

**Возможности диагностики ранней
ВИЧ-инфекции и ее роль в
осуществлении эпидемиологического
надзора**

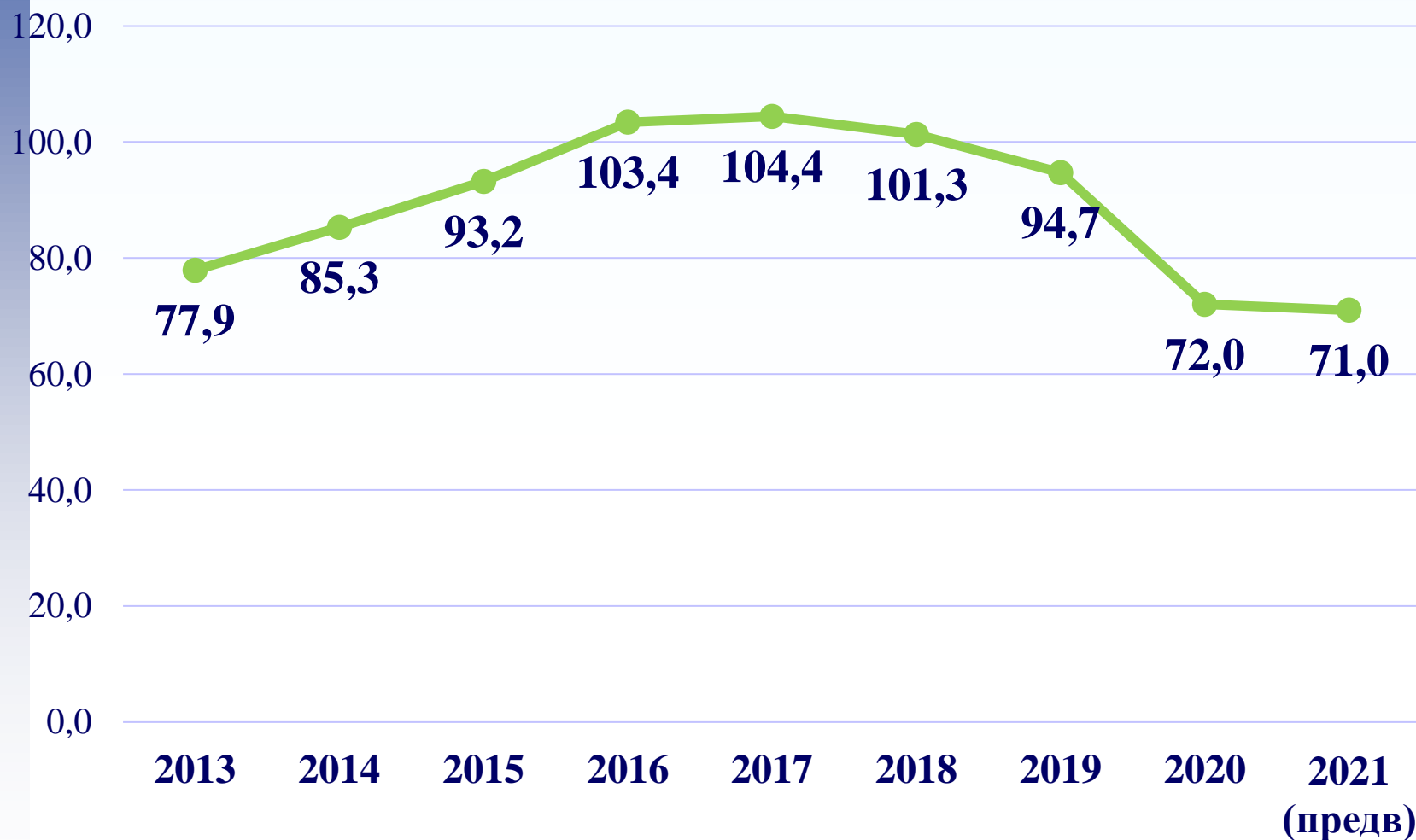
Версия 009 от 14.09.2022





Число новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в РФ

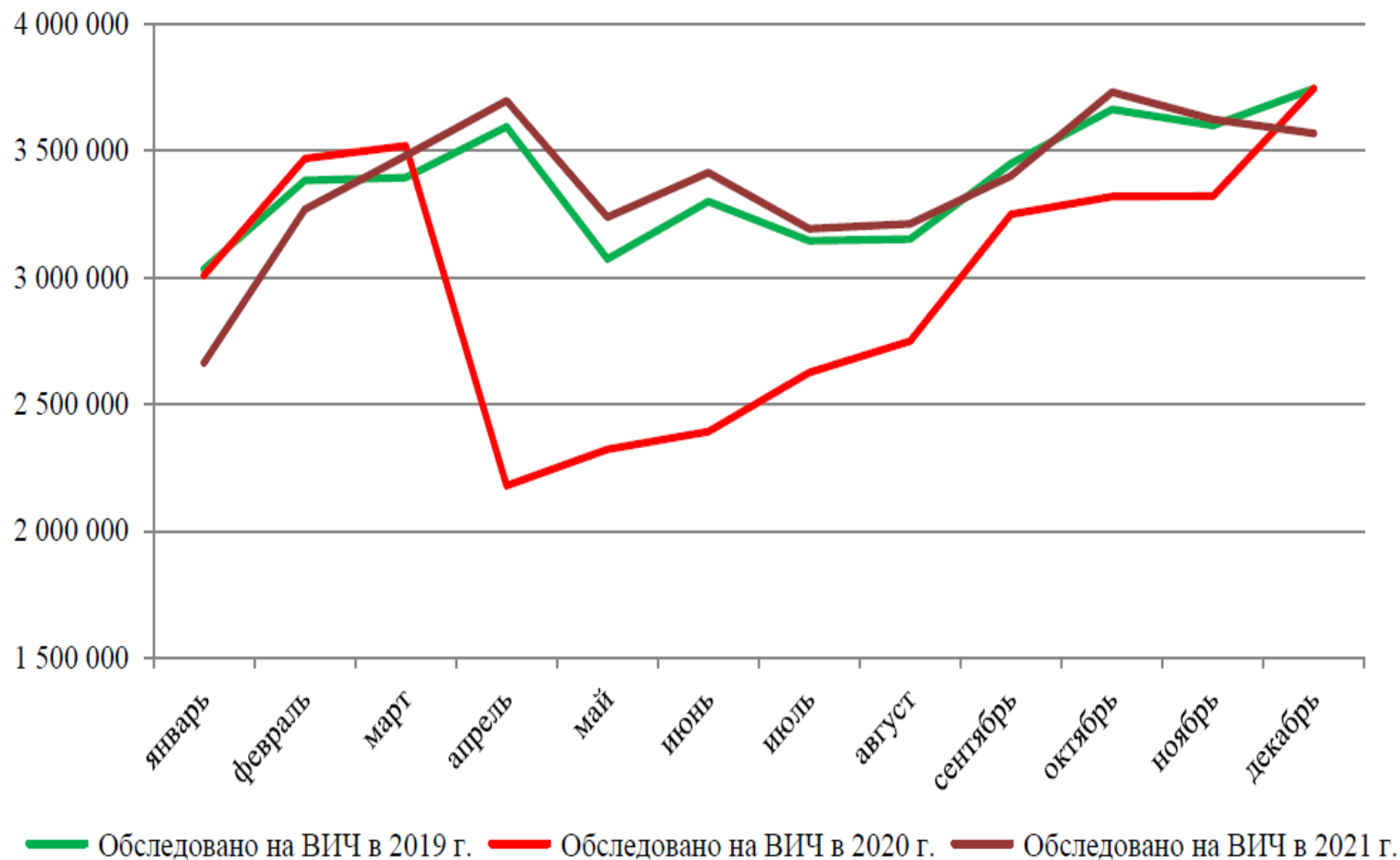
граждане Российской Федерации, тыс. случаев



<http://www.hivrussia.info/>



Динамика числа обследованных на антитела к ВИЧ среди граждан Российской Федерации в 2019 - 2021 гг.



<http://www.hivrussia.info/>

Справка ВИЧ в России на 31.12.2021 г.



Каково число новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией?

Основные способы определения числа новых случаев заражения

Прямое измерение

- Проспективное наблюдение отдельных когорт здорового населения
- Алгоритмы определения ранней стадии ВИЧ-инфекции, с помощью специальных лабораторных тестов

Косвенные расчеты

- Моделирование по серии дозорных исследований, на основе косвенных индикаторов
- Оценка пораженности молодых людей в возрасте 15-24 года



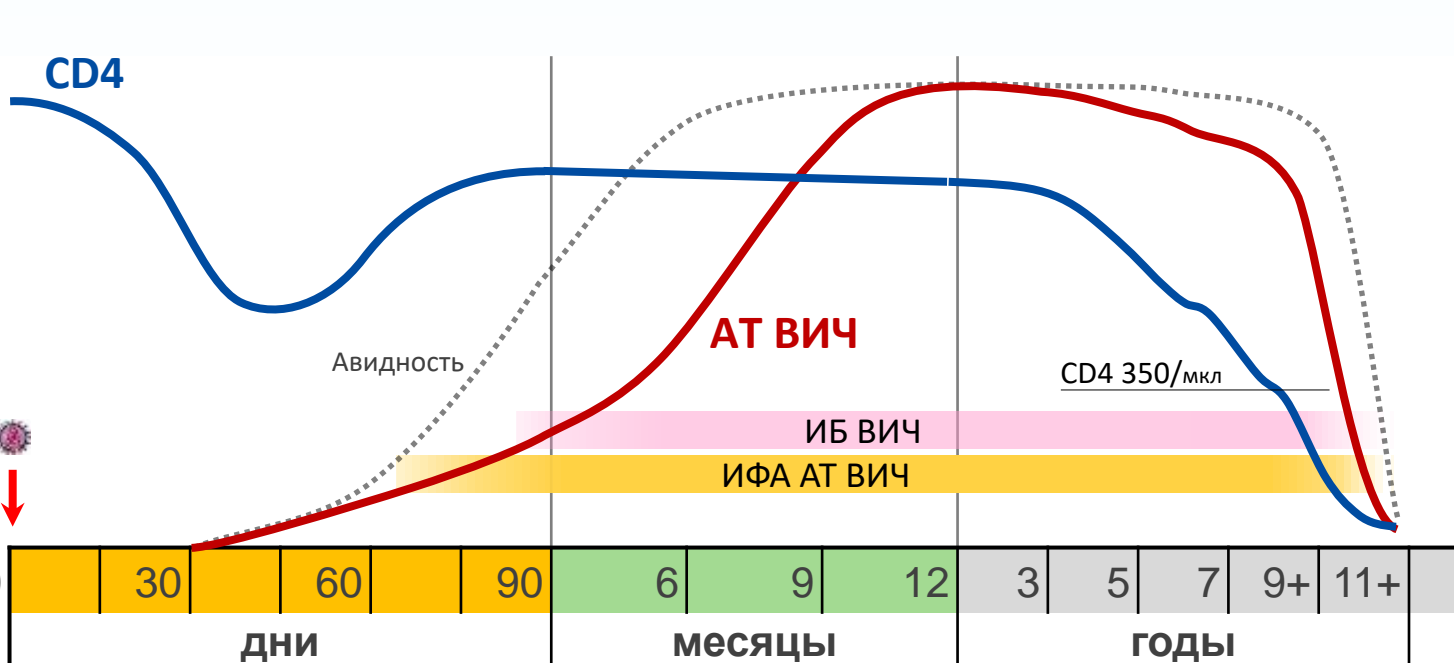
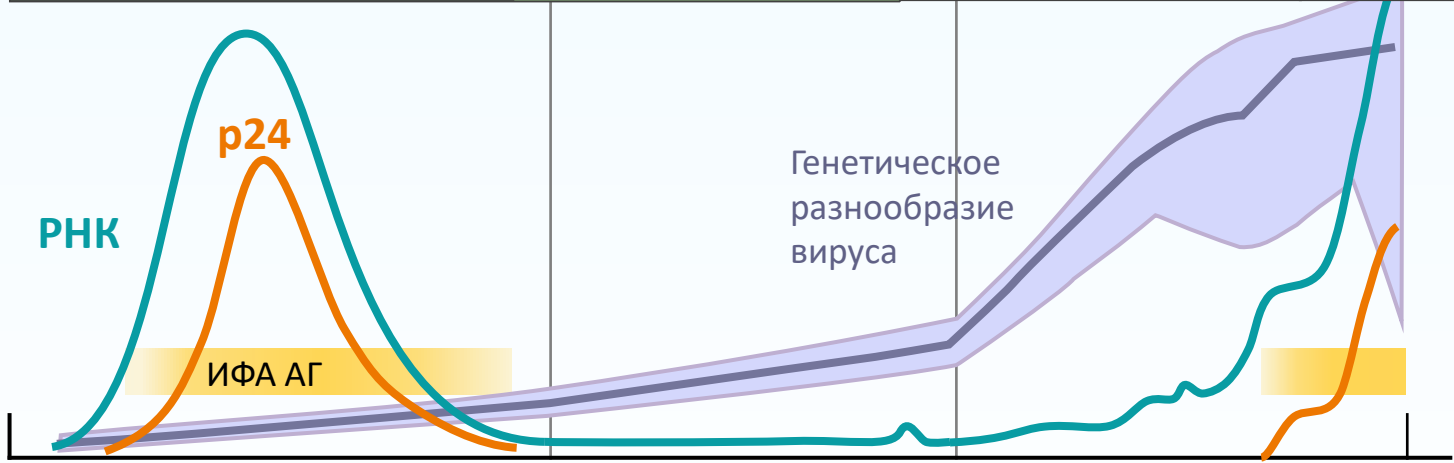
Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных признаков
3. Стадия 3 – «субклиническая»
4. Стадия 4 – «стадия вторичных заболеваний»
5. Стадия 5 – «терминальная»

«Лабораторная классификация» ВИЧ-инфекции

1. Острая инфекция (**acute**) – *клиническая стадия инкубации*
2. Ранняя (недавняя) инфекция (**recent**) – *клиническая стадия первичных проявлений*
3. Текущая инфекция (**established, long-term**) – *остальные клинические стадии за исключением последних стадий СПИДа*
4. Серореверсия





Бобкова М.Р., Лаповок И.А. Лабораторные методы дифференциальной диагностики острой, ранней и текущей ВИЧ-инфекции (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - № 12. - С. 25-32.
 Kouyos RD, 2011. Ambiguous Nucleotide Calls From population based Sequencing of HIV-1 are a Marker for Viral Diversity and the Age of Infection. CID 2011:52 (15 February), HIV/AIDS6, p.538



Определение недавней ВИЧ-инфекции

- учет результатов предыдущих обследований в т.ч. феномена «сероконверсии», изменение ВИЧ-отрицательного статуса на ВИЧ-положительный, в том числе регистрация положительного результата иммунного блоттинга после неопределенного результата
- выявление антигена p24 ВИЧ-1
- использование результатов специальных тестов, дифференцирующих **раннюю** и текущую стадию ВИЧ-инфекции



Лабораторные методы дифференциальной диагностики ранней инфекции

Серологические маркеры

- Увеличение титра антител с момента сероконверсии (Sensitive-Less sensitive enzyme immunoassays – ***(S-LS)-EIA, или “detuned assay”***)
- Увеличение соотношения ВИЧ-1-специфических антител класса IgG к общему количеству IgG
- Увеличение авидности антител
- Анти-p24 IgG3

Молекулярно-биологические маркеры

- Увеличение генетического разнообразия вирусов в организме ВИЧ-инфицированного



Лабораторные методы дифференциальной диагностики ранней инфекции

Серологические маркеры

- Увеличение титра антител с момента сероконверсии (Sensitive-Less Sensitive enzyme immunoassays – (S-LS)-EIA, или “detuned assay”)

«ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» РУ № РЗН 2014/1773 от 15.07.2014

Дифференцирует вероятный срок заражения вирусом иммунодефицита человека 1-го типа: до 9 месяцев и свыше 9 месяцев

Совместная работа

- КГАУЗ Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Красноярск, **к.м.н. Д.А. Нешумаев**
 1. Моделирование динамики эпидемии ВИЧ-инфекции с использованием частоты встречаемости ранних случаев заражения// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 2. С. 53-60.
 2. Расчет максимально эффективного охвата скринингом с использованием частоты выявления ранних случаев заражения ВИЧ-инфекцией. Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – 336 с. 285.
 3. Опыт совместного использования филогенетического анализа и определения давности инфицирования при расследовании внутрибольничного заражения. Молекулярная диагностика. Сб. трудов/ колл. авт., под ред. В.И. Покровского. Т. 1. – М.: ООО «Издательство МБА», 2014. – С. 64-65.

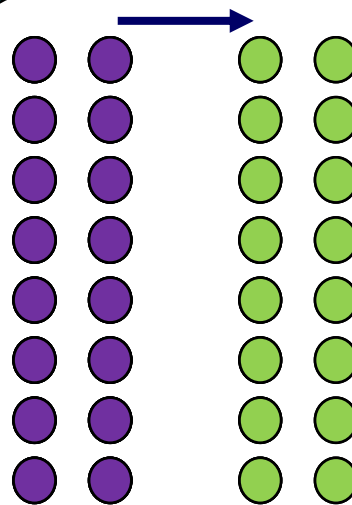
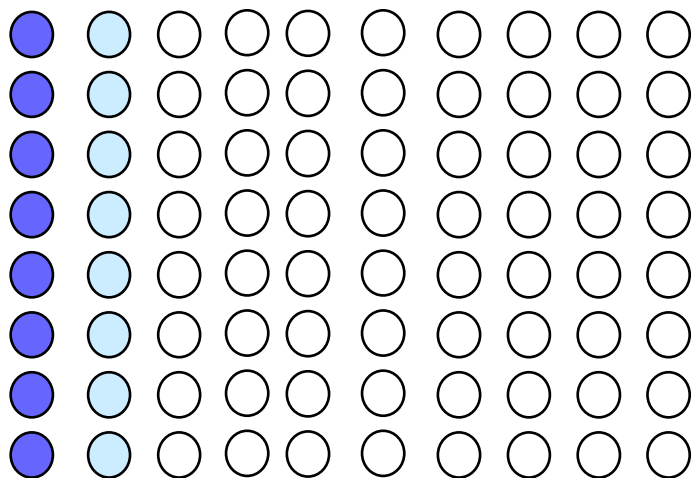






Изобретение иммуноферментной тест-системы для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека относится к области биотехнологии и медицины. Изобретение позволяет быстро и просто определять вероятные сроки заражения ВИЧ-инфекцией при исследовании ВИЧ-позитивных образцов с подтвержденным положительным результатом в иммунном блоте.

Патент №2515051



Визуальный контроль внесения образцов



-  раствор для разведения образцов (PPC)
-  добавление образца в PPC
-  конъюгат-1
-  добавление образца в конъюгат-1

Время постановки реакции:

- 1 час 25 мин в термошейкере
- 1 час 40 мин в термостате



ОЦЕНКА НОВОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНЫХ СРОКОВ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 1-ГО ТИПА (ВИЧ-1)

¹ООО «НПО «Диагностические системы», 603093, г. Нижний Новгород; ²КГБУЗ Красноярский краевой
Центр по профилактике и борьбе со СПИД, 660049, г. Красноярск; ³ФГБУ «Гематологический научный центр
Минздрава России» (Красноярский филиал), г. Красноярск

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ, Т. 20, № 3, 2015

Группа		Количество образцов в группе	Количество верно определенных образцов в группе	Правильность определения тестом «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» вероятного срока инфицирования ВИЧ-1 (доверительная вероятность 95%)
Образцы с предварительно установленными сроками заражения ВИЧ-инфекцией	до 3 мес.	81	81	100 % (95,5%-100%)
	3-6 мес.	47	42	89,4 % (77,4%-95,4%)
	6-9 мес.	22	17	77,3 % (56,6%-89,9%)
	до 9 мес.	150	140	93,3 % (88,2%-96,3%)
	9 мес. и более	131	127	97,0 % (92,4%-98,8%)
	общий результат	281	267	95,0 % (91,8%-97,0%)
Образцы сероконверсионных панелей	до 157 дней	117	117	100 % (96,8%-100%)



Исследование «Разработка и оценка эффективности алгоритма определения длительности ВИЧ-инфекции с применением клинических, иммунологических и молекулярных данных» ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва)

- **Цель:** Разработать алгоритм по определению длительности ВИЧ-инфекции с применением клинических, иммунологических и молекулярных данных и определить его характеристики **чувствительности и специфичности** на популяции ВИЧ-инфицированных без опыта антиретровирусной терапии (АРВТ) в Российской Федерации

*Оценка эффективности алгоритма выявления случаев недавнего инфицирования ВИЧ-1 в Российской Федерации.//
Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 2. С. 37-50.*



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

А.В. Шлыкова, Д.Е. Киреев, И.А. Лаповок, Д.В. Салеева, А.В. Покровская, А.Б. Шемшура, П.В. Лебедев, Л.В. Хотелева, Е.А. Стребкова, Д.Г. Хуртин, А.В. Спириин, О.В. Агафонова, А.А. Кириченко, А.Э. Лопатухин, В.В. Покровский.// Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 2. С. 37-50.

Тест ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК показал лучшие характеристики среди сравниваемых вариантов:

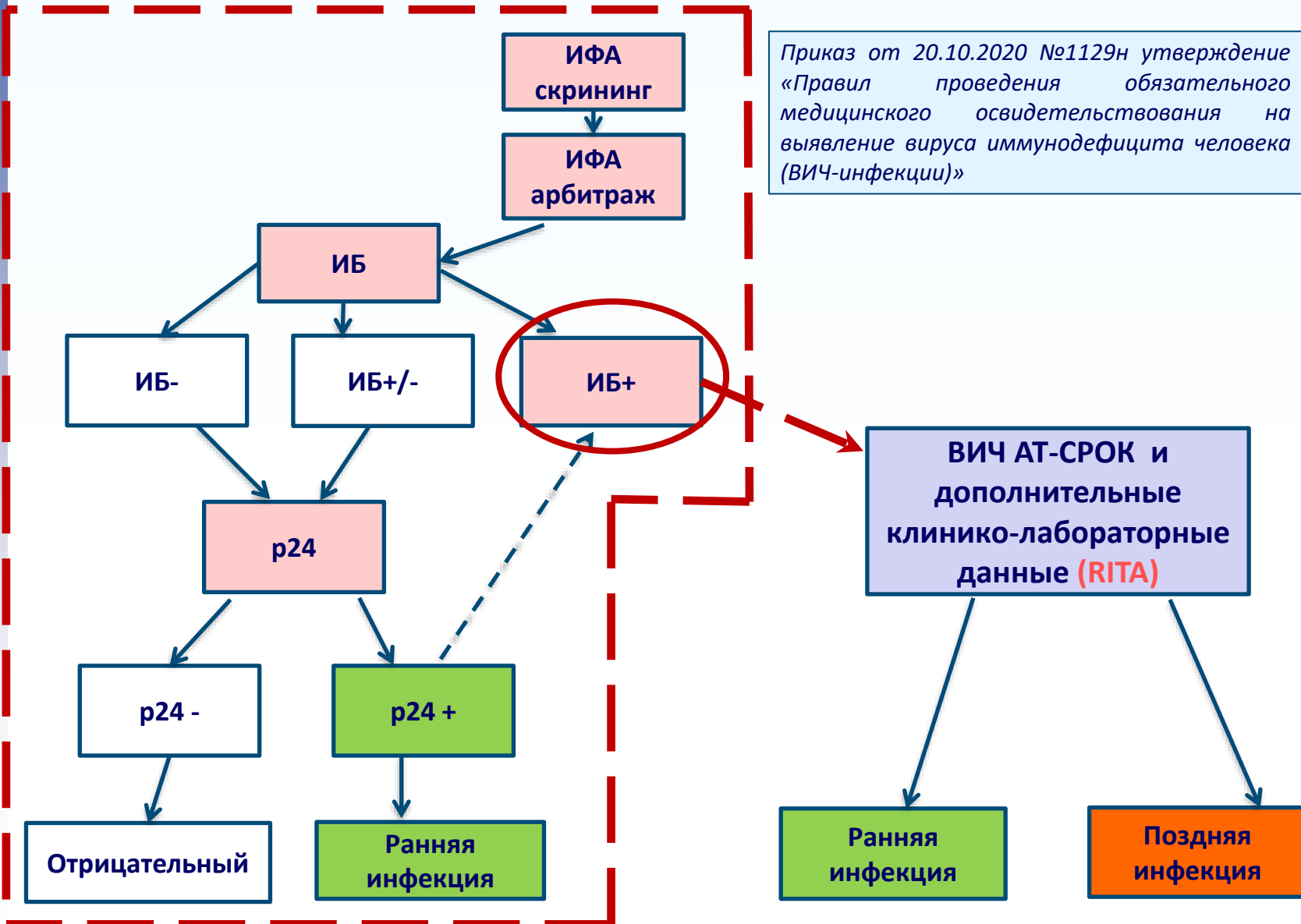
Группа	Количество образцов	Правильно определены	Доля (%)
Ранние	142	134	94,4%
Поздние	122	118	96,7%
Всего	264	252	95,5%

- **Заключение:**

«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».



Место исследования на давность заражения в стандартном диагностическом алгоритме ВИЧ-инфекции



Приказ от 20.10.2020 №1129н утверждение «Правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на выявление вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)»



Эпидемиологический мониторинг ВИЧ-инфекции. Оценка эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий – основная область применения тестов на давность инфицирования ВИЧ

Многочисленными зарубежными исследованиями и руководствами подтверждается возможность применения тестов и алгоритмов определения недавней ВИЧ-инфекции для популяционных расчетов заболеваемости в рамках эпид. надзора.

- Современные представления по оценке заболеваемости ВИЧ-инфекцией изложены в совместном руководстве ВОЗ и UNAIDS:
When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level
(http://www.who.int/diagnostics_laboratory/hiv_incidence_may13_final.pdf).
- FIND & WHO Working Group on HIV incidence Assays Meeting report. Boston, MA, USA 20-26. Geneva Switzerland World Health Organization 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Technical Update on HIV Incidence Assays for Surveillance and monitoring Purposes. UNAIDS and World Health Organization.



Алгоритм RITA (Recent Infection Testing Algorithm) ОСНОВЫВАЕТСЯ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ:

- лабораторных тестов
- иммунологических данных (количество CD4+ клеток)
- вирусной нагрузки
- клинических данных (заболевания, ассоциированные со СПИДом, ВААРТ)

Типы алгоритмов RITA

- 1 специальный серологический тест
- 1 тест + дополнительная клиническая и иммунологическая информация (CD4+, вирусная нагрузка, ВААРТ, анамнез и т.д.)
- Комбинация 2-х и более тестов ± дополнительная информация

* Шемшуря А.Б. Использование характеристик ВИЧ-антителогенеза в комплексе с иммунологическими и вирусологическими показателями для совершенствования алгоритмов оценки давности заражения ВИЧ-инфекцией в Краснодарском крае. II Российский конгресс лабораторной медицины 12-14 сентября 2016 года, Москва

* Cousins et al. HIV diversity as a biomarker for HIV incidence estimation: including a high resolution melting diversity assay in a multi-assay algorithm. J. Clin. Microbiol. 2013



Определение заболеваемости ВИЧ- инфекцией

- Для популяционных расчетов заболеваемости и риска инфицирования требуются следующие данные:
- число ранних в алгоритме RITA
 - число новых случаев ВИЧ+ в группе, протестированных в алгоритме RITA
 - общее число новых случаев ВИЧ+ в группе (например, из ф. 4)
 - число лиц, обследованных на ВИЧ в группе (например, из ф. 4), либо распространенность ВИЧ в группе, оцененная ранее в других исследованиях
 - общая численность обследуемой группы (стат. справочники)
 - временная отсечка алгоритма и его диагностические характеристики



Другие области применения теста

- Эпидемиологическое расследование случаев и очагов ВИЧ-инфекции
- Дополнение к филогенетическому анализу

! При использовании результатов определения давности вне популяционного уровня, нужно рассчитать «Прогностическую ценность» и учитывать полученную вероятность верного результата при оценке и использовании результатов:

Для расчетов используется процент ранних, чувствительность и специфичность теста или алгоритма.

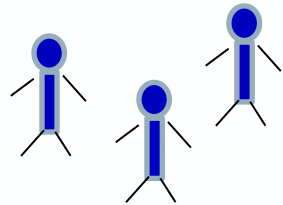
Например - при 25% ранних: PV для «раннего» результата $\approx 90,5\%$,
PV для «позднего» результата $\approx 98,1\%$



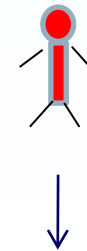
Другие области применения теста

- **Эпидемиологическое расследование случаев и очагов ВИЧ-инфекции**

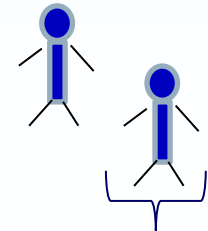
В очаге выявлена группа
ВИЧ-инфицированных лиц



Определение
давности
заражения



Инфицирован
более 9 месяцев



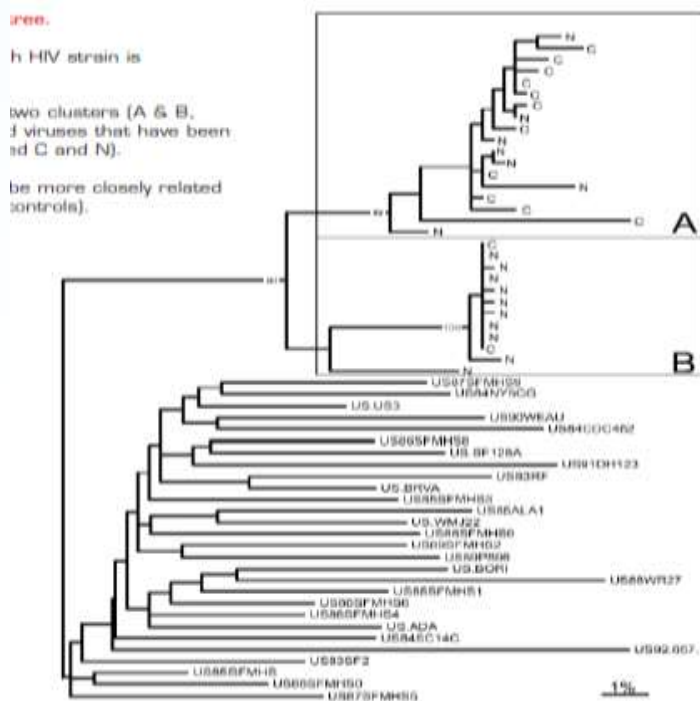
Инфицированы
менее 9 месяцев

**Кто является
источником?**



Другие области применения теста

- Эпидемиологическое расследование случаев и очагов ВИЧ-инфекции
- **Дополнение к филогенетическому анализу**



По филогенетическому анализу невозможно установить, кто является источником вируса, а кто заразившимся. Можно только утверждать, что вирусы практически идентичны.

Люди, кластеризовавшиеся с пациентом А, имеют между собой практически идентичный вирус

Тест на давность заражения

Если будет установлено, что пациент А находится на поздней стадии заражения, а остальные люди - на ранней, то будет известно, кто является источником заражения.



Расследование случая с возможным внутрибольничным механизмом передачи ВИЧ

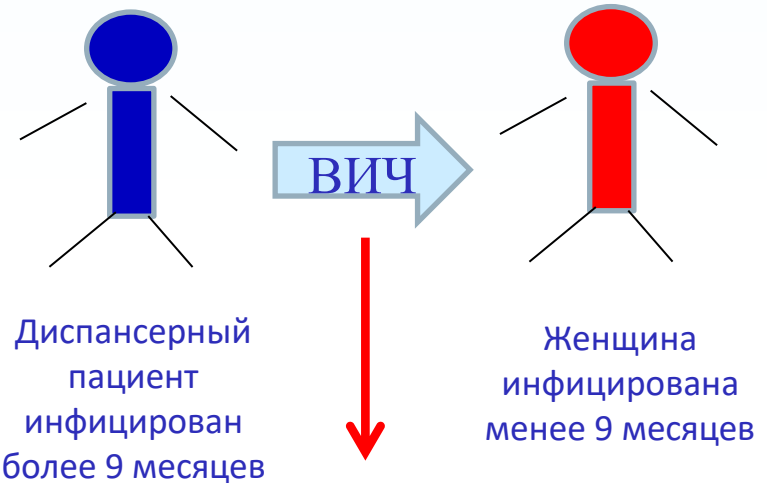
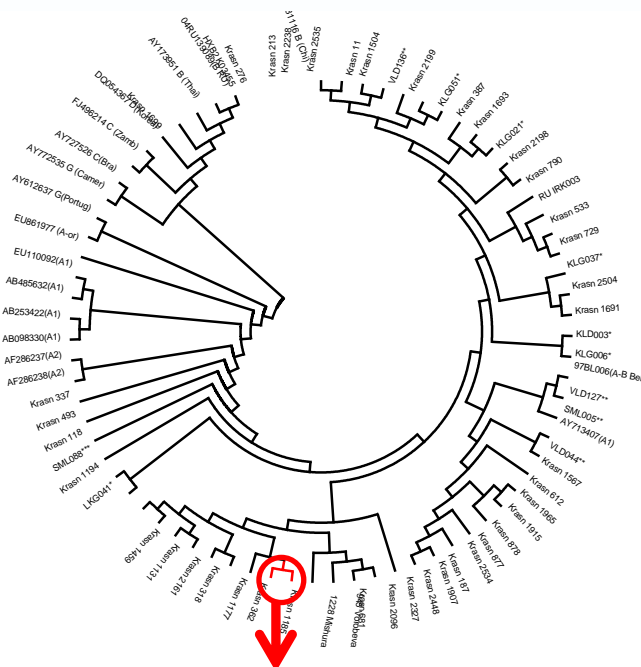
ВИЧ-инфекция выявлена у пожилой женщины после нахождения в одном из стационаров г. Красноярска. Половой жизнью не живет, наркотики не употребляет, в отделении проводились многократные внутривенные манипуляции.

В отделении вместе с ней находился диспансерный пациент КГБУЗ «Краевой Центр СПИД».*

Лабораторный этап расследования

Филогенетический анализ

Определение давности заражения



По свойствам нуклеиновых кислот показана связность случаев заражения

По свойствам антител установлено направление передачи вируса

Нешумаев Д.А. Определение давности заражения ВИЧ-инфекцией в системе эпидемиологического надзора Красноярского края. Иркутск, 2015



Другие области применения теста

- Эпидемиологическое расследование случаев и очагов ВИЧ-инфекции
- Дополнение к филогенетическому анализу
- **Для оптимизации молекулярно-эпидемиологического мониторинга за циркулирующими штаммами ВИЧ, в т.ч. исследований первичной резистентности**

2019 г. Пилотное тестирование образцов в тест-системе «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК», принявших участие в программе изучения резистентности ВИЧ «РЕЗЕДА 2» (в 6 странах СНГ)

2022 - 2023 гг. Полномасштабное включение тестирования на давность заражения с помощью «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» в программу изучения резистентности ВИЧ «РЕЗЕДА» (в 6 странах СНГ)



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА

Опыт использования с большим объемом исследований

- ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар, к.м.н. А.Б. Шемшура (доклад «Комплексное использование серологических и молекулярно-биологических методов для оценки давности заражения ВИЧ-инфекцией», Молекулярная диагностика, 2017)
- ГАУЗ «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан»
- ГБУЗ «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД», Республика Бурятия, г. Улан-Удэ

Совместная работа

- КГАУЗ Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Красноярск, к.м.н. Д.А. Нешумаев
- ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» проект «Оценка скорости развития эпидемии ВИЧ в регионе с использованием динамики случаев ранней инфекции»



Проект «Оценка скорости развития эпидемии ВИЧ в регионе с использованием динамики случаев ранней инфекции»



Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения
"Самарский областной клинический
центр профилактики и борьбы со СПИД"

- Впервые в России проведено крупномасштабное исследование характеристик теста для определения давности ВИЧ-инфекции.
- Впервые в России адаптирована и применена методика ВОЗ для определения недавней ВИЧ-инфекции и оценки текущей активности эпид. процесса.



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА

Опыт использования с большим объемом исследований

- ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар, к.м.н. **А.Б. Шемшура** (доклад «Комплексное использование серологических и молекулярно-биологических методов для оценки давности заражения ВИЧ-инфекцией», Молекулярная диагностика, 2017)
- ГАУЗ «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

Совместная работа

- КГАУЗ Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Красноярск, к.м.н. **Д.А. Нешумаев**
- ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» проект «Оценка скорости развития эпидемии ВИЧ в регионе с использованием динамики случаев ранней инфекции»
- ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва) проект «Разработка и оценка эффективности алгоритма определения длительности ВИЧ-инфекции с применением клинических, иммунологических и молекулярных данных»
- ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва) и ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края, г.Краснодар **проект «Внедрение алгоритма, направленного на установление давности инфицирования ВИЧ-1 и выявление случаев недавнего заражения, на примере отдельно взятого региона Российской Федерации»** (с 01.2021г.)



Исследование «Внедрение алгоритма, направленного на установление давности инфицирования ВИЧ-1 и выявление случаев недавнего заражения, на примере отдельно взятого региона Российской Федерации»

Цель: Разработать методические рекомендации по совершенствованию эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с помощью внедрения схемы комплексного обследования пациентов для установления давности инфицирования ВИЧ-1 и выявления случаев недавнего заражения в Российской Федерации

- Внедрение алгоритма диагностики ранней инфекции позволяет на базе результатов рутинного скрининга, почти в реальном времени делать «моментальные снимки» текущей заболеваемости, не зависящей от объемов скрининга, в разных группах эпид. наблюдения и на разных территориях.
- В декабре в г. Суздале на конференции научным сотрудником лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора будет представлен развернутый доклад по промежуточным результатам исследования.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Дифференциация недавней и длительно текущей ВИЧ-инфекции – это важная задача в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.
2. В зарубежном опыте эпидмониторинга за ВИЧ-инфекцией использование серологических тестов для определения недавнего инфицирования в сочетании с дополнительной клинико-лабораторной информацией - это рутинная лабораторная практика.
3. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом возглавляет исследования по проблематике оценки заболеваемости ВИЧ-инфекцией с учетом случаев именно недавнего заражения. Под началом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора проведен ряд многоцентровых исследований с большим объемом тестирования.
4. Набор реагентов «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» - уникальный для РФ и эффективный инструмент для выявления недавнего инфицирования и уточнения показателя заболеваемости. Исследования помогут усовершенствовать эпидемиологический мониторинг ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.



**Благодарю за
внимание!**

