

Оценка эффективности алгоритма выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 в Российской Федерации

А.В.Шлыкова¹, Д.Е.Киреев¹, И.А.Лаповок¹, Д.В.Салеева^{1,2}, А.В.Покровская^{1,3},
А.Б.Шемшура⁴, П.В.Лебедев⁴, Л.В.Хотелева⁴, Е.А.Стребкова⁵, Д.Г.Хуртин⁶,
А.В.Спирин⁷, О.В.Агафонова⁷, А.А.Кириченко¹, А.Э.Лопатухин¹, В.В.Покровский¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация;

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;

⁴Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация;

⁵Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Серedaвина, Самара, Российская Федерация;

⁶Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Самара, Российская Федерация;

⁷Министерство здравоохранения Астраханской области, Астрахань, Российская Федерация

Цель. Определение количества случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 позволит эффективно и более точно оценить динамику распространения возбудителя, длительность периода между заражением и постановкой диагноза, а также качество проводимых скрининговых и профилактических программ. Целью данной работы являлась адаптация алгоритма выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 на когорте пациентов, для которых известна длительность инфекции.

Материалы и методы. В исследовании были использованы образцы плазмы крови от 264 ВИЧ-инфицированных пациентов с известной датой инфицирования. Все образцы были проанализированы с помощью двух серологических тест-систем, направленных на дифференцировку случаев недавней и длительно текущей ВИЧ-инфекции. По результатам секвенирования фрагмента региона *pol* ВИЧ-1 был проведен подсчет доли вариабельных позиций с целью определения длительности инфекции. Для выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 была проведена оценка различных вариантов алгоритма, представляющих собой комбинацию серологических тестов, молекулярно-генетического анализа генома вируса и других клинико-лабораторных показателей.

Результаты. Эффективность выявления образцов с недавней инфекцией с помощью отечественной тест-системы ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК (ДС) была выше, чем с помощью зарубежной тест-системы Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott): показатели чувствительности и специфичности составили 94,4 и 96,7% для ДС и 86,4 и 77,4% для Abbott соответственно. Порог вариабельности генома ВИЧ-1 в 0,33% позволил дифференцировать исследуемые образцы на две группы с временной отсечкой в 12 мес.: 82,1% ранних образцов и 62,7% поздних образцов были правильно идентифицированы с помощью данного метода. Был проведен анализ эффективности применения различных схем алгоритма, позволяющих выявлять недавнюю инфекцию продолжительностью до 9 мес. после заражения.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование алгоритма на основе отечественной тест-системы ДС в клинической практике для выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 с целью коррекции показателя заболеваемости и выявления истинно новых случаев инфицирования.

Ключевые слова: ВИЧ-1, ВИЧ-инфекция, генетическая вариабельность, давность заражения, длительность инфекции, недавняя инфекция, ранняя инфекция, сероконверсия

Для цитирования: Шлыкова А.В., Киреев Д.Е., Лаповок И.А., Салеева Д.В., Покровская А.В., Шемшура А.Б., Лебедев П.В., Хотелева Л.В., Стребкова Е.А., Хуртин Д.Г., Спирин А.В., Агафонова О.В., Кириченко А.А., Лопатухин А.Э., Покровский В.В. Оценка эффективности алгоритма выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 в Российской Федерации. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(2): 37–50. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-37-50

Для корреспонденции:

Шлыкова Анастасия Вениаминовна, научный сотрудник
Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646 доб. 2227
E-mail: murzakova_a.v@mail.ru

Статья поступила 09.11.2020 г., принята к печати 28.06.2021 г.

© Издательство «Династия», 2021

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Anastasia V. Shlykova, scientific researcher, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 974-9646 доб. 2227
E-mail: murzakova_a.v@mail.ru

The article was received 09.11.2020, accepted for publication 28.06.2021

Effectiveness of the algorithm for detecting cases of recent HIV-1 infection in the Russian Federation

A.V.Shlykova¹, D.E.Kireev¹, I.A.Lapovok¹, D.V.Saleeva^{1,2}, A.V.Pokrovskaya^{1,3},
A.B.Shemshura⁴, P.V.Lebedev⁴, L.V.Khoteleva⁴, E.A.Strebkova⁵, D.G.Khurtin⁶,
A.V.Spirin⁷, O.V.Agafonova⁷, A.A.Kirichenko¹, A.E.Lopatukhin¹, V.V.Pokrovskiy¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

²A.I.Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

³People's Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation;

⁴Center for the Prevention and Control of AIDS of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation;

⁵V.D.Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russian Federation;

⁶Samara Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Samara, Russian Federation;

⁷Ministry of Health of Astrakhan Region, Astrakhan, Russian Federation

Objective. Accurate identification of recent HIV-1 infection cases will ensure a more effective and precise assessment of the dynamics of virus transmission, the time between infection and diagnosis, and the quality of screening and prevention programs. This study was undertaken to adjust the recent HIV-1 infection testing algorithm using a cohort of patients, in whom the time since infection was known.

Materials and methods. We used blood plasma samples obtained from 264 HIV-infected patients with a known date of infection. All samples were analyzed using two serological assays aimed to differentiate between cases of recent and established HIV infection. Using the results of sequencing of the *pol* region, we calculated the proportion of variable positions in order to determine the duration of infection. To identify the cases of recent HIV infection, we evaluated different variants of a diagnostic algorithm that included a combination of serological tests, molecular genetic analysis of the viral genome, and other clinical and laboratory parameters.

Results. The effectiveness of the DS-ELISA-HIV-AB-TERM (DS) assay for the detection of recent infection was higher than that of the Architect HIV Ag/Ab Combo assay (Abbott). The sensitivity and specificity of the DS assay were 94.4% and 96.7%, respectively. The sensitivity and specificity of the Abbott assay were 86.4% and 77.4%, respectively. The HIV-1 genome variability threshold of 0.33% allowed the differentiation between samples depending on the time since infection with a cut-off of 12 months: 82.1% of recent samples and 62.7% of established samples were correctly identified using this method. We analyzed the effectiveness of schemes of the algorithm for the detection of recent infection lasting no longer than 9 months.

Conclusion. Our findings allow us to recommend the algorithm based on the Russian DS assay for the detection of recent HIV-1 cases in routine clinical practice. This algorithm will enable the detection of new HIV cases, thereby improving the disease control.

Key words: HIV-1, HIV infection, genetic variability, time since infection, duration of infection, recent infection, early infection, seroconversion

For citation: Shlykova A.V., Kireev D.E., Lapovok I.A., Saleeva D.V., Pokrovskaya A.V., Shemshura A.B., Lebedev P.V., Khoteleva L.V., Strebkova E.A., Khurtin D.G., Spirin A.V., Agafonova O.V., Kirichenko A.A., Lopatukhin A.E., Pokrovskiy V.V. Effectiveness of the algorithm for detecting cases of recent HIV-1 infection in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(2): 37–50. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-37-50

Одним из основных показателей в эпидемиологии является показатель заболеваемости, характеризующийся количеством новых выявленных случаев инфицирования (заражения) определенным возбудителем. Измерение этого параметра позволяет охарактеризовать динамику распространения инфекции, а также оценить эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий. В России эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается крайне неблагоприятной, что требует разработки новых, более эффективных решений, направленных на борьбу с эпидемией. На конец июня 2020 г. в нашей стране было зарегистрировано 1 465 102 случая ВИЧ-инфекции [1].

Среди всех выявляемых случаев ВИЧ-инфекции только часть является случаями недавнего инфицирования. Такие случаи также называют недавней инфекцией (или ранней инфекцией), временная граница которой имеет продолжительность до 12 мес. с момента заражения. В зарубежной литературе данный временной промежуток чаще имеет гра-

ницу в 6 мес., однако эта величина зависит как от анализируемых маркеров ВИЧ-инфекции (рис. 1), так и от применяемых методов и тестов. Случаи, имеющие длительность инфекции выше этой временной отсечки, принято называть случаями давнего заражения, а также длительно текущей инфекцией (или поздней инфекцией) [2–4].

Стандартный алгоритм лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, используемый на территории Российской Федерации, не позволяет определить вероятный срок заражения ВИЧ-1, за исключением редких случаев выявления вируса на стадии сероконверсии. Однако выявление заболевания на ранних сроках является крайне важным фактом. Определение количества случаев недавнего инфицирования позволит эффективно и более точно оценивать динамику распространения возбудителя, длительность периода между заражением и постановкой диагноза, качество проводимых скрининговых и профилактических программ в целом по популяции и в отдельных уязвимых группах. Поэтому крайне

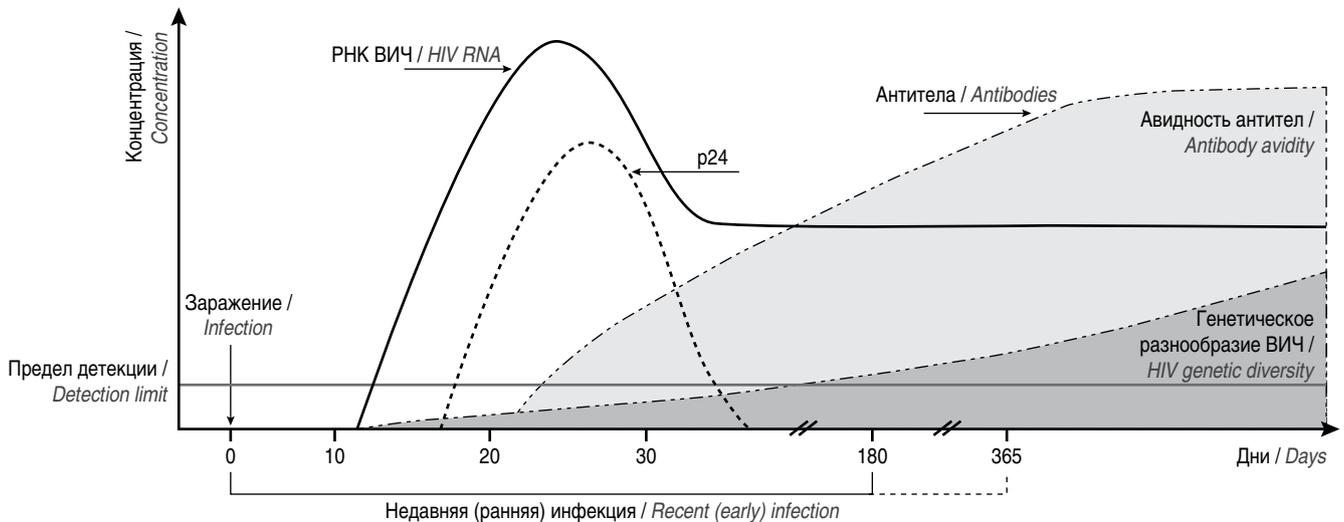


Рис. 1. Динамика маркеров ВИЧ-инфекции.

Fig. 1. Dynamics of HIV markers.

важно иметь метод, который позволяет оценить, какую долю среди всех выявляемых случаев занимают случаи недавнего инфицирования.

Анализ специфических анти-ВИЧ-антител занимает центральное место в лабораторной диагностике в данном направлении: тесты направлены на измерение титра антител, определение классов антител и показателя авидности. Однако из-за больших различий в скорости развития и силе иммунного ответа дифференциация случаев по давности заражения только на основании анализа антител зачастую приводит к ошибочной классификации образцов, что ограничивает широкое применение таких тестов в качестве единственного инструмента для регулярного мониторинга [4–7].

В 2011 г. специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был представлен алгоритм RITA (Recent Infection Testing Algorithm), направленный на выявление случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 [3]. Данный подход характеризуется многоступенчатой схемой анализа, в результате которого повышается вероятность правильной идентификации случаев недавнего заражения. Количество показателей, оцениваемых в ходе RITA, обычно составляет от одного до пяти, что, в свою очередь, зависит как от оснащённости лаборатории, так и от возможности проведения предварительных испытаний, заключающихся в проверке целесообразности анализа исследуемых показателей [4, 8–11]. Один из вариантов алгоритма представлен на рис. 2.

Особенность такого алгоритма заключается в том, что на каждом этапе идет исключение образцов, относящихся по анализируемому показателю к группе длительно текущей инфекции, и на следующий этап переходят только те образцы, которые удовлетворяют условиям, соответствующим недавней инфекции. Поскольку целью алгоритма является выявление случаев недавнего инфицирования, то такой обширный набор показателей позволяет снизить количество ложноранних результатов [3, 8–11].

RITA в обязательном порядке включает в себя один или два специальных серологических теста, направленных на

дифференциацию случаев недавней и длительно текущей инфекции. Помимо этого, могут оцениваться показатели вирусной нагрузки (ВН) и количества CD4-лимфоцитов (CD4), а также проводится анализ клинической картины на предмет наличия или отсутствия оппортунистических заболеваний.

Точность RITA сильно зависит от ряда параметров. Большое значение имеют степень пораженности населения, генетические особенности циркулирующих вариантов вируса, а также виды применяемых тест-систем и методик. Именно по этой причине каждая страна (или даже отдельно взятый ее регион) должна самостоятельно проводить предварительные исследования, направленные на адаптацию данного алгоритма с целью увеличения эффективности его работы. Согласно руководствам ВОЗ, предварительная проверка RITA должна заключаться в тестировании образцов с известной длительностью инфекции. На основании такой хорошо охарактеризованной когорты есть возможность определить пороговые значения тех исследуемых показателей (например, ВН, CD4), которые будут включены в состав алгоритма помимо серологических тестов. Также необходимо проводить расчет параметров, описывающих эффективность алгоритма. Одним из таких параметров является чувствительность – доля верно определяемых случаев недавнего инфицирования среди всех ранних случаев, которые являются таковыми на основании эпидемиологических данных. Не менее важным параметром является специфичность – доля верно определяемых случаев давнего инфицирования среди всех случаев длительно текущей инфекции [8–11].

При адаптации алгоритма, подобного RITA, важно также определиться с временной границей ранней и поздней инфекции, поскольку она зависит от используемых тестов и подходов и может составлять от 6 до 12 мес. Чаще всего эта величина определяется на основании используемой тест-системы, где этот параметр заранее обозначен фирмой-производителем. Так, отечественная тест-система ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК (далее по тексту ДС) (ООО «НПО



Рис. 2. Схема алгоритма, направленного на выявление случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 (RITA) [3].

Fig. 2. Scheme of the algorithm aimed at the identification of cases of recent HIV-1 infection (RITA) [3].

«Диагностические системы», Россия) выявляет раннюю инфекцию продолжительностью менее 9 мес. (до 274 дней) [12], а у наиболее известной зарубежной тест-системы Architect HIV Ag/Ab Combo (далее по тексту Abbott) (Abbott, США) данный показатель находится на уровне 6 мес. (183 дней) [13].

Несмотря на то, что центральное место в алгоритме выявления недавней ВИЧ-инфекции занимают специальные серологические тесты, точность такой диагностики может быть увеличена посредством дополнительного молекулярно-генетического анализа генома вируса. Изучение целого генома ВИЧ-1 и его фрагментов является крайне информативным направлением. Помимо определения субтипа и лекарственной устойчивости ВИЧ-1, отдельного внимания заслуживает генетическая вариабельность, обнаруживаемая в нуклеотидной последовательности генома вируса. Было установлено, что генетическая вариабельность вируса в организме недавно инфицированного человека минимальна в связи с тем, что системная инфекция вызывается ограниченным количеством вирусных частиц. С течением времени гетерогенность популяции растет вследствие ошибок, возникающих в вирусном геноме во время репликации. Этот процесс может быть зарегистрирован путем секвенирования генома вируса, в частности региона *pol*, и последующего подсчета в нем количества вариабельных (вырожденных) позиций, то есть позиций, в которых происходит детекция более одного нуклеотида. Именно такие позиции

показывают, что в организме присутствует смесь генетически отличающихся друг от друга вирусных вариантов. Необходимо отметить, что в ряде работ уже продемонстрирована возможность определения длительности инфекции на основании доли вариабельных позиций [14, 15]. Ранее нами было показано, что в случае анализа фрагмента региона *pol*, кодирующего протеазу и фрагмент обратной транскриптазы, и подсчета в нем вариабельных позиций оптимальным уровнем для выявления недавней инфекции считается порог в 12 мес. с уровнем вариабельности генома в 0,33% [14].

Описываемый выше феномен низкой вариабельности нуклеотидной последовательности генома вируса на ранней стадии инфекции нарушается в случае двойной ВИЧ-инфекции, когда повторное инфицирование другим вариантом вируса приводит к резкому увеличению генетической вариабельности [16]. Однако вариабельность генома, возникающую вследствие двойной ВИЧ-инфекции, можно дифференцировать от вариабельности, характерной для длительно текущей инфекции. Вариабельность при двойной ВИЧ-инфекции в большей степени обусловлена возникновением синонимичных мутаций, когда нуклеотидная замена не приводит к замене кодируемой аминокислоты. В то же время вариабельность генома при длительно текущей инфекции приводит к изменению в аминокислотной последовательности, т.е. к возникновению несинонимичных мутаций [17]. Поэтому помимо анализа общей вариабельности

исследуемой области генома целесообразно также проводить анализ частоты возникновения синонимичных мутаций.

В связи с этим можно предположить, что использование молекулярных методов, направленных на анализ генома ВИЧ-1, вместе с существующим алгоритмом позволит выявлять недавно зараженных лиц с большей эффективностью, а также проводить оценку частоты встречаемости повторных случаев инфицирования.

С учетом того, что на сегодняшний день в России не проводились работы по определению длительности инфекции с помощью вышеописанных подходов, нами была проведена оценка эффективности применения различных тест-систем и методик на предмет формирования оптимальной схемы тестирования образцов для выявления недавней ВИЧ-инфекции. В связи с этим целью данной работы являлась адаптация алгоритма выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 (с оценкой его чувствительности, специфичности и точности) на когорте пациентов, для которых известна длительность инфекции. Кроме того, была проведена оценка эффективности применения анализа вариативности фрагмента региона *pol* ВИЧ-1 и его возможного включения в состав данного алгоритма.

Материалы и методы

Формирование исследуемой когорты. В исследовании были использованы образцы плазмы крови от 264 ВИЧ-инфицированных пациентов. Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены локальным этическим комитетом Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, дали письменное информированное согласие на использование и обработку результатов, полученных в ходе работы.

Все пациенты на момент забора биологического материала не имели опыта приема антиретровирусных препаратов (АРВП), в том числе в качестве до- и постконтактной профилактики.

Критерием включения пациента в исследование было наличие в его истории болезни известного периода инфицирования. Факт инфицирования подтверждался: а) зарегистрированной сероконверсией в течение 6 мес. (на основании результатов иммуноблота (ИБ)); б) наличием последовательно полученных в течение 6 мес. отрицательного, а затем положительного результатов иммуноферментного анализа (ИФА); в) подтвержденным заражением в нозокомиальном очаге.

Получение нуклеотидных последовательностей и субтипирование ВИЧ-1. Нуклеотидные последовательности фрагмента региона *pol* были получены с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Субтип вируса был определен с помощью программы REGA HIV Subtyping tool, version 3.0. Поскольку в России доминирует ВИЧ-1 субсубтипа А6 [18], для наиболее достоверного его определения использовался ресурс HIV Blast (база данных Лос Аламос, <https://www.hiv.lanl.gov/>).

Оценка длительности ВИЧ-инфекции с помощью тест-систем. Лабораторное исследование по дифференциации случаев недавней и длительно текущей инфекции проводилось с помощью двух тест-систем:

1. ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия) – специализированная тест-система для определения вероятного периода инфицирования ВИЧ-1, основанная на сравнении концентрации специфических антител в неразведенном и разведенном (в специальном буфере для разведения) клиническом образце; временная граница определения образца как раннего – 9 мес.

2. Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott, США) – тест-система 4-го поколения для выявления антител против ВИЧ-1,2 и р24 антигена; в данной работе использовался модифицированный протокол с предварительным разведением клинического образца хлоридом гуанидина и натрий-фосфатным буфером [13]: данная процедура позволяет определять индекс avidности специфических антител; временная граница определения образца как раннего – 6 мес.

Молекулярный метод: определение порога вариативности для выявления недавней ВИЧ-инфекции. Молекулярный метод основан на оценке степени вариативности нуклеотидных последовательностей, т.е. доли вариативных позиций в анализируемом участке генома вируса по формуле: $(X/Y) \times 100\%$, где X – число вариативных позиций в исследуемой нуклеотидной последовательности, Y – общая длина исследуемой нуклеотидной последовательности.

Для оценки возможного искажения результатов молекулярного метода в результате двойной ВИЧ-инфекции был проведен расчет индекса синонимичности (SM-индекса) для фрагмента генома, кодирующего первые 372 аминокислоты (позиции 2253-3368) региона *pol*. SM-индекс рассчитывался как отношение числа синонимичных замен в исследуемом фрагменте генома к общему числу аминокислот (372), кодированных данным фрагментом. Двойная ВИЧ-инфекция подозревалась у пациента при получении величины SM-индекса более 0,05 и утверждалась при величине SM-индекса более 0,08 [17].

Подбор оптимальной схемы алгоритма для выявления недавней ВИЧ-инфекции и оценка ее эффективности. Согласно регламентам ВОЗ, алгоритм для выявления недавней инфекции может основываться на нескольких исследуемых показателях: результаты, полученные с помощью специализированных тест-систем, анализ истории болезни пациента, результаты ВН и CD4, а также другие показатели, например анализ вариативности генома вируса. В данной работе был проведен анализ различных схем алгоритма, состоящих из разного количества анализируемых показателей: от одного до пяти. В качестве первой ступени алгоритма (а в случае одноступенчатого алгоритма – в качестве единственной) использовались тест-системы, при этом последующее расширение алгоритма (добавление в анализ различных показателей) проводилось для каждой тест-системы независимо (рис. 3).

На заключительном этапе работы все исследуемые показатели, включая обе тест-системы, ВН, CD4 и вариативность генома вируса были объединены с целью определения такой схемы алгоритма и ее пороговых значений, при кото-



Рис. 3. Анализируемые схемы алгоритма.
Fig. 3. Analyzed schemes of the algorithm.

рых достигаются оптимальные показатели чувствительности, специфичности, точности, а также доли ложноранних результатов и индекса Юдена.

Статистический анализ. Расчет средних значений и доверительного интервала при анализе вариабельности генома вируса и SM-индекса был проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel. Статистическая значимость различий при анализе вариабельности генома вируса рассчитывалась с использованием t-критерия Стьюдента.

Термины и определения. В данной статье используются такие широко применяемые термины, как чувствительность, специфичность и точность, стандартные понятия которых могут быть несколько искажены в рамках вопроса длительности инфекции. Поэтому в данном разделе дополнительно приведены эти термины с необходимыми уточнениями.

- Длительность инфекции – временной промежуток с момента вероятного заражения до момента забора клинического материала у пациента.

- Дата инфицирования (заражения) – дата, которая соответствует середине временного промежутка (продолжительностью не более 3 мес.), определенного на основе выявленной сероконверсии по результатам ИФА и ИБ. Также эта дата может быть установлена на основании эпидемиологических данных, полученных в ходе расследования в нозокомальном очаге.

- Ранний образец (случай недавнего заражения) – клинический образец плазмы/сыворотки крови, классифицируемый тестом (методикой) как «ранний», т.е. как случай, длительность инфекции которого находится в пределах временной границы выявления недавней инфекции.

- Поздний образец (случай давнего заражения) – клинический образец плазмы/сыворотки крови, классифицируемый тестом (методикой) как «поздний», т.е. как случай, длительность инфекции которого превышает временную границу выявления недавней инфекции.

Для разных тестов (методик) соотношение ранних и поздних образцов в исследуемой когорте различается в связи с разными временными границами выявления недавней инфекции.

- Чувствительность (Se) – правильное выявление ранних образцов; рассчитывается как отношение количества образцов, правильно определенных как ранние с помощью применяемого теста (методики), к общему количеству ранних образцов в когорте, определенных как таковые на основании эпидемиологических данных; показатель выражается в процентах.

- Специфичность (Sp) – правильное выявление поздних образцов; рассчитывается как отношение количества образцов, правильно определенных как поздние с помощью применяемого теста (методики), к общему количеству поздних образцов в когорте, определенных как таковые на основании эпидемиологических данных; показатель выражается в процентах.

- Точность (диагностическая эффективность, Acc) – правильное выявление как ранних, так и поздних образцов в соответствии с эпидемиологическими данными; рассчитывается как отношение всех правильно выявленных образцов к общему количеству образцов в когорте; показатель выражается в процентах.

- Доля ложноранних результатов (ЛРР) – показатель, противоположный специфичности; рассчитывается как отношение количества образцов, ошибочно классифицированных как ранние, к общему количеству поздних образцов.

- Индекс Юдена (J) – величина, определяющая потенциал алгоритма по подтверждению и опровержению результата. Вычисляется через соотношение чувствительности и специфичности: $J = (Se + Sp) - 100\%$.

- Вариабельная (вырожденная) позиция – позиция в нуклеотидной последовательности вируса, в которой в результате секвенирования происходит одновременная детекция двух и более нуклеотидов; обозначается всеми допустимыми буквами в соответствии с номенклатурой IUPAC, за исключением букв А, С, Т, G.

Результаты исследования и их обсуждение

Формирование исследуемой когорты. В связи с критериями формирования исследуемая когорта является смещенной и не отражает реальной эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в РФ. Характеристика когорты представлена в табл. 1. Все пациенты, включенные в исследование, имеют информацию относительно примерного периода инфицирования, что в сумме с датой забора крови и схемой расчета вероятного срока заражения ВИЧ-1 согласно классификации Fiebig et al. [19, 20] позволило провести расчет длительности инфекции для каждого пациента (табл. 2).

Следует отметить, что большая часть исследуемых образцов относится к группе ранних образцов, что также не отражает эпидемиологической ситуации как в РФ, так и во всем мире в целом: по данным литературы известно, что доля выявленных случаев недавнего инфицирования в среднем составляет до 10%, что примерно в 6 раз ниже, чем в исследуемой когорте [11].

Такое количественное смещение образцов обусловлено включением в исследование пациентов без опыта приема АРВП: поиск пациентов с продолжительным периодом ин-

Таблица 1. Характеристика исследуемой когорты
Table 1. Patient characteristics

Параметр / Parameter	Количество пациентов, абс. (%) / Number of patients, abs. (%)
Пол / Gender	
мужской / male	150 (56,8)
женский / female	114 (43,2)
Возраст / Age	
18–29	112 (42,4)
30–49	125 (47,4)
50–71	27 (10,2)
Путь инфицирования / Route of transmission	
гетеросексуальный контакт / heterosexual contact	185 (70,1)
гомосексуальный контакт / homosexual contact	37 (14,0)
парентеральное употребление психоактивных веществ / parenteral transmission among drug abusers	35 (13,2)
пребывание в нозокомиальном очаге / nosocomial transmission	2 (0,8)
нет данных / no data	5 (1,9)
Регион проживания / Region of residence	
Москва и Московская область / Moscow and Moscow region	18 (6,8)
Краснодарский край / Krasnodar region	191 (72,3)
Самарская область / Samara region	50 (19,0)
Прочие / Other	5 (1,9)

фицирования был осложнен фактом назначения АРВП обладающему количеству пациентов из данной группы.

Получение нуклеотидных последовательностей и субтипирование ВИЧ-1. Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 были получены для 262 из 264 образцов. По результатам секвенирования среди 262 образцов 201 образец был классифицирован как субсубтип А6 (76,7%), 27 – как субтип В (10,3%), 16 – как рекомбинант О2_АG (6,1%), 6 – как субтип G (2,3%). Остальные 12 образцов были классифицированы как другие различные рекомбинантные формы (4,6%).

Оценка длительности ВИЧ-инфекции с помощью тест-систем. Все 264 образца были проанализированы с помощью тест-систем ДС и Abbott с целью определения вероятного срока заражения ВИЧ-1. Полученные результаты были соотнесены с длительностью инфекции, рассчитанной на основе эпидемиологических данных, после чего был произведен расчет показателей чувствительности, специфичности и точности тест-систем. Результаты представлены в табл. 3.

Отечественная тест-система ДС продемонстрировала более высокие результаты по всем показателям по сравнению с зарубежной тест-системой Abbott. Так, чувствительность составила 94,4%, а специфичность 96,7% против 86,4 и 77,4% соответственно. Рядом зарубежных коллективов ранее уже был отмечен тот факт, что данные показатели напрямую зависят от аффинности и авидности антител, которые, в свою очередь, зависят от того, каким субтипом ВИЧ-1 вызвана инфекция [13, 21, 22]. В связи с этим можно предположить, что на показатели тест-систем оказал влияние именно этот факт. Так, у ДС чувствительность составляла 94,4 и 93,3% в случае выявления ранних образцов субтипов А и В соответственно. В случае Abbott эти же показатели составили 86,4 и 76,9%.

Таблица 2. Распределение образцов в зависимости от длительности инфекции
Table 2. Distribution of samples depending on the duration of infection

Группа / Group	Длительность / Duration		Количество образцов, абс. (%) / Number of samples, abs. (%)
	дни / days	месяцы/годы / months/years	
	24–183	0–6	115 (43,56)
Ранние образцы / Recent samples	184–274	6–9	25 (9,47)
	275–365	9–12	19 (7,20)
162 (61,36%)	менее 365* / <365*	менее 1 года / <1 year	3 (1,14)
Поздние образцы / Established samples	366–730	1–2 года	44 (16,67)
	731–1095	2–3 года	22 (8,33)
102 (38,64%)	1096–6960	от 3 до 19 лет	36 (13,64)

*расчет длительности инфекции не был проведен ввиду отсутствия информации о дате положительного ИБ: у пациентов была отмечена сероконверсия с признаками классической острой ВИЧ-инфекции.

*the duration of infection was not calculated, since there was no information on the date of positive immunoblotting: patients had seroconversion with signs of classic acute HIV infection.

Таблица 3. Результаты определения вероятного срока заражения при помощи двух тест-систем
Table 3. Results of assessing probable time since infection using two assays

Характеристика / Characteristics	ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК / DS-ELISA-HIV-AB-TIME	Architect HIV Ag/Ab Combo
Порог выявления ранней инфекции / Threshold for detecting recent infection	274 дня (9 мес.) / 274 days (9 months)	183 дня (6 мес.) / 183 days (6 months)
Чувствительность / Sensitivity	94,4% (134/142)	86,4% (102/118)
Специфичность / Specificity	96,7% (118/122)	77,4% (113/146)
Точность / Accuracy	95,5% (252/264)	81,4% (215/264)

В то же время полученные результаты сопоставимы с результатами других исследований, как российских, так и зарубежных. Так, в исследовании, проводимом разработчиками ДС, было показано, что чувствительность и специфичность тест-системы составили 93,33 и 96,95% соответственно [12]. В зарубежном исследовании Suligoi В. et al. эти же показатели для тест-системы Abbott имели значения 87,9 и 95,5% соответственно [13]. Однако в нашем исследовании тест-система Abbott показала более низкий уровень специфичности по сравнению с вышеупомянутой работой.

Необходимо отметить, что субтипное распределение в исследуемой когорте достаточно сильно смещено в сторону субсубтипа А6 (76,7%), в то время как образцов субтипа В всего 10,3%. Данный факт мог повлиять на разницу величин как между сравниваемыми тест-системами ДС и Abbott, так и при сравнении полученных результатов с ранее опубликованными данными. Также можно предположить, что ДС по сравнению с Abbott в меньшей степени чувствительна к тому, каким субтипом ВИЧ-1 вызвана инфекция, поэтому она обладает высоким уровнем как чувствительности, так и специфичности. Необходимо обратить внимание на данный факт, поскольку в случае применения тест-систем для анализа выборки, где субтипное распределение будет значи-

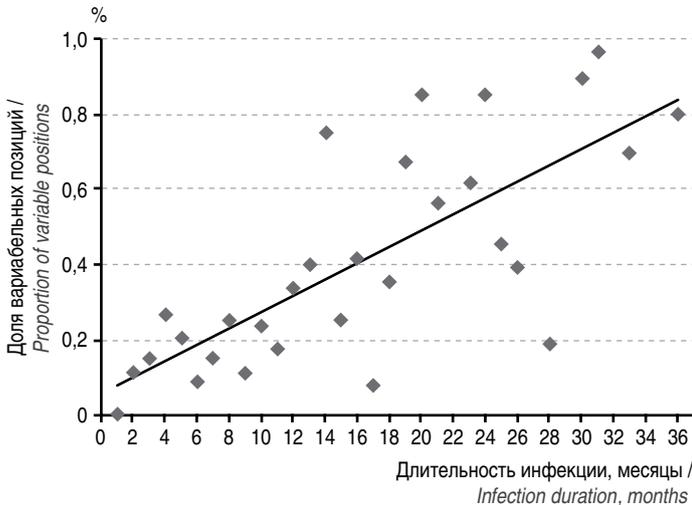


Рис. 4. Зависимость между длительностью инфекции и долей вариабельных позиций (среднее значение для каждого месяца) в нуклеотидных последовательностях фрагмента региона *pol* ВИЧ-1.

Fig. 4. Correlation between the duration of infection and proportion of variable positions (mean value for each month) in the nucleotide sequences of the *pol* region of HIV-1.

тально отличаться от распределения, представленного в данной работе, этот параметр может оказать влияние на аналитические характеристики тест-систем.

Молекулярный метод: определение порога вариабельности для выявления недавней ВИЧ-инфекции. Расчет приблизительного срока заражения на основании доли вариабельных позиций является перспективным направлением в области молекулярных методов, используемых для оценки длительности инфекции. На основании ряда работ [14, 15, 23] было установлено, что количество таких позиций со временем увеличивается. Данная зависимость была также отмечена в исследованной когорте (рис. 4).

Результаты секвенирования показали увеличение доли вариабельных позиций в нуклеотидных последовательностях с течением инфекции, что подтверждает результаты аналогичных исследований и дает возможность дальнейшего изучения данного параметра с целью валидации данного метода не только для выявления случаев недавнего заражения, но и для определения длительности инфекции в целом.

Оставался открытым вопрос, какое пороговое значение вариабельности может быть выбрано для выявления ВИЧ-инфекции различной длительности. На основании литературных данных были выбраны два порога вариабельности генома вируса для выявления недавней инфекции: 0,33% [14] и 0,5% [15]. Помимо них, был определен третий порог в 1,4%, позволяющий правильно выявлять в исследуемой когорте все образцы со сроком инфекции до 1 года.

Была проведена оценка возможности использования данных пороговых значений для выявления образцов с длительностью инфекции 6, 9, 12 и 18 мес. Для определения оптимального порогового значения был проведен расчет чувствительности, специфичности и точности методики в зависимости от длительности инфекции (табл. 4).

Таблица 4. Результаты применения молекулярного метода с различными пороговыми значениями
 Table 4. Results of the molecular method with different threshold values

Длительность, мес / Duration, months	Порог, % / Threshold, %	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %	Точность, % / Accuracy, %
6	0,33	83,9	50,7	65,5
9		83,8	57,4	71,6
12		82,1	62,7	74,6
18		79,8	76,1	78,8
6	0,5	88,1	39,0	61,0
9		89,4	45,9	69,3
12		89,5	52,9	75,4
18		87,0	64,8	81,1
6	1,4	100,0	10,3	50,4
9		100,0	12,3	59,5
12		100,0	14,7	67,0
18		99,5	19,7	78,0

Максимальные показатели чувствительности были достигнуты при пороге в 1,4%: так, со 100% вероятностью определялись образцы с длительностью инфекции 6, 9 и 12 мес. Однако показатели специфичности при этом были на очень низком уровне (10,3–14,7%), что привело к снижению точности метода.

В случае использования порога в 0,5% были отмечены достаточно высокие показатели чувствительности при выявлении образцов с длительностью до 12 мес., что составило 89,5% всех образцов, относившихся к данной группе на основе эпидемиологических данных. Однако специфичность при этом составляла всего лишь 52,9%, что, в свою очередь, было почти в 4 раза выше, чем при пороге в 1,4%. Тем не менее данный показатель все равно находится на низком уровне: в аналогичной работе Meixenberger K. et al. [23] специфичность составила 75,5%.

При пороге в 0,33% было получено оптимальное соотношение показателей чувствительности и специфичности, что позволило на достаточно высоком уровне выявлять как ранние, так и поздние образцы при временной отсечке в 12 мес. Так, 82,1% ранних и 62,7% поздних образцов были правильно идентифицированы с помощью данного метода. Точность подхода в этом случае составила 74,6%. Данный порог в 0,33% был сопоставим с величинами, полученными в других подобных работах, где он определялся на уровне 0,11–0,5% [14, 15, 23].

Необходимо отметить, что для ранних образцов (с длительностью инфекции менее 12 мес.) среднее значение доли вариабельных позиций составило 0,18% (95% ДИ: 0,14–0,22), для поздних образцов – 0,72% (95% ДИ 0,59–0,84) ($p < 0,01$). В связи с тем, что в исследуемой когорте в наибольшем количестве представлены образцы субсубтипа А6 (76,7%), был проведен дополнительный расчет показателей конкретно для этой группы образцов. Среднее значение доли вариабельных позиций составило 0,16% (95% ДИ: 0,12–0,20) и 0,77% (95% ДИ: 0,62–0,93) ($p < 0,01$) для ранних и поздних образцов соответственно.

Исследуемые нуклеотидные последовательности также были проанализированы на предмет наличия возможной двойной ВИЧ-инфекции в образце. Средняя величина SM-индекса для образцов с ранней инфекцией составила

0,003 (95% ДИ: 0,002–0,004), а для образцов поздней инфекции – 0,013 (95% ДИ: 0,010–0,015) ($p < 0,01$). Достоверная разница SM-индекса между двумя группами образцов согласуется с описываемыми выше результатами по анализу общей вариабельности нуклеотидных последовательностей.

Лишь для одного образца был получен показатель SM-индекса 0,056, что незначительно превышает пороговое значение в 0,05 и обусловлено лишь одной дополнительной синонимичной заменой в нуклеотидной последовательности. Кроме того, данный образец относился к группе поздней инфекции (более 3 лет), и полученный результат, по всей вероятности, объясняется не фактом двойной инфекции, а накоплением естественной вариабельности генома с течением времени.

Подбор оптимальной схемы алгоритма для выявления недавней ВИЧ-инфекции и оценка ее эффективности. В связи с тем, что анализ длительности инфекции с помощью серологических тестов может давать достаточно высокий уровень ложноранних результатов, специалисты ВОЗ рекомендуют использовать многоступенчатый алгоритм (RITA), в состав которого помимо анализа антител входит оценка других показателей [2–4].

В состав нашего алгоритма были включены две тест-системы, оценка которых проводилась на предыдущем этапе работы, молекулярный метод (ММ), основанный на определении доли вариабельных позиций, а также такие лабораторные показатели, как ВН и CD4. Применение двух последних показателей отдельно от других с целью определения давности инфекции не является целесообразным, поскольку они имеют достаточно большой диапазон значений в соответствии со стадией инфекции, однако они могут вносить весомый вклад в алгоритм с целью исключения ложных результатов. Так, высокие показатели ВН обычно свидетельствуют о начальной стадии заболевания, хотя иногда высокая концентрация вируса в крови отмечается и на поздней стадии. Аналогичную ситуацию можно отметить и в случае с количеством CD4-лимфоцитов: для начальных этапов заболевания чаще характерны высокие значения этого показателя в отличие от поздней стадии, которая характеризуется иммунодефицитом и сильным снижением количества клеток [24].

Следующий этап работы заключался в анализе различных схем алгоритма. Было определено 30 схем (в соответствии с рис. 3), представленных в табл. 5: одноступенчатые схемы имели в своем составе только одну тест-систему; двух- и трехступенчатые схемы включали в себя одну тест-систему и один или два показателя из трех соответственно (ВН, CD4 или генетическая вариабельность фрагмента региона *pol* ВИЧ-1); четырехступенчатые схемы включали в себя одну тест-систему и все три приведенные выше показателя. Для оценки эффективности работы алгоритма использовались такие характеристики, как Se, Sp, Acc, ЛПП, а также J.

Поскольку используемые тест-системы позволяют выявлять недавнюю инфекцию длительностью менее 9 мес. (ДС) и менее 6 мес. (Abbott), в дальнейшем исследовании именно эти временные границы были приняты как критерии недав-

ней инфекции: схемы на основе ДС имели временную границу недавней инфекции 9 мес., схемы на основе Abbott – 6 мес. Так как молекулярный метод, позволяющий эффективно выявлять недавнюю инфекцию длительностью менее 12 мес., изначально рассматривался лишь как подтверждающий метод, мы также оценили возможность его применения для подтверждения недавней инфекции для образцов с длительностью инфекции менее 9 и 6 мес.

Было сформировано две группы пороговых значений исследуемых показателей, позволяющие выявлять образцы недавней инфекции как:

1) образцы, которые имели значения ВН >50 коп/мл, CD4 >100 кл/мкл и долю вариабельных позиций <1,4%;

2) образцы, которые имели значения ВН >1000 коп/мл, CD4 >200 кл/мкл и долю вариабельных позиций <0,33%. Пороговые значения для данной группы были выбраны на основе анализа данных литературы [3, 8–11, 14].

Самые высокие показатели работы алгоритма были получены при использовании первой группы пороговых значений применительно к тест-системе ДС в составе как двухступенчатой схемы совместно с показателем CD4 или ММ, так и в составе трехступенчатой схемы, когда все три показателя анализировались одновременно. Необходимо отметить, что результаты данных схем алгоритма полностью совпадали с результатами, которые показала тест-система ДС индивидуально: чувствительность составила 94,4%, специфичность – 96,7%, точность – 95,5%. Доля ЛПП составила всего 3,3%, что является достаточно низким уровнем ложной идентификации ранних случаев [3, 8–11]. Также этим схемам алгоритма соответствовал самый высокий показатель индекса Юдена – 0,91.

Уже на данном этапе анализа тест-система ДС имела высокие значения оцениваемых характеристик, в связи с чем у нее появляется потенциальная возможность быть включенной в систему мониторинга для рутинного тестирования образцов с целью выявления пациентов с недавней инфекцией, поскольку дополнительные блоки алгоритма не оказывают значительного влияния на полученные результаты.

В случае тест-системы Abbott аналогичную картину относительно двух- и трехступенчатого алгоритма можно наблюдать также при использовании первой группы пороговых значений, но применительно не к CD4, как в предыдущем случае, а к ВН: анализируемые характеристики имели те же значения, что и в случае индивидуальной работы теста. При этом чувствительность составила 86,4%, специфичность – 77,4%, точность – 81,4%. Данные показатели немного ниже тех, что были получены с использованием тест-системы ДС, однако доля ЛПП оставила 22,6%, что почти в 6,8 раза выше этого показателя у ДС.

В случае применения второй группы пороговых значений можно увидеть снижение доли ЛПП как для ДС, так и для Abbott, что неразрывно связано с увеличением эффективности выявления длительно текущей инфекции. Для схем на основе ДС удалось достигнуть снижения доли ЛПП с 3,3 до 1,6% и, соответственно, увеличения специфичности до 98,4%, хотя это также привело к снижению чувствительности до 76,1%. Для схем на основе Abbott доля ЛПП также снизилась с 22,6 до 13,7%. Несмотря на то, что в этом слу-

Таблица 5. Результаты анализа различных схем алгоритма
Table 5. Results of analysis of different schemes of the algorithm

Порог ВН-CD4-ММ / VL-CD4-MM threshold	Используемая тест-система / Assay used	Схема анализа / Analysis scheme	Se, %	Sp, %	Acc, %	ЛПП, % / FRR, %	J
–	ДС / DS	t/c / t/s	94,4	96,7	95,5	3,3	0,91
–	Abbott	t/c / t/s	86,4	77,4	81,4	22,6	0,64
50-100-1.4	ДС / DS	t/c + ВН / t/s + VL	93,7	96,7	95,1	3,3	0,90
		t/c + CD4 / t/s + CD4	94,4	96,7	95,5	3,3	0,91
		t/c + ММ / t/s + MM	94,4	96,7	95,5	3,3	0,91
		t/c + ММ + ВН / t/s + MM + VL	93,7	96,7	95,1	3,3	0,90
		t/c + ММ + CD4 / t/s + MM + CD4	94,4	96,7	95,5	3,3	0,91
		t/c + ВН + CD4 / t/s + VL + CD4	93,7	96,7	95,1	3,3	0,90
		t/c + ММ + ВН + CD4 / t/s + MM + VL + CD4	93,7	96,7	95,1	3,3	0,90
1000-200-0.33	ДС / DS	t/c + ВН / t/s + VL	88,7	97,5	92,8	2,5	0,86
		t/c + CD4 / t/s + CD4	92,3	96,7	94,3	3,3	0,89
		t/c + ММ / t/s + MM	80,3	97,5	88,3	2,5	0,78
		t/c + ММ + ВН / t/s + MM + VL	76,1	98,4	86,4	1,6	0,74
		t/c + ММ + CD4 / t/s + MM + CD4	78,9	97,5	87,5	2,5	0,76
		t/c + ВН + CD4 / t/s + VL + CD4	86,6	97,5	91,7	2,5	0,84
		t/c + ММ + ВН + CD4 / t/s + MM + VL + CD4	74,6	98,4	85,6	1,6	0,73
50-100-1.4	Abbott	t/c + ВН / t/s + VL	86,4	77,4	81,4	22,6	0,64
		t/c + CD4 / t/s + CD4	86,4	78,1	81,8	21,9	0,65
		t/c + ММ / t/s + MM	86,4	77,4	81,4	22,6	0,64
		t/c + ММ + ВН / t/s + MM + VL	86,4	77,4	81,4	22,6	0,64
		t/c + ММ + CD4 / t/s + MM + CD4	86,4	78,1	81,8	21,9	0,65
		t/c + ВН + CD4 / t/s + VL + CD4	86,4	78,1	81,8	21,9	0,65
		t/c + ММ + ВН + CD4 / t/s + MM + VL + CD4	86,4	78,1	81,8	21,9	0,65
1000-200-0.33	Abbott	t/c + ВН / t/s + VL	83,1	79,5	81,1	20,5	0,63
		t/c + CD4 / t/s + CD4	85,6	79,5	82,2	20,5	0,65
		t/c + ММ / t/s + MM	73,7	82,9	78,8	17,1	0,57
		t/c + ММ + ВН / t/s + MM + VL	72,0	84,9	79,2	15,1	0,57
		t/c + ММ + CD4 / t/s + MM + CD4	72,9	84,2	79,2	15,8	0,57
		t/c + ВН + CD4 / t/s + VL + CD4	82,2	81,5	81,8	18,5	0,64
		t/c + ММ + ВН + CD4 / t/s + MM + VL + CD4	71,2	86,3	79,5	13,7	0,57

ММ – молекулярный метод (подсчет доли переменных позиций во фрагменте региона pol ВИЧ-1), t/c – тест-система. В столбце «Порог ВН-CD4-ММ» через дефис прописаны пороговые значения ВН, CD4 и ММ соответственно, по которым образец определялся как ранний. Цветной заливкой отображены схемы алгоритма, которые имеют одинаковые характеристики по сравнению с тест-системами, использованными индивидуально (светло-серая заливка – ДС; темно-серая заливка – Abbott). Жирным шрифтом обозначены показатели, описанные ниже в тексте. Символом «+» обозначается очередность анализируемых показателей.

MM – molecular method (calculation of the proportion of variable positions in the pol fragment of HIV-1), t/s – test system. The column 'VL-CD4-MM threshold' shows threshold values of VL, CD4, and MM, respectively (separated by a hyphen), according to which the sample was considered as recent. Colored cells show the schemes of the algorithm that have the same characteristics as test systems used individually (light gray – DS; dark gray – Abbott). Bold indicates the parameters described below in the text. '+' indicates the order of the parameters analyzed.

Таблица 6. Результаты анализа пятиступенчатой схемы алгоритма
Table 6. Results of analysis of the five-stage scheme of the algorithm

Порог ВН-CD4-ММ / VL-CD4-MM threshold	Временной порог, месяцы / Time threshold, months	Схема анализа / Analysis scheme	Se, %	Sp, %	Acc, %	ЛПП, % / FRR, %	J
50-100-1.4	6	ДС + Abbott + ММ + ВН + CD4 / DS + Abbott + MM + VL + CD4	83,1	86,3	84,8	13,7	0,69
	9		81,7	98,4	89,4	1,6	0,80
	12		72,8	100,0	83,3	0,0	0,73
1000-200-0.33	6	ДС + Abbott + ММ + ВН + CD4 / DS + Abbott + MM + VL + CD4	68,6	90,4	80,7	9,6	0,59
	9		65,5	98,4	80,7	1,6	0,64
	12		58,6	100,0	74,6	0,0	0,59

ММ – молекулярный метод (подсчет переменных позиций во фрагменте региона pol ВИЧ-1). В столбце «Порог ВН-CD4-ММ» через дефис прописаны пороговые значения ВН, CD4 и ММ соответственно, по которым образец определялся как ранний. Жирным шрифтом обозначены показатели, описанные ниже в тексте. Символом «+» обозначается очередность анализируемых показателей.

MM – molecular method (calculation of the proportion of variable positions in the pol fragment of HIV-1). The column 'VL-CD4-MM threshold' shows threshold values of VL, CD4, and MM, respectively (separated by a hyphen), according to which the sample was considered as early. Bold indicates the parameters described below in the text. '+' indicates the order of the parameters analyzed.

чае специфичность возросла до 86,3%, доля ЛРП в 13,7% все равно остается достаточно высокой [3, 8–11].

На следующем этапе работы было решено объединить все имеющиеся методы в один пятиступенчатый алгоритм: две тест-системы, показатели ВН, CD4 и анализ вариабельности генома вируса. С учетом того, что каждая из двух тест-систем, а также молекулярный метод имеют свои временные пороги по выявлению недавней инфекции, была проведена оценка оптимального временного порога алгоритма среди трех имеющихся: 6, 9 и 12 мес. Анализ проводился по тем же двум группам пороговых значений, что и на предыдущем этапе работы. Результаты представлены в табл. 6.

Представленный вариант алгоритма при всех пороговых значениях анализируемых показателей и при всех временных порогах продемонстрировал чувствительность ниже 83,1%, что говорит о невысоком уровне выявления ранней инфекции. Однако в случае временного порога в 12 мес. специфичность достигла 100%, а доля ЛРП – 0%. Такое соотношение показателей говорит о корректном выявлении всех случаев длительно текущей инфекции.

На основании полученных результатов видно, что оптимальное соотношение всех характеристик алгоритма было получено в случае применения первой группы пороговых значений (ВН >50 коп/мл, CD4 >100 кл/мкл, доля вариабельных позиций <1,4%) совместно с временным порогом выявления недавней инфекции в 9 мес. Полученные показатели чувствительности (81,7%), специфичности (98,4%) и доли ЛРП (1,6%) говорят о низком уровне выявления ложноранних случаев, однако выявление недавней инфекции, на которую рассчитан алгоритм, остается на невысоком уровне.

Поскольку существует перспектива дальнейшего использования и внедрения такого алгоритма в рутинную практику, необходимо принять во внимание тот факт, что представленность ранних и поздних образцов в реальной выборке совсем не такая, как в исследуемой когорте: 61,36% ранних и 38,64% поздних образцов. По литературным данным известно, что доля выявленных случаев недавнего инфицирования в среднем составляет до 10%, что примерно в 6 раз ниже, чем в исследуемой когорте, однако в некоторых странах наблюдаются и более высокие показатели [11, 25–27]. Данный факт необходимо учитывать, поскольку характеристики алгоритма напрямую зависят от представленности обеих групп образцов в выборке в целом.

Помимо этого, необходимо отметить, что характеристики алгоритма также зависят от исследуемых показателей и их пороговых значений. Такие показатели, как ВН, CD4 и вариабельности генома вируса, в данном случае являются не основными (в отличие от используемых тест-систем), а корректирующими показателями, позволяющими повысить специфичность алгоритма. Их использование в большей степени влияет на снижение доли ложноранних результатов, что в рамках реальной выборки становится более важным показателем, поскольку появляется преобладание образцов с длительно текущей инфекцией, которые в результате анализа могут быть ошибочно отнесены в группу недавней инфекции.

Также стоит обратить внимание, что использование всех трех корректирующих показателей, предложенных в данной работе, не является обязательным. В частности, это касается вариабельности генома вируса, поскольку данный анализ имеет высокую стоимость и требует определенной лабораторной базы, которой обладают далеко не все учреждения, занимающиеся скрининговыми исследованиями на ВИЧ. Помимо этого, оценка эффективности предложенного нами алгоритма показала, что исключение данного показателя из пятиступенчатого алгоритма для выявления инфекции длительностью менее 9 мес. не приводит к снижению эффективности алгоритма. Данный факт позволяет отметить, что оценка доли вариабельных позиций в составе алгоритма не является обязательной. Однако включение данного показателя в работу позволит давать более подробную характеристику случаев недавней инфекции, оценивать длительность инфекции у пациентов, заразившихся более чем год назад, и проводить детальный анализ выявленных вариантов ВИЧ-1.

Заключение

Оценка уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией является важной задачей для системы эпидемиологического надзора, поскольку данный показатель отражает не только степень пораженности населения, но и задает направление в усовершенствовании стратегий профилактики и лечения. Для получения актуальной картины распространения ВИЧ-инфекции необходимо не только выявлять инфицированных лиц, но и определять число случаев недавнего заражения. Неопределенная доля выявляемых лиц может быть инфицирована задолго до момента обнаружения у них вируса или специфических антител, что вносит погрешность в расчет статистических показателей и не позволяет оценить истинную заболеваемость.

В данной работе был проведен анализ эффективности использования алгоритма для выявления недавних случаев инфицирования ВИЧ-1 на примере когорты пациентов, для которых была известна длительность инфекции. Необходимо отметить, что исследуемая когорта является смещенной и не отражает эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в РФ. В связи с этим необходимо принимать во внимание тот факт, что такие показатели, как возраст, пол пациента и путь инфицирования, могут внести свой вклад в эффективность описанного алгоритма и требуют дальнейшего изучения.

Исследование показало, что алгоритм, основанный на отечественной тест-системе ДС, выявляет пациентов с недавней инфекцией с точностью в 94,4%, что доказывает эффективность его применения. Аналогичный показатель у алгоритма на основе тест-системы Abbott был несколько ниже и составил 86,4%. Данный факт может быть связан с тем, что тест-система Abbott не валидирована для доминирующего в России субтипа А6 ВИЧ-1. В связи с этим можно сделать вывод о том, что выявление случаев недавнего (менее 9 мес.) инфицирования ВИЧ-1 с использованием тест-системы ДС является более точным и перспективным подходом.

В исследованной когорте не было выявлено ни одного образца с двойной ВИЧ-инфекцией, что могло бы исказить результаты анализа вариабельности генома вируса.

Представленный алгоритм для выявления недавней ВИЧ-инфекции, как инфекции длительностью менее 9 мес., основанный на тест-системе ДС, может быть рекомендован для внедрения в рутинную практику с целью выявления истинно новых случаев инфицирования и уточнения показателя заболеваемости. Такие исследования в формате скрининга всех выявляемых ВИЧ-позитивных образцов в течение фиксированного периода времени могут быть актуальны в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции не только с целью выявления истинно новых случаев заражения, но и, в частности, с целью надзора за распространением штаммов ВИЧ-1, устойчивых к лекарственным препаратам. Диагностика недавних случаев инфицирования будет способствовать детальному описанию тех вариантов вируса, которые циркулируют и передаются в популяции в конкретный период времени. Подсчет доли ранних образцов и определение динамики этого показателя позволят сделать выводы о скорости распространения ВИЧ-инфекции и прогнозировать ее течение, а также оценить эффективность внедрения профилактических и лечебных мероприятий. Такие исследования смогут послужить основой повсеместного введения данного показателя в практику для усовершенствования эпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Полякову С.Ю. (за систематизацию первичной информации и создание системы категоризации данных) и Загрядской Ю.Е. (за первичный анализ и верификацию данных лабораторных исследований).

Acknowledgement

We thank S.Yu. Polyakov for the systematization of primary data and development of a data categorization system and Yu.E.Zagryadskaya for primary analysis and verification of laboratory data

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №18-75-10096).

Financial support

This study was funded by the grant from the Russian Science Foundation (project No 18-75-10096).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2020 г. Справка. Адрес: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/07/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2020.pdf> / ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2020 г. Справка. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/07/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2020.pdf> (In Russian).

2. WHO Technical Working Group on HIV Incidence Assays: Meeting Report, 2009. Available at: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/links/hiviwg_capetown_07_09.pdf
3. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level. Geneva: World Health Organization (WHO), UNAIDS; 2011.
4. Мурзакова АВ, Киреев ДЕ. Современные методы выявления случаев недавней инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020;10(3):116-22. / Murzakova AV, Kireev DE. Modern methods for detecting cases of recent human immunodeficiency virus infection. Epidemiology and infectious diseases. Current items. 2020;10(3):116-22. DOI: 10.18565/epidem.2020.10.3.116-22 (In Russian).
5. Smoleń-Dzirba J, Wąsik TJ. Current and future assays for identifying recent HIV infections at the population level. Med Sci Monit. 2011 May;17(5):RA124-33. DOI: 10.12659/msm.881757
6. Moyo S, Wilkinson E, Novitsky V, Vandormael A, Gaseitsiwe S, Essex M, et al. Identifying Recent HIV Infections: From Serological Assays to Genomics. Viruses. 2015 Oct 23;7(10):5508-24. DOI: 10.3390/v7102887
7. Murphy G, Pilcher CD, Keating SM, Kassarjian R, Facente SN, Welte A, et al. Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA). Moving towards a reliable HIV incidence test – current status, resources available, future directions and challenges ahead. Epidemiol Infect. 2017 Apr;145(5):925-941. DOI: 10.1017/S0950268816002910
8. WHO/UNAIDS annual meeting of the Technical Working Group on HIV Incidence Assays. 13-15 October 2014, Barcelona, Spain. Geneva: World Health Organization, 2015.
9. Technical update on HIV incidence assays for surveillance and monitoring purposes. Geneva: World Health Organization (WHO), UNAIDS; 2015.
10. Guidelines on monitoring the impact of the HIV epidemic using population-based surveys. Geneva: World Health Organization (WHO), UNAIDS; 2015.
11. Global HIV strategic information working group. Recent infection testing algorithm technical update. Applications for HIV surveillance and programme monitoring. Geneva: World Health Organization (WHO), UNAIDS; 2018.
12. Загрядская ЮЕ, Нешумаев ДА, Кокотюха ЮА, Мейрманова ЕМ, Ольховский ИА, Пузырёв ВФ, и соавт. Оценка новой тест-системы ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015;20(3):23-7. / Zagryadskaya YuE, Neshumaev DA, Kokotyukha YuA, Meyrmanova EM, Olkhovskiy IA, Puzyrev VF, et al. Assessment of a new DS-EIA-HIV-AB-TERM assay to determine the probably time of infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1). Epidemiology and infectious diseases. 2015; 20(3):23-7. (In Russian).
13. Suligoi B, Regine V, Raimondo M, Rodella A, Terlenghi L, Caruso A, et al. HIV avidity index performance using a modified fourth-generation immunoassay to detect recent HIV infections. Clin Chem Lab Med. 2017 Oct 26;55(12):2010-2019. DOI: 10.1515/cclm-2016-1192
14. Киреев ДЕ, Мурзакова АВ, Лопатухин АЭ, Покровская АВ, Шемшурова АВ, Кулагин ВВ, и др. Оценка эффективности определения длительности ВИЧ-инфекции путем анализа генетической вариабельности вируса. Инфекционные болезни. 2017;15(2):54-59. / Kireev DE, Murzakova AV, Lopatukhin AE, Pokrovskaya AV, Shemshura AB, Kulagin VV, et al. Assessment of the effectiveness of determining the duration of HIV infection by analysis of viral genetic variability. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2017;15(2):54-59. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-2-54-59 (In Russian).
15. Kouyos RD, von Wyl V, Yerly S, Böni J, Rieder P, Joos B, et al; Swiss HIV Cohort Study. Ambiguous nucleotide calls from population-based sequencing of HIV-1 are a marker for viral diversity and the age of infection. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):532-9. DOI: 10.1093/cid/ciq164

16. Лаповок ИА, Лопатухин АЭ, Киреев ДЕ. Двойная ВИЧ-инфекция: эпидемиология, клиническая значимость и диагностика. *Инфекционные болезни*. 2019;17(2):87-93. / Lapovok IA, Lopatukhin AE, Kireev DE. Dual HIV infection: epidemiology, clinical significance, and diagnosis. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2019;17(2):81-87. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-81-87 (In Russian).
17. Pacold M, Smith D, Little S, Cheng PM, Jordan P, Ignacio C, et al. Comparison of methods to detect HIV dual infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Dec; 26(12):1291-8. DOI: 10.1089/aid.2010.0042
18. Foley BT, Leitner T, Paraskevis D, Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect Genet Evol*. 2016 Dec;46:150-158. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.018
19. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1871-9. DOI: 10.1097/00002030-200309050-00005
20. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202 Suppl 2:S270-7. DOI: 10.1086/655651
21. Duong YT, Kassinjee R, Welte A, Morgan M, De A, Dobbs T, et al. Recalibration of the limiting antigen avidity EIA to determine mean duration of recent infection in divergent HIV-1 subtypes. *PLoS One*. 2015 Feb 24;10(2):e0114947. DOI: 10.1371/journal.pone.0114947
22. Huik K, Soodla P, Pauskar M, Owen SM, Luo W, Murphy G, et al; CASCADE Collaboration in the EuroCoord. The concordance of the limiting antigen and the Bio-Rad avidity assays in persons from Estonia infected mainly with HIV-1 CRF06_cpx. *PLoS One*. 2019 May 24;14(5):e0217048. DOI: 10.1371/journal.pone.0217048
23. Meixenberger K, Hauser A, Jansen K, Yousef KP, Fiedler S, von Kleist M, et al. Assessment of ambiguous base calls in HIV-1 *pol* population sequences as a biomarker for identification of recent infections in HIV-1 incidence studies. *J Clin Microbiol*. 2014 Aug;52(8):2977-83. DOI: 10.1128/JCM.03289-13
24. Селимова ЛМ, Серебровская ЛВ, Иванова ЛА, Кравченко АВ, Буравцова ЕВ. Показатели CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). *Вопросы вирусологии*. 2015;60(2):31-34. / Selimova LM, Serebrovskaya LV, Ivanova LA, Kravchenko AV, Buravtsova EV. Parameters of the CD4-Cell count and viral load in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected patients. *Voprosy virusologii (Problems of Virology)*. 2015;60(2):31-34. (In Russian).
25. Lunar MM, Židovec Lepej S, Poljak M. Sequence ambiguity determined from routine *pol* sequencing is a reliable tool for real-time surveillance of HIV incidence trends. *Infect Genet Evol*. 2019 Apr;69:146-152. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.01.018
26. Gonese E, Musuka G, Ruangtragool L, Hakim A, Parekh B, Dobbs T, et al. Comparison of HIV Incidence in the Zimbabwe Population-Based HIV Impact Assessment Survey (2015-2016) with Modeled Estimates: Progress Toward Epidemic Control. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020 Aug;36(8):656-662. DOI: 10.1089/AID.2020.0046
27. Welty S, Motoku J, Muriithi C, Rice B, de Wit M, Ashanda B, et al. Brief Report: Recent HIV Infection Surveillance in Routine HIV Testing in Nairobi, Kenya: A Feasibility Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 May 1;84(1):5-9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002317
- Салеева Дарья Владиславовна, младший научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; младший научный сотрудник Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна ФМБА России
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
E-mail: dasha_saleeva@inbox.ru
- Покровская Анастасия Вадимовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института РУДН
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru
- Шемшур Андрей Борисович, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики Клинического центра профилактики и борьбы со СПИД министерства здравоохранения Краснодарского края
Адрес: 350015, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 204/2
Телефон: (861) 251-7423
E-mail: shemsh@mail.ru
- Лебедев Павел Васильевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Клинического центра профилактики и борьбы со СПИД министерства здравоохранения Краснодарского края
Адрес: 350015, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 204/2
Телефон: (861) 251-7819
E-mail: pavel.lebedev@inbox.ru
- Хотелева Людмила Валерьевна, врач клинической лабораторной диагностики Клинического центра профилактики и борьбы со СПИД министерства здравоохранения Краснодарского края
Адрес: 350015, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 204/2
Телефон: (861) 251-7423
E-mail: hoteleva@mail.ru
- Стребкова Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции министерства здравоохранения Самарской области, Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина
Адрес: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159
Телефон: (927) 658-1752
E-mail: eastrebkova@gmail.com
- Хуртин Дмитрий Германович, заведующий клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, врач-бактериолог Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями
Адрес: 443029, Самара, ул. Ново-Садовая, 178
Телефон: (846) 374-3174
E-mail: hurtin.d.g@gmail.com
- Спирин Алексей Васильевич, министр здравоохранения Астраханской области
Адрес: 414056, Астрахань, ул. Татищева, 16В
Телефон: (8512) 54-9230
E-mail: minzdrav@astrobl.ru
- Агафонова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, первый заместитель министра здравоохранения Астраханской области
Адрес: 414056, Астрахань, ул. Татищева, 16В
Телефон: (8512) 54-0024
E-mail: zamminamur@gmail.com
- Кириченко Алина Алексеевна, научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646 доб. 1288
E-mail: kotova-kirichenko@mail.ru
- Лопатухин Алексей Эдуардович, научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646 доб. 2265
E-mail: a.lopatukhin@gmail.com
- Покровский Вадим Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий СПИОЭП СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Телефон: (495) 365-3009
E-mail: pokrovsky.vad@yandex.ru

Информация о соавторах:

Киреев Дмитрий Евгеньевич, кандидат биологических наук, руководитель научной группы разработки новых методов диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
E-mail: dmitkireev@yandex.ru

Лаповок Илья Андреевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646, доб. 2265
E-mail: i_lapovok@mail.ru

Information about co-authors:

Dmitry E. Kireev, PhD in Biology, Head of the Research Group for the Development of new methods of diagnosing HIV infection and viral hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
E-mail: dmitkireev@yandex.ru

Ilya A. Lapovok, PhD in Biology, Senior Scientific Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
E-mail: i_lapovok@mail.ru

Daria V. Saleeva, Junior Scientific Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Junior Scientific Researcher of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
E-mail: dasha_saleeva@inbox.ru

Anastasia V. Pokrovskaya, MD, PhD, Senior Scientific Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Associate Professor, Department of Infectious Diseases with courses of epidemiology and phthisiology, RUDN University
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Andrey B. Shemshura, MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Center for the Prevention and Control of AIDS of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory
Address: 204/2 Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350015, Russian Federation
E-mail: shemsh@mail.ru

Pavel V. Lebedev, MD, PhD, Deputy Chief Doctor, Center for the Prevention and Control of AIDS of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory
Address: 204/2 Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350015, Russian Federation
E-mail: pavel.lebedev@inbox.ru

Lyudmila V. Hoteleva, doctor of clinical laboratory diagnostics, Center for the Prevention and Control of AIDS of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory
Address: 204/2 Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350015, Russian Federation
E-mail: hoteleva@mail.ru

Elena A. Strebkova, MD, PhD, global specialist, V.D.Seredavin Samara Regional Clinical Hospital
Address: 159 Tashkenskaya str., Samara, 443095, Russian Federation
E-mail: eastrebkova@gmail.com

Dmitry G. Hurtin, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of bacteriology, Samara Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases
Address: 178 Novo-Sadovaya str., Samara, 443029, Russian Federation
Phone: (846) 374-3174
E-mail: hurtin.d.g@gmail.com

Alexey V. Spirin, Minister of health of the Astrakhan region
Address: 16V Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russian Federation
Phone: (8512) 54-9230
E-mail: minzdrav@astrobl.ru

Olga V. Agafonova, PhD, 1st Deputy Minister of health of the Astrakhan region
Address: 16V Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russian Federation
Phone: (8512) 54-0024
E-mail: zamminamur@gmail.com

Alina A. Kirichenko, scientific researcher, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 974-9646
E-mail: kotova-kirichenko@mail.ru

Alexey E. Lopatukhin, scientific researcher, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 974-9646
E-mail: a.lopatukhin@gmail.com

Vadim V. Pokrovskiy, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of HIV department of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Phone: (495) 365-3009
E-mail: pokrovsky.vad@yandex.ru

Электронная версия

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Респираторно-синцициальная вирусная инфекция у ребенка с генетической патологией

Актуальность респираторно-синцициальной вирусной инфекции обусловлена широким распространением, тяжестью течения у детей раннего возраста с преимущественным поражением нижних отделов респираторного тракта с выраженной дыхательной недостаточностью и отсутствием этиотропной терапии с доказанной эффективностью. Группу риска по тяжелому течению и летальности составляют недоношенные, дети с бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Кроме этого, по индивидуальным показаниям решением консилиума специфическая профилактика проводится новорожденным и недоношенным с тяжелой нервно-мышечной патологией, травмой центральной нервной системы с нарушением дыхательной функции, пациентам с врожденными аномалиями и генетической патологией дыхательной системы, а также врожденными иммунодефицитами. В статье представлены описание и анализ тяжелого течения респираторно-синцициальной инфекции с развитием обструктивного бронхита и дыхательной недостаточности 2-й степени у ребенка 1 года 4 мес. с Чардж-синдромом – тяжелой генетической патологией, включающей комбинированный врожденный порок сердца, аномалию развития хоан, белково-энергетическую недостаточность, врожденный иммунодефицит. У ребенка имела место бронхолегочная дисплазия, хронический паралимпический стеноз гортани. Заболевание потребовало кислородной поддержки и пребывания больной в отделении реанимации. Описанный клинический пример демонстрирует тяжелое течение респираторно-синцициальной вирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей у ребенка старше года из группы риска.

*Кокорева С.П., Котлова В.Б., Макарова А.В., Разуваев О.А., Мореплавцева Я.Д.
Респираторно-синцициальная вирусная инфекция у ребенка с генетической патологией.
Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(2): 61–67.
DOI: 10.20953/1817-7646-2021-2-61-67
Источник: www.phdynasty.ru*

ПРОСТУДА. ВИРУСЫ. СЕЗОН. ПОМНИ ПРО ЭРГОФЕРОН.



Реклама РУ:ЛП-Н (000031) - (PFRU)



БРЕНД ГОДА В НОМИНАЦИИ «ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДЫ И ГРИППА*»
МАРКА №1 В РОССИИ В КАТЕГОРИИ «СРЕДСТВО ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА»**

- Широкий спектр противовирусного действия¹
- Облегчение симптомов уже к 2-3 дню лечения^{2,3}
- Укрепление системного и местного иммунитета дыхательных путей^{1,4}
- Защита от бактериальных осложнений вирусных инфекций^{2,3,5}

1. На основании инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон.
2. Никифоров В.В., Руженцова Т.А. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 4. С. 84-97.

3. Геппе и соавт. Терапия. 2017; 8(18):63-78.
4. Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В. Современная педиатрия. 2014; 8(64):1-4.
5. Селькова Е.П. и соавт. Пульмонология. 2019;29(3):302-310.

* Бренд Эргоферон по итогам 2020 г. является победителем фармацевтической премии «Зеленый крест» в категории «Бренд Года», номинация «Препарат выбора для лечения простуды и гриппа»
** По результатам общенационального голосования МАРКА №1 В РОССИИ 2019, марка «Эргоферон» является победителем ежегодного голосования в категории «Средство от простуды и гриппа».