. Wesolowski L.G., Delaney K.P., Lampe M.A., Nesheim S.R. False-positive human immunodeficiency virus enzyme immunoassay results in pregnant women. *PLoS One*. 2011 Jan 27; 6(1):e16538.
28. Chao T.T., Sheffield J.S., Wendel G.D. Jr, Ansari M.Q., McIntire D.D., Roberts S.W. Risk factors associated with false positive HIV test results in a low-risk urban obstetric population. *J Pregnancy*. 2012; 2012:841979.
29. Aki P., Blick K.E. A case of false-positive test results in a pregnant woman of unknown HIV status at delivery. *Lab Med*. 2014 Summer; 45(3):259-63.
30. Шарипова И.Н., Ходак Н.М., Пузырев В.Ф., Бурков А.Н., Уланова Т.И. Сравнительное исследование специфичности тест-систем для диагностики ВИЧ-инфекции на категории образцов сывороток крови беременных женщин. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 3: 30-41.
31. Потапнев М.П., Еремич В.Ф. Инфекционная безопасность донорской крови: проблемы и решения. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 3(58): 49-56.
32. Улюкин И.М., Буланьков Ю.И., Болахан В.Н., Апчел А.В., Орлова Е.С., Лебедева Н.Г. Проблемы лабораторного определения гемоконтактных инфекций. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 3(43) 1-8.
33. Коденев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Скрининг маркеров инфекций у доноров крови. *Вестник службы крови России*. 2010; 2:13-16.
34. Kleinman S., Busch M.P., Hall L., Thomson R., Glynn S., Gallahan D. et al. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *Retrovirus Epidemiology Donor Study. JAMA*. 1998 Sep 23-30; 280 (12):1080-5.
35. Sheikh A.A., Sheikh A.S., Sheikh N.S., Shan R.U., Malik M.T., Afridi F. High frequency of false positive results in HIV screening in blood banks. *J Pak Med Assoc*. 2006 Jan; 56 (1 Suppl 1):S72-5.
36. Liu P., Shi Z., Wang C., Yang H., Li L., Dai Y. et al. The false-positive and false-negative predictive value of HIV antibody test in the Chinese population. *J Med Screen*. 2008; 15(2):72-5.
37. Zhang R., Sun Y., Wang L., Zhang K., Xie J., Li J. Blood screening for human immunodeficiency virus: a new algorithm to reduce the false-positive results. *Transfus Med*. 2013 Aug; 23(4):260-4.
38. Delage G., Myhal G., Grégoire Y., Simmons-Coley G.M. Donors' psychological reactions to deferral following false-positive screening test results. *Vox Sang*. 2014 Aug; 107(2):132-9.

НАЧАТ ВЫПУСК

Набор реагентов для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 методом иммуноферментного анализа, версия 2.0 (ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН 2.0) РУ №РЗН 2018/6903 от 15.03.2018 г.

Набор реагентов ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН 2.0 выпускается в трех комплектах*:

НОМЕР КОМПЛЕКТА	ЧИСЛО ОПРЕДЕЛЕНИЙ	НОМЕР ПО КАТАЛОГУ
Комплект 1	96	I-2322
Комплект 2	192	I-2323
Комплект 3	480	I-2324

*Все комплекты набора реагентов эквивалентны по назначению, свойствам и функциональным характеристикам.

Чувствительность по р24 ВИЧ-1-10 пг/мл (термошейкер) и 20 пг/мл (термостат)

Срок годности 24 месяца

Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических ИФА-анализаторах открытого типа

Лабораторная диагностика гепатита С

Шальнова Е.Е., Бочкова Г.Б., Загрядская Ю.Е.

Ложноположительные результаты серологической диагностики гепатита С – одна из актуальных проблем практического здравоохранения

ООО «НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

Парентеральные вирусные гепатиты относятся к числу повсеместно распространенных заболеваний и занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека как в целом в мире, так и в Российской Федерации.

По данным ВОЗ около 325 млн человек во всем мире живут с хроническим гепатитом, развивающимся в результате инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) или вирусом гепатита С (ВГС). Эксперты ВОЗ отмечают, что у большинства людей, зараженных вирусами гепатитов, нет доступа к квалифицированной медицинской помощи – они не могут пройти диагностическое обследование и не имеют возможности получать необходимое лечение. Специалисты ВОЗ разработали «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту», которая направлена на то, чтобы протестировать 90% людей с гепатитами В и С и обеспечить лечением 80% пациентов. При отсутствии лечения оба заболевания могут приводить к летальному исходу. Статистические данные демонстрируют, что именно вирусы гепатитов В и С являются причиной 96% смертельных случаев от гепатитов. В 2015 году умерли 1,34 млн человек, инфицированных вирусными гепатитами. В 2015 г. около 1,75 млн человек приобрели ВГС-инфекцию, а общее число людей, живущих с гепатитом С, достигло 71 млн человек [1].

В настоящее время в Российской Федерации, благодаря комплексу профилактических и противоэпидемических мероприятий наблюдается выраженное снижение заболеваемости острыми парентеральными вирусными гепатитами. Однако продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости хроническими формами гепатитов.

В 2017 году в Российской Федерации зарегистрировано 1 784 случая острого гепатита С (ОГС). За последнее десятилетие (с 2008 по 2017 гг.) заболеваемость ОГС снизилась в 2,3 раза и составила 1,22 на 100 тыс. населения (1,23 – в 2016 г.) [2].

Среди детей в возрасте до 17 лет заболеваемость ОГС снизилась за 10 лет в 4 раза (с 0,77 до 0,19 на 100 тыс. детей соответственно). В 2017 году удельный вес детей составил 3,1% (в 2016 г. – 3,8%) от общего числа заболевших ОГС.

Не регистрировались в прошедшем году заболевания ОГС в 6 субъектах Российской Федерации (Псковская область, г. Ставрополь, Республики Алтай, Кабардино-

Балкарская, Тыва и Чукотский автономный округ) против 7 субъектов в 2016 году. При этом превышение среднероссийского показателя в 1,5-2,6 раза отмечено в 16 субъектах: Ямало-Ненецкий автономный округ (3,18 на 100 тыс. населения), Воронежская (3,17), Костромская (2,92), Свердловская (2,43) области и ряд других субъектов.

В последние годы на территории Российской Федерации при значительном снижении активности эпидемического процесса, проявляющегося острыми формами вирусных гепатитов, продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости впервые выявленными хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ) с тенденцией к снижению. Всего в 2017 году зарегистрировано 65,1 тыс. случаев ХВГ (в 2016 г. – 68,1 тыс. сл.), заболеваемость составила – 44,42 на 100 тыс. населения (2016 г. – 46, 53), связанных с медицинской помощью – 52,21 на 100 тыс. населения.

Показатели заболеваемости ХВГ имеют значительные различия по субъектам Российской Федерации (от 3,36 до 133,32 на 100 тыс. населения), что в значительной степени может зависеть от качества диагностики и полноты регистрации случаев.

В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает хронический гепатит С (ХГС), с начала регистрации (1999 г.) до 2017 года его доля возросла с 54,8 до 77,97% (в 2016 г. -77,7%), доля хронического гепатита В (ХГВ) снизилась с 38,0% в 1999 году до 21,5% в 2017 году.

За последнее десятилетие, начиная с 2008 года, заболеваемость ХГС снизилась на 11,4% и составила в 2017 году 34,63 на 100 тыс. населения (в 2016 г. – 36,14), заболеваемость ХГВ снизилась на 32,6% и составила 9,57 на 100 тыс. населения (в 2016 г. – 10,14). Показатель заболеваемости ХГС в 2017 году превышал заболеваемость ХГВ в 3,6 раза (в 2014-2016 гг. – в 3,5 раза) [2].

В связи с тем, что гепатит С представляет одну из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии большое значение придается современным методам лабораторной диагностики данной инфекции, благодаря чему возможны своевременная диагностика инфекции и назначение адекватной терапии.

Лабораторная диагностика гепатита С в Российской Федерации проводится серологическими и молекулярно-биологическими методами исследования. Использование серологических методов (таких как иммунофер-

ментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА), иммунный блоттинг (ИБ) и т.д.) позволяет определять наличие антител к ВГС (анти-ВГС, anti-HCV) IgG в сыворотке крови. Для подтверждения положительного результата обязательным является определение антител к индивидуальным белкам ВГС (core, NS3, NS4, NS5). Выявление иммуноглобулинов класса М (IgM) к ВГС в качестве маркера острой инфекции неинформативно, поскольку антитела данного класса могут отсутствовать при острой форме заболевания и обнаруживаться при ХГС. Основным молекулярно-биологическим методом, позволяющим выявить РНК ВГС, используемым в современной диагностике, является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Лица, у которых выявлены анти-ВГС IgG, подлежат обследованию на наличие РНК ВГС. Диагноз ОГС или ХГС подтверждается только при выявлении в сыворотке (плазме) крови РНК ВГС с учетом комплекса эпидемиологических данных, клинических проявлений и результатов клинико-лабораторных исследований (активность аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), концентрация билирубина, определение размеров печени и др.). Для выявления маркеров инфицирования ВГС на территории Российской Федерации регламентировано использование диагностических препаратов, разрешенных к применению в установленном порядке [3].

При проведении скрининговых исследований донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции (ГТИ), в том числе ВГС-инфекцию, в мировой и отечественной практике допускается проведение серологических исследований с целью одновременного определения анти-ВГС и антигена ВГС [4,5].

При проведении серологических исследований по выявлению маркеров ВГС-инфекции максимальные требования предъявляются к чувствительности тест-систем, нередко недостаточна специфичность тестов, поскольку отсутствует золотой стандарт диагностики. Встречаются ложноположительные результаты (ЛПР) тестирования, как правило, при низких значениях оптической плотности положительной реакции (Голосова Т.В., Бондаренко И.А., 2007; Fiebig E.W., Busch M.P., 2008; de Almeida Neto C. et al., 2007; Contreras A.M. et al., 2008; Потапнев М.П. и др., 2012).

Уровень ЛПР при выявлении анти-ВГС с использованием различных диагностических тест-систем может достигать 10-20% (Shroter M. et al., 1999, Маянский А.Н. и др., 2003). По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Атланта, США) процент ЛПР ИФА намного выше; они регистрируются в среднем в 35% (15-60%) случаев среди лиц с низким риском инфицирования, включая доноров крови, медицинских работников, военнослужащих. У людей с ослабленной иммунной системой, например, у пациентов находящихся на гемодиализе, доля ЛПР составляет около 15% [6].

В настоящее время общепризнаны следующие причины, приводящие к ЛПР исследований: неспецифическое взаимодействие компонентов реакции (образование неспецифических антител с паротопами, схожими с

анти-ВГС), перекрестные реакции с другими вирусными антигенами, молекулярная мимикрия антигенов ВГС с белками других микроорганизмов и человека, ревматические заболевания - при наличии ревматоидного фактора крови (Stevenson D.L. et al., 1996), аутоиммунные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, некоторые онкологические заболевания, беременность, недавние вакцинации против некоторых инфекций (таких как грипп, гепатит В, столбняк), проведение альфа-интерфероновой терапии и др.

Также возможно влияние факторов преаналитического этапа постановки анализа, нарушений в подготовке образцов крови и человеческого фактора (недостаточная квалификация, ошибка лаборанта, случайная подмена пробы и пр.).

Настоящий дайджест зарубежных и российских научных публикаций включает ряд исследований, касающихся разных причин возникновения ЛПР при проведении лабораторной диагностики гепатита С.

ЛПР на анти-ВГС у больных сифилисом

В настоящее время установлена вероятность выявления ЛПР ИФА-исследований на анти-ВГС у больных сифилисом.

Например, одно из исследований группы авторов из медицинского центра Тургута Озала (провинция Малатья, Турция) посвящено проблеме ЛПР в диагностике ВГС- и сифилитической инфекций [7]. Цель данной работы состояла в том, чтобы выявить ЛПР серологических тестов на сифилис у пациентов, инфицированных ВГС и на анти-ВГС у больных сифилисом.

В целом были обследованы 50 пациентов с положительными результатами тестов на анти-ВГС, 21 пациент с положительным результатом VDRL-теста и 50 здоровых лиц. Серологические исследования на сифилис проводили при помощи нетрепонемного VDRL-теста и трепонемного МНА-ТР теста (реакция микроагглютинации к *T. pallidum*). Антитела к ВГС определяли с использованием ИФА-теста второго поколения (Ortho Diagnostics), а анти-ВГС позитивные образцы сывороток крови пациентов исследовали на ВГС РНК при помощи ПЦР.

С использованием вышеуказанных тестов исследовали образцы сывороток крови во всех группах пациентов. Обнаружены ЛПР не только VDRL-теста у пациентов с ВГС-инфекцией, но и ИФА-теста на анти-ВГС у пациентов с сифилитической инфекцией. У четырех больных сифилисом выявлены анти-ВГС и не обнаружена РНК ВГС, в то время как у 10% (5 из 50) пациентов с наличием ВГС-инфекции получен положительный результат VDRL-теста и отрицательный результат МНА-ТР теста. Уровни ЛПР VDRL и анти-ВГС-теста были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, положительные результаты анти-ВГС-теста у больных сифилисом и положительные результаты VDRL у больных ХГС могут интерпретироваться как ЛПР реактивных тестов. Поэтому без дополнительного подтверждения в трепонемных тестах

или ПЦР не следует предпринимать меры в отношении терапии сифилиса. Авторами было предложено оценивать результаты VDRL наряду с ИФА-ВГС тестами для выявления IgM или IgG. Рекомендовано проведение дальнейших исследований для изучения этой взаимосвязи [7].

Однако следует отметить, что большинство научно-исследовательских трудов специалистов, работающих в разных странах мира, касаются влияния ВГС-инфекции на получение биологически ложноположительных реакций (БЛПР) в тестах, используемых для диагностики сифилиса (Thomas D.L. et al., 1994; Zhu W.F et al., 2011, Фриго Н.В., 2001; Жулимова Н.Л., 2002 и др.).

Проблема ЛПР ИФА исследований на анти-ВГС в донорстве крови

Скрининговым исследованиям донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции в рамках комплексной стратегии обеспечения безопасности донорской крови и продуктов крови придается особое значение. Проблема получения ЛПР при проведении серологических исследований на гепатит С в донорстве является актуальной на сегодняшний день. Эта тема поднимается во многих исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных выявлению различных причин ЛПР и поиску способов их устранения.

Одной из причин ЛПР лабораторных исследований в донорстве крови является **вакцинация против гриппа**.

Так специалисты департамента здравоохранения шт. Висконсин (США) опубликовали результаты своей работы о неоднократном выявлении ЛПР серологических исследований донорской крови при помощи тест-систем на основе ИФА, применявшихся для диагностики ряда инфекций, вызванных ВИЧ, Т-лимфотропным вирусом человека 1 типа (ТЛВЧ-1, HTLV-1), а также ВГС [8]. Цель данного исследования состояла в оценке факторов, связанных с получением ЛПР, и определении частоты и динамики данного явления. В исследование, проводившееся методом «случай-контроль» были включены доноры крови с выявленными ЛПР в ИФА тестах на указанные вирусные инфекции (группа «случай») и произвольно выбранные серонегативные доноры (группа «контроль»), донации у которых были получены в период с 31 октября по 15 декабря 1991 года. Для расчета общей доли доноров, получавших вакцину от гриппа, дополнительно была проведена случайная выборка 262 донаций.

Авторы оценивали уровень ЛПР в ИФА тестах после противогриппозной вакцинации доноров в сезон 1991-1992 гг., а также при проведении ИФА-исследований образцов сывороток крови, полученных от доноров из группы «случай», вакцинированных позднее. В ходе обследования 17 941 доноров авторами были идентифицированы 10 доноров из группы «случай». Противогриппозную вакцину получили 9 из 10 доноров из группы «случай» и 3 из 30 доноров из контрольной группы (отношение шансов [ОШ] = 81; 95% ДИ: 6 - 3670; $p < 0,001$).

У 9 доноров из группы «случай» промежуток времени между процедурой вакцинации и донациями составил в

среднем 26 дней (диапазон от 9 до 68 дней). Последующие ИФА исследования образцов сывороток крови 7 доноров из группы «случай», у которых прошло от 52 до 130 дней (в среднем, 75 дней) после вакцинации, продемонстрировали реверсию антител (серо+ на серо-) к ВИЧ и ТЛВЧ-1 во всех образцах, кроме одного, и положительные результаты ИФА тестов на ВГС в четырех образцах. По оценкам исследователей, у 0,6 - 1,7% доноров крови, получивших вакцину от гриппа в анализируемом сезоне, обнаружены ЛПР ИФА на вирусные инфекции.

По результатам выполненной работы авторы отметили, что большая часть выявленных ЛПР среди доноров крови была ассоциирована с противогриппозной вакцинацией, но среди ранее привитых доноров ЛПР встречались редко. Исследователи акцентировали внимание на том факте, что выявление ЛПР при проведении ИФА диагностики инфекций, вызванных ВИЧ и ТЛВЧ-1, носило кратковременный характер, но может сохраняться дольше для ВГС-инфекции. Исследователи не рекомендовали отменять вакцинации против гриппа среди доноров крови. Кандидатуры доноров крови с выявленными ЛПР в ИФА на некоторые вирусные инфекции, по мнению авторов, должны рассматриваться для восстановления в донорстве в дальнейшем [8].

Причиной ЛПР лабораторных анализов у доноров крови могут быть факторы, связанные с потенциальными **кросс-реактивными реакциями**. Данной проблеме посвящена работа авторского коллектива отделения вирусной серологии Австралийского Красного Креста (шт. Виктория, Австралия) [9].

Специалисты представили работу о применении стратегии тестирования образцов сывороток крови добровольных доноров, заключающейся в первичном скрининговом исследовании на анти-ВГС с использованием двух ИФА тестов 2-го поколения (Anti-HCV Version III, Murex; Monolisa Anti-HCV New Antigens, Sanofi Pasteur) и подтверждающего исследования в иммуноблоте (HCV WB, Murex).

Сравнивали результаты исследования на анти-ВГС образцов сывороток крови добровольных доноров в два этапа с использованием различных тестов на ВГС для первичного скрининга. На протяжении всего исследования применяли единый алгоритм, заключающийся в последовательном тестировании образцов сывороток крови доноров при помощи одних и тех же скрининговых тестов двух разных форматов (для двух разных типов анализа) и подтверждающего теста. Два различных типа тестов для скрининга на анти-ВГС включали: ИФА-тест 2-го или 3-его поколения (Abbott Diagnostics), предназначенный для полуавтоматического ИФА-анализатора и тест на основе ИХЛА, предназначенный для полностью автоматизированного анализатора (PRISM, Abbott).

За время исследования с использованием ИФА тест-систем для первичного скрининга на анти-ВГС было выявлено 60 положительных образцов сывороток крови доноров в год, подтвержденных в конфирматорном тесте. Результаты анализа 29 образцов сывороток крови были

классифицированы как неопределенные и 236 образцов – ложноположительные на анти-ВГС. По сравнению с ИФА-тестами первичные скрининговые исследования с использованием ИХЛА продемонстрировали 57 положительных, 52 неопределенных и 320 ЛПР, соответственно. Значительное увеличение ($p < 0,05$) числа неопределенных результатов на анти-ВГС при исследовании образцов сывороток крови доноров после введения тестирования с использованием ИХЛА произошло в основном за счет увеличения числа образцов сывороток крови доноров, прореагировавших в тесте Monolisa HCV assay, но не в HCV Murex (ожидаемое число 18/год против фактического числа зарегистрированных - 31/год, $p < 0,01$).

По результатам проведенного исследования авторы пришли к выводу, что по сравнению с ИФА тест-системами 2-го или 3-его поколения для определения анти-ВГС, в ИХЛА значительно чаще регистрируется перекрестная ложная реактивность по сравнению с тест-системой Monolisa HCV assay. На этот факт авторы работы рекомендуют обращать внимание при выборе тест-систем для проведения скрининга на анти-ВГС среди доноров крови [9].

Проблеме кросс-реактивности в донорстве при проведении диагностики инфекции, вызванной ВГС и определению критериев выявления истинно положительных сывороток крови при помощи ИФА тестов 3-его поколения посвящено и недавнее (2016 г.) исследование группы специалистов из Тегеранского медицинского университета и медицинского университета провинции Хомозган (Иран) [10].

Авторы отмечают, что у значительного количества здоровых доноров крови из-за перекрестных реакций диагностируется ложное носительство ВГС (определяются ЛПР серологических тестов). Причиной этого факта является низкая специфичность ИФА тест-систем для детекции анти-ВГС.

Цель исследования состояла в том, чтобы определить показатели кросс-реактивности различных антигенов ВГС и установить критерии для получения истинных положительных результатов (ИПР) в ИФА тест-системах 3-его поколения. В данном исследовании в общей сложности было исследовано 988 образцов сывороток крови при помощи двух видов ИФА тест-систем: моно-антигенных ИФА тест-систем и ИФА тест-систем 3-его поколения. В дальнейшем все истинно позитивные образцы сывороток крови исследовали для определения подклассов IgG.

В большинстве случаев выявлены антитела к core-протеину (85%), реже - к NS4, NS5 и NS3, соответственно. Был отмечен довольно высокий процент (95%) образцов сывороток со значением коэффициента позитивности (КП) > 4 в ИФА тест-системах 3-его поколения, положительные результаты которых были подтверждены в RIBA (рекомбинантном иммуноблоте), уровень значимости $p < 0,001$. Было также показано, что в образцах с КП > 4, антитела выявляли чаще к антигенам NS3 и NS4 (чем к NS5 и core24), уровень значимости $p = 0,006$. Наиболее часто детектируемыми при ВГС-инфекции являлись иммуноглобулины G подкласса 1 (IgG1), уровень значимости $p = 0,023$.

В заключение авторы сделали вывод, что если по результатам исследования образцов в ИФА тест-системах 3-его поколения значение КП составило > 4 или в образцах выявлены антитела к NS3 и NS4 в моно-антигенных ИФА тест-системах, то результат исследования в RIBA будет положительным, что свидетельствует об ИПР [10].

Статус инфекции, вызванной ВГС, достоверно не может быть установлен у пациентов с наличием анти-ВГС и отсутствием РНК ВГС (анти-ВГС-позитивных/РНК ВГС-негативных), у которых инфекция может либо самопроизвольно разрешиться, либо могут выявляться ЛПР тестов из-за кросс-реактивности антител. Многие исследователи считают, что изучение реакции Т-лимфоцитов у лиц с различным статусом ВГС-инфекции поможет понять механизмы клеточного иммунитета, лежащие в основе спонтанного разрешения, формирования ответа на проводимое лечение и хронизации процесса.

В рамках исследования, проведенного силами медицинских специалистов из университетского госпиталя Мармара и Стамбульского университета (Турция), определяли, может ли у анти-ВГС-позитивных/РНК ВГС-негативных пациентов в действительности происходить спонтанное разрешение острой ВГС-инфекции (самопроизвольное выздоровление в острой фазе инфекции) [11].

Авторы использовали твердофазный иммуноферментный спот-анализ (ELISPOT) для определения (и сравнения результатов определения) ВГС-специфических Т-лимфоцитов среди анти-ВГС-позитивных/ВГС-РНК-негативных лиц, с устойчивым вирусологическим ответом на терапию γ -интерфероном/рибавирином, и пациентов с хронической ВГС-инфекцией.

В ходе исследования выявили 83% анти-ВГС-позитивных/ВГС-РНК-негативных лиц без желтухи в анамнезе острого гепатита и с наличием ВГС-специфического иммунного ответа лимфоцитов периферической крови. Лимфоцитарный ответ у этих пациентов был аналогичен ответу Т-лимфоцитов у пациентов, получавших противовирусную терапию, в отличие от пациентов с ХГС, у которых противовирусный иммунитет был значительно подавлен.

По результатам авторы сделали вывод о том, что определение ВГС-специфических Т-лимфоцитов при помощи ELISPOT является приемлемым методом для выявления бессимптомной острой ВГС-инфекции [11].

При определенных клинических ситуациях ЛПР исследований на ВГС-инфекцию встречаются редко, поскольку большинство людей проходит комплексное медицинское обследование, результаты которого подтверждают патологию печени, а специфичность скрининговых лабораторных тестов достаточно высока. Однако ЛПР могут определяться в здоровой популяции с **низким уровнем распространенности ВГС-инфекции**, например, у доноров крови.

Специалисты отделения гастроэнтерологии Федерального университета Сан-Паулу (Бразилия) в ретроспективном кросс-секционном исследовании предприняли попытку определить клинические, эпидемиологические и

лабораторные особенности в популяции доноров крови с наличием ЛПР скрининга на анти-ВГС [12].

В исследовании приняли участие 537 анти-ВГС-позитивных доноров крови, направленных в третичный центр по лечению заболеваний печени. Средний возраст участников исследования составил 36,5+/-11,2 лет; 71,8% - лица мужского пола. Вероятность определения ЛПР на анти-ВГС у доноров крови в меньшей степени была связана с такими факторами как: более старший возраст ($p=0,010$), злоупотребление алкоголем ($p=0,039$), гемотрансфузии в анамнезе ($p<0,001$), внутривенное употребление наркотиков ($p<0,001$) и наличие антител к core-антигену ВГВ ($p=0,003$). По результатам проведенного многофакторного анализа было установлено, что только отсутствие парентеральных факторов риска в анамнезе доноров (таких как трансфузии и внутривенное употребление наркотиков) независимо связано с ЛПР тестов на анти-ВГС. Таким образом, авторы работы пришли к выводу, что у доноров крови с положительными результатами скрининговых тестов на анти-ВГС при отсутствии факторов риска, связанных с парентеральным путем инфицирования, существует повышенная вероятность получения ЛПР [12].

Проблеме ЛПР исследований на анти-ВГС в популяциях с низкой распространенностью инфекции посвящено и исследование авторов из Мексиканского института социального обеспечения (шт. Халско, Мексика) [13].

Цель исследования состояла в том, чтобы определить, является ли КП (S/CO) показателем анти-ВГС реактивности образцов сывороток крови и оценить, можно ли его использовать для дифференциации ЛПР исследований на анти-ВГС от ИПР, и позволит ли это избежать проведения дополнительного тестирования.

Авторы работы исследовали образцы сывороток донорской крови на анти-ВГС при помощи автоматического ИФА-анализатора «Vitros», производства «Ortho Clinical Diagnostics» (США). Дополнительно все образцы сывороток тестировали с использованием рекомбинантного иммуноблота 3-его поколения (RIBA-III), являющегося «золотым стандартом» для подтверждения позитивных результатов исследований на анти-ВГС, а также определяли РНК ВГС. Полученные результаты подвергали статистической обработке. При помощи ROC-анализа был выбран уровень точки отсечения (значение cutoff), позволяющий идентифицировать большую долю ЛПР ($\geq 95\%$) и меньшую долю ИПР на анти-ВГС ($<5\%$).

Всего в исследовании было обнаружено 649 анти-ВГС-позитивных образцов сывороток донорской крови. А величина КП $< 4,5$, отражающая очень низкие уровни анти-ВГС, стала оптимальным пороговым значением для идентификации ЛПР; в 315 из 322 образцов определен очень низкий уровень ЛПР на анти-ВГС (97,8%; 95% ДИ: 95,8 - 99,0), а 7 образцов оказались истинно положительными (2,2%; 95% ДИ: 1,0 - 4,3). Ни в одном из них не обнаружена РНК ВГС. Отмечена прямая связь между положительными результатами дополнительных тестов и повышенным уровнем антител в других 327 образцах.

По итогам работы авторы пришли к заключению, что высокий уровень прогнозирования ЛПР по выявлению анти-ВГС в очень низких концентрациях при помощи ИФА-анализатора «Vitros» надежно избавляет от необходимости проведения дополнительного тестирования [13].

Изучению распространенности ЛПР исследований на антитела к ВГС было посвящено Национальное исследование состояния здоровья и питания населения (NHANES) за период 2007-2012 гг., выполненное авторами из CDC (г. Атланта, США) [14].

Специалисты отметили, что скрининговые исследования в популяциях с низкой распространенностью инфекции могут приводить к большому числу ЛПР. Несмотря на это, проведение ВГС-скрининга иногда может быть рекомендовано в популяциях с низкой распространенностью гепатита С, например, в популяции пациентов или медицинских работников после возможных инвазивных медицинских лечебно-диагностических манипуляций.

Цель исследования заключалась в том, чтобы определить долю истинных и ЛПР анализов на анти-ВГС среди участников NHANES. Национальное репрезентативное исследование проводили в популяции с распространенностью ВГС-инфекции около 1%, что было значительно ниже, чем в группах, обычно рекомендуемых для ВГС-скрининга.

Подтверждающее тестирование положительных на анти-ВГС образцов сывороток крови проводили при помощи рекомбинантного иммунного блота (RIBA, РИБА) с последующим определением РНК ВГС.

В целом, из 22 359 участников, принявших участие в NHANES-исследовании, положительные результаты скрининга на анти-ВГС выявлены у 479 (2%) человек, и в 477 случаях были исследованы в РИБА, из них результаты 323 (68%) образцов были подтверждены как истинно положительные, в 105 (22%) случаях выявлены ложные результаты. Значительное число (49,10%) образцов в РИБА продемонстрировали неопределенные, а вероятнее всего – ЛПР. Из-за этих ЛПР общая распространенность хронической инфекции среди участников анти-ВГС скрининга оказалась значительно ниже (218; 51%), чем можно было бы ожидать только из-за спонтанного клиренса ВГС (около 80%).

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о том, что все положительные результаты скрининговых тестов на анти-ВГС должны быть подтверждены исследованием на РНК ВГС, что позволит подтвердить наличие у пациента текущей инфекции и назначить своевременную адекватную терапию, а, следовательно, значительно снизить заболеваемость и смертность среди пациентов с хронической ВГС-инфекцией [14].

Заслуживает внимания и работа группы исследователей из Университета Айн-Шамс (Каир, Египет), предпринявших попытку оценить выявление антител к различным белкам ВГС, продуцируемым на разных стадиях ВГС-инфекции и определить лабораторные критерии объективной оценки результатов для разграничения ЛПР с истинным выявлением анти-ВГС [15].

Основанием для проведения данного исследования послужил тот факт, что в обновленных рекомендациях по лабораторному тестированию на ВГС-инфекцию, выпущенных CDC, из диагностического алгоритма было исключено использование РИБА и для оценки эффективности тестирования на ВГС рекомендовано проведение дальнейших исследований без РИБА.

Поскольку в Египте зарегистрирован самый высокий в мире уровень распространенности ВГС-инфекции, авторы данной работы попытались определить диагностическую ценность РИБА при проведении исследований в популяции с высоким уровнем распространенности ВГС.

Цель исследования состояла в том, чтобы уточнить, являются ли значения КП, определенные в ходе ИФА тестирования на анти-ВГС показателями, позволяющими отличить ИПП от ЛПП. А также оценить роль РИБА в решении этой проблемы, что, по мнению авторов, могло повлиять на пересмотр стратегии диагностики ВГС-инфекции. Другая цель состояла в том, чтобы изучить влияние различных белков ВГС (как структурных, так и неструктурных) на гуморальный иммунный ответ.

В исследовании приняли участие 167 человек, подразделенных на три группы: Группа I включала 77 медицинских работников (МР), отнесенных к категории высокого риска инфицирования ВГС с положительными результатами ИФА тест-систем на анти-ВГС, Группа II включала 56 предположительно неинфицированных лиц, с нормальными показателями печеночных ферментов, отрицательным результатом анализа на РНК ВГС и отсутствием симптомов. Значения КП ИФА тест-систем на анти-ВГС в этой группе колебались в пределах от 0,9 до < 5. Группа III включала 34 пациентов, обратившихся поликлинические отделения госпиталя в районе Айн-Шамс (Египет) с персистентной вирусной инфекцией, повышенным уровнем печеночных ферментов в крови и наличием заболеваний печени, связанных с хронической ВГС-инфекцией. Все участники исследования были протестированы на наличие анти-ВГС при помощи ИФА тест-систем 3-его поколения, положительные образцы подтверждали в РИБА.

При интерпретации результатов, полученных как при первичном исследовании в ИФА, так и при дополнительном исследовании в РИБА, было установлено, что большее число ЛПП зарегистрировано в группе МР по сравнению с двумя другими группами. Неопределенные и ложноотрицательные результаты были выявлены только в группе предположительно неинфицированных лиц. При проведении дифференцированной оценки антительных ответов в РИБА, было установлено, что у лиц с ХГС отмечена самая высокая частота встречаемости положительных результатов на антитела к core-белкам, в то время как в группе предположительно неинфицированных лиц она была самой низкой. В хронических случаях большая частота встречаемости антител отмечена к белку E2, чем к белкам core 1, core 2 и NS3. При оценке специфического антительного ответа к различным пептидам ВГС отмечено аналогичное распределение по частоте встречаемости в

двух группах – у лиц с наличием ХГС и предположительно неинфицированных лиц. Данное распределение отличалось от распределения в группе МР.

Наибольшее различие наблюдалось в реакции на белок NS3 – чаще антительный ответ к этому белку регистрировался в группах с хронической ВГС-инфекцией и у предположительно неинфицированных лиц, тогда как в группе МР чаще выявлялись антитела к core 1 протеину.

Оценивая эффективность РИБА авторы пришли к выводу, что его использование является необходимым для выявления ЛПП, которые довольно часто регистрируются в странах с высокой распространенностью ВГС-инфекции, таких как Египет. Неопределенные результаты РИБА могут свидетельствовать о снижении уровня антител у людей, перенесших ВГС-инфекцию в прошлом и выздоровевших [15].

Не менее интересны результаты научной работы коллектива исследователей из Калифорнийского университета в Сан-Франциско (США), проводивших ретроспективный анализ ЛПП инфекционного скрининга среди доноров крови [16]. Авторы подчеркнули, что ЛПП скрининга донорской крови на ГТИ продолжают оставаться серьезной проблемой для донорства, их выявление может послужить как отводом от донорства, так и для выбраковки крови и ее препаратов. В своем исследовании они попытались выявить связи между демографическими характеристиками донора (возраст, раса, пол, образование, статус первичного донора) и ЛПП тестирования на ГТИ при проведении рутинного скрининга. Дополнительно оценивали уровень распространенности высокорискованных поведенческих практик у доноров с наличием ЛПП на ГТИ.

В данном исследовании «случай-контроль», проводившемся в период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2012 г. приняли участие доноры с аллогенными донациями (безвозмездные доноры). Донации с выявленными ЛПП тестирования на инфекции, вызванные одним из четырех вирусов (ВИЧ, ТЛВЧ, ВГВ и ВГС) были отнесены к группе «случай». Донации с отрицательными результатами на эти инфекции были включены в группу «контроля». В подгруппе «случай» оценивали факторы инфекционного риска.

Негроидная раса и латиноамериканская этническая принадлежность были ассоциированы с ЛПП на ВГС- и ТЛВЧ-инфекции. Принадлежность к мужскому полу и низкий уровень образования были ассоциированы с ЛПП на ВГС, а возраст от 25 до 44 лет – с ЛПП на ТЛВЧ. У первичных доноров отмечена большая вероятность получения ЛПП исследований на ВГС, чем - на ВГВ и ТЛВЧ. Значимых ассоциаций между демографическими характеристиками доноров и ЛПП на ВИЧ не наблюдалось. Результаты опроса доноров с наличием ЛПП продемонстрировали низкий уровень поведенческих факторов риска.

При оценке взаимосвязей между демографическими характеристиками и ЛПП исследований на ВГС и ТЛВЧ были выявлены аналогичные ассоциации и при истинных инфекциях, вызванных этими вирусами. Несмотря на то, что истинная инфекция маловероятна по результатам алгоритма тестирования и оценки факторов риска настоящего

исследования, полученные данные свидетельствуют о неслучайной ассоциации. По мнению авторов, необходимо дальнейшее изучение биологических механизмов [16].

Несомненную практическую значимость представляет исследование специалистов CDC, которые провели сравнительную оценку результатов исследования по выявлению анти-ВГС с использованием трех коммерческих автоматизированных ИФА-анализаторов: Architect (Abbott), Vidas (BioMerieux) and LIASON XL (Diasorin) [17].

Авторы отмечают, что серологическая диагностика ВГС-инфекции основана на выявлении специфических маркеров инфицирования, прежде всего, специфических IgG к ВГС. Однако многие из этих тестов имеют аналогичные антигенные мишени, иммобилизованные на сорбенте в твердофазном ИФА и, следовательно, часто могут встречаться общие «неспецифические» реакции. Таким образом, скрининг в условиях низкой распространенности ВГС может привести к получению ЛПР. Это определило необходимость разработки диагностических алгоритмов подтверждения первоначальной реактивности с использованием альтернативного ИФА-теста другого формата для проведения скринингового исследования, рекомбинантных иммуоблотов или тестов для детекции РНК ВГС. Однако в мае 2013 года CDC опубликовал новую версию руководства по диагностике ВГС, в котором основное внимание уделено выявлению активной формы инфекции (острой стадии) и необходимости проведения исследований по определению нуклеиновой кислоты вируса.

Ежегодно в Национальную референс-лабораторию по диагностике вирусных инфекций поступает более 70 000 образцов сывороток крови для тестирования на ВГС. В настоящей работе авторы оценивали результаты исследований с использованием трех коммерческих автоматизированных ИФА-тестов: Architect (Abbott), Vidas® (Biomerieux) and LIAISON® (DiaSorin), предназначенных для выявления анти-ВГС с использованием панели 95 хорошо охарактеризованы образцов сывороток. Тесты показали сопоставимые результаты по детекции анти-ВГС. Установлено, что образцы со значением КП в диапазоне 1,0-2,0 нередко дают ЛПР, поэтому необходимо проводить подтверждающее тестирование этих образцов. Однако для того, чтобы избежать повторного получения ЛПР, минимизировать затраты на исследование и точно идентифицировать инфицированных ВГС, авторы рекомендовали правильно подбирать тесты для детекции анти-ВГС [17].

Проблеме ЛПР серологических тестов для диагностики инфекции, вызванной ВГС и определению уровня выявляемых ЛПР, посвящено и исследование специалистов из медицинского колледжа Саиду (округ Сват, Пакистан) [18].

Авторы констатируют, что ВГС-инфекция является одной из распространенных в Пакистане, в связи с чем в стране регулярно проводятся скрининговые исследования по определению анти-ВГС. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить наличие/отсутствие виремии у пациентов с позитивными результатами на анти-ВГС, выявленными при помощи ИФА-теста.

В данном ретроспективном исследовании все пациен-

ты, зарегистрированные как анти-ВГС-положительные в ИФА, были обследованы на РНК ВГС при помощи метода ПЦР. В ходе исследования, проведенного с использованием ИФА анализатора «AxSYM», были отобраны 254 анти-ВГС-позитивных образца сывороток крови, в которых определяли РНК ВГС при помощи ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в термоциклере (производства «Cepheid») по технологии TaqMan с последующей амплификацией.

По результатам работы из 254 анти-ВГС-позитивных в ИФА образцов сывороток крови в 211 случаях была обнаружена РНК ВГС, при исследовании остальных 43 (16,92%) образцов получены ЛПР исследований [18].

В числе исследований, посвященных изучению **влияния преаналитических факторов на выявление ЛПР** серологических тестов на маркеры ГТИ среди донорского контингента, несомненный практический интерес представляет недавно опубликованная коллективная работа отечественных специалистов службы крови (Аюпова Р.Ф., 2017).

Авторы оценивали влияние повторного центрифугирования на специфичность серологического скрининга маркеров инфекций у доноров крови. С 1 января по 30 июня 2017 г. обследовали 27 378 образцов крови 4098 первичных и 16 809 регулярных доноров (последние выполнили 23 280 донаций). Повторное центрифугирование пробирок с образцами донорской крови позволяет выявить ЛПР первичного серологического исследования маркеров ВИЧ, HBsAg и анти - ВГС в 51,2; 43,7 и 47,1 %, соответственно. При исследовании маркеров ВИЧ и HBsAg доля образцов с эффектом повторного центрифугирования среди первичных и регулярных доноров не отличалась ($p > 0,05$), что свидетельствовало о преаналитическом характере проблемы, связанной с качеством подготовки образцов, а не с донорским контингентом. При исследовании маркеров ВГС доля образцов с эффектом повторного центрифугирования среди первичных доноров на 149,0% выше, чем среди регулярных ($p < 0,05$). По мнению авторов, к ЛПР исследования могли привести и другие преаналитические факторы (личность оператора, стационарные или выездные условия и пр.).

Исследователи пришли к заключению, что рекомендация не проводить повторное центрифугирование образца донорской крови для скрининга инфекций должна быть заменена на прямо противоположную [19].

Кросс-реактивность и феномен «молекулярной мимикрии»

Одной из причин появления ложной позитивности исследований на анти-ВГС перекрестная реактивность (молекулярная мимикрия) с белками других микроорганизмов и аутоантигенами человека. Этот аспект проблемы также нашел отражение во многих научных работах.

Позитивные результаты определения антител человека к антигенам ВГС могут быть обусловлены не только контактом иммунной системы человека с данным вирусом, но и наличием молекулярной мимикрии между антигенами ВГС и других микроорганизмов, а также аутоантигенами человека.

Например, косвенным свидетельством того, что ЛПР исследований на анти-ВГС могут быть обусловлены наличием иной вирусной инфекции, является повышенная частота у данных пациентов цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций, обнаруженных у 88,1% человек с позитивным результатом определения анти-ВГС в первичной скрининговой тест-системе и негативным – в подтверждающей (Элбакян Р.М. и соавт., 2003).

Изучению механизма возникновения ЛПР и поиску возможных причин их появления посвящена работа исследователей из Университета Мансуры, (Египет) [20].

Авторы отметили, что у пациентов, инфицированных шистосомами, часто наблюдается высокий уровень распространенности анти-ВГС. Цель данного исследования заключалась в том, чтобы найти основную причину этого явления и изучить возможную роль аутоантител. В исследовании приняли участие 2400 египетских доноров. Из них у 192 (8%) человек были определены анти-ВГС в ИФА - у 133 мужчин и 59 женщин в возрасте от 27 до 48 лет. По показателям оптической плотности (ОП) результаты выявления анти-ВГС в 96 случаях были слабоположительными с $KP \leq 2$ (группа I), и у 96 человек - высокоположительными с $KP \geq 2$ (группа II). У доноров в обеих группах определяли core-антиген ВГС и исследовали показатели функциональной активности печени (уровни альбумина, АЛТ, АСТ), IgG к *S. mansoni*.

У всех 96 обследованных из I группы core-антиген ВГС не обнаружен, показатели функциональной активности печени были в пределах нормы, но в 44 случаях выявлены антитела к *S. mansoni* (анти-Sm). Во II группе в 90 (93,75%) случаях определен core-антиген ВГС и отклонения со стороны функционального состояния печени, а в 72 случаях выявлены анти-Sm. Все доноры из I группы были обследованы на наличие аутоиммунных маркеров - АНА (ANA), АМА, АГМА (SMA) и АМФП (LKM). В I группе у 33 (75%) человек с наличием анти-Sm выявлены один или несколько аутоиммунных маркеров, в то время как ни в одном из анти-Sm негативных случаев аутоиммунные маркеры детектированы не были, обнаружена статистически значимая разница между двумя группами ($p < 0,0001$).

Полученные при обследовании доноров крови результаты показали, что при низких титрах анти-ВГС часто определяются ЛПР, вызванными Sm-индуцированными антителами [20].

В аспекте рассматриваемой проблематики привлекает внимание работа украинских авторов (Беньковская Л. К. и соавт., 2013), изучавших возможную роль молекулярной мимикрии в возникновении ложных результатов при тестировании на анти-ВГС [21].

В своем исследовании авторы отмечают, что основной причиной ЛПР выявления анти-ВГС в современной лабораторной практике принято считать неспецифическое связывание иммуноглобулинов сыворотки крови с компонентами иммуносорбента ИФА тест-систем, что наблюдается при различной патологии.

При изучении вопросов диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней учитывают влияние антиген-

ной гетерогенности и молекулярной мимикрии. В случае гепатита С этот феномен более освещен в плане патогенеза аутоиммунных внепеченочных поражений. Не исключают и влияния антигенной мимикрии на специфичность серологических исследований при выявлении анти-ВГС.

Авторы данного исследования определяли частоту ЛПР тестирования на анти-ВГС у лиц с хронической соматической патологией и оценивали роль антигенной мимикрии в их возникновении.

В общей сложности методом ИФА исследовали 1644 образца сывороток крови (из них 316 образцов сывороток крови первичных доноров и 1328 образцов сывороток крови пациентов с соматической патологией по данным амбулаторно-поликлинической службы). Определяли суммарные анти-ВГС, антитела к отдельным белкам вируса, взаимодействие ложноположительных сывороток с соединениями микробного происхождения (мимикринами). Мимикрины выделяли из культуральной среды после выращивания *Staphylococcus aureus*, *Micobacterium tuberculosis* и *Candida albicans*.

При обнаружении анти-ВГС у лиц с хронической патологией было зарегистрировано значительное количество ЛПР (0,3-7,7%), наиболее часто – у больных сахарным диабетом; среди здоровых лиц – у беременных женщин. Большинство ложноположительных сывороток взаимодействовали с мимикринами.

На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что при интерпретации результатов специфической диагностики у лиц с различными патологическими состояниями необходимо учитывать антигенные перекресты между мимикринами и антителами в составе ложноположительных сывороток [21].

Ложноположительные серологические реакции на острой стадии ВГС-инфекции

Вероятность получения ЛПР при детекции антител к ВГС на хронической стадии инфекции хорошо известна и описана, но в настоящее время мало опубликованных данных о ЛПР исследований на острой стадии инфекции. Этой проблеме посвящена коллективная работа авторов из институтов гастроэнтерологического и гепатологического профиля США (таких как Национальный институт диабета, заболеваний системы пищеварения и почек (NIDDK), г. Кливленд, шт. Огайо; Национальный институт здравоохранения (NIH), г. Бетесда, шт. Мэриленд) [22].

Предваряя практическую часть работы, авторы проанализировали состояние проблемы на современном этапе. Данные литературы свидетельствуют о том, что основными этиологическими агентами острых вирусных гепатитов являются вирусы гепатитов А–Е, кроме них к формированию острой патологии печени могут привести инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом ветряной оспы и аденовирусами (Lee W.M. et al., 2008). Проявления острого вирусного гепатита часто неспецифичны - от полного отсутствия клинических симптомов до фульминантной печеночной недостаточности (Lee W.M. et al., 2008; Loomba R et al., 2011). К наиболее часто встречающимся

описанным симптомам относят желтуху, слабость, абдоминальные боли, тошноту, анорексию и лихорадку. Таким образом, учитывая отсутствие специфической симптоматики острого вирусного гепатита, для установления этиологического фактора необходимо проведение либо серологического исследования для выявления специфических IgM, либо количественное определение РНК ВГС (вирусной нагрузки, ВН) методом ПЦР. Знание вероятного этиологического фактора играет первостепенную роль в определении тактики ведения инфицированных пациентов, поскольку своевременное назначение адекватной противовирусной терапии поможет предотвратить переход заболевания в хроническую стадию или даже летальный исход.

Формирование иммунного ответа после острой вирусной инфекции является сложным процессом, сочетающим два типа иммунореактивности - клеточный и гуморальный иммунные ответы (Vassilopoulos D., Calabrese L.H., 2005). В процессе формирования иммунитета происходит поликлональная активация В-клеток, и организм хозяина начинает продуцировать специфические антитела, обеспечивающие защитную реакцию организма на ранней стадии инфекции (Montes C.L. et al., 2007). В результате поликлональной активации В-клеток (В-лимфоцитов), как правило, синтезируются антитела против различных антигенов - чужеродных белков и/или других компонентов клеточной мембраны, цитозоля (жидкой части цитоплазмы) или продуктов жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, которые не являются строго специфичными для каких-либо определенных вирусов, паразитов или бактерий (Montes C.L. et al., 2007). Было показано, что между аутоантигенами макроорганизма и антигенами возбудителей инфекционных заболеваний может существовать кросс-реактивность, это явление получило название феномена «молекулярной мимикрии» (Bogdanos D.P. et al., 2000). Наличие органо- и неорганоспецифических аутоантител (НОСА), в том числе антиядерных антител (АНА), антигладкомышечных антител (АГМА), ревматоидного фактора (РФ), антимитохондриальных антител (АМА), и антител к микросомальной фракции печени и почек (АМФП), были хорошо описаны для многих инфекций, в том числе для ХГС, ВГВ-инфекции) и ВИЧ-инфекции (Bogdanos D. P. et al., 1999; Clifford B. D. et al., 1995). Фактически, исследования показали наличие НОСА у порядка 70% пациентов с ХГС (Ferri S. et al., 2008); считается, что феномен «молекулярной мимикрии» является ответственным за некоторые внепеченочные поражения при вирусном ГС, которому принадлежит ведущая этиологическая роль в развитии таких аутоиммунных заболеваний, как смешанная криоглобулинемия, красный плоский лишай и неходжкинская В-клеточная лимфома (Vassilopoulos D., Calabrese L. H., 2005). Помимо указанных аутоантител, регистрация ЛПР при определении IgM к другим вирусам связаны со многими инфекционными агентами (Thomas D. L. et al., 1994; Hernandez-Aguado I. et al., 1998; Fogeda M. et al., 2009) и даже с вакцинацией (Mackenzie W. R. et al., 1991). Ложнопозитивные реакции IgM к ВЭБ и ВГС, по литературным данным, встречаются примерно у 3% пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, и у при-

мерно 30% пациентов с острым инфекционным гепатитом (Woods C. R., 2013). Описан клинический случай ЛПР теста на ВИЧ у пациента с наличием острого гепатита, ассоциированного с Ку-лихорадкой (Yale S. H. et al., 1994). Также опубликованы данные, свидетельствующие о повышении в 4,5 раза распространенности тестов на сифилис у пациентов с хронической ВГС-инфекцией (Thomas D. L. et al., 1994). Результаты этих работ представляют несомненный научный и практический интерес, поскольку для большинства указанных инфекций характерно наличие аналогичных факторов риска и клинических проявлений, и точная диагностика имеет решающее значение для обеспечения надлежащего лечения. Было отмечено, что выявление обозначенных аутоантител и ЛПР при детекции антител в остром периоде гепатита изучено недостаточно (McFarlane V. M. et al., 1994), в связи с чем опубликованных исследований по данной проблеме мало, и их клиническое значение остается неясным. В данном исследовании авторы представили случаи острого гепатита, при лабораторной диагностике которых определены НОСА и ЛПР.

В исследование были включены 24 пациента – 22 человека с диагнозом «острый гепатит С», 1 пациент с острым гепатитом В, и 1 пациент с острым цитомегаловирусным гепатитом.

Все пациенты были обследованы для выяснения причин, вызывающих хронические болезни печени, среди которых – различные вирусные агенты, аутоиммунные заболевания, воздействие лекарственных препаратов, а также причины нарушения метаболизма. Лабораторный анализ крови включал исследования на антитела к вирусам гепатитов А, В, С, D и E, к ВИЧ, ТЛВЧ (HTLV), ЦМВ, ВЭБ, вирусу герпеса человека III (варицелла зостер, VZV), вирусу простого герпеса (ВПГ), постановку тестов для диагностики сифилиса - нетрепонемного антикардиолипного теста (RPR-теста), и подтверждающего трепонемного теста РИФ_{абс.}, а также определение НОСА, таких как АНА, АГМА, АМА, АМФП, РФ, антинейтрофильные цитоплазматические антитела с указанием типа свечения – цитоплазматический (сАНСА/цАНЦА) и перинуклеарный (рАНСА/пАНЦА) и определение иммуноглобулинов. По результатам первоначального исследования пациентам проводили терапию в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи при острой ВГС-инфекции с использованием эффективной медикаментозной схемы - сочетания интерферона и рибавирина - позволяющей через несколько недель полностью избавиться от инфекции. Выявление у пациентов антител к возбудителям других инфекций в серийных исследованиях или подтверждающих тестах явно свидетельствовало о ЛПР (к ВИЧ в ИБ и ПЦР; к ТЛВЧ в ИБ; RPR-тесте, РИФ_{абс.}). Пациенты, у которых были определены НОСА и ЛПР в момент первоначального исследования в дальнейшем были обследованы повторно, для того, чтобы определить произошло ли снижение уровня этих антител. Эти пациенты были отнесены к группе пациентов с «аномальными антителами» (экспериментальная группа). Остальные пациенты были включены в группу «контроля». Поскольку применение интерферона могло индуцировать основные аутоиммунные заболевания, авторы учитывали

только положительные результаты на антитела, детектированные до начала терапии интерфероном.

В обеих группах пациентов в дальнейшем сравнивали данные функциональных тестов печени, уровни вирусной нагрузки, иммуноглобулина и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Образцы сывороток крови были сохранены в лаборатории для проведения повторных исследований в случае необходимости. Уровень ВН сравнивали только среди пациентов с острой ВГС-инфекцией.

Статистический анализ и построение диаграмм авторы выполняли с использованием программного обеспечения Prism Graphpad (версия 5.0 f), а значения p рассчитывали с использованием непарного t -теста. Сепаратный анализ проводили также только у пациентов с острой ВГС-инфекцией.

Из 24 пациентов с диагнозом острого гепатита, в общей сложности у 7 (29%) человек на момент постановки диагноза обнаружены НОСА и/или ложноположительные антитела, а именно: у 5 (71,4%) пациентов с ОГС, у 1 пациента с ОГВ и у 1 - с острым ЦМВ-гепатитом.

У всех пациентов контрольной группы диагностирован ОГС. У пациентов с острой ВГС-инфекцией, обнаружены ЛПР на антитела к ВИЧ, Т-лимфотропному вирусу, определены антигладкомышечные антитела (АГМА), РФ и положительный RPR-тест. У пациента с ОГВ был обнаружен РФ, а у больного с острым ЦМВ-гепатитом – детектированы НОСА и ЛПР на IgM к вирусу гепатита Е.

В общей сложности в экспериментальной группе ЛПР на анти-ВГС обнаружены у 57,1% пациентов мужского пола по сравнению с 41,2% - в контрольной группе. Средний возраст (43 против 39 лет, $p=0,348$) и наличие симптомов на момент постановки диагноза (71,4% против 70,5%, $p=0,483$) были идентичными в обеих группах. Ни у одного пациента экспериментальной группы с наличием ЛПР инфекция не была связана с профессиональной деятельностью, по сравнению с 53% лиц из контрольной группы ($p=0,009$). В целом инфекция разрешилась (после проведенной терапии или самопроизвольно) у 100% пациентов с ЛПР по сравнению с 76,5% пациентов контрольной группы ($p=0,084$). Доля получавших специфическую терапию по поводу гепатита С была примерно одинакова в обеих группах (80% против 76,4%).

Снижение уровня антител наблюдалось через 2 недели после постановки диагноза и до достижения стойкого вирусологического ответа в течение 1 года.

При первоначальном исследовании у пациентов с наличием ЛПР выявлены значительно более высокие уровни IgM по сравнению с пациентами без ЛПР (в среднем, 292 против 131 мг/дл, $p=0,002$). Однако на момент разрешения инфекции в группе пациентов с ЛПР статистически значимых различий по уровням IgM не было обнаружено в обеих группах пациентов. Кроме того, у этих пациентов (по сравнению с пациентами без ЛПР) зарегистрирован и более высокий уровень СОЭ (в среднем, 31 против 19,5 мм/час, $p=0,003$). При проведении первичной диагностики у всех пациентов оценивали содержание сывороточных криоглобулинов - в каждой группе были получены однократные положительные результаты.

Сравнивали значения IgM во всех группах пациентов: 1) больных острыми гепатитами с наличием ложноположительных антител, 2) больных ОГС с наличием ЛПР на анти-ВГС и 3) больных ОГС без ЛПР на анти-ВГС (контроль).

Средние значения ВН на момент постановки диагноза и пиковые значения ВН сравнивали только у пациентов с ОГС. Хотя пиковые значения ВН были выше в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с ЛПР, результаты оказались статистически не значимыми (18 148 против 102 000, $p=0,135$). Также в обеих группах не обнаружено статистически значимых различий по средним и пиковым уровням АСТ и АЛТ.

Несмотря на то, что выявлена и описана связь между НОСА и ХГС, предварительно было установлено, что эта связь не является значимой при ОГС. Результаты данного исследования показали, что при ОГС также существует связь с продукцией НОСА, с получением ЛПР на антитела к другим вирусам, выявить которые можно после разрешения острой ВГС-инфекции. Это относится к результатам на антитела к возбудителям тех заболеваний, которые могут осложнить диагностику и лечение, например, в случае ЛПР на антитела к ВИЧ.

Эти ложноположительные антитела, как полагают авторы, могут быть следствием сильного иммунного ответа на инфекционный агент и последующей активацией поликлональных В-клеток, поскольку организм хозяина пытается избавиться от инфекции. Поэтому не является неожиданностью, что у пациентов с высокими показателями IgM и СОЭ можно обнаружить НОСА и ложноположительные антитела. Тем не менее, значимость этого несоответствия пока неясна.

Еще один вывод, который сделали авторы в ходе исследования, заключался в том, что у пациентов экспериментальной группы путь передачи инфекции был связан не с профессиональной деятельностью, а с факторами рискованного поведения (инъекционное потребление наркотиков, рискованное сексуальное поведение), тогда как более половины пациентов контрольной группы были инфицированы в процессе выполнения своих профессиональных обязанностей ($p=0,009$). Ранее было отмечено, что у потребителей инъекционных наркотиков наблюдается более высокий уровень БЛПР в лабораторных тестах на сифилис (Thomas D.L. et al., 1994). Как ни парадоксально, именно эти пациенты относятся к группе наиболее высокого риска развития сочетанных форм инфекций (коинфекций), в связи с этим важно понимание того, что положительные результаты тестов могут быть ложными.

Авторы констатировали, что проведенное исследование было ограничено серией случаев с небольшим объемом выборки, что существенно повлияло на значимость результатов лабораторных исследований. Кроме того, группа контроля включала только пациентов с острой ВГС-инфекцией, в то время как в исследуемой группе у одного пациента диагностирован ОГВ, и еще у одного - острый ЦМВ-гепатит. Определить значимость различий в иммунных реакциях для этих вирусов, помимо различий в эффектах молекулярной мимикрии, в данном исследовании не представлялось возможным.

По результатам своего исследования авторы пришли к выводу, что, несмотря на то, что наличие НОСА хорошо установлено при хронической ВГС-инфекции, их значимость, также как и ЛПР на антитела, ранее не были хорошо изучены. Ложноположительные серологические реакции на острой стадии гепатита С ассоциируются с высокими уровнями IgM и СОЭ, регистрируемыми на данной стадии инфекции. По мнению авторов исследования это может быть обусловлено как механическими факторами, так и клиническими проявлениями, в связи с чем необходимо проведение дополнительных исследований [22].

ЛПР иммунологических тестов на ВГС у пациентов с кардиоимплантатами

Современная кардиология располагает целым арсеналом немедикаментозных средств ведения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма сердца, блокады, сердечная недостаточность, клапанные поражения). К числу таких методов относятся имплантация так называемых кардиостимуляторов – постоянных искусственных водителей ритма и кардиовертеров-дефибрилляторов, а также операция ортотопической трансплантации сердца (ОТТС). За последние несколько лет отмечается неуклонный рост количества имплантаций кардиостимуляторов и операций ОТТС, что объясняется расширением показаний для выполнения данных видов операций (Дворецкий Л.И. и соавт., 2017). Ежегодно в мире выполняется более 4000 трансплантаций сердца, подавляющее большинство вмешательств – в странах Европы и Северной Америки. В Российской Федерации за период 2006-2016 гг. число операций трансплантации сердца, выполняемых в стране, выросло в 20 раз и составило в 2016 г. – 220 операций (Готье С.В., 2017).

В рамках подготовки к предстоящей операции проводится тщательное обследование больных критической сердечной недостаточностью в качестве потенциальных реципиентов трансплантированного сердца или устройства механической поддержки кровообращения, в том числе лабораторные исследования на ГТИ (среди которых – ВГС-инфекция). По результатам полного обследования клиницисты определяют показания и противопоказания к проведению операции. В связи с этим вопросу выявления ЛПР серологических исследований на ВГС в контексте рассматриваемой проблематики уделяется особое внимание; ниже представлены результаты некоторых исследований.

Специалисты из Университетской клиники «Эразм» (Бельгия) провели исследование по определению частоты ЛПР иммунологических анализов на анти-ВГС в популяции пациентов с имплантатом LVAD (левожелудочковое устройство вспомогательного кровообращения) [23]. Авторы пояснили, что кардиостимулятор LVAD является терапевтическим выбором для пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью до выполнения им трансплантации сердца (до появления донора сердца). Пациенты с временным имплантатом LVAD подвергаются тщательно-

му мониторингу на наличие ВГС, так как положительный результат может быть критерием исключения реципиента из списка ожидающих трансплантации сердца.

В период с июня 2011 г. по январь 2015 г. у 32 пациентов до и после имплантации кардиостимулятора было проведено исследование на анти-ВГС при помощи ИХЛА (анализатор «Liaison», производства «Diasorin», Италия). Образцы сывороток крови с положительным результатом на анти-ВГС в ИХЛА были повторно исследованы при помощи иммунофлуоресцентного анализа (ИФЛА) (анализатор «VIDAS», производства «bioMérieux», Франция). У всех пациентов с положительными результатами на ВГС в ИХЛА и в ИФЛА проводили подтверждающее исследование в ИБ и определяли РНК ВГС.

У всех пациентов до имплантации кардиостимулятора LVAD получены отрицательные результаты серологических исследований на гепатит С. После имплантации LVAD у 19 пациентов (59%) были получены положительные результаты на анти-ВГС в ИХЛА и ИФЛА. При исследовании в ИБ у 17 пациентов получены отрицательные результаты и у двух пациентов – неопределенные (сомнительные). У 15 пациентов при помощи ПЦР определяли РНК ВГС в крови, получен отрицательный результат. Фактически, у пациентов, протестированных на РНК ВГС, ВГС-инфекция не обнаружена.

По результатам проведенного исследования авторы сделали вывод, что у пациентов с кардиостимуляторами результаты рутинных серологических тестов на анти-ВГС, обычно используемых лабораториях, могут быть ненадежными. Они подчеркнули, что положительные результаты ИХЛА и ИФЛА тестов на анти-ВГС у пациентов с LVAD должны обязательно подтверждаться методом ИБ и в ПЦР на РНК ВГС, для того чтобы исключить возможность заноса ВГС-инфекции извне [23].

Недавно были опубликованы результаты аналогичной коллективной работы исследователей из Университета Дж. Хопкинса (шт. Мэриленд, США) и Стэнфордского университета (шт. Калифорния, США) [24]. Авторы акцентировали внимание, что имплантация вспомогательных устройств «Искусственные желудочки сердца» (VADs, ИЖС) связана с процессами, вызывающими иммунную активацию и сенсибилизацию организма. У пациентов, обследованных в рамках подготовки к операции ОТТС, были обнаружены несколько случаев ЛПР тестирования на анти-ВГС, что послужило поводом для проведения дальнейших исследований. Авторы рассмотрели все случаи VAD-имплантации и ОТТС в госпитале Джонса Хопкинса в период с 2005 по 2012 гг. Серологические исследования на анти-ВГС продемонстрировали неопределенные или слабоположительные результаты, плюс либо (I) негативный результат рекомбинантного иммуноблота (RIBA) и/или метода амплификации нуклеиновых кислот (NAT) ВГС, либо (II) неопределенный результат в RIBA и отрицательный – в NAT.

Из 53 пациентов, протестированных на ВГС, примерно в 40% случаев (21/53: 39,6%) обнаружены ЛПР на анти-ВГС после имплантации VAD: у 4 пациентов получен отрица-

тельный результат NAT, у 12 человек – отрицательный результат RIBA и у 5 пациентов получены неопределенный результат в RIBA и отрицательный NAT. У всех пациентов с неопределенными результатами RIBA отмечена изолированная реактивность антител к некоторым белкам ВГС, с100p / 5-1-1p (белку NS4b). У троих из 4 пациентов с VAD, имплантированными в ходе подготовки к ОТТС, было проведено повторное тестирование на анти-ВГС после удаления VAD, повторные результаты на анти-ВГС ВГС были отрицательными (699-947 дни после ОТТС); в 1 случае ЛПП серологических тестов на анти-ВГС сохранялся (5 день после ОТТС). У 13 пациентов, которым были проведены только операции ОТТС (без предварительной имплантации VAD), ЛПП на анти-ВГС не детектированы.

Авторы сделали вывод, что получение ЛПП тестирования на анти-ВГС после имплантации VAD является довольно распространенным явлением. По их мнению, реверсия ложноположительного серологического ответа у ряда пациентов после удаления VAD может свидетельствовать о возможной ассоциации с аппаратным оборудованием, используемым при вживлении VAD. Клиницисты должны быть информированы об этом явлении, поскольку оно может привести к задержке во времени при определении приемлемости ОТТС и к увеличению затрат [24].

Из приведенных примеров следует, что наличие проблемы ложных результатов исследований на анти-ВГС требует дальнейшего совершенствования лабораторной диагностики гепатита С и разработки новых методов и алгоритмов исследования.

Литература

1. Гепатит С. – Информационный бюллетень ВОЗ. Июль 2018; Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.; 2018:130-33 /http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fdb/gd_2017_seb.pdf
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С», утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 №58
4. Всемирная Организация Здравоохранения «Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции». Рекомендации, 2010 Available at: http://www.who.int/bloodsafety/publications/bts_screendondbloodtransf/ru/
5. Правила и методы исследований и правила отбора образцов донорской крови, необходимые для применения и исполнения технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии», утв. Постановлением Правительства РФ от 31.12.2010 №1230
6. CDC. *Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus*. MMWR 2003; 52 (RR-03):1-16.
7. Sonmez E., Ozerol I.H., Senol M., Kizilkaya N., Sahin K., Ozbilge H. False-positive reaction between syphilis and hepatitis C infection. *Isr J Med Sci*. 1997 Nov; 33(11):724-7.

8. Mac Kenzie W.R., Davis J.P., Peterson D.E., Hibbard A.J., Becker G., Zarvan B.S. Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and hepatitis C following influenza vaccination, 1991. *JAMA*. 1992 Aug 26; 268(8):1015-7.
9. Kiely P., Wilson D. Results of HCV screening of volunteer blood donors with a chemiluminescent immunoassay and a second- or third-generation EIA: overlap of false-positive reactivity and its impact on donor management. *Transfusion*. 2000 May; 40(5):580-4.
10. Kheirabad A.K., Farshidfar G. and Gouklani H. 2016. Cross reactivity values in hepatitis C infection and solution to detect true positive serums by third generation of ELISA test. *Int J of Med Res Health Sci*, 2016, 5 (9):81-9.
11. Sili U., Kaya A., Aydin S., Hondur N., Mert A., Tabak F. et al. HCV-specific lymphocyte responses in individuals with positive anti-HCV but negative HCV-RNA. *J Clin Virol*. 2015 Jun; 67:73-7.
12. Narciso-Schiavon J.L., Schiavon L.L., Carvalho-Filho R.J., Cardoso J.R., Freire F.C., Sampaio J.P. et al. Anti-HCV reactive blood donors: clinical and epidemiological factors associated with false-reactive results. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov; 20(11):1071-6.
13. Contreras A.M., Tomero-Romo C.M., Toribio J.G., Celis A., Orozco-Hernández A., Rivera P.K. et al. Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion*. 2008 Dec; 48(12):2540-8.
14. Moorman A.C., Drobeniuc J., Kamili S. Prevalence of false-positive hepatitis C antibody results, National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) 2007-2012. *J Clin Virol*. 2017 Apr; 89:1-4.
15. Rafik M., Bakr S., Soliman D., Mohammed N., Ragab D., ElHady W.A. et al. Characterization of differential antibody production against hepatitis C virus in different HCV infection status. *Virology*. 2016 Jun 30; 13:116.
16. Vo M.T., Bruhn R., Kaidarova Z., Custer B.S., Murphy E.L., Bloch E.M. A retrospective analysis of false-positive infectious screening results in blood donors. *Transfusion*. 2016 Feb; 56(2):457-65.
17. Hassan J., McDonnell V., Crean M. and Connell J. Comparative evaluation of three commercial automated immunoassays: Architect (Abbott), Vidas (BioMerieux) and LIASON XL (Diasorin), for detection of antibody to hepatitis C virus. *Global J of Immunol. Allerg. Dis*. 2013; 60-4
18. Ali A., Lal A. False positivity of serological tests for hepatitis C virus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010 Apr-Jun; 22(2):43-5.
19. Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Абсалямова Л.А., Тимофеева И.Е., Ракипова Ю.Р., Каюмова Л.И., Жибурт Е.Б. Ложноположительные результаты скрининга инфекций у доноров крови. *Трансфузиология*. 2017; 18(4): 63-9.
20. Agha S., El-Mashad N., El-Malky M., El-Shony H., El-Sherif M.Z., El-Hasan M.A. et al. Prevalence of low positive anti-HCV antibodies in blood donors: *Schistosoma mansoni* co-infection and possible role of autoantibodies. *Microbiol Immunol*. 2006; 50(6):447-52
21. Беньковская Л. К., Иванская Н. В., Сергеева Т. А. Молекулярная мимикрия и ее возможная роль в возникновении ложных результатов при тестировании на анти-НСV. *Biopolym. Cell*. 2013; 29 (5):406 -12.
22. Sakiani S., Koh C., Heller T. Understanding the presence of false-positive antibodies in acute hepatitis. *J Infect Dis*. 2014 Dec 15; 210(12):1886-9
23. Heinrichs A., Antoine M., Steensels D., Montesinos I., Delforge M.L. HCV false positive immunoassays in patients with LVAD: A potential trap! *J Clin Virol*. 2016 May; 78:44-6.
24. Durand C.M., Marr K.A., Ostrander D., Subramanian A., Valsamakis A., Cox A. et al. False-positive hepatitis C virus serology after placement of a ventricular assistance device. *Transpl Infect Dis*. 2016 Feb; 18(1):146-9.

Лабораторная диагностика сифилиса

Обрядина А.П., Чепурченко Н.В.

Ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис

ООО «НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

По оценкам ВОЗ ежегодно во всем мире регистрируется более 300 млн новых случаев наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в том числе сифилис. В структуре ИППП сифилис занимает особое место по социальной значимости, потенциальной опасности развития серьезных последствий и негативному влиянию на качество жизни.

По данным официальной государственной статистической отчетности, эпидемиологическая ситуация по сифилису в Российской Федерации характеризуется постепенным снижением заболеваемости в целом по стране (в 2009 г. — 53,3 случая на 100 000 населения; в 2014 г. — 30,7 случаев на 100 000 населения, в 2017 г. — 18,74 на 100 000 населения). Однако на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом в стране отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев нейросифилиса с преобладанием его поздних форм (70,1%) [1, 2].

Снижение заболеваемости сифилисом в России, наблюдаемое в течение последнего десятилетия произошло благодаря реализации государственных программ, направленных на профилактику распространения социально значимых заболеваний, лечению и внедрению современных методов лабораторных исследований в лечебно-диагностический процесс [3].

В сложившихся условиях лабораторная диагностика имеет основополагающее значение. На современном этапе для своевременной диагностики и учета случаев заболеваний сифилисом широко используются серологические методы исследований.

Все существующие в настоящее время серологические тесты для лабораторной диагностики сифилиса, подразделяют на две категории — нетрепонемные (НТТ), основанные на выявлении антител к кардиолипину (скрининговые тесты) и трепонемные тесты (ТТ), выявляющие антитела к специфическим антигенам *T. pallidum* (являются как подтверждающими, так и скрининговыми).

Современные серологические лабораторные методы диагностики сифилиса позволяют выявлять специфические противотрепонемные антитела — как суммарные IgA, IgM и IgG, так и отдельно IgM и IgG к *T. pallidum*.

Для определения специфических антител используют такие лабораторные методы как иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноблоттинг (ИБ), иммунохроматографический (ИХГ) метод, метод иммунохемилюминесценции (ИХЛ).

Клиническая информативность этих методов для лабораторной диагностики сифилиса подтверждена результатами многочисленных научных исследований (Фриго Н.В. и соавт., 2006, 2012; Чепурченко Н.В. и соавт., 2006; Чернова Т.В., 2006; Castro A. et al., 2013; Malm K. et al., 2015; Liu F. et al., 2014 и др.).

Чувствительность всех НТТ весьма высока: в зависимости от стадии заболевания колеблется от 71 до 100% (она ниже у больных первичным, поздним скрытым и третичным сифилисом), но специфичность недостаточна для подтверждения диагноза — могут регистрироваться ложноположительные реакции (ЛПР). Чувствительность ТТ несколько выше, чем НТТ и, в зависимости от стадии заболевания колеблется от 84 до 100%, специфичность составляет 96 - 100% (Ballard R. et al., 2013; Ratnam S., 2005; Castro A. et al., 2013) [4].

Аналитические характеристики тест-систем на основе серологических методов диагностики во многом зависят от особенностей конструирования тест-систем и антигенного состава. В настоящее время хорошо известно, что *T. pallidum* имеет сложный антигенный состав, наибольшую иммуногенность имеют 4 липопротеида наружной мембраны (Trn47, Trn17, Trn15, TrpA). Эти антигены входят в состав тест-систем для серодиагностики сифилиса. В современных тест-системах в качестве антигена нашли применение рекомбинантные или синтетические пептиды. Первые получили большее распространение. Но при плохой очистке в смесь антигенов *T. pallidum* попадают белки *E. coli*, что приводит к ложной серодиагностике сифилиса у больных эшерихиозом или здоровых, в сыворотке которых обнаружены антитела к кишечной палочке (Пунченко О.Е., Ришук С.В., 2014).

Несмотря на многообразие высокочувствительных и высокоспецифичных НТТ и ТТ для диагностики сифилиса, в настоящее время в мире не создано совершенных методов, отличающихся 100% чувствительностью и специфичностью, то есть всегда существует вероятность получения как ЛПР, так и ложноотрицательных результатов (ЛОР) серологических тестов. Поскольку на практике ЛПР серологических тестов на сифилис выявляются чаще, чем ЛОР, особое значение в дерматовенерологии придается выявлению и изучению причин их возникновения.

Ложноположительными или неспецифическими называют положительные результаты серологических реакций на сифилис у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией и не болевших сифилисом в прошлом [5].

ЛПР могут быть обусловлены как техническими погрешностями при выполнении исследований, так и особенностями организма. Описаны острые и хронические ЛПР на сифилис. Известно, что спонтанная негативация острых ЛПР (ОЛПР) происходит в течение 6 месяцев наблюдения, хронические ЛПР (ХЛПР) сохраняются длительное время, иногда в течение всей жизни (Овчинников Н.М. и соавт., 1987; Борисенко К.К., 1990; Larsen S.A. et al., 1995; Schmid G.P. et al., 1996; Birnbraum N.R. et al., 1999) [6].

ОЛПР могут наблюдаться при беременности и во время менструации, после вакцинации, после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при многих инфекционных заболеваниях (лепра, малярия, респираторные заболевания, грипп, ветряная оспа, вирусный гепатиты, ВИЧ-инфекция), при дерматозах. Среди причин ХЛПР отмечают - аутоиммунные заболевания, системные болезни соединительной ткани, онкологические заболевания, хроническую патологию печени и желчевыводящих путей, сердечно-сосудистую и эндокринную патологию, хронические заболевания легких, инъекционное потребление наркотиков, пожилой возраст и другие. ХЛПР могут являться преคลินิกскими проявлениями тяжелых заболеваний. Количество ЛПР увеличивается с возрастом. К 80 годам распространенность ЛПР составляет 10% [5].

ЛПР могут выявляться любыми серологическими тестами на сифилис, как НТТ и ТТ (Larsen S.A., 1995). Их частота колеблется в широких пределах (в основном от 0,03 до 2,3%) и зависит от контингента обследуемых (доноры, беременные, соматические больные, практически здоровые) и вида серологических реакций (Дмитриев Г.А., 2004). Частота ложноположительных серологических реакций при использовании НТТ отличается по данным разных авторов и встречается приблизительно в 1-7% случаев всех проведенных исследований (Ballard R. and Hook E.W., 2013; Ratnam S., 2005), а по данным некоторых других авторов – от 5 до 20% (Аковбян В.А. и соавт., 2008; Болдина Т.В., Решетникова Т.Б., 2012), гораздо реже ЛПР встречаются при использовании ТТ.

В настоящем дайджесте публикаций представлен ряд научных исследований, посвященных актуальным проблемам выявления ЛПР при проведении лабораторной диагностики сифилиса, в частности, при использовании скрининговых серологических тестов.

Так, специалисты из Венского медицинского университета, Австрия (Geusau A. et al., 2005) провели ретроспективное исследование, посвященное скринингу на сифилис с использованием специфического нетрепонемного теста VDRL [7]. Авторы подчеркнули, что при использовании VDRL-теста в качестве скринингового при определенных обстоятельствах могут выявляться положительные результаты у пациентов, не инфицированных *T. pallidum*, что трактуется как биологические ложноположительные результаты (БЛПР) VDRL-теста.

Цель данной работы состояла в оценке частоты встречаемости БЛПР при исследовании большого объема образцов сывороток крови. С помощью VDRL и РПГА параллельно исследовали 5 14 940 образцов сывороток крови

пациентов одной из клиник г. Вена, собранных за период с января 1988 г. по ноябрь 1999 г. Из исследования исключали образцы сывороток крови пациентов с отсутствующими данными о поле пациентов и стадии заболевания, а также дубликаты образцов. В итоге объем исследования составил 300 000 образцов сывороток крови. Частота встречаемости сифилитической инфекции, определенная по наличию положительного результата в РПГА, составила 1,77% ($n=5320$), причем у мужчин данный показатель был значительно выше, чем у женщин (2,03% против 1,58%, $p<0,001$). Среди сывороток крови пациентов с положительными результатами в РПГА 3257 (61,2%) образцов дали отрицательный результат в VDRL-тесте. При исследовании при помощи VDRL-теста, образцы сывороток крови 2 799 пациентов (0,92%) оказались позитивными, из них в 736 (26%) случаях выявлены БЛПР. Частота БЛПР при обследовании всего контингента составила 0,24% и была значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами (0,27% против 0,20% при $p<0,001$), а также у лиц старше 60 лет по сравнению с пациентами, не достигшими этого возраста (0,34% против 0,25% при $p<0,001$). Данное соотношение могло быть еще выше, поскольку результаты VDRL-теста 1:0 и 1:2 (слабопозитивные или сомнительные) при отсутствии положительного результата РПГА не учитывались. В группе ВИЧ-позитивных пациентов (1415 человек) частота БЛПР в 10 раз превышала аналогичный показатель среди неинфицированных ВИЧ (2,1% против 0,24%; различия статистически достоверны). В условиях низкой распространенности сифилиса среди населения БЛПР VDRL-теста составляют значительную долю результатов. На основании вышеизложенного авторы поставили под сомнение целесообразность использования данного метода в качестве скринингового и отметили необходимость проведения дополнительных исследований [7].

Коллектив авторов из Китая (Liu F. et al., 2014) опубликовал результаты крупномасштабного исследования по изучению причин и структуры ЛПР, выявляемых серологическими тестами для диагностики сифилитической инфекции [8].

Для того чтобы охарактеризовать выявление БЛПР на современном этапе, авторы проанализировали результаты исследования 63 765 образцов сывороток крови пациентов госпиталя г. Жонгшан (Китай), полученных в период с мая 2008 г. по февраль 2013 г., с использованием теста быстрых плазменных реактивов (RPR) и теста агглютинации искусственных частиц на антитела к *Treponema pallidum* (TPPA); исследование проводили на базе медицинского колледжа Сямэньского университета.

Из общего количества 63 765 протестированных образцов сывороток крови, в 206 (0,32%) случаях получены БЛПР. В результате проведенного многофакторного анализа было установлено, что увеличение вероятности ЛПР было связано с принадлежностью к женскому полу, и к возрастным категориям - старше 80 лет и от 16 до 35 лет ($p<0,05$).

Выявленные БЛПР были ассоциированы с 17 категориями заболеваний и включали 60 нозологических форм.

ЛПР на сифилис при наличии ряда неинфекционных заболеваний

Аутоиммунная патология

Установлено, что одной из распространенных причин ЛПР НТТ является антифосфолипидный синдром (АФС), встречающийся при заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ), дерматомиозит, склеродермия (Jayakody Arachchilage D., Greaves M., 2014; Koike T., 2015; Mao C.H., Shen M., 2013). АФС подробно был описан английским ревматологом Грэмом Р.В. Хьюзом в 1983 году, а в 1984 г. японские ученые (Koike T. et al.) при проведении исследований с использованием ИФА тест-системы для определения антител к кардиолипину у пациентов с диагнозом СКВ обнаружили (и описали) БЛПР серологического теста на сифилис, ассоциированные с обнаружением антифосфолипидных антител (АФЛ). В зависимости от метода определения АФЛ условно подразделяют на три основные группы:

- антитела, обуславливающие ложноположительные серологические реакции,
- антитела, способные *in vitro* подавлять фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции (волчаночные антикоагулянты),
- антитела к кардиолипину (АКЛ), реагирующие с иммобилизованным, отрицательно заряженным фосфолипидом (кардиолипином) (Hughes G.R., 1998).

АФЛ, продуцируемые при сифилисе, отличаются от таковых при аутоиммунных заболеваниях тем, что они обычно являются кофактор-независимыми, то есть их взаимодействие с фосфолипидами не требует кофактора р2-гликопротеина-1 (Celli C.M. et al., 1999; Gharavi E.E. et al., 1999).

Группой исследователей из Госпиталя инфекционных заболеваний F. J. Muñiz, г. Буэнос-Айрес, Аргентина (de Larrañaga G. et al., 2006) был подробно описан клинический случай ошибочно диагностированного сифилиса из-за ЛПР РИФ_{абс.} теста, ассоциированных с присутствием в крови пациентки АФЛ [10].

Во вводной части своей работы авторы отмечают, что факт получения ЛПР при проведении серологических исследований с использованием VDRL-теста хорошо известен, тогда как при использовании теста флуоресцентной абсорбции трепонемных антител (РИФ_{абс.}) ЛПР встречаются редко. Непризнание ЛПР серологических тестов на сифилис может иметь негативные прогностические и социальные последствия.

Предваряя подробный аналитический разбор конкретного случая из практики, исследователи останавливаются на некоторых аспектах серологической диагностики сифилиса и констатируют, что серологические тесты на сифилис основаны на выявлении различных антител, которые вырабатываются в ответ на инфицирование *T.pallidum*. По типу используемых антигенов диагностические тесты подразделяют на НТТ и ТТ. В исследуемом материале при помощи НТТ выявляют антитела к смеси

По данным авторов, среди них обнаружен ряд патологий и состояний, при наличии которых связь с БЛПР в RPR - тесте ранее не была установлена (и описана), среди которых мегалобластная и апластическая анемии, врожденные пороки развития, сальпингит.

Из 206 пациентов с выявленными БЛПР 35 человек находились под медицинским наблюдением в течение пяти лет. У 26 из этих 35 пациентов начальный титр RPR составлял 1:1, у 8 из 35 пациентов - 1:2, а у 1 из 35 пациентов - 1:4. У 30 пациентов наблюдалась серореверсия результатов RPR- теста.

По мнению авторов работы, дополнительные исследования по изучению БЛПР с использованием большей выборки образцов сывороток крови могут способствовать выявлению дополнительных причин (других патологий и нарушений), приводящих к БЛПР тестов для диагностики сифилиса. Полученные результаты могут быть полезны для диагностики и прогноза этих заболеваний [8].

Представляют интерес и результаты работы китайских авторов (Wang K.D. et al., 2016), проводивших исследование с целью определения оптимальных процедур скрининга на сифилитическую инфекцию. Авторы сравнили результаты автоматизированного теста на основе ИХЛА и традиционных методов для того, чтобы оценить возможность использования ИХЛА-теста в качестве скринингового теста на сифилис [9].

Проводили кросс-секционное исследование 3962 образцов сывороток крови, которые тестировали при помощи ИХЛА-теста, RPR-теста и TRPA-теста. Одновременно на сифилис исследовали еще 36 000 образцов сывороток крови с использованием ИХЛА-теста, положительные результаты тестирования образцов подтверждали при помощи TRPA, RPR тестов или ИБ.

Показатели чувствительности и специфичности составили 100 и 99,8% для ИХЛА-теста, и 65 и 99,6% для RPR-теста. С повышением значения коэффициента позитивности (КП) исследуемых образцов, доля истинно положительных результатов (ИПР) ИХЛА-теста существенно увеличилась, а при значении КП выше 10, уровень ИПР ИХЛА-теста достиг 100%. Уровень ЛПР ИХЛА-теста составил 0,22%; отмечено, что чаще ЛПР регистрировались у беременных женщин, лиц пожилого возраста и онкологических больных.

По результатам выполненной работы авторы предложили использовать ИХЛА-тест в качестве скринингового теста на сифилис, а TRPA и RPR тесты – для подтверждения положительных результатов образцов сывороток крови и их мониторинга [9].

Привлекают внимание и исследования, посвященные различным факторам - физиологическим состояниям и патологическим процессам, являющимся причинами возникновения ЛПР серологических тестов на сифилис.

кардиолипина и липидов, присутствующих в сыворотке крови больных сифилисом. Наиболее распространенным НТТ является VDRL-тест.

В ТТ, таких как, например, РИФ_{абс.} тест и тест микроагглютинации на антитела к *T. pallidum* (МНА-ТР-тест), используют антигены трепонемного происхождения (Larsen S.A. et al., 1995). К сожалению, серологические тесты на наличие антител (реагинов) к кардиолипину, могут давать ЛПР, особенно при наличии у пациента некоторых вирусных инфекций или аутоиммунных заболеваний (в результате повреждения тканей организма пациента).

Авторы подчеркивают, что поскольку VDRL-тест обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, этот тест используется в качестве скринингового теста. В настоящее время трепонемные тесты РИФ_{абс.} или МНА-ТР характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Однако, несмотря на довольно высокую специфичность (98,0%) РИФ_{абс.}, также были описаны случаи выявления ЛПР исследований при использовании РИФ_{абс.} при таких состояниях, острых и хронических заболеваниях, как: смешанное заболевание соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, алкогольный цирроз, вирусные инфекции и беременность (Carlsson B., 1991; Alegre A., 1987; McKenna C.H., 1973; Kraus S.J., 1970; Maskey DM, 1969). Например, при различных аутоиммунных заболеваниях специфичность РИФ_{абс.} может снизиться до 67,7% из-за большого количества ЛПР (Murphy F.T., 1999). При отсутствии клинических или эпидемиологических признаков сифилиса, ЛПР чаще регистрируются при постановке VDRL-теста, чем в РИФ_{абс.} В целом, при обнаружении ЛПР VDRL-теста может потребоваться проведение лабораторных исследований с целью дифференциальной диагностики другого заболевания, а не сифилиса. Но ЛПР при постановке РИФ_{абс.}-теста менее ожидаемы и менее изучены, а, следовательно, могут ошибочно оцениваться ИПР. В настоящее время золотым стандартом подтверждающего теста на сифилис является ИБ, однако этот метод используется только в специальных лабораториях (Murphy F.T., 1999; Marangoni A., 2000).

Анализируя данные истории болезни 58-летней пациентки авторы обратили внимание, что положительный результат VDRL-теста впервые был зарегистрирован в 1996 году, когда она сдавала кровь в качестве донора. Пациентку обследовали в инфекционном отделении. Обнаружен положительный результат теста РИФ_{абс.} Несмотря на то, что у пациентки отсутствовали какие-либо клинические симптомы сифилиса или аутоиммунные проявления, она получала пенициллин. При обследовании ее мужа результаты серологических исследований на сифилис были отрицательными.

Несмотря на отрицание рискованного поведения, пациентке был поставлен диагноз «сифилис», что привело к конфликтной ситуации в семье. В течение последующих 6 лет результат VDRL-теста оставался положительным, при значениях от 2+ до 16+, результаты используемого в качестве альтернативы теста РИФ_{абс.} регистрировались

и положительными и отрицательными; пациентка продолжала получать терапию. С учетом этих расхождений в результатах диагностических тестов, наблюдавшихся на протяжении 6 лет, были проведены дополнительные исследования.

Результаты исследований при помощи тестов МНА-ТР, РИФ_{абс.}, тестов на РФ, ВИЧ-инфекцию были отрицательными, в то время как результаты тестов для определения волчаночного антикоагулянта были явно положительными (скрининговые и подтверждающие тесты, такие как АЧТВ (аРТТ) - активированное частичное тромбопластиновое время, dRVVT-тест (время свертывания под действием разбавленного яда гадюки) и dPT – тест (протромбиновое время с разведенным тромбопластином). Также были обнаружены АКЛ (IgG 16 GPL и IgM 130 MPL) и антимитохондриальные антитела (АМА) субтипа М2 (выраженная реакция). Пациентка продолжала находиться под наблюдением врачей и, в конечном итоге, у нее был диагностирован первичный билиарный цирроз, который, как было установлено, ассоциирован с АМА, субтипа М2.

В большинстве публикаций о ЛПР серологических тестов на сифилис отмечена связь с наличием аутоиммунных заболеваний, но лишь в немногих работах описана ассоциация с аутоантителами, как в данном случае. Обнаружение АФЛ позволило исключить у пациентки ошибочный диагноз сифилитической инфекции, который привел к значительным семейным проблемам.

Авторы приводят пояснение относительно АМА, согласно которому АМА – это гетерогенная группа аутоантител, классифицированных по специфичности к митохондриальному антигену и ассоциации с патологией (La Rosa L., 1998). В настоящее время выявлено 9 субтипов АМА, каждый из которых связан с различной клинической картиной. Наличие АФЛ (АКЛ и/или волчаночного антикоагулянта) тесно связано с аутоиммунной патологией. Несмотря на то, что АКЛ часто описываются при сифилитической инфекции, ассоциация с волчаночным антикоагулянтом не была описана (Cervera R., 2002; Forastiero R.R., 1996). В данном случае у пациентки выявлены АКЛ, а также высокие титры волчаночного антикоагулянта.

Исследователи пришли к выводу, что проведение лабораторных анализов на аутоантитела необходимо в тех случаях, когда отсутствуют данные эпидемиологического анамнеза по сифилитической инфекции, регистрируются противоречивые результаты серологических тестов или лечение становится неэффективным. Неправильно поставленный диагноз сифилитической инфекции имеет негативные клинические и социальные последствия, существенно затрудняет постановку верного диагноза [10].

Кожные заболевания

Встречаются работы, в которых авторы оценивали частоту неспецифических позитивных серологических реакций, возникающих у пациентов дерматовенерологического профиля. Например, в клинике кожных заболеваний при медицинской академии г. Познань (Польша)

за 1974 -1977 гг. протестировано 3028 сывороток крови пациентов при помощи VDRL и РИФ/РИФ_{абс.} тестов и реакции Кольмера [11]. При использовании РИФ/РИФ_{абс.} частота встречаемости БЛПР была ниже, чем в других тестах, и составила 0,66%. Выявлено 11 случаев позднего сифилиса. В 63 (2,08%) случаях из оставшихся 3017 получены неспецифические результаты исследований; чаще они регистрировались у пациентов с наличием пиодермий, новообразований, акне, микозов, трофической язвы голени и псориаза, чем у пациентов с другими заболеваниями. Неспецифические результаты не были зарегистрированы у больных буллезными дерматитами и только у нескольких больных с заболеваниями кожи вирусной этиологии и с хронической красной волчанкой. При использовании таких тестов РИФ, РИФ_{абс.}, VDRL и реакция Кольмера было получено значительное число неспецифических результатов. Наиболее высокая частота БЛПР зарегистрирована среди пациентов с пиодермиями (5,5%), новообразованиями кожи (3,52%), акне и розацеа (3,3%), микозами (2,5%), псориазом (20%). В группе коллагенозов – выявлено сравнительно мало неспецифических результатов (0,97%), хотя ранее исследователи сообщали о неспецифических результатах исключительно у пациентов с указанными заболеваниями [11].

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Отечественные исследователи (Хамаганова И.В. и соавт., 2016) опубликовали результаты собственного клинического наблюдения о выявлении БЛПР на сифилис при гастроинтестинальных заболеваниях [12].

Авторы описали случай БЛПР серологических тестов у пациента 50 лет, в течение 11 лет находившегося под медицинским наблюдением по поводу язвенной болезни желудка, неоднократно получавшего амбулаторное и стационарное лечение. В анамнезе пациента данные о перенесенном сифилисе отсутствовали. Со слов пациента, на протяжении последних 3 лет в стационаре у него неоднократно выявлялись положительные реакции на сифилис (РМП, РПГА). При осмотре кожа и слизистые оболочки свободны от высыпаний. Результаты серологического обследования на сифилис таковы: РМП - отрицательная; РПГА - 3+; суммарные антитела IgG+IgM при проведении ИФА-теста (ИФА сумм.) 1,1; реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) – отрицательная; РИФ_{абс.} – отрицательная; реакция иммунофлуоресценции 200 (РИФ₂₀₀) – отрицательная. Результаты были расценены как ЛПР.

Данное наблюдение свидетельствует о возможности выявления у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта ЛПР серологических тестов на сифилис [12].

Онкологическая патология

Существует немало публикаций о БЛПР на сифилис у пациентов с наличием онкологических заболеваний (Wuerper K.D. and Tuffanelli D.L., 1966; Delaney P., 1976; Duncan S.C. et al., 1979; Petersen C.S. et al., 1984; Родин А.Ю и соавт., 2012; Хе Т.Т. et al., 2016; Хамаганова И.В. и соавт.,

2016 и др.). В качестве примера приводим некоторые работы последних лет.

Одно из недавних исследований российских авторов (Хамаганова И.В. и соавт., 2016) посвящено описанию трех случаев выявления БЛПР на сифилис при доброкачественных опухолях матки [13].

ЛПР у пациенток выявлены во время проведения профилактических осмотров, при этом у одной пациентки с диагнозом «полип шейки матки» авторы отмечают ОЛПР на сифилис – однократное выявление суммарных антител методом ИФА; через 5 дней - результаты исследований с использованием всего комплекса серологических реакций, включая ИФА, были отрицательными. У другой пациентки с миомой матки в сочетании с мастопатией обнаружен положительный результат РМП, сохраняющийся на протяжении 1,5 лет последующего наблюдения. Результаты исследований при помощи комплекса ТТ за весь период наблюдения – отрицательные. У третьей больной с диагнозом «миома матки» обнаружен положительный результат РПГА, сохраняющийся в течение 1,5 лет последующего наблюдения. Результаты комплекса ТТ за время наблюдения – отрицательные.

Полученные результаты исследования продемонстрировали возможность развития острых и хронических ЛПР на сифилис при доброкачественных новообразованиях матки. Данные представляют несомненный научный и практический интерес, определяют направления дальнейшего изучения проблемы. Авторы отмечают, что в перспективе предстоит выяснить, зависит ли механизм формирования ЛПР от повышенной продукции антител к фосфолипидам или белкам плазмы, связывающихся с анионными фосфолипидами. С другой стороны, необходимо оценить прогностическую роль ЛПР в канцерогенезе [13].

He T.J. et al. (2016) из Китая изучали взаимосвязь выявления ЛПР стандартных серологических исследований на сифилис с продукцией М-протеина при множественной миеломе (ММ) [14].

В исследовании приняли участие 68 пациентов с ММ с наличием М-протеина, определенного методом иммунофиксации и электрофореза, которым были проведены скрининговые исследования использованием неспецифических и специфических серологических тестов на сифилис. В дальнейшем образцы сывороток крови, давшие положительный результат в тестах на сифилис, были отобраны и исследованы в подтверждающем ИБ. По результатам исследований была проанализирована взаимосвязь между наличием М-протеина и выявлением ЛПР серологических тестов на сифилис у больных ММ.

В ходе исследования 4 образца из 68, продемонстрировавшие положительные результаты в серологических тестах на сифилис, в дальнейшем при тестировании в ИБ показали ЛПР, уровень которых составил примерно 6%. У больных ММ в данном исследовании наиболее частым типом М-протеина был моноклональный белок IgG к (каппа) типа, в меньшей степени - моноклональный белок IgA к – типа. В целом, соотношение к:λ = 2,4:1. Среди

4 образцов сывороток крови ЛПР серологических исследований на сифилис выявлены в 2 случаях при наличии М-протеина IgG к -типа, в 1 случае - IgG λ (лямбда) –типа и в 1 случае - IgA к-типа.

Авторы пришли к заключению, что наличие М-протеина типов IgG и IgA у больных ММ может быть причиной ЛПР серологических исследований на сифилис. Авторы данной работы обращают внимание клиницистов и специалистов лабораторной службы на возможные ЛПР скрининговых исследований на сифилис у больных ММ, что необходимо учитывать во избежание постановки ошибочного диагноза [14].

ЛПР на сифилис при наличии других инфекций

ЛПР могут появляться при наличии у пациентов некоторых инфекций, вызванных бактериями, вирусами, хламидиями, плазмодиями и простейшими. В качестве причины ЛПР описаны вирусные гепатиты, рецидивирующий герпес, инфекционный мононуклеоз, энтеровирусная инфекция, скарлатина, ветряная оспа, эпидемический паротит, корь, туберкулез, грипп, малярия и некоторые другие (Romalo A.M. et al., 1992; Augenbraun M.H. et al., 1994; Rusnak J.M. et al., 1994; Thomas D.L. et al., 1994; Zhu W.F. et al., 2011; Maves R.C., 2014 и др.).

Наибольшую практическую значимость на современном этапе, на наш взгляд, представляют исследования о БЛПР на сифилис у пациентов, инфицированных ВИЧ, ВГВ и ВГС. В настоящем обзоре приведены примеры научных исследований, затрагивающих данную тему.

ВИЧ-инфекция

Одной из причин БЛПР на сифилис является инфекция, вызванная ВИЧ.

Так группа исследователей (Romalo A.M. et al., 1992) из госпиталя Джона Хопкинса (г. Балтимор, шт. Мэриленд, США) изучала распространенность БЛПР на сифилис в исследованиях с использованием НТ - RPR-теста и ТТ - РИФ_{абс.}-теста в группах пациентов двух дерматовенерологических клиник, для оценки взаимосвязи БЛПР на сифилис с ВИЧ-инфекцией [15].

Из 4 863 обследованных пациентов у 357 (7,3%) человек выявлены серологические признаки сифилиса и в 4,9% - ВИЧ-инфекции. Только у 40 пациентов (0,8% от общего числа больных, 11% с положительным результатом RPR -теста) выявлены БЛПР исследований на сифилис. Демографические различия по полу, возрасту или данным о потреблении инъекционных наркотиков у пациентов с истинной сифилитической инфекцией и пациентов с БЛПР на сифилис не обнаружены. У пациентов с БЛПР на сифилис титры RPR -теста, как правило, были ниже ($\leq 1:4$), чем у пациентов с истинным сифилисом. После исключения из исследования 317 пациентов с положительными результатами РИФ_{абс.} теста, БЛПР RPR-теста зарегистрированы у 6 (4%) из 159 ВИЧ-серопозитивных пациентов и у 34 (0,8%) из 4387 ВИЧ-серонегативных пациентов (ОШ 5,0; 95% ДИ: 1,9- 12,7). Авторы пришли к выводу, что, несмотря на большую долю БЛПР на сифилис среди ВИЧ-инфицированных, чем не ин-

фицированных ВИЧ пациентов, БЛПР на сифилис встречаются относительно редко среди пациентов дерматовенерологических клиник, у 89% пациентов положительные результаты RPR-теста или VDRL-теста свидетельствовали о текущей или перенесенной в прошлом сифилитической инфекции. RPR остается полезным тестом для контроля эффективности терапии сифилиса [15].

Несколькими годами позднее исследователи из Научного центра здоровья при государственном университете Нью-Йорка в Бруклине (Augenbraun M.H. et al., 1994) оценивали выявление БЛПР на сифилис у ВИЧ-инфицированных женщин [16]. Авторы отметили, что независимо от результатов НТТ, используемого для скрининга и диагностики сифилиса, БЛПР регистрируются в 1 - 2% всех случаев. Связь между БЛПР на сифилис и наличием ВИЧ-инфекции у мужчин хорошо изучена. Авторы провели когортное исследование для того, чтобы определить, существует ли подобная связь у ВИЧ-серопозитивных женщин. Среди 156 ВИЧ-серопозитивных женщин было выявлено 9 (5,8%) БЛПР на сифилис. Среди 633 ВИЧ-серонегативных женщин только в 1 (0,2%) случае обнаружены БЛПР. После исключения из расчетов 25 ВИЧ-серопозитивных и 55 ВИЧ-серонегативных пациентов с положительными результатами RPR и МНА-ТР тестов, было установлено, что доля БЛПР составила 6,9% и 0,2% в группах ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных женщин соответственно ($p < 0,001$; ОШ 39,45; 95% ДИ: 6,4-879,0). Выявлена связь между потреблением инъекционных наркотиков и БЛПР на сифилис у ВИЧ-инфицированных женщин, однако различия между этой группой и группой ВИЧ-серонегативных лиц были недостаточно обоснованы [16].

Специалисты (Rusnak J.M. et al., 1994) медицинского центра Уилфор холл, являющегося крупнейшим госпиталем ВВС США (шт. Техас) изучали БЛПР RPR-теста у пациентов с ВИЧ-инфекцией, и их взаимосвязь с уровнем иммуноглобулинов к кардиолипину в сыворотке крови [17].

Анализ 3371 результатов серологических исследований на сифилис, полученных в ходе обследования 1077 ВИЧ-серопозитивных пациентов в рамках проекта ВВС США по изучению ВИЧ-инфекции в период с января 1986 по июнь 1992 гг., продемонстрировал кумулятивный уровень БЛПР RPR-теста - около 1%. В большинстве случаев (6/9) выявлены транзиторные результаты с низким титром реактивных антител, связанные с недавним острым инфекционным процессом.

ЛПР RPR-теста не коррелировали с уровнем сывороточных антикардиолипиновых IgG или IgA, которые повышались при ВИЧ-инфекции. Однако была выявлена статистически незначимая тенденция повышения уровня IgM у пациентов с наличием БЛПР. По результатам своей работы авторы пришли к выводу, что уровень ЛПР RPR-теста в ВИЧ-инфицированной популяции с низким риском потребления инъекционных наркотиков в среднем аналогичен таковому в общей популяции, и меха-

низм может коррелировать с повышенным уровнем сывороточных IgM [17].

Группа исследователей (Hernández-Aguado I. et al., 1998) по эпидемиологии ВИЧ-инфекции г. Валенсия (Испания) опубликовала результаты изучения роли ВИЧ-, ВГС- и ВГВ-инфекций в формировании БЛПР на сифилис при проведении обследования двух крупных выборок лиц – потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), наблюдающихся в центрах профилактики СПИДа в Испании [18].

Значительное повышение показателя ОШ для ложнопозитивных тестов на сифилис [ОШ 2,23; 95% ДИ: 1,76 - 2,83] наблюдалось у ВИЧ-инфицированных ПИН; БЛПР на сифилис чаще (ОШ 1,73; 95% ДИ: 1,30 - 2,31) регистрировались в группе ПИН, инфицированных ВГВ и ВИЧ, чем в группе ВГС-серопозитивных ПИН (ОШ 0,90; 95% ДИ: 0,48 - 1,69). В группе МСМ связь между ВИЧ и БЛПР на сифилис была также ограничена ПИН, что свидетельствовало о значительной роли употребления инъекционных наркотиков. Только у 20,5% ПИН с БЛПР в первоначальном исследовании, выявлены ЛПР и в последующем [18].

ВГС-инфекция

Изучению взаимосвязи ВГС-инфекции с ЛПР тестов на сифилис посвящена работа специалистов (Thomas D.L. et al., 1994) отдела инфекционных заболеваний, медицинский факультет университета Джона Хопкинса (г. Бетесда, шт. Мэриленд, США) [19].

Авторы исследования оценивали распространенность ЛПР на сифилис (при положительных результатах RPR теста и отрицательных - РИФ_{абс.}-теста) среди пациентов дерматовенерологических клиник с наличием ИППП, для выявления взаимосвязи между ЛПР на сифилис и ВГС-инфекцией.

Обследовали 2672 пациентов, у 400 (15,0%) из них обнаружены анти-ВГС и у 254 (9,5%) человек – положительный результат RPR-теста. Из этих 254 пациентов у 231 (90,1%) человек также получены положительные результаты РИФ_{абс.}-теста, у остальных 23 пациентов – ЛПР RPR-теста. После исключения 231 пациентов с наличием положительного РИФ_{абс.}, ЛПР RPR-теста были обнаружены у 9 (2,7%) из 330 анти-ВГС -позитивных пациентов по сравнению с 14 (0,6%) из 2154 анти-ВГС-негативных участников (относительный риск (ОР) 4,5; 95% ДИ: 1,9 - 10,9; $p=0,0017$). Полученные данные демонстрируют, что ЛПР RPR-теста у пациентов могут выявляться при наличии у них ВГС-инфекции. Однако из-за высокой распространенности сифилиса среди больных ИППП, RPR-тест остается одним из самых информативных тестов в диагностике сифилиса [19].

Исследование по оценке распространенности БЛПР на сифилис среди инфицированных ВГС, провел и коллектив специалистов (Zhu W.F. et al., 2011) из Чжэцзянского университета (г. Ханчжоу, Китай) [20].

Авторы акцентировали, что выявление положительных результатов RPR-теста и/или отрицательных результатов (РПГА, ТРНА) [RPR (+)/ТРНА (-)] получило название БЛПР.

Они отметили, что в настоящее время существуют ограниченные данные об уровне БЛПР на сифилис у пациентов, инфицированных ВГС. В своей работе авторы определяли уровень распространенности БЛПР на сифилис у лиц, инфицированных ВГС, при исследовании представительной выборки образцов сывороток крови, а также оценивали взаимосвязь выявления БЛПР на сифилис с наличием ВГС-инфекции.

В исследование были включены в общей сложности 2 656 пациентов с положительными результатами анализа на анти-ВГС и 5 600 практически здоровых лиц (контрольная группа). Анти-ВГС определяли при помощи ИФА тест-системы 2-го поколения. Серологические исследования на сифилис проводили при помощи RPR-теста. Образцы положительные в RPR-тесте исследовали также и в РПГА. Исходные демографические данные и результаты лабораторных исследований были проанализированы квалифицированными клиницистами.

Из 2 656 пациентов положительный результат RPR-теста получен в 111 (4,2%) случаях. Из 111 пациентов с положительным результатом RPR-теста, у 30 (27,0%) человек получены ВГС(+)/RPR (+). Из 5600 здоровых лиц из контрольной группы у 80 (1,4%) человек выявлены положительные результаты RPR-теста. В 14 (17,5%) случаях с результатами ВГС (-) /RPR (+) получены отрицательные результаты РПГА (т.е. БЛПР). Их доля составила 1,1% среди всех лиц с ВГС-позитивными и 0,3% - в группе всех лиц с ВГС-негативными результатами исследований ($p<0,001$). Отмечено увеличение распространенности БЛПР тестов на сифилис у ВГС-серопозитивных пациентов пожилого возраста. В группе БЛПР-ВГС-позитивных лиц наблюдался более высокий уровень эозинофилов в крови. Проведена сравнительная оценка содержания эозинофилов в крови у инфицированных пациентов и лиц из контрольной группы (66,7% против 21,4%, $p=0,0043$). Не обнаружено никаких существенных различий в результатах определения антинуклеарных антител, антифосфолипидных антител и компонентов комплемента (С3, С4) ($p>0,05$).

Авторы отмечают, что данные проведенного исследования демонстрируют, что БЛПР RPR-теста связаны с наличием у пациентов ВГС-инфекции. По результатам исследования установлено, что распространенность БЛПР выше среди ВГС-позитивных пациентов по сравнению с негативными. По мнению авторов, эозинофилия может рассматриваться в качестве предиктора БЛПР. При оценке распространенности сифилиса в ВГС-позитивной популяции пациентов необходимо обращать внимание на высокий уровень БЛПР, а также на важность использования специфических ТТ для диагностики сифилиса у данного контингента больных [20].

Беременность как причина БЛПР на сифилис

Многие исследования свидетельствуют о том, что одной из самых значимых причин ЛПР серологических тестов на сифилис является беременность (Гусева С.И. и

соавт., 2005; Фриго Н.В. и соавт., 2005; Китаева Н.В. и соавт., 2008; Хамаганова И.В. и соавт., 2008; Василенко Т.И. и соавт., 2009; Handsfield Н.Н., 2004). По данным разных авторов (Борисенко К.К. и соавт., 1990; Данилов С.И. 1996; Griemberg G., 2000; Liu F. Et al., 2014) процент ЛПП при исследовании сывороток крови беременных женщин колеблется в значительных пределах – от 2 до 15%.

Зарубежные и отечественные авторы отмечают, что возникновению ЛПП у таких пациенток может способствовать как само состояние беременности, так и соматические заболевания, которыми страдает беременная женщина. По данным литературы, у беременных может происходить негативация серологических реакций после родов, аборта, а также на фоне развивающейся беременности. Иногда серологические реакции на сифилис остаются длительное время положительными и после родов или аборта. Наиболее часто ЛПП наблюдаются за две недели до родов и в течение трех недель после родов (Гусева С.И. и соавт., 2005).

Российские исследователи Болдина Т.В. и Решетникова Т.Б. (2012) описали случаи острых ложноположительных серологических реакций на сифилис у беременных женщин в третьем триместре беременности [21]. При обследовании двух беременных пациенток образцы сывороток крови исследовали неоднократно в комплексе стандартных серологических реакций для диагностики сифилиса (РМП, ИФА, РСК, РПГА и РИФ_{абс.} и РИФ₂₀₀) и в ИБ.

В одном случае у пациентки был выявлен положительный результат в ИФА-тесте (суммарные антитела) при обследовании в женской консультации и в РИФ_{абс.} – 1/80++ при обследовании авторами работы в КВД №1 (г. Новосибирск). У другой пациентки обнаружен положительный результат в ИФА-тесте (суммарные антитела) при обследовании и в женской консультации и в ОКВД, а также получен положительный результат ИБ; кроме того получены сомнительные результаты РПГА и ИБ при исследовании в КВД №1. У обеих пациенток негативация серологических реакций наблюдалась после родоразрешения. Приведенные наблюдения подтверждают возможность развития острых БЛПП на сифилис в третьем триместре беременности.

Авторы исследования отмечают, что необходимо более внимательно относиться к результатам серологических анализов у данной категории пациенток и проводить углубленное медицинское обследование [21].

В дальнейшем эти же исследователи продолжили изучение проблемы выявления ЛПП серологических реакций на сифилис у беременных женщин [22]. Они констатируют, что, несмотря на устойчивую тенденцию к снижению показателей общей заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, продолжают регистрироваться случаи раннего скрытого сифилиса среди беременных женщин и врожденного сифилиса среди детей (Кубанова А.А. и соавт., 2006; Кунгуров Н.В. и соавт., 2008). Сохраняются трудности в определении ЛПП на сифилис, несмотря на значительное усовер-

шенствование серологических методов диагностики сифилиса на современном этапе. Поэтому особо подчеркивают актуальность разработки более точных критериев установления факта ЛПП на сифилис у беременных для дифференциации с приобретенным скрытым сифилисом, сопровождающимся положительными серологическими реакциями.

Авторы обследовали 120 женщин, находящихся на различных сроках беременности. Из них 60 беременных страдали ранним скрытым сифилисом, у остальных 60 пациенток были выявлены неспецифические ложноположительные серологические реакции на сифилис. При обследовании пациенток образцы сывороток крови неоднократно исследовали в комплексе стандартных серологических реакций для диагностики сифилиса (РМП, ИФА, РСК, РПГА и РИФ_{абс.} и РИФ₂₀₀). При дифференциации скрытых форм сифилитической инфекции и ЛПП на сифилис был применен метод корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Статистический анализ причинно-следственных связей позволил исследователям выявить устойчивые корреляционные зависимости между ЛПП на сифилис и социальными, анамнестическими и серологическими критериями. Было установлено, что наличие ЛПП на сифилис (отсутствие сифилитической инфекции) коррелирует с местом проживания в городе ($r=0,467$; $p=0,0001$), наличием высшего образования ($r= -0,384$; $p=0,0001$), с занятостью в сфере общественного труда ($r=0,240$; $p=0,008$), семейным положением ($r=0,317$; $p=0,0001$), минимальным количеством (1-3) половых партнеров ($r=0,382$; $p=0,0001$), вступлением в сексуальные отношения после 18 лет ($r= -0,394$; $p=0,0001$). В лабораторных исследованиях, проведенных при помощи серологических тестов, ЛПП на сифилис коррелировали с низкой степенью позитивности в РИФ_{абс.} ($r=-0,559$; $p=0,0001$), низкой степенью позитивности в РИФ-200 ($r=-0,634$; $p=0,0001$), низкими или отрицательными результатами в ИФА-тесте (определение суммарных антител ($r= -0,349$, $p=0,0001$), определение IgG ($r= -0,785$; $p=0,0001$), определение IgM ($r= -0,267$; $p=0,003$) и низкими или отрицательными результатами РПГА ($r= -0,839$; $p=0,0001$). В заключение авторы пришли к выводу, что использование метода корреляционного анализа позволяет определить вероятность развития истинной или ложной позитивности результатов серологических тестов на сифилис [22].

Выявление ЛПП на сифилис при обследовании детского контингента

В случае выявления у детей положительных результатов серологических тестов возникает вопрос о разграничении истинной и ложной позитивности и необходимости подтверждения диагноза сифилитической инфекции.

Учитывая особую социальную значимость выявления сифилитической инфекции у детей, серологические тесты, применяемые для скрининга и диагностики сифилиса, должны характеризоваться оптимальным соотноше-

нием чувствительности и специфичности, позволяющим исключить ложный характер позитивности.

Исследования по изучению клинической информативности серологических методов диагностики сифилиса у детей ограничены и представлены в существенно меньшей степени, чем у взрослых (Фахретдинова Х.С., 2010; Song X. et al., 2015; Shi H. et al., 2015).

Специалисты из Китая (Song X. et al., 2015) обследовали две группы детей с подозрением на сифилис при помощи комплекса серологических тестов [23].

Цель данной работы состояла в том, чтобы проанализировать результаты лабораторного обследования детей с подозрением на наличие сифилитической инфекции, дать более полную информацию о ее детекции и предложить экспериментальную основу для клинической диагностики сифилиса.

В период с апреля 2010 г. по декабрь 2012 г. в детской больнице Суйчжоу (Китай) был отобран 141 ребенок с подозрением на сифилис в возрасте 0-3 лет; эти пациенты были разделены на две группы: группа детей грудного возраста (младенцы) (от 0 до 1 года, 119 случаев) и группа детей более старшего возраста (дети) (1-3 года, 22 случая). Для исследования образцов сывороток крови обследуемых использовали следующие тесты для детекции: RPR-тест, тест с коллоидным золотом (SYP), ИФА-тест и ТРПА-тест. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения SPSS 13.0.

Наибольший процент положительных результатов получен в исследованиях с использованием ИФА-теста, наименьший уровень – при использовании RPR-теста; уровень положительных результатов SYP и ТРПА – тестов был выше, чем в RPR-тесте, но ниже, чем в ИФА-тесте, и различия были статистически значимыми. Из общего количества 86 ЛПР, наибольшее количество ЛПР было получено при использовании ИФА-теста, в ТРПА – тесте ЛПР не обнаружены. В группе детей уровень ЛПР был выше, чем в группе младенцев.

Высокая частота ЛПР в ИФА, по мнению авторов, может быть связана с гемолизом. RPR-тест продемонстрировал низкие показатели чувствительности при обследовании младенцев с подозрением на сифилис, использование SYP – теста признано приемлемым при необходимости экстренного назначения терапии. ТРПА-тест оказался приемлемым выбором для диагностики сифилиса. В заключение авторы сделали вывод, что сочетанное применение всех указанных тестов является наилучшим выбором для диагностики и контроля лечения сифилиса у детей. Окончательный диагноз может быть подтвержден только после периодического повторного исследования образцов сывороток крови детей с подозрением на сифилис [23].

Группа исследователей из 2-го Университетского госпиталя западного Китая, Сычуаньского университета (Shi H. et al., 2015) сообщила о случае БЛПР на сифилис у детей с аллергической пурпурой [24].

Аллергическая пурпура (болезнь Шенлейна — Гёноха, геморрагический васкулит) - наиболее распространен-

ное заболевание из группы системных васкулитов, встречающееся в детском возрасте и характеризующееся геморрагической сыпью, артритом, поражением почек, абдоминальной болью. Авторы отмечают, что, несмотря на высокую специфичность ИФА тестов (TP-ELISA), имеются опубликованные данные о выявлении ЛПР на сифилис при проведении лабораторных исследований у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, смешанными заболеваниями соединительной ткани, вирусными инфекциями, аутоиммунной гемолитической анемией, идиопатической пурпурой, тромбоцитопенией. В числе ранее описанных аутоиммунных заболеваний, при которых встречаются ЛПР на сифилис, аллергическая пурпура не фигурировала.

Авторы данной работы изучали взаимосвязь ЛПР на сифилис с наличием у пациентов аллергической пурпуры. Ретроспективно проанализировали 1019 детей с аллергической пурпурой, которые проходили лечение в госпитале второго Университета Западного Китая с января 2011 г. по июнь 2013 г. В общей сложности у 38 из 1019 детей с аллергической пурпурой получены положительные результаты ИФА-теста (TP-ELISA) и отрицательные – в TRUST-тесте, которые были расценены как ЛПР на сифилис на основании анализа данных клинической симптоматики, анамнеза заболевания, отрицательных результатов ТРПА-теста и ИБ. Исследователи констатируют, что при проведении исследований в клинической лаборатории их госпиталя у детей с аллергической пурпурой регистрируются серологические ЛПР на сифилис примерно в 3,7% случаев, о чем впервые описано в настоящей работе [24].

ЛПР на сифилис у доноров крови

Известно, что скрининговые и подтверждающие серологические тесты на сифилис могут давать БЛПР при обследовании контингентов населения с низким риском инфицирования, к которым относятся доноры крови. В ряде исследований были установлены факторы, способствующие возникновению БЛПР.

Еще в 1965 году было установлено, что 50% положительных результатов, полученных при обследовании контингентов с низким риском ИППП при помощи НТТ, являются БЛПР. Выявлено, что при обследовании населения в целом доля БЛПР для RPR-теста составляет 0,75%, для РПГА – 0,96% и для РИФ_{абс.} – 1,3%.

В пилотном исследовании, проведенном Американским Красным Крестом и посвященном выявлению сифилиса у доноров, было установлено, что число инфицированных доноров крайне мало. Это подтверждает существующую теорию о том, что все положительные результаты на сифилис у доноров теоретически являются БЛПР, либо свидетельствуют об инфекции перенесенной и пролеченной в прошлом.

Orton S.L. et al. (2001) провели исследование по определению значимости факторов, приводящих к ЛПР при тестировании доноров на сифилис, и оценке доли доноров с сифилитической инфекцией в анамнезе [25].

В исследовании, проведенном методом «случай-кон-

троль», приняли участие доноры с положительными и отрицательными результатами исследования, выполненного с использованием автоматизированного трепонемного теста (PK –TP, Olympus Corp.), применяющегося для скрининга. Оценивали факторы, приводящие к возникновению ЛПР, а также при помощи анонимного почтового опроса выясняли наличие сифилиса в анамнезе. Случаи сифилиса анализировали при помощи РИФ_{абс.} (FTA-ABS, Zeus Scientific). Все образцы, положительные в ИФЛ-тесте, в дальнейшем тестировали при помощи не-трепонемного RPR-теста с целью исключения текущей или недавней инфекции. Частота инфицирования в исследуемой популяции была неизвестной, поэтому при оценке результатов была использована традиционная ориентировочная величина 5%.

Значение скорректированного отношения шансов (сОШ) при 95%ДИ для факторов, способствующих возникновению ЛПР, составило 1,3 (0,8-2,1) для образцов, позитивных в ИФЛ-тесте, и 0,8 (0,3-1,9) для образцов - негативных в ИФЛ-тесте. Среди обследованных доноров крови сифилис в анамнезе зарегистрирован у 78 (51%) из 153 доноров, позитивных в РИФ_{абс.}, и у 3 (0,4%) из 716 доноров, негативных в скрининговом тесте; у 142 доноров, негативных в РИФ_{абс.}, сифилис в анамнезе отсутствовал.

При построении модели зависимости между позитивным серологическим статусом по РИФ_{абс.} и факторами риска удалось выявить следующие факторы: донорский статус, обучение в учебных заведениях, не имеющих лицензии и аккредитации, низкий образовательный статус (не выше уровня средней школы), принадлежность к афроамериканской расе, возраст старше 20 лет, сифилис в анамнезе.

Модель зависимости между негативным серологическим статусом по РИФ_{абс.} и факторами риска позволила обнаружить единственный предиктор – обучение в некоторых вузах, не имеющих лицензии и аккредитации.

Таким образом, в данной выборке наличие ЛПР не являлось фактором риска инфицирования (наличие положительного результата в скрининговом тесте на сифилис). Возможная перекрестная реактивность, вызванная непатогенными спирохетами, входящими в состав нормальной микрофлоры ротовой полости, не была статистически значимым фактором в обеих группах доноров (и РИФ_{абс.}-позитивных и РИФ_{абс.}-негативных). Все РИФ-позитивные перенесли инфекцию и были пролечены более чем за 6 мес. до донации. Большинство из них были афроамериканцами и имели низкий образовательный статус.

По результатам проведенного исследования авторами не было выявлено значимых различий у РИФ_{абс.}-позитивных и РИФ_{абс.}-негативных доноров в развитии ЛПР в зависимости от определенных факторов. В то время как другие исследования, проведенные среди специфических контингентов, продемонстрировали повышенный уровень ЛПР на сифилис в связи с определенными состояниями (такими как волчанка, ревматоидный артрит, диабет) ЛПР, полученные в группе здоровых доноров, не могут быть объяснены этими же факторами. Более того, у

51% доноров с подтвержденным положительным результатом РИФ_{абс.} в анамнезе - пролеченный сифилис. Это также важно, поскольку не выявлено ни одного донора с наличием сифилиса в анамнезе, у которого был бы положительный результат скринингового теста при отрицательном результате РИФ_{абс.}

В данном исследовании проведена оценка демографических характеристик и различных состояний у доноров с ЛПР, связанных с маркерами других инфекционных заболеваний. Авторы сделали вывод о том, что, при использовании разных тестов, ЛПР могут быть связаны с различными демографическими характеристиками, причины чего неизвестны.

Безопасность донорской крови является крайне актуальной проблемой. Пока существует неопределенность клинической значимости положительных серологических результатов на сифилис, донорам необходимо предоставлять дополнительную информацию о результатах их тестирования. Они должны быть заранее информированы о значении тестирования на сифилис и возможных результатах, что позволит им принимать самостоятельное решение об отказе от кроводачи. Также информация, касающаяся здоровых доноров с ЛПР на сифилис, должна доводиться до врачей для корректного трактования своим пациентам ЛПР и их связи с различными заболеваниями. Данные меры, по мнению авторов исследования, позволят повысить уровень информированности доноров и приобрести дополнительные знания и навыки в этой области [25].

Таким образом, серологические исследования, несомненно, являются полезным инструментом для постановки диагноза. Однако клиницисты не должны опираться только результаты лабораторных анализов, необходимо обязательно учитывать возможное влияние различных факторов на результаты исследований. Только всестороннее обследование пациента и внимание ко всем данным анамнеза позволит корректно поставить диагноз и выбрать адекватные методы лечения.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. Российское общество дерматологов и косметологов. М., 2015. Федеральная электронная медицинская библиотека. – URL: <http://www.femb.ru/feml>
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации (январь-декабрь 2017 г.). Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, переда-

ваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013-2016 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 3: 12-18.

4. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (2): 11-22.

5. *Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., Деловой экспресс, 2012; 34-68

6. Уфимцева М.А. *Хронически ложноположительные реакции на сифилис, ассоциированные с клинико-лабораторными проявлениями антифосфолипидного синдрома и другими аутоиммунными заболеваниями*: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М.; 2005.

7. Geusau A., Kittler H., Hein U., Dangel-Erlach E., Stingl G., Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *Int J STD AIDS*. 2005 Nov; 16(11):722-6.

8. Liu F., Liu L.L., Guo X.J., Xi Y., Lin L.R., Zhang H.L. et al. Characterization of the classical biological false-positive reaction in the serological test for syphilis in the modern era. *Int Immunopharmacol*. 2014 Jun; 20(2):331-6.

9. Wang K.D., Xu D.J., Su J.R. Preferable procedure for the screening of syphilis in clinical laboratories in China. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48(1):26-31.

10. de Larrañaga G., Trombetta L., Wingeyer S.P., Remondino G. False positive reactions in confirmatory tests for syphilis in presence of antiphospholipid antibodies: misdiagnosis with prognostic and social consequences. *Dermatol Online J*. 2006 May 30; 12(4):22

11. Gibowski M, Neumann E. Non-specific positive test results to syphilis in dermatological diseases. *Br J Vener Dis*. 1980 Feb; 56(1):17-9.

12. Хамаганова И.В., Маляренко Е.Н., Васильева А.Ю., Мельниченко О.О., Моднова А.Г. Биологически ложноположительные серологические реакции на сифилис при гастроинтестинальных заболеваниях. *International Scientific Review of the Problems and Prospects of Modern Science and Education: IX International Science Conference (United Kingdom, London, 13-14 January, 2016; 1(11): 100-2* <https://scientific-conference.com/h/sborniki/169-biologicheskii-lozhnopolozhitelnye.html>

13. Хамаганова И.В., Маляренко Е.Н., Васильева А.Ю., Мельниченко О.О., Моднова А.Г. Биологически ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис при доброкачественных опухолях матки. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(3):187-9.

14. He T.J., Mo F., Xiao X.Y., Dan Q.Y., Li S.J., Zhang Y.H. et al. [Relationship between M-Protein of Multiple Myeloma and False Positive Syphilis Serological Results]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016 Apr; 24(2): 478-81.

15. Rompalo A.M., Cannon R.O., Quinn T.C., Hook E.W. 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992 Jun; 165(6):1124-6.

16. Augenbraun M.H., DeHovitz J.A., Feldman J., Clarke L., Landesman S., Minkoff H.M. Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1994 Dec; 19(6):1040-4.

17. Rusnak J.M., Butzin C., McGlasson D., Blatt S.P. False-positive rapid plasma reagin tests in human immunodeficiency virus infection and relationship to anti-cardiolipin antibody and serum immunoglobulin levels. *J Infect Dis*. 1994 Jun; 169(6):1356-9.

18. Hernández-Aguado I., Bolmar F., Moreno R., Pardo F.J., Torres N., Belda J. et al. False-positive tests for syphilis associated with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infection among intravenous drug abusers. Valencian Study Group on HIV Epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Nov; 17(11):784-7.

19. Thomas D.L., Rompalo A.M., Zenilman J., Hoover D., Hook E.W. 3rd, Quinn T.C. Association of hepatitis C virus infection with false-positive tests for syphilis. *J Infect Dis*. 1994 Dec; 170(6):1579-81.

20. Zhu W.F., Lei S.Y., Li L.J. Hepatitis C virus infection and biological false-positive syphilis test: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011 Aug; 10(4):399-402.

21. Болдина Т.В., Решетникова Т.Б. Острые биологические ложноположительные реакции на сифилис как предвестники родов. *Медицина и образование в Сибири*. 2012; 2:1-8.

22. Болдина Т.В., Решетникова Т.Б. Метод корреляционного анализа в дифференциации раннего скрытого сифилиса и ложноположительных серологических реакций на сифилис. *Медицина и образование в Сибири*. 2014 (4), http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1454

23. Song X., Tian L., Zou H., Sun H. Analysis of the clinical diagnosis data of four experimental detection methods for pediatric syphilis. *Minerva Pediatr*. 2015 Sep 11.

24. Shi H., Luo W., Li W., Shen C., Liu X., Liu F. et al. Serologic false-positive reactions for syphilis in children of allergic purpura. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Aug; 53(9):e223-5.

25. Orton S.L., Dodd R.Y., Williams A.E. Absence of risk factors for false-positive test results in blood donors with a reactive test result in an automated treponemal test (PK-TP) for syphilis. *Transfusion*. 2001 Jun; 41(6):744-50.

Вопросы качества лабораторных исследований

Голубева И.Ф., Поляков С.Ю., Пименов В.К.

Минимизация рисков при дозировании жидкости: пипетки как источник ошибок

ООО «НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

Дозирование жидкости является одним из наиболее распространенных процессов в повседневной деятельности клиничко-диагностических и научных лабораторий - от дозирования проб различных биологических жидкостей и реагентов для выполнения диагностических и аналитических исследований до лабораторного определения и идентификации лекарственных веществ и их соединений. В этих лабораториях дозирование жидкостей с использованием различных дозирующих устройств (пипеточных дозаторов) используется для таких процессов как подготовка проб для исследования, разведение, подготовка стандартов и добавление реагентов. Дозаторы применяют для забора и дозирования точных объемов жидкостей. Точность дозирования напрямую влияет на точность получаемого результата лабораторного исследования. К сожалению, на практике лаборантам приходится встречаться с погрешностями измерений (отклонением измеренного значения объема от его истинного значения) и отказами (неисправностями или поломками в процессе эксплуатации) в работе дозаторов.

Работа дозирующих устройств, правила дозирования и калибровки пипеток регламентируются как отечественными (ГОСТ 28311-89, ГОСТ 29227-91 (ISO 835-1-81)), так и международной серией стандартов ISO 8655, созданной на основе немецкой серии DIN Standart 12650 с некоторыми изменениями [2,3,4].

Настоящий дайджест публикаций посвящен теме анализа возможных погрешностей и отказов в работе дозирующих устройств, которые могут оказывать негативное влияние на точность и качество проводимых лабораторных исследований.

Специалисты Харьковской медицинской академии последипломного образования (Павлов С.Б. и соавт., 2013) свою работу посвятили анализу факторов, влияющих на погрешности дозирования и вкладу этих погрешностей в общую погрешность анализа. Первоначально авторы подробно рассмотрели различные виды лабораторных дозаторов и преимущества современных дозирующих устройств [5]. Они подчеркнули, что с течением времени арсенал устройств для дозирования жидких образцов значительно расширился - от традиционных стеклянных пипеток до современных автоматических дозаторов жидких компонентов и электронных одноканальных и многоканальных дозаторов переменного объема. Отметим явные преимущества использования автоматических дозаторов перед стеклянными пипетками – более высокую

точность дозирования, удобство в работе и высокую производительность процесса дозирования. Сравнили дозаторы воздушного перемещения с дозаторами с системой прямого перемещения, описали их особенности и показали преимущества последних, но обратили внимание на высокую стоимость комплектующих (наконечников) и неудобство при их замене. В связи с этим лаборатории отдают предпочтение более дешевым и удобным автоматическим дозаторам воздушного перемещения – как с постоянным (фиксированным), так и переменным объемом дозирования. Наряду с этим авторы продемонстрировали преимущества и современных электронных дозаторов перед механическими – повышение скорости и качества лабораторных исследований за счет высокой воспроизводимости и точности результатов, отсутствие зависимости от навыков пользователя, возможность программирования на разные протоколы и кратность дозирования, перемешивание, аспирацию, промывку, а также отсутствие необходимости калибровки; и отметили, что их применение также ограничивается сравнительно высокой стоимостью.

В настоящее время процесс дозирования жидких веществ становится более сложным за счет радикального сокращения средних объемов обрабатываемых жидкостей. Учитывая сочетание этих тенденций с потенциально значимыми последствиями ошибок дозирования жидких веществ, такими как: невыполнение требований инструкций, нерациональное использование дефицитных биологических образцов и реагентов и получение ложных результатов, выполнение дополнительных процедур затратных с точки зрения времени и финансовых средств, становится очевидным, что процесс дозирования жидких веществ может быть основным источником возникновения рисков ситуаций. В связи с этим в настоящее время очень остро стоит вопрос о совершенствовании контроля качества лабораторных исследований.

Система контроля качества клинических лабораторных исследований представляет собой комплекс мероприятий, направленных на минимизацию риска ошибок и погрешностей, возникающих на разных этапах лабораторного анализа, начиная от забора биологического материала и заканчивая постановкой диагноза врачом. Правила и порядок внутрिलाбораторного контроля качества лабораторных исследований в России регламентированы приказами министерства здравоохранения РФ от 07.02.2000 г. №45 «О системе мер по повышению качества клиничес-

ских лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» и от 26.05.2003 г. №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрिलाбораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов», направленными на выявление недопустимых случайных и систематических погрешностей на аналитическом этапе лабораторных исследований [6, 7].

Наиболее сложным и трудоемким является аналитический этап лабораторных исследований, в процессе которого при выполнении любой процедуры могут возникать погрешности, влияющие на конечный результат. Составляющие погрешности анализа определяются различными этапами аналитической процедуры. Относительная погрешность аналитической процедуры включает погрешности, связанные с качеством и нестабильностью реактивов и воды, погрешности посуды, прибора, термостатирования, дозирования и т.п., то есть

$$\Delta_{\text{анализа}} = \sqrt{\Delta_{\text{реактивов}}^2 + \Delta_{\text{посуды}}^2 + \Delta_{\text{прибора}}^2 + \Delta_{\text{дозирования}}^2 + \dots + \Delta_{\text{п}}^2}$$

Погрешности в работе дозирующих устройств оказывают большое влияние на величину общей погрешности результатов исследований. Поскольку точность дозирования напрямую влияет на точность получаемого результата исследования, в лаборатории необходимо применять все меры для снижения величины погрешности дозирования – знать и соблюдать технику дозирования и постоянно улучшать его качество.

В своей работе Павлов С.Б. и соавт. представили результаты анализа факторов, влияющих на общую погрешность дозирования и количественной оценки этих факторов, и наглядно продемонстрировали и обосновали, что погрешность дозирования включает не только значение погрешности, указанное в паспорте к дозирующему устройству, но и значение всех погрешностей, допущенных при дозировании. Так, случайная ошибка по паспортным данным к дозатору может варьировать от 0,2 до 6%; при неправильно надетом наконечнике или несоответствии его и дозирующего устройства ошибка дозирования может составлять 0,4% и более (использование дозаторов и наконечников одной фирмы-производителя существенно уменьшает ошибку при дозировании); отклонение положения пипетки при дозировании от вертикальной оси на 30-40° приводит к превышению объема дозированной жидкости на 0,5-0,7% из-за влияния гидростатического давления (пипетка должна находиться строго в вертикальном положении); ошибки, связанные с отсутствием предварительного смачивания наконечника могут составлять 0,1% (предварительное 3-5-кратное смачивание наконечника предназначенной для дозирования жидкостью приводит к соответствию объемов жидкости в первой и последующих дозируемых пробах); точность дозирования варьирует в пределах 0,1-0,2% на каждый градус разницы между температурой образца и наконечника (дозირуемая жидкость и наконечник должны

иметь одинаковую температуру); ошибки дозирования, связанные с изменениями условий окружающей среды могут варьировать в диапазоне 0,2-0,4%; при нагревании дозатора рукой лаборанта ошибка дозирования может составлять 0,1%; ошибки, связанные с глубиной погружения наконечника в дозируемую жидкость могут составлять 0,2-0,4% [5]. Все перечисленные и другие факторы оказывают влияние на величину общей погрешности дозирования в зависимости от этапов дозирования в ходе выполнения методики анализа (чем больше этапов пипетирования предусматривает методика, тем выше значение общей погрешности дозирования). Авторы констатируют, что суммарное значение погрешности анализа при минимальных значениях погрешности ее составляющих может достигать 3%, тогда как предельно допустимые коэффициенты общей аналитической вариации для определения некоторых показателей [6] не должны превышать 2%.

В другой статье специалистов американской компании «Artel» представлен краткий анализ результатов экспериментальных и теоретических исследований, касающихся изучения основных причин отказов в работе дозирующих устройств, а также способов их устранения и предупреждения [8]. Компания «Artel» является производителем систем для калибровки и поверки лабораторного оборудования для дозирования жидкости, такого как одноканальные пипетки, автоматические пипетки, многоканальные дозаторы, автоматизированная лабораторная техника для дозирования, отбора и переноса различных жидкостей (жидкого образца, жидкой пробы, жидкого реагента и пр.).

По мнению автора (Curtis R.H.) для обеспечения качества дозирования биологических жидкостей и реагентов в практику лабораторий необходимо широко внедрять механизмы мониторинга процессов, систему менеджмента качества и мероприятия по минимизации и предотвращению рисков. В своей работе автор, наряду с описанием причин типичных ошибок и ключевых проблем, связанных с дозирующими устройствами, предлагает наиболее оптимальные пути их решения.

Известны различные источники возможных ошибок при дозировании жидких веществ - от ошибок оператора (несоблюдение требований методик) до проблем, связанных с вязкостью жидкости, с переменными факторами окружающей среды и повреждением внутренних компонентов дозаторов. Принимая во внимание многочисленные факторы, влияющие на точность (правильность и прецизионность) работы дозирующих устройств, специалисты лабораторий должны проанализировать причины отказов в работе дозаторов и их последствия, прежде чем они смогут реализовать оптимальные программы обеспечения качества дозирования жидкостей.

Масштабы влияния рисков, непосредственно связанных с дозирующими устройствами, могут быть весьма внушительными. Исследования показали, что в настоящее время до 30% пипеток и других устройств для дозирования жидких веществ корректно не работают в пределах допустимых погрешностей при

определенных условиях исследований [8]. Риски, связанные с использованием некорректно работающих лабораторных дозаторов могут усугубляться необходимостью дозирования малых объемов жидких веществ в современных лабораториях. Это означает, что дозируемый объем, всего на несколько микролитров отличающийся от требуемого, может оказывать существенное влияние на конечные результаты лабораторных исследований.

Последствия отказов в работе пипеток-дозаторов, влияющих на конечный результат

В работе автор акцентирует внимание на том, что использование пипеточных дозаторов, которые не дозируют точно заданный объем жидкости, в лучшем случае, приводит к необходимости повторной проверки объемов образцов или к повторной оценке данных. Несмотря на то, что все эти процедуры требуют дополнительных затрат времени, приводят к неэффективному расходованию материальных и финансовых ресурсов, последствия этого не настолько серьезны, как в случаях использования неисправного дозатора, приводящих к неточным результатам исследований, имеющим значение для постановки диагноза и назначения лечения, или в случаях отсутствия возможности повторного исследования образцов биологического материала. Эти факторы служат гораздо большим основанием для принятия врачом-лаборантом решения о целесообразности использования таких дозирующих устройств.

В тех случаях, когда отсутствует возможность своевременно определить, что метрологические характеристики пипеток-дозаторов не соответствуют установленным требованиям, дальнейшее использование таких пипеток приводит к забору неточных объемов и получению неточных результатов. Подобные ситуации явно недопустимы для научно - исследовательских и медицинских лабораторий. Отказы в работе дозирующих устройств требуют не только дорогостоящих и трудоемких мер по исправлению положения, но и ставят под сомнение достоверность результатов исследований, которые могут быть причиной ошибочного диагноза и нанести вред здоровью пациентов. Это является одной из причин того, почему Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) взяло на вооружение концепцию «процессно - аналитической технологии»; при этом в процесс обеспечения качества активно включены процедуры выявления и устранения потенциальных проблем по мере их возникновения.

Тщательное изучение проблемы зачастую позволяет выявить источники ошибок, многие из которых можно предотвратить. Анализ причин возникновения отказов в работе пипеток-дозаторов и предотвращение повторения ошибок может быть наиболее экономически эффективным средством снижения затрат и риска при одновременном повышении качества и соответствия нормативным требованиям.

Причины отказов пипеток-дозаторов

Очень важно, чтобы сотрудники лаборатории своевременно обращали внимание на некорректность работы дозирующего устройства. При проведении калибровки, объемы жидкости, отобранные тестируемой пипеткой - дозатором, необходимо сравнить с объемами, регламентируемыми стандартом и определить (измерить) отклонение от данных этого стандарта. Получение значений объемов, выходящих за пределы допустимого диапазона дозирования, определяется как нарушение или отказ в работе дозирующего устройства, при котором оно перестает выполнять целиком или частично свои функции.

В настоящее время современные модели электронных дозирующих устройств представляют собой довольно сложную конструкцию, состоящую из нескольких внутренних компонентов для выполнения соответствующих функций (рис.1); отказ в работе часто бывает при использовании дозирующих устройств, не имеющих признаков трещин и видимых повреждений. Это называется «скрытым» (неявным) отказом в работе пипетки-дозатора. Источники скрытых отказов в работе дозаторов могут быть различных видов, например, такие как: неправильное смазывание, негерметичность уплотнительного кольца в месте соединения ствола пипетки-дозатора и наконечника, коррозии поршня и загрязнение дозируемых (раскапываемых) жидких материалов. Эти отказы могут быть очень опасны, если персонал лаборатории использует ненастроенные, изношенные или даже неисправные пипетки-дозаторы при выполнении наиболее важных исследований и экспериментов, при постановке диагностических тестов, не подозревая о неисправности этих дозаторов.

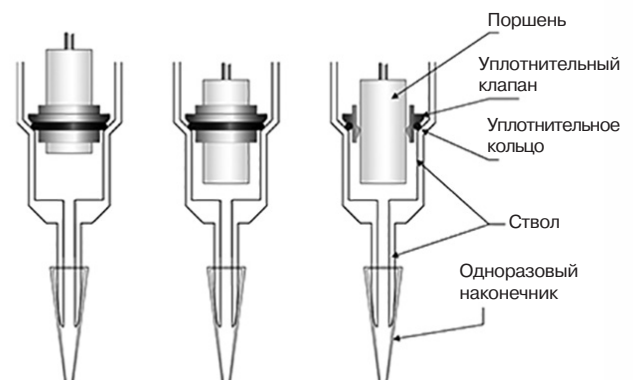


Рис.1 Основная локализация возможных отказов в конструкции дозаторов [8].

Несмотря на то, что в процессе технического обслуживания дозирующих устройств, осуществляемого периодически по графику, можно устранить вышеупомянутые причины механических повреждений, данные, полученные из лабораторий, где активно использовали пипеточные дозаторы, показали, что время, прошедшее с момента последнего технического обслуживания дозатора не влияет на вероятность отказа в работе в дальнейшем.

На рис. 2 показана процентная доля дозаторов, вышедших из строя ежемесячно в течение шестимесячного периода (цикла) между калибровками.

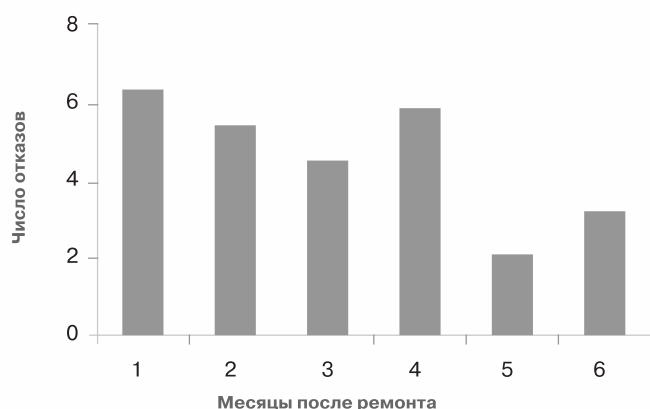


Рис 2. Периодичность отказов в работе дозаторов [8].

На основании представленных на диаграмме данных исследователи сделали два важных вывода. Во-первых, периодичность отказов в работе дозирующих устройств относительно постоянна: она не увеличивается каждый месяц, как можно было бы ожидать. Во-вторых, в целом, при мониторинговании эксплуатационных параметров пипеточных дозаторов случайный отказ в течение указанного шестимесячного цикла зарегистрирован у около 27% дозирующих устройств. Даже недавнее техническое обслуживание не гарантирует, что все пипеточные дозаторы будут работать удовлетворительно, и специалисты лаборатории всегда должны помнить о том, что в работе дозаторов может произойти отказ в межповерочный интервал.

Особенно настораживает тот факт, что только 10% отказов в работе пипеток-дозаторов вызваны процессами естественного физического износа, такими как частота использования и время, прошедшее с момента последнего технического обслуживания. С другой стороны, 90% отказов являются внезапными, обусловленными непредвиденным воздействием внешних факторов или неправильным использованием. Например, коррозия поршня или преждевременный отказ уплотнительного клапана могут привести к тому, что дозируемая жидкость может попасть (засосаться) в поршень. Кроме того, при дозировании пипетка должна находиться строго в вертикальном положении, а между циклами дозирования и при хранении дозирующее устройство должно располагаться в штативе, а не на столе во избежание риска контаминации внутренних частей дозатора оставшейся в конечном жидкостью.

Решение: регулярная калибровка и верификация эксплуатационных параметров пипеточных дозаторов

Для того чтобы снизить риски и последствия отказов в работе пипеточных дозаторов и быстро определить неисправности, рекомендуется регулярно проводить процедуры калибровки и верификационной поверки дозирующих устройств [8].

Большое значение для эффективности программы калибровки имеет частота, с которой проводятся калибровки, а оптимальная частота зависит от следующих факторов, таких как:

- Средняя продолжительность безотказной работы дозаторов может быть обозначена как средняя наработка на отказ (Mean Time Between Failures, MTBF).

В отличие от интенсивности отказов, представленной на рис. 1, определяющей число отказов за единицу времени, MTBF определяет совокупное количество отказов за период времени в группе дозирующих устройств, для того, чтобы определить среднее время, прошедшее между отказами.

Поэтому MTBF и интенсивность отказов являются обратными величинами: высокие значения MTBF базируются на низкой частоте отказов. Высокие значения MTBF являются предпочтительными, потому что это означает что любой шанс пипеточных дозаторов на неудачу (отказ в работе) сведен к минимуму.

При использовании MTBF, можно спрогнозировать в течение какого периода времени пипеточный дозатор сможет с высокой точностью дозировать необходимый объем жидкости. MTBF для индивидуальных пипеточных дозаторов может значительно варьировать, в зависимости от нескольких факторов. Например, при ежедневном использовании отказы в работе дозатора происходят быстрее, чем при более редком использовании. В дополнение, дозирование вязких, химически агрессивных или едких жидкостей также уменьшит MTBF. Один из способов определения MTBF – наблюдение за работой нескольких (группы) дозирующих устройств, фиксируя время функционирования каждого дозатора до отказа в работе каждого дозатора. MTBF для данной специфической группы пипеточных дозаторов является среднее значение времени отказа в работе всех дозаторов группы.

MTBF можно также определить математически, используя следующую формулу:

$$MTBF = \frac{-t}{\ln[(100 - \%failed)/100]}, \text{ где}$$

MTBF – средняя наработка на отказ (или среднее время до наступления отказа);

t – интервал времени, прошедший с момента последней калибровки;

ln – натуральный логарифм;

%failed - %отказов – суммарный процент потока отказов дозаторов с момента последней калибровки [8].

По данным автора, представленным на рис.1, в общей сложности 27,3% отказов пипеточных дозаторов, произошли ранее или позднее 6-месячного периода. При подставлении в приведенное выше уравнение значений t=6 и %отказов=27,3 величина MTBF составила 18,8 месяцев.

- Целевой уровень надежности (Target Reliability Level, TRL): современные рекомендации по работе с пипеточными дозаторами предусматривают установление TRL на уровне 95% или выше. Это означает, что при проведении калибровки или верификации будет установлено, что

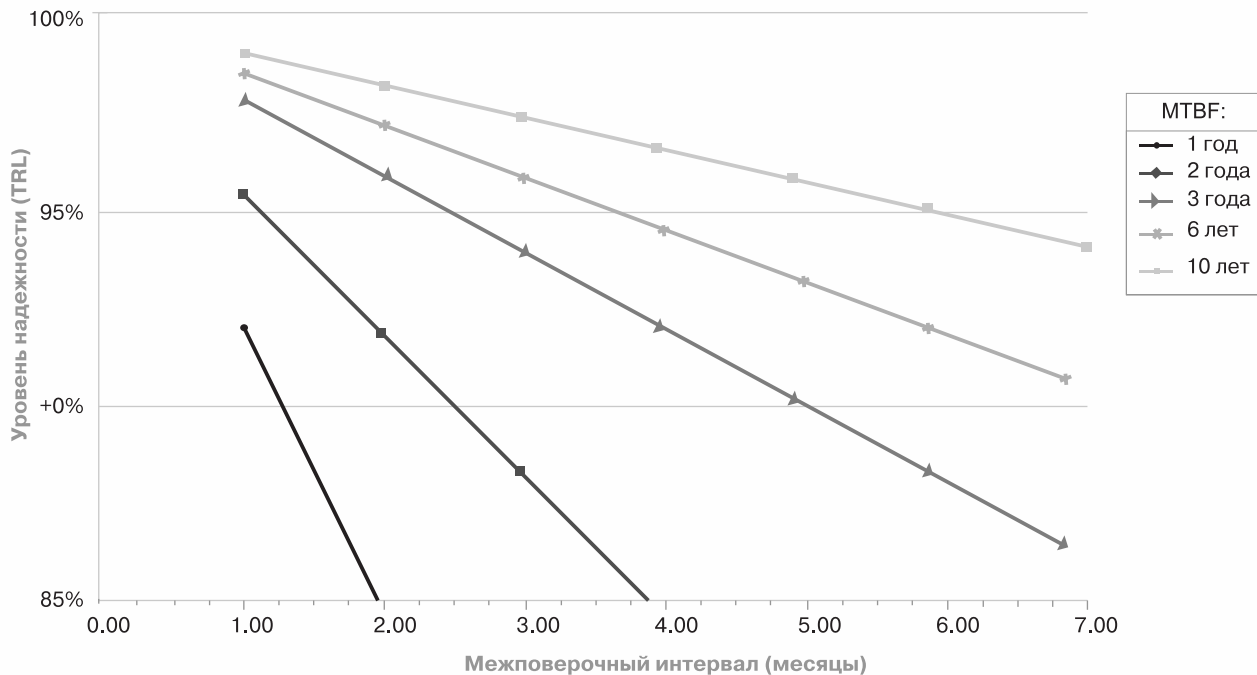


Рис. 3. Надежная модель для определения оптимальной частоты калибровки [8].

После определения целевого уровня надежности (TRL) для лаборатории и средней продолжительности безотказной работы (MTBF) для популяции пипеток-дозаторов данную диаграмму можно использовать для определения оптимальной частоты калибровки.

не менее 95% пипеток работали в пределах допустимых значений, и только в 5% были получены неверные результаты. При определении желаемого TRL большое значение имеют такие факторы, как точность анализа, влияние неисправности пипеточных дозаторов на результаты исследований, юридическое обоснование результатов и решение о выпуске партии продукции. А также соблюдение нормативных положений и существующих руководящих принципов.

После установления TRL для лаборатории и расчета MTBF для популяции пипеток можно использовать следующую формулу для определения оптимальной частоты калибровки:

$$\text{Cal_Interval} = -\text{MTBF} \times \ln\left(\frac{\text{TRL}}{100\%}\right), \text{ где}$$

Cal_Interval – калибровочный интервал (межповерочный интервал) – частота калибровки в годах, необходимая для достижения целевого уровня надежности (TRL);

MTBF – средняя наработка на отказ, выраженная в годах;

ln – натуральный логарифм;

TRL – желаемый целевой уровень надежности в процентах. Например, если желаемый TRL лаборатории составляет 95%, а MTBF – 2 года, то расчетный интервал (рассчитанная периодичность) калибровки составит 0,103 года или каждые 5,3 недели.

Автор демонстрирует надежную модель для определения оптимальной периодичности калибровки дозирующих устройств (рис.3). И рассматривает пример определения частоты калибровки исходя из предпо-

ложения, что для наилучшей практики требуемое значение TRL составляет 95%, а MTBF – два года. Чтобы определить частоту калибровки для данной модели, на графике необходимо выбрать линию MTBF соответствующую двум годам и определить точку пересечения с линией 95% TRL по оси Y. Соответствующая точка на оси абсцисс – это требуемый межповерочный интервал, который в данном случае составляет от 5 до 6 недель. Поэтому, поверяя эти дозаторы каждые 5-6 недель, можно достичь поставленной задачи обеспечения повышения эффективности и производительности поверки и калибровки пипеточных дозаторов.

Говоря о принципах контроля качества работы дозирующих устройств, автор подчеркивает, что также как и для всего лабораторного оборудования, для механических пипеток-дозаторов должна быть предусмотрена возможность контроля точности дозирования и качества результатов измерений. Калибровка пипеточных дозаторов, также как калибровка спектрофотометров и весов, должна проводиться на регулярной основе, с целью проверки эффективности их работы.

Чем чаще контролируется работа пипеточных дозаторов (проводятся калибровка или верификация), тем быстрее обнаруживаются неисправности, и неисправные пипетки не допускаются к эксплуатации. И наоборот, чем дольше дефектная пипетка-дозатор остается в эксплуатации, тем большую ответственность за результаты исследований несет оператор-исполнитель (лаборант).

Автор работы подчеркивает, что качество результатов лабораторных исследований в США регламентируется нормативными документами и стандартами, выпущен-

ными международной организацией по стандартизации (ISO), FDA, а также требованиями Федерального закона США к качеству клинических лабораторных исследований (CLIA) и программами проверки качества работы лабораторий, разработанными Американской добровольной международной организацией стандартов (ASTM International). Они формируют основу, с использованием которой лаборатория должна установить периодичность калибровок пипеток в рамках эффективной практики управления качеством.

Документированные процедуры имеют решающее значение для разработки и осуществления программы калибровки на регулярной основе, а также для соблюдения правил. Документированные процедуры позволяют улучшить взаимодействие с контролирующими органами.

В работе подчеркивается, что критически важные исследования могут потребовать промежуточного контроля между циклами калибровки, что стало возможным благодаря простым в использовании внутренним технологиям калибровки, принятым в лаборатории. В действительности, центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) в руководстве от 2005 года указал на необходимость «проверки функционирования» пипеток-дозаторов перед выполнением (постановкой) определенных специфических тестов. Многие лаборатории проводят промежуточные контрольные проверки работы пипеток-дозаторов. Они используются для обеспечения надлежащего качества работы пипеток в следующих случаях: 1) в периоды между циклами калибровок для того, чтобы снизить риск отказов в работе и частоту потенциального несоответствия и провести корректирующие действия; 2) до момента проведения

Литература

1. Международный словарь по метрологии и общие понятия и соответствующие термины. 2-е изд. СПб.: Изд. Проффессионал; 2010. 82с.
2. ГОСТ 28311-89 Межгосударственный стандарт. Дозаторы медицинские лабораторные. Общие технические требования и методы испытаний.
3. ГОСТ 29227-91 (ИСО 835-1-81) Межгосударственный стандарт. Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Часть 1. Общие требования.
4. ISO 8655 Standard. Piston-operated volumetric apparatus. (Part 1 – 7)
5. Павлов С.Б., Кумечко М.В., Черных Л.В., Бабенко Н.М. Анализ погрешностей дозирования и способы их минимизации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 2:44-7

критически важных исследований; 3) перед использованием редких реактивов или исследованием небольших объемов образцов биоматериалов и 4) при проверке дозирующих устройств на соответствие требованиям стандартов, которыми лаборатории руководствуются при выполнении различных операций в процессе лабораторных исследований [8].

Снижение риска

В научных и клинико-диагностических лабораториях, выдающих результаты исследований, используемые для диагностики заболеваний, лечения пациентов и разработки новых лекарственных препаратов, процесс измерений должен выполняться в управляемых условиях (должна быть точно определена погрешность результатов измерений). Широкое распространение дозирующих устройств в лабораториях может быть сопряжено с потенциальными отказами в их работе и может увеличить вероятность ошибок. Для повышения качества результатов лабораторных исследований, необходимо регулярно через определенные интервалы времени проводить калибровку используемых пипеток-дозаторов. Для минимизации данного источника неопределенности и обеспечения достоверности результатов могут быть предприняты простые шаги, включающие разработку и реализацию регулярной программы калибровки, осуществление промежуточного контроля и выявление отказов в работе дозирующих пипеток.

Таким образом, устранение ошибок и минимизация погрешностей при дозировании жидкостей способствует повышению качества лабораторных исследований и эффективности диагностики и лечения различных заболеваний.

6. Приказ министерства здравоохранения РФ от 07.02.2000 г. №45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации»
7. Приказ министерства здравоохранения РФ от 26.05.2003 г. №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов»
8. Curtis, R.H. Minimizing liquid delivery risk: pipets as sources of error. *Am. Lab.* 2007, 39 (7), 8–9.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

АГМА (SMA)	антигладкомышечные антитела	ЛОПЗ	ложноотрицательное прогностическое значение
АИГА	аутоиммунная гемолитическая анемия	ММ	множественная миелома
АИТЛ	ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	НОСА	неорганоспецифические антитела
АКЛ	антикардиолипиновые антитела	НТТ	нетрепонемный тест
АЛТ	аланинаминотрансфераза	ОГС	острый гепатит С
АМА (АМА)	антимитохондриальные антитела	ОП	оптическая плотность
АМФП (LKM)	антитела к микросомальной фракции печени и почек	ОР	относительный риск/отношение рисков
АНА (ANA)	антиядерные антитела	ОЛПР	острые ложноположительные реакции
АРВТ/АРВП	антиретровирусная терапия/препараты	ОТТС	ортопедическая трансплантация сердца
АСТ	аспартатаминотрансфераза	РА	ревматоидный артрит
АФЛ	антифосфолипидные антитела	РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
АФС	антифосфолипидный синдром	ОШ	отношение шансов
БЛПР	биологически ложноположительные реакции	сОШ	скорректированное отношение шансов
ВГВ (HBV)	вирус гепатита В	ППЗ/ППЦ	положительная прогностическая значение/ценность
ВГС (HCV)	вирус гепатита С	ПЦР	полимеразная цепная реакция
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека	РИБА (RIBA)	рекомбинантный иммуноблот
ВН	вирусная нагрузка	РИФ_{abs} (FTA-abs)	реакция иммунофлуоресценции с абсорбцией
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	РМП	реакция микропреципитации
ВПГ	вирус простого герпеса	РНК	рибонуклеиновая кислота
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр	РФ	ревматоидный фактор
ГВ	гепатит В	СКВ	системная красная волчанка
ГС	гепатит С	СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ГТИ	гемотрансмиссивные инфекции	ТЛВЧ (HTLV)	Т-лимфотропный вирус человека
ДИ	доверительный интервал	ТТ	трепонемный тест
ДКП	доконтактная профилактика	ХВГ	хронический вирусный гепатит
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	ХГС	хронический гепатит С
ИБ	иммунный блоттинг	ХЛПР	хронические ложноположительные реакции
ИЖС	искусственные желудочки сердца	ЦМВ	цитомегаловирус
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем	ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ИПР	истинный положительный результат	ЭХЛИА (ECLIA)	электрохемилюминесцентный иммуноанализ
ИФА	иммуноферментный анализ	CDC	(Centers for Disease Control) Центр по контролю и профилактике заболеваний, США
ИФЛА	иммунофлуоресцентный анализ	FDA	(Food and Drug Administration) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США
ИХЛА	иммунохемилюминесцентный анализ	МНА-ТР	тест микроагглютинации на антитела к <i>T. pallidum</i>
ИХА	иммунохроматографический анализ	RPR	тест быстрых плазменных реагинов
ИХЛ (CLIA)	реакция иммунохемилюминесценции	ТРПА	тест агглютинации искусственных частиц на антитела к <i>T. pallidum</i>
КП	коэффициент позитивности	TRUST	тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой
ЛОР	ложноотрицательные результаты/реакции	VDRL	тест лаборатории по исследованию венерических заболеваний
ЛПР	ложноположительные результаты/реакции	HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
ЛППЗ	ложноположительное прогностическое значение	NAT	(nucleic acid amplification echnologies) технология амплификации нуклеиновых кислот

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нижний Новгород

**Центральный офис
ООО «НПО «Диагностические системы»:**

603024, г. Нижний Новгород
ул. Горького, д. 195
тел./факс канцелярии (831) 434-86-83
тел. 8-800-555-03-00 (звонок по России бесплатный)
E-mail: info@npods.ru, selling@npods.ru
официальный сайт: <http://www.npods.ru>

Служба поддержки клиентов:
тел.(831) 467-82-18 (доб.7647,7655)
E-mail: help-ds@npods.ru

Представительства

Москва	<p>ООО «Диагностические системы – Столица» 123317, г. Москва, Пресненская наб, д.12, Деловой комплекс "Федерация", Башня "Восток", 29-й этаж тел. (495) 653-81-31, 653-81-32 ds-stolica@bk.ru</p>
Санкт-Петербург	<p>ООО «Диагностические системы – СПб» 194214, г. Санкт-Петербург, ул. Рашетова, д.14, пом.12Н тел/факс (812) 414-46-56 info@spb-npods.ru</p>
Красноярск	<p>ООО "Диагностические системы—Сибирь" 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16 д тел/факс (3912) 54-16-55, 54-17-58, 78-19-83 sbit@ds-s.ru</p>
Екатеринбург	<p>ООО «Диагностические системы—Урал» 620100, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 12, стр.5, вход 6 отдел продаж: (343) 272-33-08 ds-ural@npods.ru</p>
Украина	<p>ООО «Диагностические системы—Украина» 04107, Украина, г. Киев, ул. Баггоутовская, 8/10, тел. +38044-361-55-76 ua@npods.ru</p>
Казахстан	<p>ТОО «FORTIS PAI» (ФОРТИС ПАЙ) 050019, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Чаплина, 71, оф. 2, тел.факс +7-727-234-46-44, +7-727-231-05-12 sales7@fortispai.ru www.fortispai.kz</p>
Узбекистан	<p>ООО «INSTEP» 100090, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. М. Таробий, 29 А, тел. +99871-254-00-26, тел./факс +99871-254-07-05, instep@inbox.ru www.instep.uz</p>