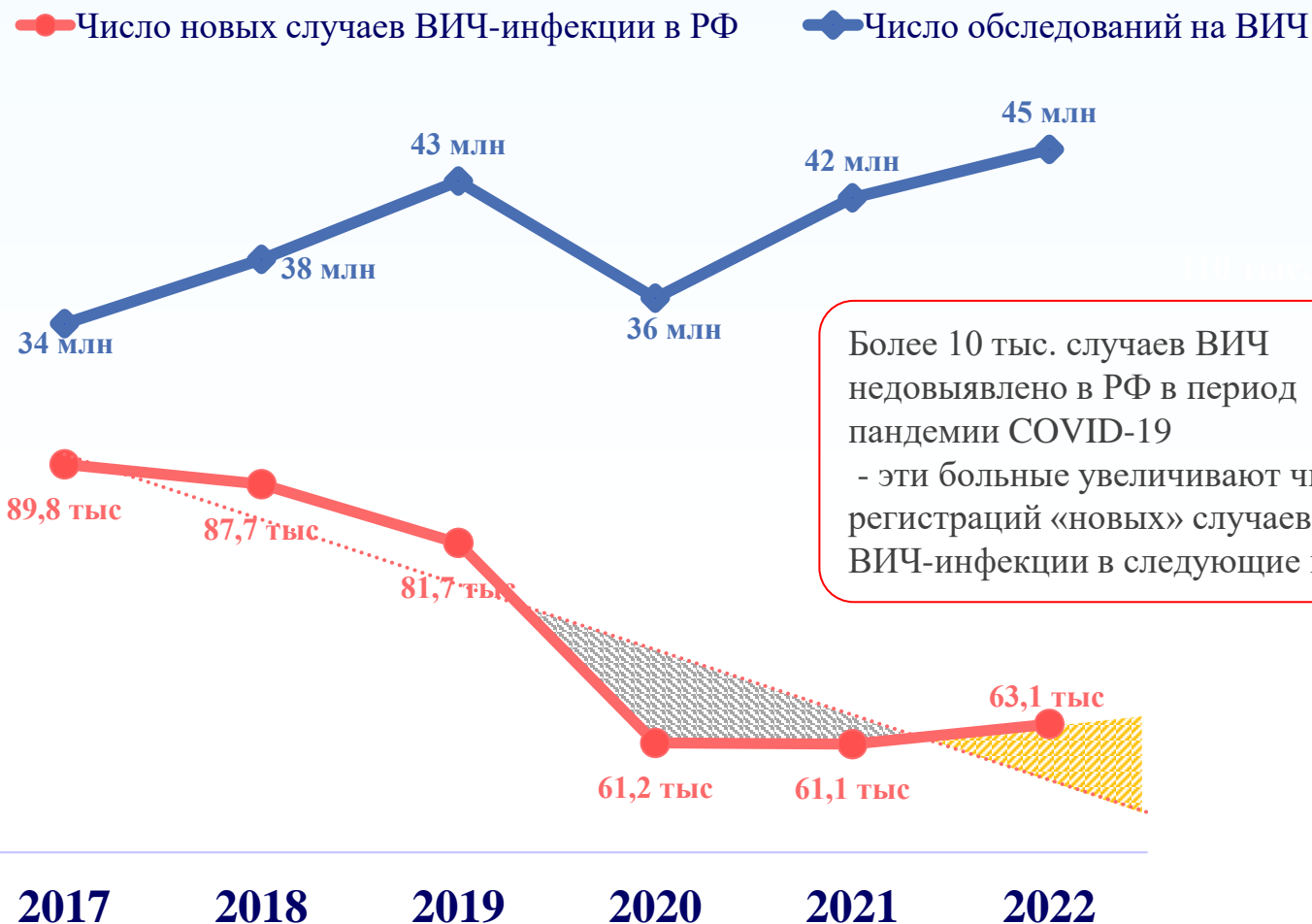


**Возможности диагностики ранней
ВИЧ-инфекции и ее роль в
осуществлении эпидемиологического
надзора**

Высоцкая Александра Георгиевна
НПО «Диагностические системы»



Тестирование населения на ВИЧ-инфекцию и число зарегистрированных новых случаев заболевания ВИЧ-инфекции в РФ 2017-2022гг*



* По материалам Государственных докладов Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2017-2022гг



случай регистрации ВИЧ ≠ случаю недавнего заражения

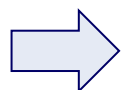
→ среди новых случаев ВИЧ, зарегистрированных в 2021 году, у 31,6% пациентов уровень CD4 был ниже 350 клеток/мм^{3*}

Сколько времени в среднем проходит от заражения до выявления? ?

? Каков реальный уровень заболеваемости?

Сколько больных ещё не выявлено? ?

Где именно сейчас идет активная передача инфекции?



Число новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией

* По материалам аналитической справки «Результаты исследования Роспотребнадзора о причинах летальных исходов у больных ВИЧ в Российской Федерации в 2019-2021 гг.»



Основные методы определения числа новых случаев заражения

Косвенные расчеты

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

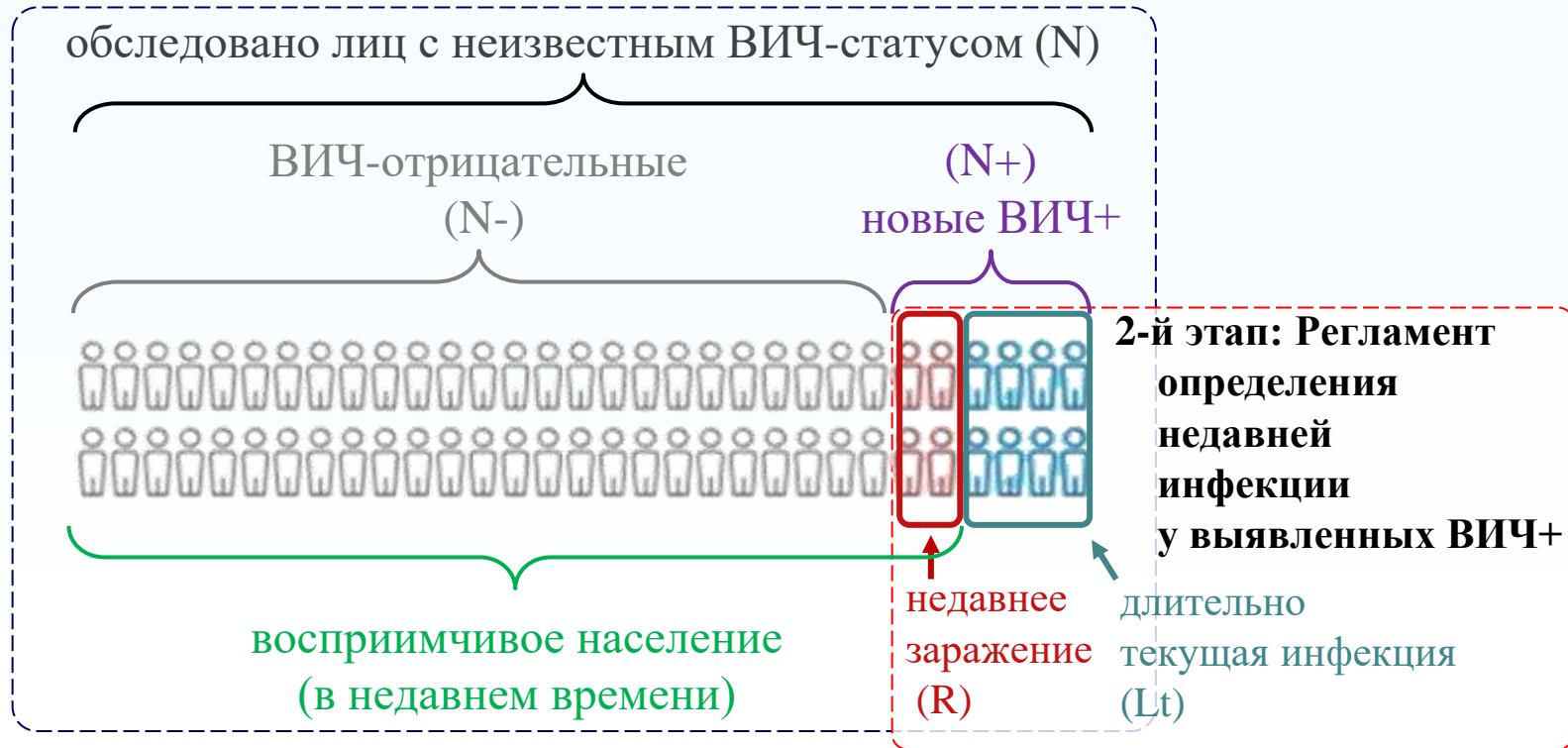
Прямое измерение

- Проспективное наблюдение отдельных когорт здорового населения
- Регламент определения недавней ВИЧ-инфекции, с помощью специальных лабораторных тестов



Прямое измерение числа новых случаев заражения

1-й этап: Обследование на ВИЧ



Выявляемость: $P_+ = \frac{N_+}{N}$

Доля ранних: $P_{R|+} = \frac{R}{N_+}$

Текущая заболеваемость:

$$I = \frac{P_+ P_{R|+}}{(1 - P_+)}$$



Возможности лабораторной дифференцировки недавней ВИЧ-инфекции

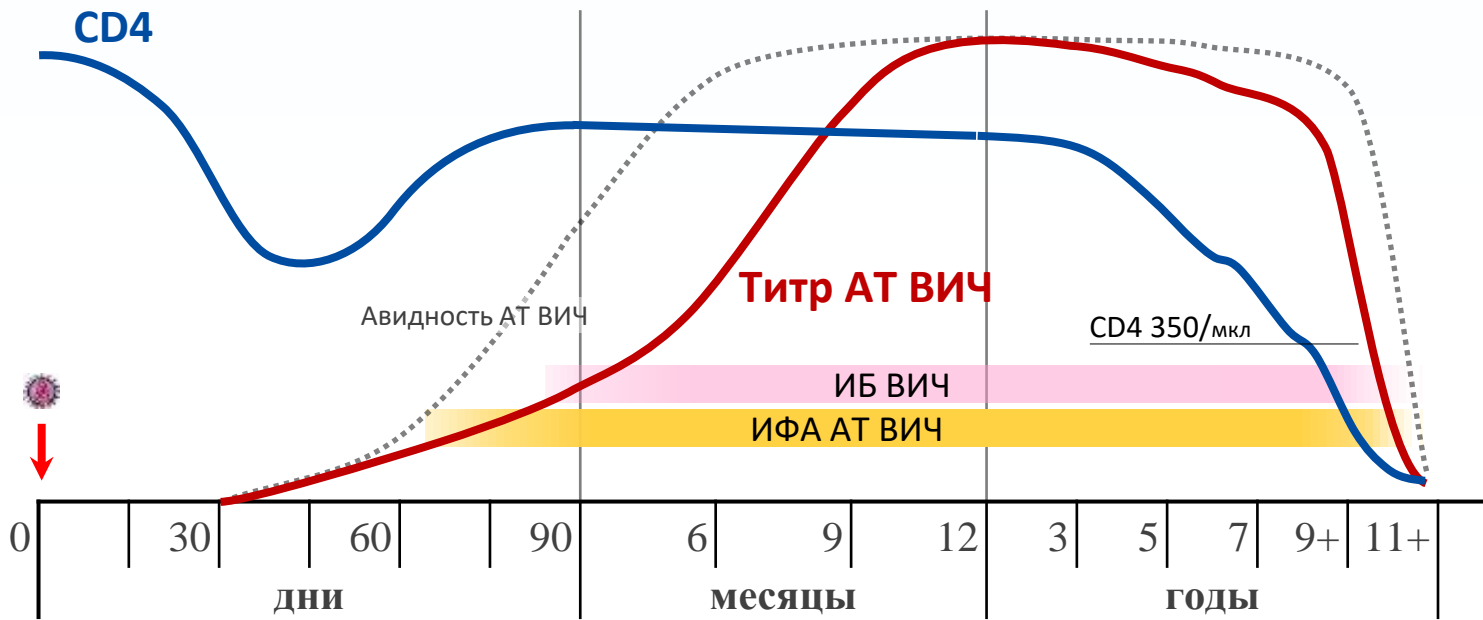
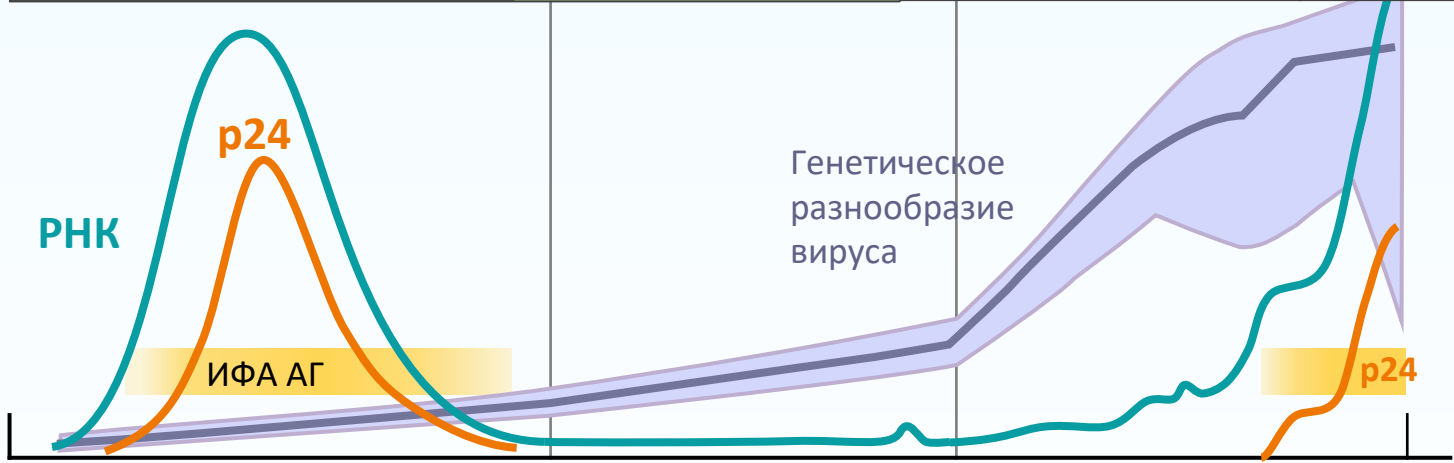
Общие:

- Антиген p24 ВИЧ-1
- История тестирования:
 - изменение ВИЧ-отрицательного статуса на ВИЧ-положительный,
 - регистрация сероконверсии,
 - получение «+» в высокочувствительном методе одновременно с «-» в методе с низкой чувствительностью (если диагноз подтвержден)

Специальные:

- Увеличение титра антител с момента сероконверсии
- Увеличение соотношения ВИЧ-1-специфических антител класса IgG к общему количеству IgG
- Увеличение avidности антител
- Наличие Анти-p24 IgG3
- Увеличение генетического разнообразия вируса в организме инфицированного





По материалам: 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



Эпидемиологический мониторинг ВИЧ-инфекции основанный на тестах для определения недавней инфекции в мире



RITA – Recency Infection Testing Algoritm

(РОНИ – Регламент определения недавней инфекции)

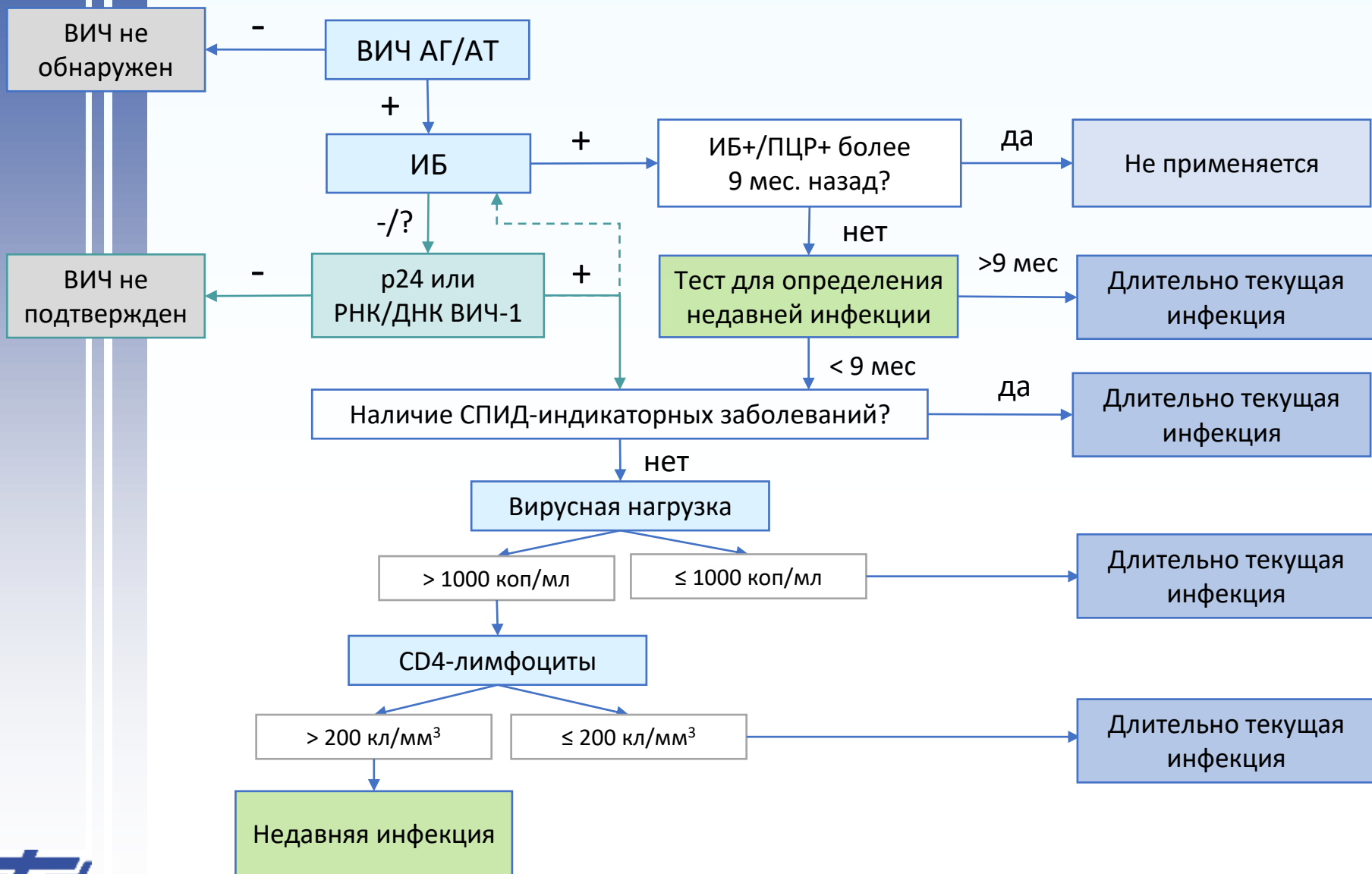
- Порядок применения тестов на недавнюю ВИЧ-инфекцию, а также сбора и учета дополнительной клинической и эпидемиологической информации для снижения ошибочной классификации длительно текущей инфекции как недавней, возникающей при спонтанном или терапевтическом подавлении вирусной нагрузки, а также на поздних стадиях в результате глубокого нарушения иммунитета.
 - 1 специальный серологический тест
 - 1 тест + доп.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



Пример регламента определения недавней ВИЧ-инфекции



Эпидемиологический мониторинг ВИЧ-инфекции основанный на тестах для определения недавней инфекции в мире

Наилучшие практики:

- Включение РОНИ в национальные программы тестирования и учет результатов в регистре ЛЖВ
- Включение РОНИ в дозорные исследования
- Ретроспективные исследования по архивным образцам
- Создание инструментов для он-лайн расчетов заболеваемости
- Пошаговое внедрение РОНИ, в первую очередь в наиболее пораженных регионах
- Создание национальных панелей образцов с известной давностью заражения и характерным субтиповым составом вирусов
 - калибровка, рекалибровка ТОНИ/РОНИ для отдельных групп, территорий, субтипов вируса
 - программы внешней оценки качества для данного вида исследований
- Разработка СОП, методических материалов



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

- Дифференцирует вероятный срок заражения ВИЧ 1 до 9 месяцев / свыше 9 месяцев

Серологический маркер

- Увеличение титра антител с момента сероконверсии

Принцип теста

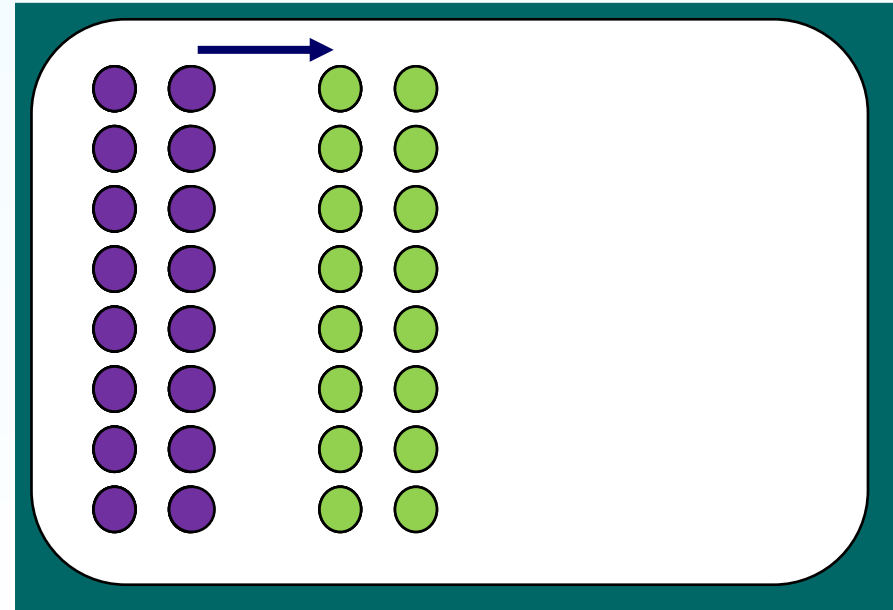
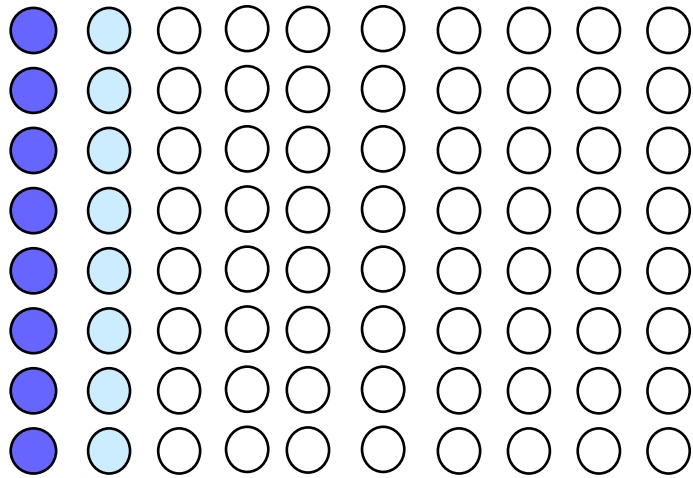
- Модернизированный метод чувствительного – низкочувствительного ИФА (Sensitive-Less Sensitive enzyme immunoassays – (S-LS)-EIA, или “detuned assay”)

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-положительных 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

Хранение и транспортировка: : от +2°C до + 8°C,
возможно дробное использование в течение всего срока годности
Допустима перевозка при температуре от 9°C до 20°C не более 10 суток.
Замораживание не допускается.



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) 2018-2020гг.

- **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».



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»**

Научно-практические работы

- **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»

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва), координатор: А.В. Шлыкова
ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края (г.Краснодар), координатор: А.Б. Шемшура

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 регламента определения ранней инфекции позволит на базе ежемесячных результатов рутинного скрининга, независимо от его объемов, получать практически в режиме реального времени «моментальные снимки» текущей заболеваемости, в разных группах эпид. наблюдения и на разных территориях.



Другие области применения теста

! При использовании индивидуальных результатов, следует учесть, вероятностный характер оценки на этом уровне:

- соотнести результаты с историей тестирования, результатами исследований CD4, ВН, клиническими проявлениями болезни, эпид.данными и другими критериями
- рассчитать «прогностическую ценность» результата (вероятность верного определения) и «отношение правдоподобия» (во сколько раз вероятность верной квалификации отличается от вероятности ошибки)

Для расчетов «прогностической ценности» индивидуального результата используется чувствительность, специфичность, и доля ранних, полученная в группе лиц схожих по характеристикам с обследуемым пациентом

Например, если человек обследован только в тесте ДС-ВИЧ-СРОК, и в его группе 25% ранних, то:

PV для «раннего» результата $\approx 90,5\%$,

PV для «позднего» результата ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК $\approx 98,1\%$

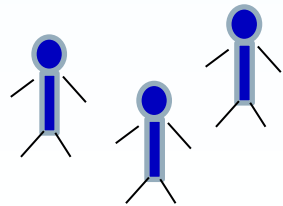
! Нельзя сообщать пациенту результат ТОНИ/РОНИ без указания на вероятностный характер отсечки по времени, и объяснения прогностической ценности и отношения правдоподобия полученного результата



Другие области применения теста

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

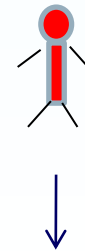
В очаге выявлена группа
ВИЧ-инфицированных лиц



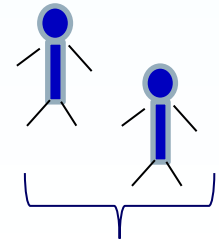
Кто является наиболее
вероятным источником?



Определение
давности
заражения



Инфицирован
более 9 месяцев

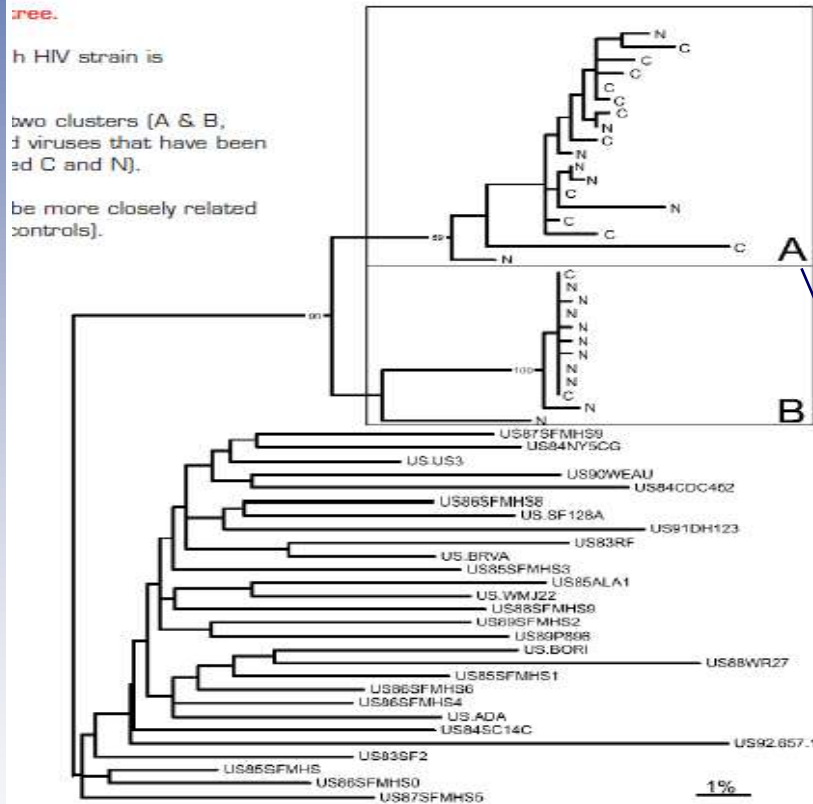


Инфицированы
менее 9 месяцев



Другие области применения теста

- **Дополнение к филогенетическому анализу**



По филогенетическому анализу невозможно установить, кто является источником вируса, а кто заразившимся. Можно только утверждать лишь то, 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 установлено, кто является источником заражения.



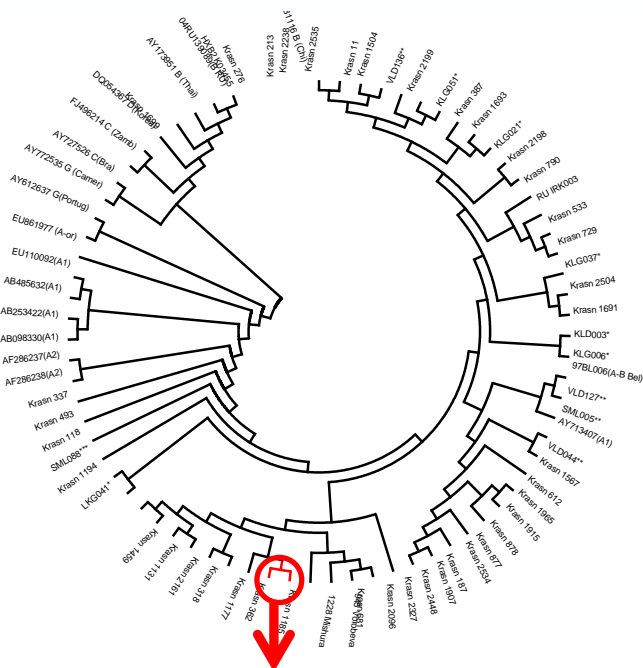
Расследование случая с возможным внутрибольничным механизмом передачи ВИЧ

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».*

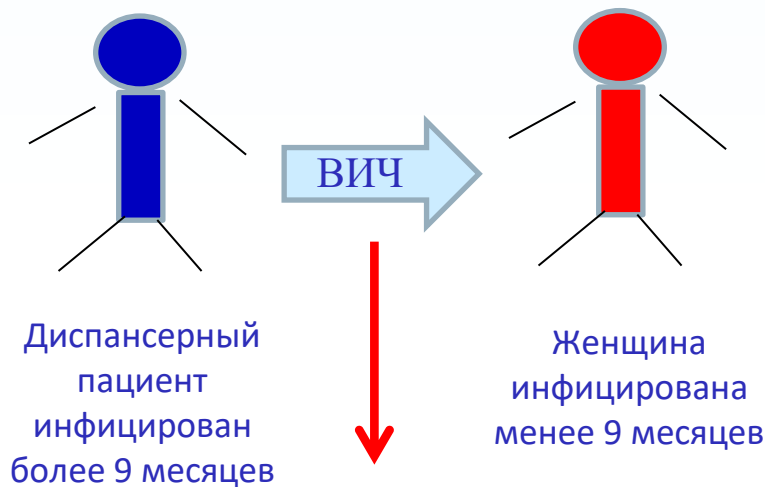
Лабораторный этап расследования

Филогенетический анализ



По свойствам нуклеиновых кислот показана связанность случаев заражения

Определение давности заражения



Диспансерный пациент инфицирован более 9 месяцев

Женщина инфицирована менее 9 месяцев

По свойствам антител установлено направление передачи вируса

Другие области применения теста

- **Оптимизация молекулярно-эпидемиологического мониторинга за циркулирующими штаммами ВИЧ: исследования первичной резистентности**

2018 - 2019 гг. 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. НИР по молекулярной эпидемиологии ВИЧ, выполняемая ЦНИИ Эпидемиологии в 6 странах СНГ в рамках распоряжения правительства РФ №735-р

Полномасштабное включение тестирования на давность заражения с помощью «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» в программу изучения резистентности ВИЧ



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.



Благодарности

В.В. Кулагин, А.Б. Шемшура, П.В. Лебедев, Л.В. Хотелева, ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края

Д.Е. Киреев, А.В. Мурзакова, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

А.В.Спирин, О.В. Агафонова, Чернова О.Э., И.В.Карпова, Г.Б.Садыкова, И.И.Фахурдинов, ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

С.А. Апоян, Е.В. Тихонова, ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,

Мошкович Г.Ф., С.Е. Скударнов, Д.А. Нешумаев, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Е.М. Мейрманова, КГАУЗ «Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД»

А.Н. Бурков, А.П. Обрядина, Ю.Е. Загрядская, группа компаний «Диагностические системы», г. Н.Новгород

**Благодарю за
внимание!**

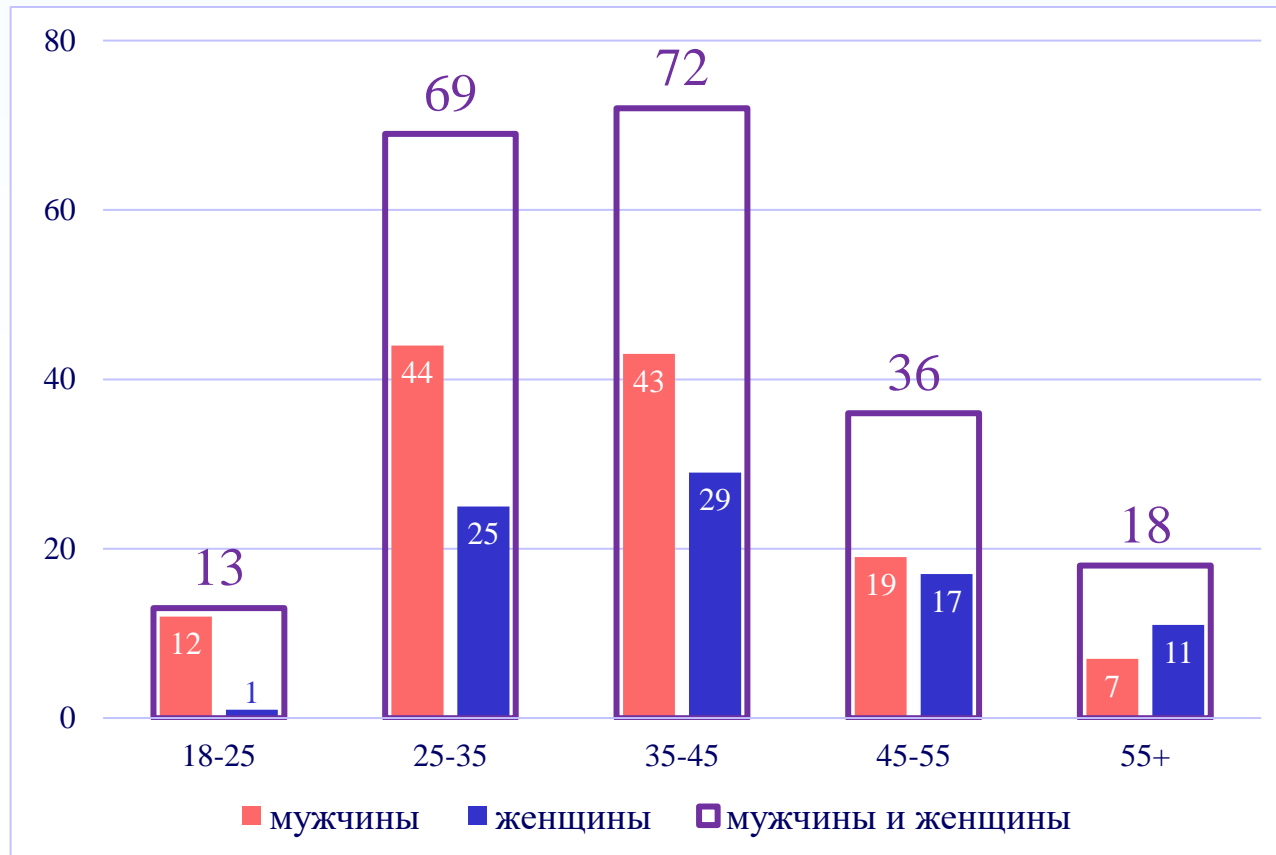


Предварительные результаты исследования

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

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва), ГБУЗ «КЦПБ СПИД» (г.Краснодар);
2021г.

Распределение ранних образцов по возрастным группам (n=208)



Предварительные результаты исследования

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

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва), ГБУЗ «КЦПБ СПИД» (г.Краснодар);

2021г.

Оценка рисков заражения ВИЧ-инфекцией в отдельных группах статистического наблюдения в ряде районов Краснодарского края

группы с высоким уровнем риска по результатам исследования:



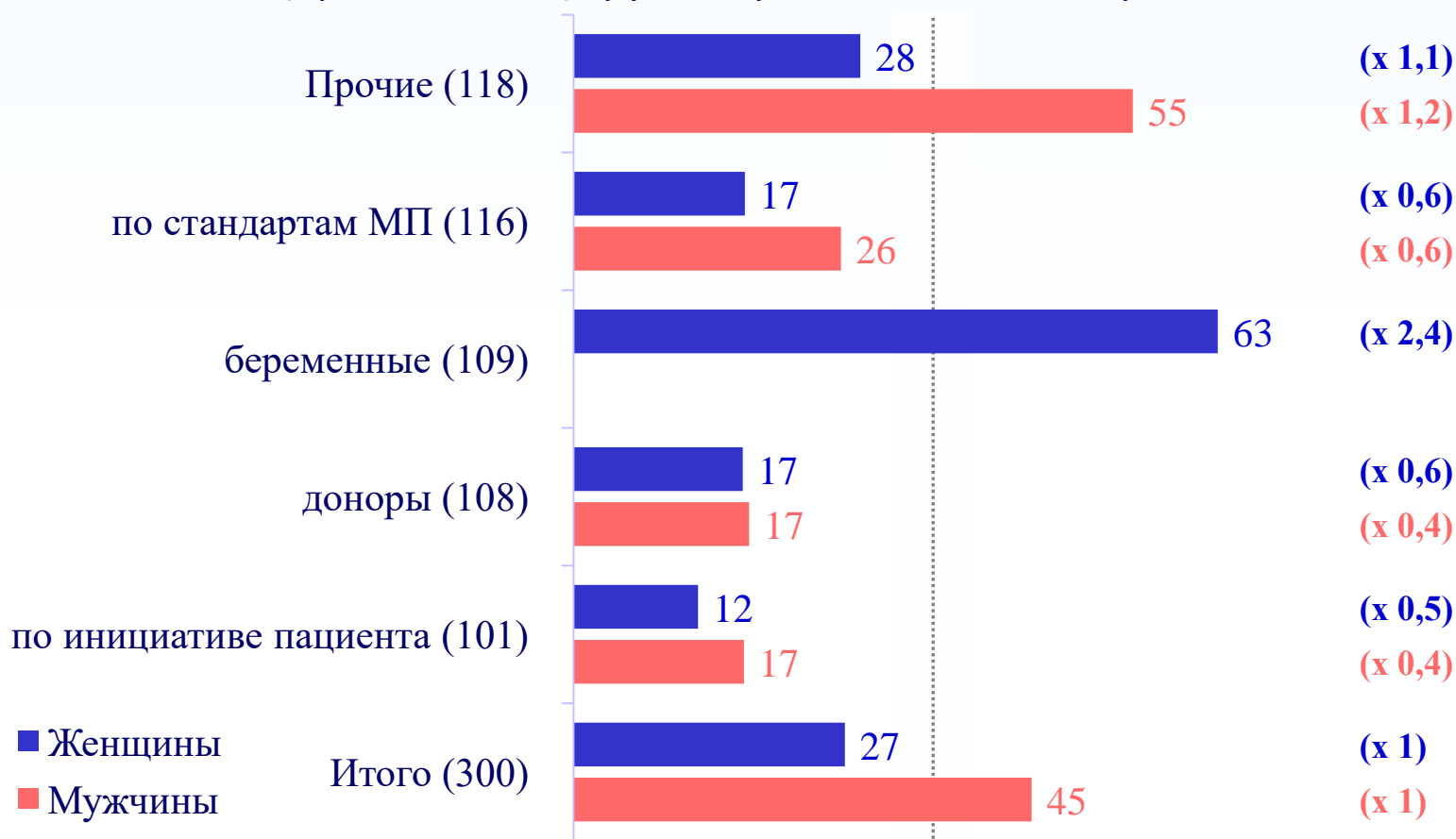
Предварительные результаты исследования

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

ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» (г. Москва), ГБУЗ «КЦПБ СПИД» (г.Краснодар);

2021г.

Оценка рисков заражения ВИЧ-инфекцией в отдельных группах статистического наблюдения в ряде районов Краснодарского края (продолжение) группы среднего и низкого риска:



общепопуляционный уровень годового риска: 35 на 100 тыс.

