

О РЕЗУЛЬТАТАХ ЕДИНСТВЕННОГО ШИРОКОМАСШТАБНОГО СРАВНЕНИЯ ТЕСТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ОПУБЛИКОВАННОГО НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Н.С. Фисенко, И.Ф. Голубева, Ю.В. Михайлова, И.Н. Шарипова, А.Г. Высоцкая, А.П. Обрядина

ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», Нижний Новгород, Россия

*Реклама совершенно не должна выглядеть как реклама. Если вы сделаете ее похожей на обычные страницы издания, то привлечете примерно на 50% больше читателей. Вам может показаться, что публика обсудит этот трюк, но никаких подтверждений этому нет.
Дэвид Огилви, основатель Ogilvy & Mather*

*Нативная или естественная реклама – это реклама, которая выглядит естественно в окружении нерекламного контента: органично вписывается в оформление страницы, а ее содержание соответствует наполнению страницы.
А.И. Османова [1]*

Основная цель публикации – выразить мнение специалистов компании ООО «НПО Диагностические системы» по поводу подачи и интерпретации лабораторной информации, изложенной в статье «Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции», опубликованной одним из иностранных производителей в журнале «ВИЧ инфекция и иммуносупрессия», 2019 г., Т.11, №2, на правах рекламы.

Авторы провели подробный разбор публикации о сравнительной оценке эффективности используемых на территории Российской Федерации ИФА/ИХЛА тест-систем для диагностики ВИЧ-инфекции трех отечественных и двух зарубежных производителей. Проанализировали спектр характеристик, по которым было проведено сравнение (точность, надежность и уровень первично и повторно положительных реакций), применимость статистических методов, анализ методов оценки узкоспециальных параметров, способ подачи информации и форму публикации. В заключение авторы обращают внимание, что использование нативной рекламы в научных журналах легко может ввести в заблуждение даже продвинутых и внимательных читателей добросовестных изданий.

Ключевые слова: ВИЧ, ИФА, ИХЛА, тест-системы, чувствительность, специфичность, точность, сероконверсионные панели, нативная реклама.

ON THE RESULTS OF THE ONLY LARGE-SCALE COMPARISON OF DIAGNOSTIC KITS FOR THE DIAGNOSIS OF HIV INFECTION, PUBLISHED AS AN ADVERTISEMENT

N.S. Fisenko, I.F. Golubeva, U.V. Mikhajlova, I.N. Sharipova, A.V. Vysotskaya, A.P. Obriadina

The purpose of this article is to express the opinion of the specialists of "RPC "Diagnostic systems" about the veracity of the information provided in the article “Comparative evaluation of the 4th generation ELISA/CLIA assays used for the diagnosis of HIV infection in the Russian Federation”, published by one of foreign manufacturers in the journal “HIV infection and immunosuppression”, 2019, Vol. 11, No. 2 as advertising.

The authors conducted a detailed analysis of the results of this comparative evaluation of the 4th generation ELISA/CLIA assays used for the diagnosis of HIV infection in the Russian Federation. The researchers analyze the profile of characteristics of the compared assays (accuracy, reliability and the level of primary and secondary positive reactions) applicability of statistical methods, analysis of methods of estimation of highly specialized parameters, method of presentation of information and form of publication. In conclusion, the authors note that the use of native advertising in scientific journals can easily mislead even attentive readers of bona fide periodicals.

Key words: HIV, ELISA, CLIA, diagnostic assays, sensitivity, specificity, accuracy, seroconversion panels, native advertising.

В 2019 году в журнале «ВИЧ инфекция и иммуносупрессия» была опубликована статья «Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции», в которой исследуются и оцениваются три российских теста производства ЗАО «Вектор-Бест» (ВБ), ООО «НПО «Диагностические системы» (ДС), ООО «Медико-биологический союз» (МБС) и два теста иностранных производителей – Bio-Rad (БР), Франция и Abbott Laboratories, США (Abbott) [2] . Четыре теста основаны на использовании метода твердофазного ИФА и предназначены для ручной постановки и использования в анализаторах открытого типа. Тест производства компании Abbott предназначен для анализаторов закрытого типа, в его основе лежит принцип ИХЛА.

Исследование предполагает независимую и всеобъемлющую экспертную оценку. Однако статья опубликована на правах рекламы и, судя по ссылкам на сайт компании производителя («Веб-сайт: www.ru.abbott»), рекламодателем является одна из компаний - производителей сравниваемых тест-систем. Публикация содержит все атрибуты научной статьи, но, по сути, является рекламной. Такой вид рекламы называется нативной рекламой.

Собственно, на этом можно было и закончить обсуждение этого материала, так как результат сравнения предопределен, однако, на наш взгляд, подробный анализ данных и способов их представления может помочь читателям в будущем более критично относиться

к специфическим рекламным публикациям подобного рода. Небезынтересными оказались и выводы, вытекающие из этого анализа.

Прежде чем перейти к обсуждению результатов упомянутого выше исследования, авторы декларируют, что:

1) для анализа использованы данные независимой оценки международных экспертных лабораторий, либо данные из открытых источников (отчеты ВОЗ, инструкции к тестам и панелям, публикации), в том числе из анализируемой статьи;

2) качество лабораторных данных, которые служили основой для оценки тестов в статье «Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции» не вызывает никаких сомнений и принято за основу при проведении сравнительного анализа;

3) в настоящей работе обсуждаются способы предоставления данных и интерпретация результатов, позволяющие разделить независимую оценку и рекламную публикацию;

Как правило, в материалах, опубликованных на правах рекламы, не упоминаются конкретные названия товаров, которые произведены другими изготовителями, однако мы сочли возможным не скрывать коммерческие названия, так как целью данной публикации является не сравнение характеристик тестов, а обсуждение корректности способов подачи и интерпретации данных. Кроме того, конкурирующие продукты уже обозначены в обсуждаемой публикации, и отсутствие конкретных названий здесь мешало бы ясности и прозрачности аргументации.

Принципы, определяющие основу добросовестной и объективной оценки, присутствующих на рынке продуктов для *in vitro* диагностики, в данном случае тестов 4-го поколения для диагностики ВИЧ-инфекции, не новы и относятся в широком смысле слова, к общим принципам проведения научного исследования. Это:

- Использование важнейших и общепринятых для сравнения параметров (или обоснование использования других характеристик),
- Применение статистических методов в представлении и интерпретации данных,
- Использование *репрезентативных* по количеству и качеству контрольных и референс материалов, международных стандартов и т.д. (если используется *ограниченное* количество, то выбор их должен быть обоснован),
- Использование общепризнанных методов оценки для узкоспециальных параметров,
- Сравнение полученных данных с ранее опубликованными и комментарии о возможных причинах расхождения результатов.

Мир *in vitro* диагностики существует довольно давно и важнейшие характеристики тестов определены. Однако существует, по крайней мере, 2 варианта формализованных

требований. Это требования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изложенные в ряде документов [3,4] и требования к тестам для изделий высокого риска, сформулированные в Общих технических требованиях к тест-системам для *in vitro* диагностики, разрешенным к применению в Европе (CTS 886/ЕС) [5].

Требования Европейского союза (ЕС) относятся больше к техническим характеристикам тестов, а требования ВОЗ несколько шире и рассматривают также некоторые особенности, связанные с возможностью применения тестов в странах с лимитированным бюджетом на здравоохранение, невысокой квалификацией персонала и сложной логистикой.

Требования ЕС к тестам для диагностики ВИЧ согласно CTS 886/ЕС [5]

- Аналитическая и клиническая чувствительность
- Возможность детектировать варианты вируса
- Специфичность, с учетом факторов риска (беременность, ревматоидный фактор (РФ) и т.д.)
- Возможная кросс - реактивность, использование антикоагулянтов.

Требования ВОЗ к тестам для диагностики ВИЧ [3,4]

- Аналитическая и клиническая чувствительность и специфичность [3,4]
- Простота использования [3]
- Объем образца и мониторинг добавления образца и реагентов [3]
- Стабильность набора и реагентов [3,4]
- Срок годности, условия транспортировки [3,4]
- Удобство использования (оборудование, уровень квалификации персонала) [4]
- Цена [3]

В публикации, о которой мы говорим, набор характеристик для сравнения тест-систем, прежде всего, вероятно, соответствовал рекламным целям. Только этим можно объяснить отсутствие как важнейших диагностических характеристик, таких как *аналитическая чувствительность*, так и требований к *срокам годности и условиям транспортировки*, по которым тест-системы заинтересованной в их рекламе компании Abbott не имеют преимуществ перед остальными участниками сравнения (табл.1). Зато, по-видимому, для создания «информационного шума» в публикации, отвлекающего от более важных показателей, используется ряд других, вторичных по значимости или дублирующих характеристик (табл. 2).

Таблица 1

Сравнение аналитических характеристик пяти тест-систем, участвовавших в исследовании

Характеристика	Торговое название/ Производитель				
	ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo, кат. № 4J2732, инструкция по применению SCR/Revision 04J27-49/08B (Abbott)	ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН, кат. № I-1654, версия инструкции по применению 097-164-RU-06-02 (ДС)	Genscreen Ultra HIV Ag/Ab, кат. № 72386, 72388 R, инструкция по применению от 11/2010 Code: 883605 (БР)	КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ, кат.№ D-0150, D-0151, D-0152, инструкция от 19.04.17, утверждена 30.08.2012 Приказом Росздравнадзор а № 1118-Пр/12 (ВБ)	ВИЧ-1,2-АГ/АТ, кат. №IP-113-20, инструкция по применению от 22.12.2015 (МБС)
Специфичность при обследовании контингента доноров, %	99,77 - 99,96	99,96	99,95	Нет данных	Нет данных
Диагностическая чувствительность, (сероконверсионные панели), %	100	100	100	100	100
Диагностическая чувствительность, (клинические образцы), %	99,61	99,83	99,75	Нет данных	Нет данных
<i>Аналитическая чувствительность, по разным исследованиям, в разных единицах</i>	18,06 -50 пг/мл 0,87 МЕ/мл	10 пг/мл 0,5 МЕ/мл	13,6 -25 пг/мл 4,2 пг/мл ВВИ 801	< 10 пг/мл	Менее или равна 20 пг/мл
Чувствительность, субтипы, %	100	100	100	Нет данных	Нет данных
Интерференция кросс-реактивных образцов, «родственные» инфекции, РФ, беременность, компоненты экспрессии (анти - E-sol1 и др.), %	99,68	99,75	98,72	Нет данных	Нет данных
Стабильность Срок годности/ реагенты после открытия, мес.	10 по паспортам на тест-	24	18	12	12

	системы производителя				
--	--------------------------	--	--	--	--

Таблица 2

**Характеристики, рекомендуемые для оценки тестов и используемые авторами в
рекламной публикации**

ЕС, ВОЗ	Рекламная публикация
<ul style="list-style-type: none"> • Аналитическая чувствительность • Клиническая чувствительность • Возможность детектировать варианты вируса • Специфичность, включая специфические группы (беременные, РФ и т.д.) • Возможная кросс-реактивность, использование антикоагулянтов • Объем образца и мониторинг добавления образца и реагентов • Стабильность набора и реагентов • Срок годности, условия транспортировки • Легкость использования (оборудование, квалификация персонала) 	<ul style="list-style-type: none"> • нет • оценена • оценена • оценена • нет • нет • нет • нет • нет
<ul style="list-style-type: none"> • нет 	<ul style="list-style-type: none"> • Точность (доля правильных результатов теста в общем количестве результатов)
<ul style="list-style-type: none"> • нет 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень первично и повторно положительных
<ul style="list-style-type: none"> • нет 	<ul style="list-style-type: none"> • «Надежность» отрицательных и положительных результатов

Использование статистических методов для анализа данных

Все данные в рекламной публикации приведены с доверительными интервалами (ДИ), при степени достоверности 95%. Это соответствует общепринятой практике [6].

Однако и в тексте, и в таблицах для разных тестов сравниваются только *абсолютные* или *средние величины* без упоминания об отсутствии статистически достоверной разницы в показателях. Это прекрасно иллюстрируют диаграммы, построенные с использованием средних величин и ДИ из публикации (рисунки 1 - 4).

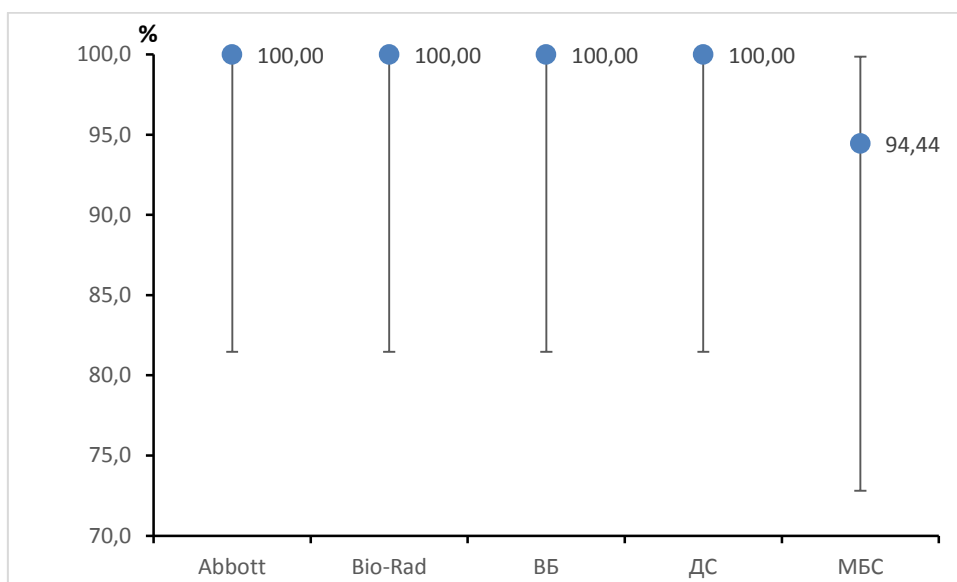


Рис 1. Характеристика чувствительности сравниваемых тест-систем при исследовании групп истинно положительных образцов.

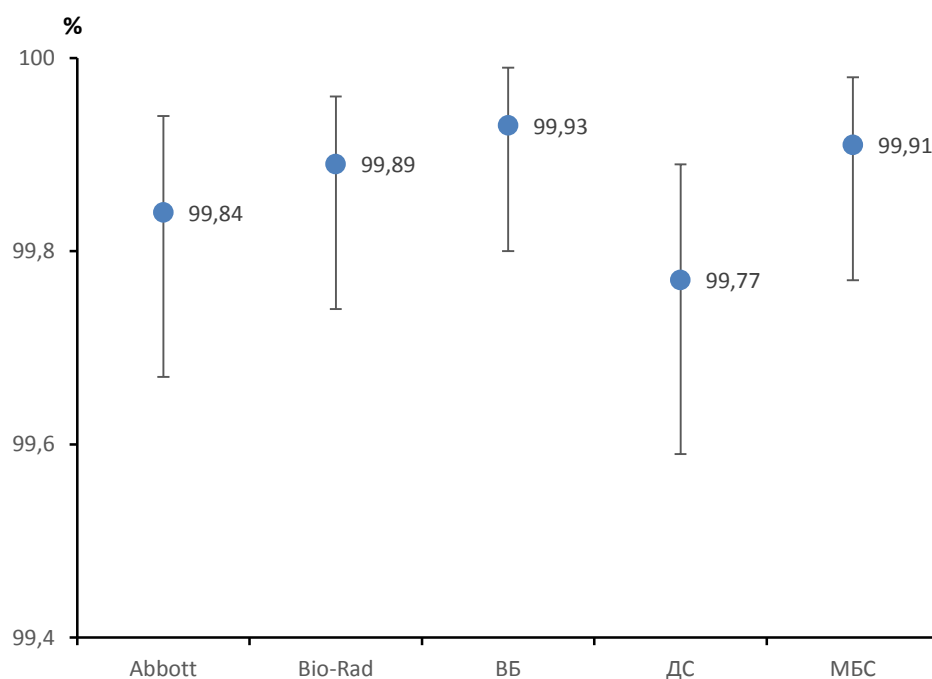


Рис 2. Специфичность тест-систем при исследовании всех негативных образцов.

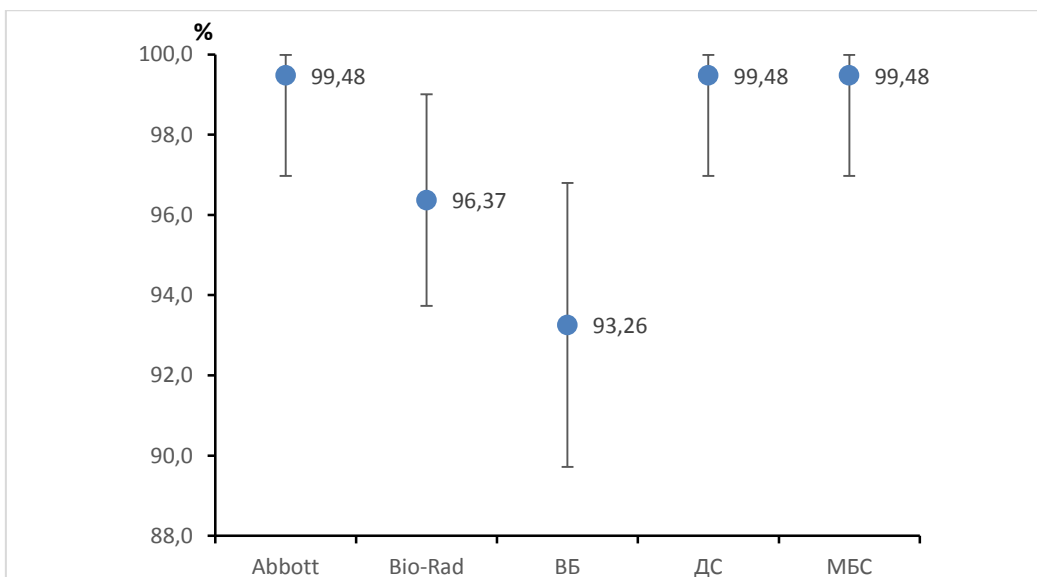


Рис 3. Специфичность тест-систем при тестировании образцов от лиц из групп высокого риска инфицирования.

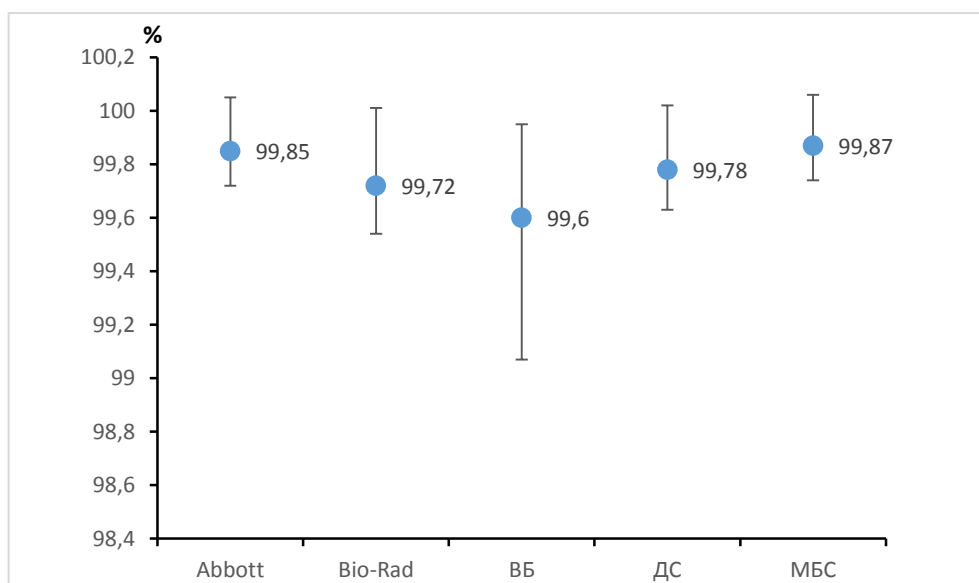


Рис 4. Сравнение показателя точности исследуемых тест-систем

Из всех представленных данных только показатель специфичности теста ВБ при исследовании в группах высокого риска инфицирования статистически достоверно отличается от результатов тестов ДС, МБС и Abbott. При этом он не имеет достоверных различий с показателем теста БР (рис.3).

Показатели точности и другие, более детальные параметры, такие как специфичность в группах с измененными состояниями иммунной системы, точность в группах риска, точность в группах с измененным состоянием иммунной системы и т.д., также не имеют достоверных различий.

Таким образом, по оцененным характеристикам, признаваемым международными организациями как важные (чувствительность по клиническим образцам и специфичность), и другим вторичным характеристикам, достоверных различий между тестами нет.

Использование общепризнанных методов оценки для узкоспециальных параметров

Одним из показателей, по которому тест система Abbott была признана лучшей среди всех исследуемых по данным рекламной публикации, был показатель «надежности» положительных и отрицательных образцов. Действительно, отношение величины оптической плотности (ОП) образца к величине отсекающей – S/Co – в англоязычной или ОПобразца/ОПкрит. в русскоязычной литературе, является показателем «контрастности» теста. Чем больше этот показатель для положительных образцов и меньше для отрицательных, тем более надежно отделена популяция образцов, содержащих исследуемый аналит, от популяции не содержащих.

Как правило, для оценки индивидуальных результатов используют ОП образца, определяя его негативный (<1), слабopозитивный ($>1, <2-2,5$), или сильнопозитивный ($>2,5$). Для сравнения тестов при использовании одной и той же коллекции используют средние величины для положительных и отрицательных образцов.

Однако такой подход, судя по всему, не давал никаких преимуществ тесту компании-рекламодателя (самое низкое соотношение сигнала к ОП крит. для отрицательных образцов получилось для теста ДС), поэтому в расчетах был использован коэффициент вариации, который в этом контексте не только не несет никакой смысловой нагрузки, но также не дает использовать показатель «надежности» в понимании авторов статьи для оценки положительных образцов. Поэтому в публикации представлены данные, полученные при тестировании только отрицательных образцов. Для иллюстрации приведена таблица 3 из статьи [2].

Таблица 3

Соотношения сигнал/шум и соотношения стандартных отклонений к пороговому значению, полученные при тестировании отрицательных образцов [2]

Тест-система	Кол-во образцов, n	Среднее значение S/CO	Величина стандартного отклонения (SD)	Соотношение SD к cut-off
Abbott	5217	0,11	0,048	18,443
Bio-Rad	5210	0,32	0,118	5,777
Вектор-Бест	5203	0,13	0,139	6,31
ДС	5213	0,09	0,1	9,134
МБС	5220	0,12	0,136	6,493

Тем не менее, формат рекламной публикации, по-видимому, позволяет некоторую вольности в использовании данных, поэтому в разделе «Результаты и их обсуждение»

рассматривается «надежность» только *отрицательных* образцов («Таблица 3» [2]), а в разделе «Заключение» выводы делаются *по отрицательным и положительным* – «Среди испытуемых тест-система Abbott при оценке таких параметров, как *надежность отрицательных и положительных результатов* и доля повторно положительных результатов, оказалась лучшей и показала 100%-ную воспроизводимость» [2].

Завершая обсуждение этого пункта, хотелось бы отметить, что отношение сигнала к шуму, именно в его классическом понимании широко используются как для оценки продукции компании Abbott, так и в публикациях специалистов Abbott [7]. Что касается надежности детекции образцов около ОП крит., то существует специальная методика, описанная в документе Института клинических и лабораторных стандартов, США (CLSI EP12-A2) [13], где есть пункт об определении вероятности получения положительных результатов образцов с уровнем сигнала близким к ОП крит. В новых версиях инструкций компании ДС эта информация представлена.

Возвращаясь к важнейшим диагностическим характеристикам, таким как чувствительность по сероконверсионным панелям и чувствительность по вариантам вируса, мы снова сталкиваемся с тем как меняется интерпретация данных в разделе «Заключение». Так, если в кратком резюме статьи говорится о незначительной разнице в выявлении образцов по сероконверсионным панелям 22,12% ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН (ООО «НПО «Диагностические системы») и 27,88% ВИЧ АгАт рекламодателя [2]. То в разделе «Заключение» эти же данные подаются читателям иначе: количество образцов, выявленных одним и другим тестом в сероконверсионных панелях, сравниваются в процентном отношении друг к другу, что довольно абсурдно с точки зрения анализа чувствительности по сероконверсионным панелям, зато позволяет заявить о «преимуществе» в 20% [2].

Отметим, что и в том и другом случае речь идет о разнице в 6 образцов, однако конечный результат меняется в зависимости от способа представления данных.

Как уже упоминалось, основным критерием при оценке сероконверсионных панелей и вариантов субтипов вируса должна быть их репрезентативность. Это объясняется как разнообразием вируса как такового, так индивидуальным ответом хозяина на возбудителя. Основной диагностической целью тестов для детекции ВИЧ являются антитела, уровень и аффинность которых определяется как вариантом вируса, так и эффективностью антителообразования в организме индивидуума. Поэтому для тестов, разрешенных к применению в ЕС, должны использоваться не менее 30 сероконверсионных панелей.

В обсуждаемой публикации приведены исследования только 9 панелей производства ZeptoMetrix corp., США, выбранных на неизвестных нам основаниях. В официальных отчетах европейских аудитирующих органов и публичном отчете ВОЗ нам удалось найти

данные по тестированию 5 из них. Еще 4 панели были протестированы сотрудниками ООО НПО «Диагностические системы». Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Выявление образцов сероконверсионных панелей разными диагностическими тестами

Название панели	Образец панели	Дни с первого забора	Amplicor HIV1 Monitor PCR** (Roche DS)	HIV RNA копий/мл** (Chiron corp.)	Coulter HIV p24Ag** (Beckman Coulter, Inc.)	ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН (ДС)*	ARCHИТЕКТ HIV Ag/Ab Combo** (Abbott)	HIV Ag/Ab Combo** (Murex)
ОП/ОП крит.								
ZeptoMetrix 6248	1	0	<400	***ND	0,3	0,0	0,12	0,230
	2	4	<400	ND	0,3	0,1	0,15	0,260
	3	7	<400	ND	0,3	0,1	0,12	0,235
	4	11	<400	ND	0,3	0,1	0,12	0,235
	5	14	2300	ND	0,3	0,1	0,11	0,240
	6	28	199000	ND	2,7	8,9	1,855	1,670
	7	35	877000000	ND	38,3	22,5	464,579	17,990
ZeptoMetrix 9014	1	0	ND	25880	1,15	2,9	1,48	0,782
	2	2	ND	5814	0,48	0,7	0,35	0,406
	3	10	ND	281	0,34	9,4	18,04	4,365
	4	12	ND	<50	0,38	13,3	40,72	4,178
	5	24	ND	<50	0,36	16,7	54,69	17,162
	6	29	ND	<50	0,35	18,7	37,46	17,898
	7	31	ND	<50	0,35	17,4	28,65	18,127
ZeptoMetrix 9018	1	0	<50	ND	0,09	0,3	0,13	0,259
	2	4	<50	ND	0,08	0,4	0,15	0,264
	3	7	<50	ND	0,11	0,5	0,12	0,254
	4	11	<50	ND	0,08	0,3	0,19	0,264
	5	14	<50	ND	0,17	0,6	0,14	0,254
	6	15	<50	ND	0,33	0,4	0,10	0,254
	7	18	304	ND	0,09	0,4	0,14	0,244
	8	22	15280	ND	0,21	0,5	0,78	0,675
	9	25	193100	ND	1,55	0,6	5,46	5,015
	10	29	621100	ND	3,43	6,6	12,06	17,579
	11	33	>500000	ND	4,11	19,1	20,02	18,137
ZeptoMetrix 9021	1	0	ND	<50	0,241	0,2	0,18	0,274
	2	3	ND	<50	0,241	0,4	0,10	0,234
	3	7	ND	<50	0,241	0,1	0,09	0,228
	4	11	ND	<50	0,361	0,1	0,10	0,244
	5	14	ND	<50	0,361	0,1	0,13	0,274
	6	18	ND	<50	0,361	0,2	0,14	0,249
	7	21	ND	<50	0,482	0,2	0,12	0,259
	8	25	ND	<50	0,482	0,2	0,15	0,315
	9	28	ND	<50	0,361	0,2	0,13	0,223
	10	32	ND	<50	0,241	0,1	0,17	0,462
	11	36	ND	<50	0,241	0,1	0,27	0,386
	12	39	ND	<50	0,482	0,1	0,15	0,249
	13	43	ND	599	0,361	0,2	0,13	0,269
	14	47	ND	143379	1,819	6,4	1,49	1,853
	15	50	ND	>500000	9,277	18,6	8,59	9,271
	16	54	ND	>500000	25,422	16,4	16,46	15,827
	17	57	ND	>500000	41,084	16,1	110,56	18,787
ZeptoMetrix 9031	1	0	ND	<50	0,342	0,08	0,07	0,4
	2	28	ND	<50	0,266	0,08	0,07	0,4
	3	74	ND	<50	0,342	0,11	0,09	0,4

	4	87	ND	<50	0,253	0,08	0,12	0,4
	5	97	ND	67	0,380	0,11	0,10	0,4
	6	101	ND	<50	0,506	0,10	0,16	0,4
	7	105	ND	<50	0,506	0,10	0,10	0,4
	8	109	ND	<50	0,279	0,12	0,08	0,4
	9	112	ND	<50	0,263	0,08	0,08	0,4
	10	116	ND	<50	0,263	0,08	0,11	0,4
	11	120	ND	<50	0,263	0,37	0,08	1,6
	12	123	ND	<50	0,456	0,10	0,08	0,4
	13	127	ND	<50	0,263	0,10	0,11	0,4
	14	131	ND	197	0,506	0,12	0,06	0,4
	15	134	ND	1493	0,430	0,25	0,11	0,4
	16	138	ND	10507	0,494	1,7	0,28	0,6
	17	146	ND	15166	0,430	6,4	2,24	15,6
	18	153	ND	173075	5,671	13,3	6,10	11,9
	19	157	ND	237938	2,278	13,8	7,77	14,6
ZeptoMetrix 9012	1	0	ND	157	0,08	0,04	0,1	0,24
	2	2	ND	<50	0,08	0,04	0,07	0,255
	3	7	ND	69	0,08	0,02	0,08	0,260
	4	9	ND	221	0,08	0,05	0,11	0,245
	5	14	ND	3374	1,05	1,79	0,37	0,540
	6	16	ND	1018	4,02	6,85	1,02	1,415
	7	21	ND	>500000	50,47	18,4	15,17	17,655
	8	23	ND	>500000	59,73	19,1	49,99	17,675
ZeptoMetrix 9023	1	1-15	ND	<50	0,361	0,04	0,11	0,340
	2	16	ND	<50	0,361	0,04	0,12	0,218
	3	17	ND	<50	0,361	0,04	0,11	0,223
	4	18	ND	<50	0,361	0,04	0,13	0,223
	5	19	ND	7183	0,602	0,28	0,03	0,305
	6	20	ND	62566	2,048	4,4	1,94	1,056
	7	21	ND	>500000	38,554	16,9	58,51	17,523
	8	22	ND	>500000	40,964	17,8	87,79	18,914
ZeptoMetrix 9028	1	0	ND	<50	0,361	0,45	0,08	0,530
	2	5	ND	<50	0,723	0,22	0,06	0,732
	3	16	ND	<50	0,482	0,18	0,12	0,455
	4	18	ND	<50	0,361	0,10	0,08	0,434
	5	34	ND	<50	0,482	0,10	0,13	0,374
	6	53	ND	9925	2,169	5,74	1,48	1,540
	7	55	ND	>500000	18,795	17,0	10,62	9,404
ZeptoMetrix 9089	1	0	ND	<50	0,233	0,06	0,11	0,281
	2	7	ND	<50	0,233	0,05	0,12	0,291
	3	9	ND	316	0,233	0,03	0,11	0,305
	4	16	ND	146954	8,023	15,0	4,33	3,897
	5	18	ND	59647	2,910	9,1	1,01	4,103
	6	22	ND	42837	2,910	8,3	2,24	10,749

* - данные тестирования в ООО «НПО «Диагностические системы»

** - данные приведены в паспортах на панели ZeptoMetrix Corp., США

*** - ND - нет данных

Вывод: количество положительных результатов по 9-ти сероконверсионным панелям, полученных с помощью теста ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo – 29, и с помощью теста ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН – 30. Разные результаты получились при выявлении трех сероконверсионных панелей ZMC–HIV9018, ZMC–HIV9031 и ZMC–HIV9012. Чувствительность при анализе сероконверсионных панелей оказалась, как и ожидалось, одинаковой в сумме, при расхождении в 1 образец. Схожие результаты были получены при

оценке сероконверсионных панелей в Институте им. Пауля Эрлиха, Германия (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) и лаборатории ВОЗ (табл. 5).

Оценка диагностической чувствительности тест-системы «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН» на сероконверсионных панелях, протестированных на базе PEI ($n=14$), AB Diagnostic systems (AB DS) ($n=7$), ВОЗ ($n=2$) и ДС ($n=7$) в сравнении с данными ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo (Abbott) представлена в таблице 5.

Таблица 5

Оценка чувствительности по сероконверсионным панелям

Панель	ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН*	ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo**
	Количество позитивных образцов/общее количество образцов, n	
Результат тестирования сероконверсионных панелей в PEI		
BBI-PRB960	2/9	2/9
BBI-PRB961	2/9	2/9
BBI-PRB962	2/6	2/6
BBI-PRB963	2/7	2/7
BBI-PRB964	1/6	1/6
BBI-PRB965	5/6	5/6
BBI-PRB966	3/10	3/10
ZMC-HIV9018	3/11	3/11
ZMC-HIV9021	4/17	4/17
ZMC-HIV9030	3/16	3/16
ZMC-HIV6240	7/13	6/13
ZMC-HIV6244	3/15	3/15
ZMC-HIV6245	6/11	6/11
ZMC-HIV6247	4/10	3/10
Всего	47/146	45/146
Результат тестирования сероконверсионных панелей в AB DS		
BBI-PRB970	3/4	4/4
BBI-PRB973	2/4	2/4
BBI-PRB974	2/4	2/4
BBI-PRB975	1/5	1/5
BBI-PRB976	2/4	2/4
BBI-PRB977	2/4	2/4
BBI-PRB978	1/7	1/7
Всего	13/32	14/32
Результат тестирования сероконверсионных панелей в ВОЗ		
BBI-PRB968	4/10	4/10
BBI-PRB969	3/10	4/10
Всего	7/20	8/20
Результат тестирования сероконверсионных панелей в ДС		
ZMC-HIV12008	6/13	5/13
ZMC-HIV9022	3/9	3/9
ZMC-HIV9032	7/14	7/14
ZMC-HIV6243	4/10	4/10
ZMC-HIV6248	2/7	2/7
ZMC-HIV9077	17/28	17/28
ZMC-HIV9079	17/25	17/25

Всего	56/106	55/106
Всего позитивных образцов/общее количество, <i>n</i> (% выявленных образцов)	123/304 (40,5)	122/304 (40,1)

* - данные тестирования в PEI, AB DS, ВОЗ и ДС

** - данные тестирования приведены в паспортах на соответствующие сероконверсионные панели

По результатам тестирования 30 сероконверсионных панелей в тест-системе ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН диагностическая чувствительность сопоставима с чувствительностью теста 4-го поколения ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo.

Однако на основе этих данных можно получить кардинально различные результаты. Сократим количество панелей до 3 произвольно выбранных, см. таблицу 6. Здесь мы уже имеем 17 позитивных результатов у теста ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН и 14 позитивных у теста ВИЧ АгАт рекламодателя. Дельта в 3 образца, становится более заметна, если оценить уровни выявления образцов: 47% и 38,8% соответственно (разница в 8 процентных пунктов), а повторив прием, со сравнением числа позитивных образцов в процентном отношении друг к другу, в выводах можно было бы написать, что при тестировании сероконверсионных панелей ZMC-HIV6240, ZMC-HIV6247 и ZMC-HIV12008 тест система ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН выявила наибольшее количество образцов - на 21,4% (!) больше чем другой тест.

При использовании репрезентативной выборки и общепринятых методов сравнения разница в чувствительности составила 0,4 процентных пункта, при произвольном отборе панелей и другом методе сравнения: 21,4% (табл. 6) при одних и тех же лабораторных результатах.

Таблица 6

Изменение доли выявленных образцов панели в зависимости от изменения общего количества положительных образцов панели

Панель	ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН*	ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo**
	Количество позитивных образцов/общее количество образцов, <i>n</i>	
ZMC-HIV6240	7/13	6/13
ZMC-HIV6247	4/10	3/10
ZMC-HIV12008	6/13	5/13
Всего	17/36	14/36
% позитивных образцов	47	38,8
Различия в количестве выявленных образцов		

	больше на 3 (+21,4% к 14)	меньше на 3 (-17,6% от 17)
--	---------------------------	----------------------------

* - данные тестирования в PEI, AB DS, ВОЗ и ДС

** - данные тестирования приведены в паспортах на соответствующие сероконверсионные панели

Так как у нас нет никакой информации, касающейся внутренней панели вирусного разнообразия компании Abbott, мы можем только обратить ваше внимание на расхождение результатов, полученных международными экспертными организациями и приведенных в этом исследовании. При тестировании сопоставимого количества образцов независимая экспертиза дает чувствительность в 100%, рекламная публикация - только 76,1% (табл. 7). Авторы никак не прокомментировали это расхождение, хотя подобная же ситуация сложилась и со вторым SE маркированным и преквалифицированным ВОЗ тестом - производства компании БР, чувствительность которого оценена в 85,9%.

Таблица 7

Эффективность выявления тест-системой ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН образцов вирусного разнообразия, протестированных на базе ВОЗ, PEI и ДС в сравнении с данными Abbott (из статьи [2]).

Субтип	Данные независимой оценки ВОЗ		Данные тестирования в PEI		Данные ДС		Данные, представленные в рекламной публикации	
	Количество образцов, n	Количество, n и % выявленных образцов	Количество образцов, n	Количество, n и % выявленных образцов	Количество образцов, n	Количество, n и % выявленных образцов	Количество образцов, n	Количество, n и % выявленных образцов
A	2	2(100)	12	12(100)	6 ^{1,2,3,4}	6(100)	4	3(75)
B	2	2(100)	4	4(100)	22 ^{1,2,3,4}	22(100)	11	9(81,8)
C	2	2(100)	6	6(100)	6 ^{1,2,3,4}	6(100)	8	8(100)
D	1	1(100)	7	7(100)	4 ^{1,4}	4(100)	6	6(100)
F	1	1(100)	3	3(100)	3 ^{1,4}	3(100)	6	5(83,3)
G	1	1(100)	16	16(100)	3 ^{1,4}	3(100)	3	2(66,7)
Group O	2	2(100)	2	2(100)	4 ^{1,3,4}	4(100)	8	0(0)
CRF01_AE	2	2(100)	7	7(100)	4 ^{1,4}	4(100)	9	8(88,9)
CRF02_AG	1	1(100)	4	4(100)	4 ^{1,4}	4(100)	5	5(100)
E			3	3(100)	1 ³	1(100)		
B/D			1	1(100)				
K			2	2(100)	1 ¹	1(100)		
CRF_06			1	1(100)			2	2(100)
J			1	1(100)			1	1(100)
AG			4	4(100)				
H			4	4(100)	1 ⁴	1(100)	2	2(100)
CRF05_D/F			1	1(100)	1 ¹	1(100)		
CRF03-AB					1 ¹	1(100)		
CRF11-срх					1 ¹	1(100)	1	0(0)
URF_AB							1	1(100)
URF_AG							1	1(100)
Group N							2	1(50)
Group P							1	0(0)
Всего	14	14(100)	78	78(100)	58	58(100)	71	54(76,1)

¹Anti-HIV Mixed Subtype Panel, Cat. MSP-HIV-001 (BIOMEX)

²Отраслевой стандартный образец «Референс-панель сывороток крови человека, содержащих и не содержащих антитела к вирусу иммунодефицита человека первого типа (субтипы А, В, С) и второго типа» ОСО 42-28-327-03-П

³1st international reference panel for anti-HIV, NIBSC Code 02/210

⁴HIV Subtype Infectivity BBI Panel PRD320

Подводя итог всему вышесказанному, можно сделать вывод о том, что достоверных различий между исследуемыми тестами по спектру характеристик, предложенных авторами исследования, нет. К сожалению, способ подачи информации, зачастую влияет на ее восприятие гораздо больше, чем содержание самой информации – это и есть реклама.

Про нативную рекламу как спасение для рынка фармацевтических препаратов и медицинских услуг, который лихорадит последний год ввиду многочисленных законодательных ограничений, говорят многие эксперты отрасли. Однако на рынке медицинских изделий для диагностики *in vitro* такой откровенный пример встречается впервые.

Нативная реклама - это публикация, которая размещается чаще всего в профессиональных изданиях и по форме совершенно не отличается от соседних материалов. Так, например, в нашем случае это статья с разделами «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» с авторами и списком учреждений. При этом статья ничего не продаёт и не продвигает напрямую, не имеет явных признаков рекламы, создает видимость объективности и наукообразности. Нативная реклама отлично работает, когда нужно представить бренд как лидера отрасли. В этом случае авторы имеют право сравнивать любые, не самые очевидные показатели и интерпретировать данные любым, выгодным рекламодателю способом, хотя в соответствии с кодексом Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics – COPE) авторы публикуемых научных и рекламных материалов в любом случае несут ответственность за достоверность приведенных сведений.

По мнению специалистов по рекламе и продвижению, применение нативной рекламы при обращении к профессиональным сообществам имеет две стороны - с одной стороны возрастает вовлеченность потребителей - читатели сами находят факты и делают выводы о преимуществах того или иного бренда из как бы научной статьи. С другой стороны, уловка построена на непрофессиональной оценке - у читателей не хватило времени, внимания, специальных знаний, чтобы проанализировать публикацию и критично отнестись к

информации. Раскрывшийся обман задевает специалиста – никому не хочется чувствовать себя недостаточно квалифицированным и не распознать подделку.

Все мы - и производители медицинских изделий, и врачи-лаборанты, занимающиеся диагностикой ВИЧ-инфекции, являемся членами одного профессионального сообщества – нужно ли ронять свое лицо, зарабатывая на нехватке времени и ограниченных ресурсах своих коллег?

Заключение. Диагностическая чувствительность у всех тестов одинакова и составляет 100%, за исключением теста производства МБС. Аналитическая чувствительность по антигену p24 варьирует от 5 до 18,5 (50) пг/мл и самая низкая у теста ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo (по данным инструкции производителя). Специфичность варьирует от 99,77 до 99,93% и достоверно не отличается. Оценка чувствительности по сероконверсионным панелям и субтипам вируса, не является объективной и противоречит данным оценки двух международных экспертных организаций, таких как ВОЗ и институт Пауля Эрлиха.

Даже по такому неочевидному, особенно в интерпретации авторов статьи, показателю как «надежность» достоверных преимуществ у теста ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo нет.

Кроме того, тесты ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo (Abbott) обладают *экстремально низким* для стран со сложной логистикой сроком хранения (10 месяцев), требуют участия специалистов при запуске и обслуживании, наличия персонала, имеющего достаточный уровень подготовки и квалификации, большего времени для подготовки и запуска оборудования перед началом тестирования. По данным ряда исследователей тест ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo имеет ряд недостатков дизайна, достаточно серьезных при использовании в скрининге. Это - высокий процент ложнопозитивных результатов у беременных [8], влияние гетерофильных антител, приводящее к ложным результатам [9].

Из анализа данных, представленных в работе «Сравнительная оценка тест – систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции», никаких очевидных преимуществ в функциональных характеристиках нет ни у метода ИХЛА в целом, ни у конкретно теста ARCHИТЕСТ HIV Ag/Ab Combo. Этот вывод

подтверждается многочисленными публикациями в международных изданиях [10-12]. Также не было продемонстрировано никаких отличий в технических характеристиках при сравнении отечественных и импортных тестов.

Использование нативной рекламы в научных журналах легко может ввести в заблуждение даже продвинутых и внимательных читателей добросовестных изданий. Этично ли использовать нативную рекламу в профессиональных сообществах, где опубликованная информация, не имеющая видимых признаков рекламы может быть принята априори, за научное исследование? *Обращайте внимание на знаки «на правах рекламы». Будьте бдительны. Не верьте рекламе.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Османова А.И. Нативная реклама в коммуникационной деятельности российских банков. *Медиаскоп*. 2018. Вып. 1. Режим доступа: <http://www.mediascope.ru/2418> DOI: 10.30547/mediascope.1.2018.8
2. Киреев Д.Е., Шипулин Г.А., Семенов А.В., Тиванова Е.В., Чуланов В.П., Колясникова Н.М., Зуева Е.Б., Galli С., Покровский В.В. Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т.11, №2. – С.103-113 [Kireev D.E., Shipulin G.A., Semenov A.V., Tivanova E.V., Chulanov V.P., Kolyasnikova N.M., Zueva E. B., Galli С., Pokrovskij V.V. *VICH-infekciya i immunosupressii*. - 2019. – vol.11, N 2, pp.103-113]
3. WHO. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections. Recommendations, 2009. 66 p. available: <https://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf>
4. WHO. Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection 2015. 163 p. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/179870>
5. 2009/886/EC: Commission Decision of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices (notified under document C (2009) 9464) (Text with EEA relevance). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:318:0025:0040:en:PDF>
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика; 1999. 459 с. Available at: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf> / Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika. Per. s angl. — М.: Praktika; 1999. 459 с. Available at: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>

7. Jensen T.O., Robertson P., Whybin R., Chambers I., Lahra M., Rawlinson W., Post J.J. A signal-to-cutoff ratio in the Abbott architect HIV Ag/Ab Combo assay that predicts subsequent confirmation of HIV-1 infection in a low-prevalence setting. *J. Clin. Microbiol.* 2015 May; 53(5):1709-11. DOI: 10.1128/JCM.03583-14
8. Adhikari E.H., Macias D., Gaffney D., White S., Rogers V.L., McIntire D.D., Roberts S.W. Diagnostic accuracy of fourth-generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and utility of signal-to-cutoff ratio to predict false-positive HIV tests in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 219(4):408.e1-408.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.06.008
9. Lavoie S., Caswell D., Gill M.J., Kadkhoda K., Charlton C.L., Levett P.N. et al. Heterophilic interference in specimens yielding false-reactive results on the Abbott 4th generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay. *J. Clin. Virol.* 2018 Jul; 104:23-28. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.014.
10. Chavez P., Wesolowski L., Patel P., Delaney K., Owen S.M., Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay. *J. Clin. Virol.* 2011 Dec; 52 Suppl 1:S51-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.09.010.
11. Mitchell E.O., Stewart G., Bajzik O., Ferret M., Bentsen C., Shriver M.K. Performance comparison of the 4th generation Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA on the EVOLIST™ automated system versus Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo, Ortho Anti-HIV 1+2 EIA on Vitros ECi and Siemens HIV-1/O/2 enhanced on Advia Centaur. *J. Clin. Virol.* 2013 Dec; 58 Suppl 1:e79-84. doi: 10.1016/j.jcv.2013.08.009.
12. 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. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.04.014.
13. CLSI EP12-A2. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance, 2nd Edition. January 25, 2008

Контактная информация:, e-mail: Фисенко Наталья Сергеевна, e-mail: FisenkoNS@npods.ru;

Коллектив авторов:

Фисенко Наталья Сергеевна – зам. директора по качеству ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, 22; e-mail: FisenkoNS@npods.ru;

Голубева Ирина Федоровна – нач. отдела продвижения производственной продукции ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, 22; e-mail: golubevaif@npods.ru;

Михайлова Юлия Владимировна – к.б.н., руководитель направления группы по автоматизации лабораторной диагностики ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, 22; e-mail: mikhailovauv@npods.ru;

Шарипова Ирина Николаевна – микробиолог отделения внедрения новых технологий ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, 22; e-mail: sharipovain@npods.ru;

Высоцкая Александра Георгиевна – продакт-менеджер ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, 22; e-mail: vysotskayaag@npods.ru;

Обрядина Анна Петровна – д.б.н., зам. генерального директора ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, 22; e-mail: oap7@npods.ru