

УДК 616.36

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113>

На правах рекламы

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕСТ-СИСТЕМ ИФА/ИХЛА 4-го ПОКОЛЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>Д.Е.Киреев\*, <sup>2</sup>Г.А.Шипулин, <sup>3,6</sup>А.В.Семенов, <sup>1</sup>Е.В.Тиванова, <sup>1</sup>В.П.Чуланов, <sup>1</sup>Н.М.Колясникова, <sup>3</sup>Е.Б.Зуева, <sup>4</sup>С.Galli, <sup>1,5</sup>В.В.Покровский

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup>Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Abbott Diagnostics, Рим, Италия

<sup>5</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>6</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Целью работы являлось сравнение пяти наиболее широко используемых на территории Российской Федерации тест-систем ИФА для обнаружения антител к вирусу иммунодефицита человека. Материалы и методы. В качестве материалов для сравнения были собраны 5442 образца сыворотки крови посетителей диагностических центров, пришедших на обследование по показаниям, не связанным с инфекциями, групп населения с высоким риском инфицирования ВИЧ, а также от пациентов с состояниями, при которых чаще всего могут возникнуть ложноположительные результаты исследований в ИФА. Дополнительно для оценки аналитических характеристик использовались сероконверсионные панели и панель вирусного разнообразия. В работе проводилось сравнение следующих тест-систем: Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott), Genscreen Ultra HIV Ag-Ab (Bio-Rad), КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ (АО «Вектор-Бест»), ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН (ООО «НПО «Диагностические системы»), ВИЧ-1,2-АГ/АТ (ООО «Медико-биологический союз»). Заключение. Диагностическая чувствительность всех тест-систем составила 100% за исключением одной (ООО «Медико-биологический союз»), у которой она оказалась равной 99,54%. Диагностическая специфичность варьировала от 99,58 до 99,89%, однако неожиданно сильно зависела от тестируемой популяции, снижаясь в группе пациентов с высоким риском инфицирования ВИЧ до 93,26% при использовании тест-системы АО «Вектор-Бест». Доля подтвержденных первично положительных результатов колебалась в диапазоне от 100% (Abbott) до 89,51% (АО «Вектор-Бест»). Анализ сероконверсионных панелей показал, что тест-системы незначительно отличались друг от друга, выявляя от 22,12% (ООО «НПО «Диагностические системы») до 27,88% (Abbott) образцов. При тестировании панели вирусного разнообразия большее количество образцов выявляли тест-системы зарубежных производителей (100% — Abbott и 85,9% — Bio-Rad). Наименьшее количество образцов панели было выявлено тест-системой ООО «Медико-биологический союз» (52,1%). Данная работа является единственным исследованием, где на обширной выборке было проведено сравнение серологических тест-систем 4-го поколения, широко используемых в Российской Федерации для скрининга на ВИЧ-инфекцию. Полученные результаты позволяют оценить эффективность применения перечисленных тест-систем в рутинной диагностической практике.

**Ключевые слова:** ВИЧ, ИФА, ИХЛА, иммуноблот, скрининг, чувствительность, специфичность, точность, сероконверсионные панели, тест-системы

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE 4TH GENERATION ELISA/CLIA ASSAYS USED FOR THE DIAGNOSIS OF HIV INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>D.E.Kireev\*, <sup>2</sup>G.A.Shipulin, <sup>3,6</sup>A.V.Semenov, <sup>1</sup>E.V.Tivanova, <sup>1</sup>V.P.Chulanov, <sup>1</sup>N.M.Kolyasnikova, <sup>3</sup>E.B.Zueva, <sup>4</sup>S.Galli, <sup>1,5</sup>V.V.Pokrovsky

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Center of Strategic Planning and Biomedical Health Risks Management, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Abbott Diagnostics, Rome, Italy

<sup>5</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>6</sup>North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The aim of the work was to compare the five most widely used ELISA diagnostic kits on the territory of the Russian Federation, which are used for screening for HIV infection. Materials and methods. 5442 samples from visitors of diagnostic centers who came for blood donation for non-infectious analyses, cohorts with a high risk of HIV infection, as well as patients with potentially interfering conditions were used as a material for the study. Additionally, seroconversion panels and a panel of viral diversity were used to evaluate the analytical characteristics. The following test systems were compared: Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott), Genscreen Ultra HIV Ag-Ab (Bio-Rad), CombiBest HIV-1,2 AG/AT (Vector-Best), DS-ELISA-HIV-AGAT-SCREEN (Diagnostic Systems), HIV-1,2-AG/AT (Medical-Biological Union). Conclusion. The diagnostic sensitivity of all tests was 100% with the exception of one (Medical-Biological Union), in which it turned out to be 99,54%. Diagnostic specificity ranged from 99,58% to 99,89%, but unexpectedly strongly depended on the test population, decreasing on a group with a high risk of HIV infection to 93,26% (Vector-Best). The convergence between initial and repeat reactive samples ranged from 100% (Abbott) to 89,51% (Vector-Best). The results of the analysis of seroconversion panels showed that the tests differed slightly from each other, receiving positive results from 22,12% (Diagnostic Systems) to 27,88% (Abbott) samples. When testing the panel of viral diversity, diagnostic tests from foreign manufacturers showed better results, revealing 100% (Abbott) and 85,9% (Bio-Rad). The smallest number of panel samples was detected by the kit of the Medical-Biological Union (52,1%). This work is the only study where the 4th generation ELISA kits, widely used in the Russian Federation for screening for HIV infection, were compared in an extensive sampling. The results obtained make it possible to evaluate the effectiveness of the use of the listed kits in routine diagnostic practice.

**Key words:** HIV, ELISA, CLIA, immunoblot, screening, sensitivity, specificity, efficiency, seroconversion panels, diagnostic tests

**Для цитирования:** 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113>

**Введение.** Пандемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-инфекции увеличивается, несмотря на все принимаемые меры. При этом страны Восточной Европы и Центральной Азии, в том числе и Россия, являются единственным регионом в мире, где количество новых случаев инфекции продолжает возрастать [1]. Одним из эффективных способов борьбы с распространением пандемии является своевременное выявление ВИЧ-инфицированных лиц. Согласно стратегии 90–90–90, предложенной ЮНЭЙДС, и большому количеству проведенных научных исследований ранняя диагностика болезни помогает предотвратить новые случаи инфекции. Для этого требуется проведение широкомасштабного скрининга, как уязвимых групп, так и общего населения.

В Российской Федерации тестирование на наличие ВИЧ-инфекции осуществляется с помощью диагностических тестов ИФА (иммуноферментный анализ) и ИХЛА (иммунохемилюминесцентный анализ), выявляющих одновременно антитела к ВИЧ-1 и антигены p25 или p24 [2]. Ежегодно увеличивается количество выполненных исследо-

ваний. В 2017 году было выполнено более 33 млн исследований на антитела к ВИЧ [3]. В этих условиях чрезвычайно важно применять тесты, имеющие максимальные характеристики чувствительности и специфичности.

Одна из сложностей диагностики болезни заключается в чрезвычайно высокой вариабельности вируса иммунодефицита человека. Гетерогенность ВИЧ внутри одного субтипа составляет 8–17%, а между субтипами может достигать 42% [4], что естественно является причиной различий в антигенной структуре вируса, которые осложняют разработку диагностических тестов. Такая вариабельность может влиять на аналитическую чувствительность тестов, что было показано в ряде исследований [5–7].

В России зарегистрирован и может быть использован большой перечень тестов ИФА/ИХЛА для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. Однако информация об их характеристиках зачастую ограничена. Опубликовано небольшое количество работ с описанием результатов эффективности применения тест-систем [8, 9], либо посвященных

сравнению тест-систем между собой [10–12]. Среди выполненных работ наибольшая выборка была использована в исследовании Шариповой И.Н. с соавт., в котором проводилась сравнительная оценка специфичности трех тест-систем ИФА (440 образцов). Однако даже такой объем является недостаточным для определения характеристик скрининговых тестов. Кроме того, выборка, использованная в работе Шариповой И.Н. с соавт., представляла собой образцы сыворотки крови беременных женщин, которые являются специфической группой.

**Целью** данного исследования являлось проведение сравнительной оценки тест-систем 4-го поколения, применяемых в России для диагностики ВИЧ-инфекции, на обширной выборке, содержащей как общую популяцию, так и уязвимые группы населения.

**Материалы и методы.** Клинические образцы и контрольные панели. Производился однократный забор образцов сыворотки крови у посетителей диагностических центров ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИЭ) (Москва) и ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (НИИЭМ имени Пастера) (Санкт-Петербург). Субъектами исследования являлись посетители старше 18 лет. В ЦНИИЭ производился набор посетителей из общей популяции, пришедших на сдачу крови по неинфекционным показаниям. В НИИЭМ имени Пастера производился набор пациентов с измененными состояниями иммунной системы (беременные женщины, пациенты, имеющие системное аутоиммунное заболевание, пациенты гемодиализного центра), а также пациентов с потенциально высоким риском инфицирования — потребителей наркотических веществ (ПНВ) и посетителей кожно-венерологического диспансера. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия. После определения возможности включения пациента в исследование, получения его письменного согласия на участие и забора крови, собиралась также информация о поле и возрасте пациента. Исследование было одобрено Этическими комитетами ЦНИИЭ и НИИЭМ имени Пастера.

Всего было собрано 5586 образцов сыворотки крови пациентов, из которых 130 не соответствовали критериям включения/исключения, 7 пациентов не имело достаточного количества сыворотки для

поведения всех тестирований, 3 пациента отозвало информированное согласие, 4 пациента было включено повторно, и их данные были исключены из анализа. Пригодными для статистической обработки было признано 5442 образца. Из них 160 — от беременных, 232 — от пациентов на гемодиализе, 262 — от ПНВ, 207 — от пациентов с аутоиммунными заболеваниями, 129 — от лиц, посетителей кожно-венерологического диспансера и 4452 — от посетителей из общей популяции.

Также для оценки аналитических характеристик сравниваемых тест-систем использовались сероконверсионные панели ZepetoMetrix Corporation (каталожные номера 6248, 9012, 9014, 9018, 9021, 9023, 9028, 9031, 9089) и панель вирусного многообразия ВИЧ-1 Ag p24, R&D Abbott Diagnostics, содержащая антигены ВИЧ-1 различных субтипов.

**Исследуемые тест-системы.** Клинические образцы и контрольные панели были использованы для тестирования с помощью следующих тест-систем: Architect HIV Ag/Ab Combo (кат. № 4J2732, Abbott Laboratories, США), далее — Abbott; Genscreen Ultra HIV Ag-Ab (кат. № 72386, Bio-Rad, Франция), далее — Bio-Rad; КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ (кат. № D-0152, АО «Вектор-Бест», Россия), далее — Вектор-Бест; ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН (кат. № I-1654, ООО «НПО «Диагностические системы», Россия), далее — ДС; ВИЧ-1,2-АГ/АТ (кат. № IP-113–20, ООО «Медико-биологический союз», Россия), далее — МБС. В качестве подтверждающих тестов использовались иммунный блот INNO-LIA HIV I/II Score immunoblot (кат. № 80540, Fujirebio, Япония) и РеалБест РНК ВИЧ (кат. № D-0198, Вектор-Бест, Россия).

Алгоритм тестирования и интерпретация результатов. Для сбора образцов крови использовались пробирки BD Vacutainer SST II Advance с сепаратором сыворотки. После центрифугирования (1500–2000 g, в течение 20 мин. при комнатной температуре) сыворотка аликвотировалась в пробирки типа «Эппендорф» и хранилась при температуре не выше -20 оС. Транспортировка также осуществлялась при отрицательной температуре. Исследование всех собранных образцов проводилось на базе ЦНИИЭ. Каждый образец сыворотки крови анализировался в пяти тест-системах. Результаты тестирований с коэффициентом позитивности менее единицы расценивались как неактивные. Результаты с коэффициентом позитив-

ности более единицы расценивались как первично положительные и затем переставлялись в дубле. По результатам трех тестирований конкретной тест-системы выносилось суждение о результате тестирования образца данной тест-системой, то есть образец считался повторно положительным в тест-системе, или нереактивный (первично положительный). Все исследования проводились согласно инструкциям производителей.

Для подтверждения результатов тестирования использовался следующий алгоритм. Если все пять тест-систем были нереактивными, образец считался истинно отрицательным. Если как минимум одна тест-система давала повторно положительный результат по результатам трех тестирований, образец далее исследовался в иммунном блоте. Если результат INNO-LIA был положительный, образец засчитывался как истинно положительный. Если образец был отрицательным или неопределенным в иммунном блоте, он дополнительно тестировался на наличие РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени. На основании результатов тестирования на РНК ВИЧ принималось итоговое суждение.

*Анализ данных.* В ходе сравнения тест-систем оценивались такие характеристики, как чувствительность: истинно положительные/(истинно положительные + ложно отрицательные)  $\times 100$ ; специфичность: истинно отрицательные/(истинно отрицательные + ложно положительные)  $\times 100$  и точность: (истинно положительные + истинно отрицательные)/(истинно положительные + ложно отрицательные + истинно отрицательные + ложно положительные)  $\times 100$ ; разница между первично и повторно положительными результатами; надежность отрицательных и положительных результатов.

Доверительный интервал (ДИ) использовался для оценки точности оценок пропорций, степень достоверности была установлена на уровне 95%.

**Результаты и их обсуждение.** *Чувствительность, специфичность и точность.* Среди проанализированных в рамках исследования 5442 образцов истинно положительными оказалось 217 (3,99%). Из них в общей популяции было выявлено 18 положительных образцов (0,40%), в группе высокого риска — 198 образцов (50,64%), и 1 образец (0,17%) был обнаружен в группе лиц с измененными состояниями иммунной системы. Все тест-системы обнаружили все положительные образцы, за исключением ВИЧ-1,2-АГ/АТ (МБС), которая не выявила один обра-

зец в группе общей популяции и показала, таким образом, диагностическую чувствительность в 99,54% случаев. Важно отметить, что с высокой вероятностью указанный образец был получен от пациента с недавней инфекцией. При его тестировании оставшиеся четыре тест-системы имели меньшие, чем обычно, величины соотношения сигнал/шум, а иммунный блот показал неопределенный результат с единственной слабой полосой, соответствующей белку р31. Наличие инфекции у пациента было подтверждено с помощью метода полимеразной цепной реакции.

В отношении диагностической специфичности все тест-системы имели ложноположительные результаты, таким образом, ни одна из тест-систем не достигла показателя 100%. Наибольшее количество ложноположительных результатов (22 случая) было получено при использовании тест-системы КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ (Вектор-Бест). При этом значимое количество таких результатов (13 случаев) было выявлено у потребителей наркотических веществ из группы высокого риска. Для группы ПНВ специфичность тест-системы составила 93,26%. Это стало причиной, по которой показатели специфичности, а также точности у данной тест-системы оказались худшими среди пяти исследуемых. Специфичность остальных тест-систем варьировала от 99,71% (ДС) до 99,89% (МБС).

Показатель точности, который в данном случае подразумевает общую способность теста правильно идентифицировать все положительные и все отрицательные образцы, для всех тест-систем оказался больше 99,50% и варьировал от 99,60% (Вектор-Бест) до 99,87% (МБС). Подробные результаты диагностических характеристик представлены в таблице 1.

*Уровень первично и повторно положительных результатов, надежность отрицательных и положительных результатов.* Согласно существующим нормативным документам [2] требуется повторное двукратное тестирование сыворотки с помощью той же тест-системы, давшей первично положительный результат. Только в случае получения еще одного положительного результата сыворотка засчитывается как положительная. Воспроизводимость результатов при первичном и повторном тестировании является важной характеристикой, поскольку она не только указывает на надежность работы теста, но и позволяет оценить затраты, необходимые для проведения подтверждающих экспериментов.

Таблица 1

**Характеристики чувствительности, специфичности и точности сравниваемых тест-систем, полученные при анализе клинических образцов**

Параметры и тест-системы	Общая популяция	Высокий риск	Измененные состояния иммунной системы	Всего
<b>Чувствительность</b>				
Abbott, % (?) [?]	100,00% (18/18) [81,47–100,00]	100,00% (198/198) [98,15–100,00]	100,00% (1/1) [2,50–100,00]	100,00% (217/217) [98,31–100,00]
Bio-Rad	100,00% (18/18) [81,47–100,00]	100,00% (198/198) [98,15–100,00]	100,00% (1/1) [2,50–100,00]	100,00% (217/217) [98,31–100,00]
Вектор-Бест	100,00% (18/18) [81,47–100,00]	100,00% (198/198) [98,5–100,00]	100,00% (1/1) [2,50–100,00]	100,00% (217/217) [98,31–100,00]
ДС	100,00% (18/18) [81,47–100,00]	100,00% (198/198) [98,15–100,00]	100,00% (1/1) [2,50–100,00]	100,00% (217/217) [98,31–100,00]
МБС	94,44% (17/18) [72,81–99,86]	100,00% (198/198) [98,15–100,00]	100,00% (1/1) [2,50–100,00]	99,54% (216/217) [97,46–99,99]
<b>Специфичность</b>				
Abbott	99,84% (4427/4434) [99,67–99,94]	99,48% (192/193) [96,97–99,99]	100,00% (598/598) [99,39–100,00]	99,85% (5217/5225) [99,70–99,93]
Bio-Rad	99,89% (4429/4434) [99,74–99,96]	96,37% (186/193) [93,73–99,01]	99,50% (595/598) [98,94–99,71]	99,71% (5210/5225) [99,53–99,84]
Вектор-Бест	99,93% (4431/4434) [99,80–99,99]	93,26% (180/193) [89,72–96,80]	99,00% (592/598) [98,20–99,41]	99,58% (5203/5225) [99,36–99,74]
ДС	99,77% (4424/4434) [99,59–99,89]	99,48% (192/193) [96,97–99,99]	99,83% (597/598) [99,06–100,00]	99,77% (5213/5225) [99,60–99,88]
МБС	99,91% (4430/4434) [99,77–99,98]	99,48% (192/193) [96,97–99,99]	99,83% (597/598) [99,06–100,00]	99,89% (5219/5225) [99,75–99,96]
<b>Точность</b>				
Abbott	99,84% (4445/4452) [99,64–99,96]	99,74% (390/391) [98,23–99,99]	100,00% (599/599) [99,41–100,00]	99,85% (5434/5442) [99,72–99,92]
Bio-Rad	99,89% (4447/4452) [99,68–99,98]	98,21% (384/391) [96,90–99,52]	99,50% (596/599) [98,97–99,69]	99,72% (5427/5442) [99,54–99,83]
Вектор-Бест	99,93% (4449/4452) [99,74–99,99]	96,68% (378/391) [94,90–98,46]	99,00% (593/599) [98,24–99,39]	99,60% (5420/5442) [99,40–99,75]
ДС	99,78% (4442/4452) [99,56–99,91]	99,74% (390/391) [98,23–99,99]	99,83% (598/599) [99,09–100,00]	99,78% (5430/5442) [99,63–99,87]
МБС	99,89% (4447/4452) [99,68–99,98]	99,74% (390/391) [98,23–99,99]	99,83% (598/599) [99,09–100,00]	99,87% (5435/5442) [99,74–99,93]

Среди испытуемых тест-систем только у Architect HIV Ag/Ab Combo все первично реактивные сыворотки показали положительный результат при повторном тестировании. Осталь-

ные тест-системы не всегда подтверждали первично положительный результат. Доля повторно положительных была значительно ниже в группе общей популяции. В ней разница между первично

и повторно положительными образцами доходила до 44,74% (МБС). В группе, содержащей лиц с высоким риском или с измененными состояниями иммунной системы, разница между первичным и повторным положительным результатом была меньше и варьировала от 0% (Abbott) до 6,04% (Вектор-Бест). В целом для исследованных образцов реже всего первично положительные образцы подтверждались при использовании тест-системы КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ (10,49%). Подробные результаты представлены в таблице 2.

к cut-off. Вероятно, это определило 100%-ное совпадение между первично и повторно положительными результатами, которое продемонстрировала тест-система. В то же время у тест-системы Вектор-Бест были максимальное значение SD и одно из самых меньших соотношений SD к cut-off среди сравниваемых тестов. Возможно, это явилось основной причиной низких значений специфичности и низкого уровня подтверждения первично положительных образцов (рис. 1). Результаты значений S/CO, полученные для отрицательных

Таблица 2

## Частота первично и повторно положительных результатов тестирования клинических образцов, % (n) [ДИ]

Группа	Параметр	Abbott	Bio-Rad	Вектор-Бест	ДС	МБС
Общая популяция	Первично положительные	0,56% (25/4452) [0,36–0,83]	0,76% (34/4452) [0,53–1,07]	0,79% (35/4452) [0,55–1,09]	1,08% (48/4452) [0,80–1,43]	0,85% (38/4452) [0,60–1,17]
	Повторно положительные	0,56% (25/4452) [0,36–0,83]	0,52% (23/4452) [0,33–0,77]	0,47% (21/4452) [0,29–0,72]	0,63% (28/4452) [0,42–0,91]	0,47% (21/4452) [0,29–0,72]
	Разница между первично и повторно положительными	0 (0%)	11 (32,35%)	14 (40,00%)	20 (41,67%)	17 (44,74%)
Высокий риск или измененные состояния иммунной системы	Первично положительные	20,20% (200/990) [17,74–22,84]	21,52% (213/990) [18,99–24,21]	23,43% (232/990) [20,83–26,20]	20,71% (205/990) [18,22–23,37]	20,51% (203/990) [18,03–23,16]
	Повторно положительные	20,20% (200/990) [17,74–22,84]	21,11% (209/990) [18,61–23,79]	22,02% (218/990) [19,47–24,73]	20,30% (201/990) [17,84–22,95]	20,30% (201/990) [17,84–22,95]
	Разница между первично и повторно положительными	0 (0%)	4 (1,88%)	14 (6,04%)	4 (1,95%)	2 (0,99%)
Всего	Первично положительные	4,13% (225/5442) [3,62–4,70]	4,54% (247/5442) [4,00–5,13]	4,91% (267/5442) [4,35–5,51]	4,65% (253/5442) [4,10–5,24]	4,43% (241/5442) [3,90–5,01]
	Повторно положительные	4,13% (225/5442) [3,62–4,70]	4,26% (232/5442) [3,74–4,83]	4,39% (239/5442) [3,86–4,97]	4,21% (229/5442) [3,69–4,78]	4,08% (222/5442) [3,57–4,64]
	Разница между первично и повторно положительными	0 (0%)	15 (6,07%)	28 (10,49%)	24 (9,49%)	19 (7,88%)

Надежность отрицательных и положительных результатов определялась путем оценки соотношения значений сигнал/шум (signal-to-noise, S/CO). Известно, что данная величина пропорциональна количеству комплексов антиген-антитело, возникших в ходе реакции. И соотношение, находящееся вблизи порогового значения (cut-off) повышает вероятность получения дискордантного результата при повторном тестировании. Для тест-системы Abbott были получены меньшая величина стандартного отклонения и большее соотношение между величиной стандартного отклонения (SD)

образцов при использовании пяти тест-систем, представлены в таблице 3.

*Сероконверсионные панели ZeptoMetrix и панель вирусного разнообразия.* Для оценки аналитической чувствительности испытуемых тест-систем было использовано девять сероконверсионных панелей, суммарно содержащих 104 образца. Согласно документации производителя в 38 образцах панелей обнаруживалась РНК ВИЧ и в 24 — р24 антиген. Все образцы панелей были протестированы с помощью всех тест-систем. Наибольшее количество положительных результа-

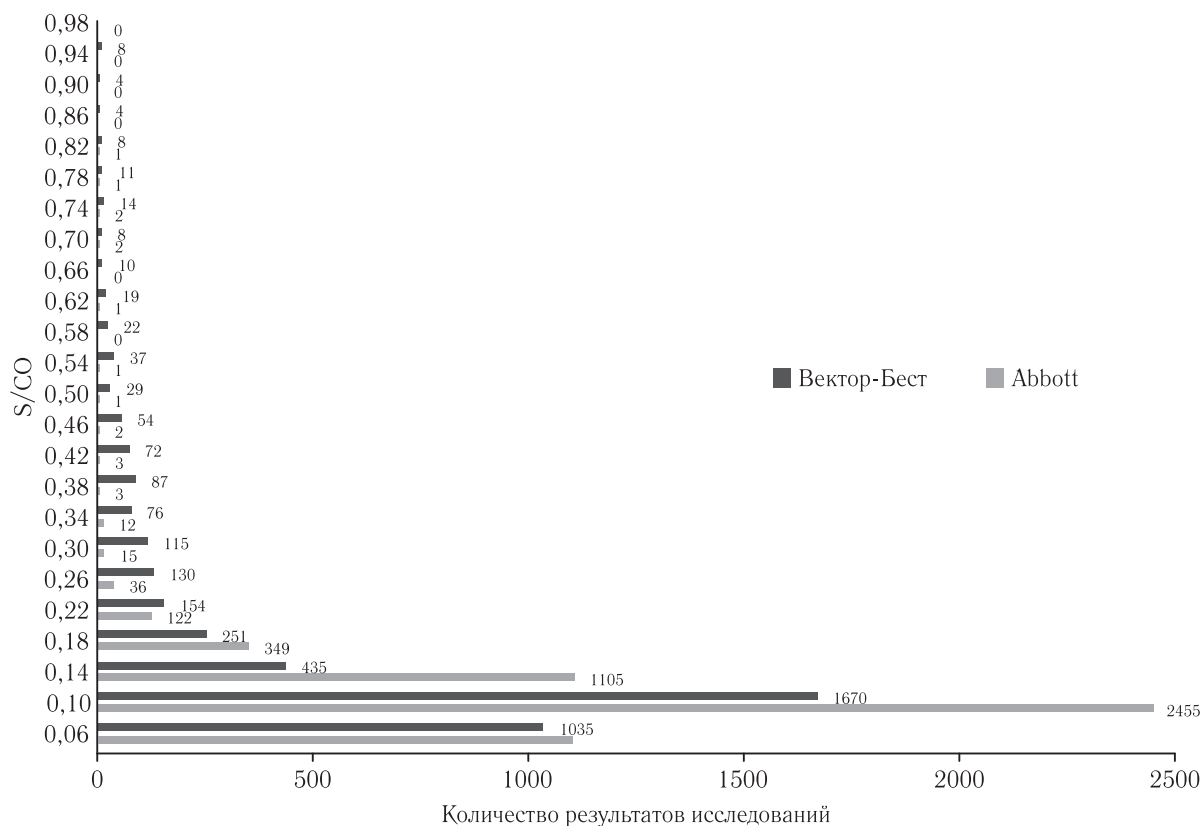


Рис. 1. Распределение отрицательных результатов по соотношению сигнал/шум (ось Y) для тест-систем 4-го поколения на ВИЧ Abbott и Вектор-Бест

Таблица 3

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

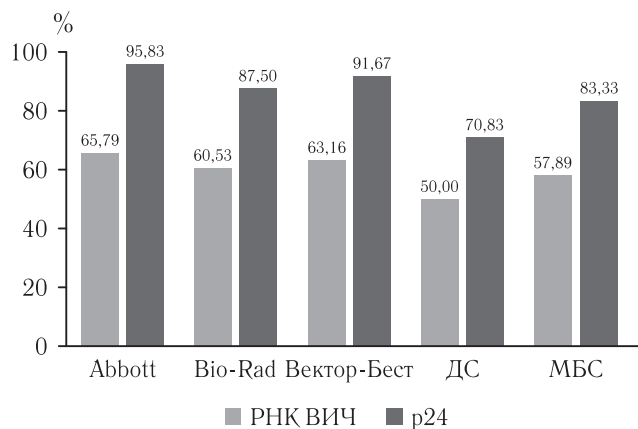
Тест-система	Кол-во образцов, n	Среднее значение S/CO	Величина стандартного отклонения (SD)	Соотношение SD к cut-off
Abbott	5217	0,11	0,048	18,443
Bio-Rad	5210	0,32	0,118	5,777
Вектор-Бест	5203	0,13	0,139	6,31
ДС	5213	0,09	0,1	9,134
МБС	5220	0,12	0,136	6,493

тов было получено с помощью тест-системы Architect HIV Ag/Ab Combo (29 образцов), наименьшее — с помощью ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН (23 образца). Подробные результаты тестирования панелей ZepatoMetrix пятью скрининговыми тестами представлены на рисунке 2.

Результаты исследования панели вирусного разнообразия продемонстрировали существенную разницу между тест-системами в их способности обнаруживать различные субтипы ВИЧ-1. Причем низкая эффективность была обнаружена не только в отношении выявления редких групп ВИЧ-1, но то же самое было показано для образцов, содержащих ВИЧ-1 группы М. Все образцы панели были выявлены только тест-системой Abbott. В то же

время самую низкую эффективность продемонстрировала тест-система МБС (52,1%, 37 из 71). В целом, тесты зарубежного производства показали более хорошие результаты, по сравнению с отечественными. Подробные результаты тестирования панели представлены в таблице 4.

**Заключение.** Широкомасштабный серологический скрининг населения на наличие ВИЧ-инфекции предъявляет жесткие требования к диагностическим характеристикам используемых тестов. Согласно отчету ВОЗ, описывающему диагностические характеристики серологических тестов, использующихся для выявления ВИЧ-инфекции, минимально приемлемые параметры для скрининговых тестов составляют 100% и 98% для чувствительности



**Рис. 2.** Уровень положительных результатов пяти тест-систем на ВИЧ 4-го поколения при тестировании образцов, содержащих РНК ВИЧ и антиген p24, девяти сероконверсионных панелей ВИЧ-1 (ZeptoMetrix)

варьируют и зависят от популяции, подвергаемой тестированию. В Российской Федерации проведено крайне малое количество исследований, посвященных оценке характеристик серологических тест-систем. В наиболее крупном исследовании [11] диагностическая специфичность всех трех сравниваемых тестов (компания Bio-Rad, АО «Вектор-Бест» и ООО «НПО «Диагностические системы») на сыворотках беременных женщин составила 98,64% (97,06–99,37). В нашем исследовании на группе пациентов с измененными состояниями иммунной системы для указанных тест-систем были получены схожие характеристики (99,00–99,83%). Однако принципиально иные результаты были получены при тестировании группы высокого риска инфицирования тест-системой Bio-Rad и особенно

Таблица 4

**Результаты эффективности выявления сравниваемыми тест-системами образцов панели вирусного многообразия ВИЧ-1**

Субтип	Кол-во образцов панели, n	Кол-во и процент выявленных образцов				
		Abbott, n (%)	Bio-Rad, n (%)	Вектор-Бест, n (%)	ДС, n (%)	МБС, n (%)
A	4	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	3 (75,0)	2 (50,0)
B	11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	9 (81,8)	7 (63,6)
C	8	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)	5 (62,5)
D	6	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	3 (50,0)
F	6	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	5 (83,3)	5 (83,3)
G	3	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (66,7)
H	2	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	1 (50,0)
J	1	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
CRF_01	9	9 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	8 (88,9)	2 (22,2)
CRF_02	5	5 (100,0)	5 (100,0)	3 (60,0)	5 (100,0)	5 (100,0)
CRF_06	2	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	1 (50,0)
CRF_11	1	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
URF_AB	1	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
URF_AG	1	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Группа O	8	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5%)
Группа N	2	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Группа P	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего	71	71 (100,0)	61 (85,9)	56 (78,9)	54 (76,1)	37 (52,1)

и специфичности соответственно [13]. Исходя из требований в отношении чувствительности, не все испытанные тест-системы соответствовали критериям ВОЗ. ВИЧ-1,2-АГ/АТ производства ООО «Медико-биологический союз» хоть и показала наивысшую точность, не имела 100%-ной чувствительности, дав один ложноотрицательный результат.

В отношении специфичности итоговые характеристики всех тест-систем отвечали заданному порогу. Однако было обнаружено, что они значительно

Вектор-Бест. Обнаруженное значительное падение специфичности вызывает чрезвычайное опасение. Требуются дополнительные исследования для определения причин такого снижения.

Результаты данного исследования схожи с результатами ранее проведенных работ, посвященных оценке диагностической чувствительности и диагностической специфичности зарубежных тест-систем [14, 15], а также информации, указанной в инструкциях производителей Abbott Laboratories, Bio-Rad и ООО



«НПО «Диагностические системы» [16–18]. Однако нужно отметить, что данная информация отсутствовала в инструкциях производителей АО «Вектор-Бест» и ООО «Медико-биологический союз».

Поскольку эпидемия ВИЧ в Российской Федерации продолжает нарастать, регистрируется увеличение гетерогенности вирусной популяции, появляются новые уникальные формы вируса. Нужно также отметить, что в Российской Федерации существует ряд особенностей в отношении циркуляции вариантов ВИЧ-1 по сравнению со странами Западной Европы, Америки, Африки и Азии. ВИЧ-1 субтипа А, в настоящее время классифицируемый, как субсубтип А6, в начале 2000-х годов был ответственным более чем за 90% новых случаев инфекции. До настоящего времени он распространен более чем среди 80% ВИЧ-инфицированных. Следующим по представленности идет вирус субтипа В, который обнаруживается приблизительно у 8% больных. Реже встречаются субтипы G, C, D, рекомбинантные формы CRF01\_AE, CRF02\_AG, CRF06\_srx, CRF11\_srx, CRF63\_02A1, а также АВ-рекомбинанты [19]. В связи с этим важно было определить, с какой эффективностью существующие тесты способны выявлять ВИЧ, относящийся к различным группам. С этой целью была использована панель вирусного многообразия ВИЧ-1 (Ag p24, R&D Abbott Diagnostics). Она состояла из 71 образца сыворотки крови, содержащих ВИЧ-1 не только группы М, но и вирусы таких редких групп, как N, O и P. Результаты исследования панели вирусного разнообразия показали, что эффективность выявления различных субтипов с помощью испытываемых тест-систем варьировала значительно. Причем низкая эффективность была получена не только для редких групп ВИЧ-1, что можно было ожидать, но и для образцов, содержащих вирусы группы М.

Среди испытываемых тест-система Abbott при оценке таких параметров, как надежность отрицательных и положительных результатов и доля повторно положительных результатов, оказалась

наилучшей и показала 100%-ную воспроизводимость. Наименьшие соотношения значений сигнал/шум и, как следствие, наибольшую разницу между первично и повторно положительными результатами (10,49%) показала тест-система производства АО «Вектор-Бест». Эти особенности влияют не только на специфичность тест-систем, но и на временные и финансовые затраты, которые несет лаборатория, осуществляющая скрининг.

При тестировании сероконверсионных панелей тест-система ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН выявила наименьшее количество образцов (на 20% меньше по сравнению с Architect HIV Ag/Ab Combo). Обращают на себя внимание результаты тестирования панели вирусного разнообразия тест-системой производства ООО «Медико-биологический союз». С ее помощью было выявлено всего 52,1% (37 из 71) образцов, и эти результаты значительно отличались от результатов, полученных с помощью других тест-систем. Возможно, именно неэффективность выявления некоторых генетических вариантов вируса явилось причиной ложноотрицательного результата, полученного при использовании тест-системы МБС.

Данное исследование в настоящее время является единственной работой по прямому сравнению серологических тест-систем 4-го поколения, использующихся в Российской Федерации для скрининга на ВИЧ-инфекцию, проведенной на обширной выборке. В ходе исследования также были определены диагностические характеристики тестов как для общей популяции, так и для групп с высоким риском инфицирования и групп с измененными состояниями иммунной системы. Результаты исследования позволяют оценить эффективность применения указанных тестов в рутинной диагностической практике, рассчитать вероятное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также затраты для подтверждения первично положительных результатов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. UNAIDS data 2018. URL: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaids-data-2018\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf).
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826–10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» (ред. от 21.07.2016) / Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 21.07.2016 № 95. М., 2016. [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.5.2826–10 «Prevention of HIV infection» (ed. from 21.07.2016). *Resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation from 21.07.2016 № 95. Moscow, 2016 (In Russ.)*].
3. ВИЧ-инфекция: Информационный бюллетень № 43. М.: ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2018. [HIV infection: Information Bulletin № 43. *Moscow: Federal scientific and methodological center for AIDS prevention and control Central research Institute «Central research Institute of epidemiology» of Rosпотребнадзор, 2018 (In Russ.)*].

4. Hemelaar J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic. *J. Infect.*, 2013 May, Vol. 66, No. 5, pp. 391–400. URL: DOI: 10.1016/j.jinf.2012.10.026.
5. Gaudy C., Moreau A., Brunet S., Descamps J.M., Deleplanque P., Brand D., Barin F. Subtype B human immunodeficiency virus (HIV) type 1 mutant that escapes detection in a fourth generation immunoassay for HIV infection. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, Vol. 42, pp. 2847–2849.
6. Ly T.D., Plantier J.C., Leballais L., Gonzalo S., Lemée V., Laperche S. The variable sensitivity of HIV Ag/Ab combination assays in the detection of p24 Ag according to genotype could compromise the diagnosis of early HIV infection. *J. Clin. Virol.*, 2012, Vol. 55, pp. 121–127. URL: DOI: 10.1016/j.jcv.2012.06.012.
7. Qiu X., Sokoll L., Yip P., Elliott D.J., Dua R., Mohr P., Wang X.Y., Spencer M., Swanson P., Dawson G.J., Hackett J. Jr. Comparative evaluation of three FDA-approved HIV Ag/Ab combination tests using a genetically diverse HIV panel and diagnostic specimens. *J. Clin. Virol.*, 2017 Jul., Vol. 92, pp. 62–68. URL: DOI: 10.1016/j.jcv.2017.05.005.
8. Баранова Е.Н., Шарипова И.Н., Денисова Н.М., Сусекина М.Е., Пузырев В.Ф., Саркисян К.А., Воробьева М.С., Бурков А.Н., Уланова Т.И. Возможности современных тест-систем при подтверждении ранней ВИЧ-инфекции // Вопросы вирусологии. 2009. Т. 54, № 5. С. 37–40. [Baranova E.N., Sharipova I.N., Denisova N.M. Susekina M.E., Puzyrev V.F., Sarkisyan K.A., Vorobyeva M.S., Burkov A.N., Ulanova T.I. The possibilities of modern test systems for the early confirmation of HIV infection. *Questions of Virology*, 2009, Vol. 54, No. 5, pp. 37–40 (In Russ.)].
9. Иванова Н.И., Пекшева О.Ю. Опыт выявления маркеров ВИЧ-инфекции с использованием нового ИФА-диагностикума ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР в лабораториях центров по профилактике и борьбе со СПИДом Приволжского Федерального округа // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 3. С. 46–48. [Ivanova N.I., Peksheva O.Yu. Experience identifying markers of HIV with the new ELISA antigen of DS-ELISA-HIV-at/AG-SPECTRUM in the laboratories of the centers for the prevention and control of AIDS of the Volga Federal district. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2009, No. 3, pp. 46–48 (In Russ.)].
10. Распопина И.В., Панкова Л.В., Кожевникова И.В. Опыт выявления маркёров ВИЧ-инфекции с использованием нового ИФА-диагностикума Инвитролоджик ВИЧ 1,2-АГ/АТ // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2013. № 1 (20). С. 84. [Rasporina I.V., Pankova L.V., Kozhevnikov I.V. Experience of identifying markers of HIV with the new ELISA antigen of Envitrolologic HIV-1,2-AG/AT. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*, 2013, No. 1 (20), pp. 84 (In Russ.)].
11. Шарипова И.Н., Ходак Н.М., Пузырев В.Ф., Бурков А.Н., Уланова Т.И. Сравнительное исследование специфичности тест-систем для диагностики ВИЧ-инфекции на категории образцов сывороток крови беременных женщин // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 3. С. 38–41. [Sharipova I.N., Khodak N.M. Puzyrev V.F., Burkov A.N., Ulanova T.I. Comparative study of the specificity of test systems for the diagnosis of HIV infection in the category of blood serum samples of pregnant women. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, Vol. 60, No. 3, pp. 38–41 (In Russ.)].
12. Лисицина З.Н., Дмитриевская К.А., Коробан Н.В., Кондрашова Т.В. Иммуные тесты и диагностика острой стадии ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 2. С. 36–41. [Lisitsina Z.N., Dmitrievskaya K.A., Koroban N.V., Kondrashova T.V. Immune tests and diagnosis of the acute stage of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 2, pp. 36–41 (In Russ.)].
13. HIV assays: laboratory performance and other operational characteristics: rapid diagnostic tests (combined detection of HIV-1/2 antibodies and discriminatory detection of HIV-1 and HIV-2 antibodies): report 18. Geneva: World Health Organization, 2015.
14. Chaves 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., Vol. 52, Suppl. 1, pp. S51–S55. URL: DOI: 10.1016/j.jcv.2011.09.010.
15. Mitchell E.O., Stewart G., Bajzik O., Ferret M., Bentsen C., Shriver M.K. Performance comparison of the 4-th generation Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA on the EVOLIS™ 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., Vol. 58, Suppl. 1, pp. e79–e84. URL: DOI: 10.1016/j.jcv.2013.08.009.
16. Product Package Insert. ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Reagent Kit. USA: Abbott Laboratories.
17. Инструкция по применению ИФА тест-системы «Дженскрин Ультра ВИЧ Аг/Ат». Франция: Bio-Rad. [Instructions for use of ELISA test system Genscreen Ultra HIV AG/AT. France: Bio-Rad (In Russ.)].
18. Инструкция по применению набора реагентов «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН». Нижний Новгород: ООО «Диагностические системы». [Instructions for use of a set of reagents «DS-IFA-VICH-AGATHE-SCREEN». Nizhny Novgorod: Diagnostic systems (In Russ.)].
19. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 11. С. 44–49. [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.A. et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 circulating in Russia in the years 1987–2015. *Therapeutic Archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)].

Статья поступила 15.05.2019 г.

Контактная информация: Киреев Дмитрий Евгеньевич, e-mail: dmitkireev@yandex.ru

#### Коллектив авторов:

Киреев Дмитрий Евгеньевич — руководитель научной группы ВИЧ-инфекции Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3А, e-mail: dmitkireev@yandex.ru;  
Шипулин Герман Александрович — руководитель отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки

«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119992, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1, e-mail:shipulin@cmd.su;

*Семенов Александр Владимирович* — д.б.н., зам. директора по инновационной работе, зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург ул. Мира, 14, e-mail:alexvsetenov@yahoo.com; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

*Тиванова Елена Валерьевна* — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3А, e-mail:tivelena@mail.ru;

*Чуланов Владимир Петрович* — руководитель Референс-центра по вирусным гепатитам Роспотребнадзора, зав. научно-консультативным клинико-диагностическим центром Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3А, e-mail:vladimir.chulanov@rcvh.ru;

*Колясникова Надежда Михайловна* — н.с., консультант по лабораторной медицине группы аналитического планирования, врач клинической лабораторной диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail:kolyasnikova@cmd.su;

*Зуева Елена Борисовна* — н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail:ezueva75@mail.ru;

*Claudio Galli* — MD PhD, Associate Director Medical Scientific Liaison Europe, Abbott Diagnostics, 00144, Italy, Roma, Viale G. Ribotta, 9, Claudio. e-mail:Galli@abbott.com; (см. бирюза — удалить?)

*Покровский Вадим Валентинович* — академик РАН, зав. специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail:pokrovsky.vad@yandex.ru. (вставить: должность Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (адрес оставить этот))

---

**Для более подробной информации обращайтесь в представитель во компании Abbott в России**

**ООО Эбботт Лэбораториз**

125171, Россия, Москва,

Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1

Тел.: (495) 258-42-70 (80)

Факс: (495) 258-42-71 (81)

e-mail: info.add.russia@abbott.com

Веб-сайт: www.ru.abbott

Печатается на правах рекламы

2019RU/ADD\_2904