



ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

А.И. Ермаков¹, Н.Н. Котова¹, Т.Н. Виноградова¹, Д.Е. Киреев²

¹ Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Evaluation of the use of additional capabilities of immunochemiluminescent analysis for determining the duration of infection with human immunodeficiency virus

A.I. Ermakov¹, N.N. Kotova¹, T.N. Vinogradova¹, D.E. Kireev²

¹ Saint-Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Оценка заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ранние сроки является важным инструментом общественного здравоохранения для понимания состояния эпидемии на конкретной территории, выявления групп высокого риска, а также для оценки эффективности различных профилактических мероприятий.

Цель: оценка возможности использования показателя коэффициента позитивности (S/CO) в ИХЛА-тесте «HIV Ag/Ab» на аналитической платформе Alinity i для определения давности заражения при скрининговом обследовании на вирус иммунодефицита человека.

Материалы и методы: в исследование было включено 316 ВИЧ-инфицированных пациентов с разным сроком инфицирования. Иммунохимический анализ проводили на автоматическом анализаторе Alinity i («Эбботт Лэбораториз», США) с использованием набора реагентов Alinity i HIV Ag/Ab Reagent Kit («Эбботт Лэбораториз», Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты: статистический анализ для 316 образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов на разных сроках инфицирования продемонстрировал реактивность результата в тесте Alinity i HIV Ag/Ab и динамическое увеличение показателя коэффициента позитивности в течение первых 6 месяцев после начала заболевания. На основании полученных данных было получено пороговое значение (≤ 294 усл. ед.) для коэффициента позитивности, которое позволило провести четкое отличие ВИЧ-позитивных пациентов с недавним (<6 месяцев) сроком инфицирования. При этом показатели чувствительности и специфичности выявления недавней инфекции в ИХЛА-тесте составили 79,0% и 63,2% соответственно.

Заключение: дополнительное использование коэффициента позитивности в ИХЛА-тесте Alinity i HIV Ag/Ab соответствует критериям приемлемости для оценки давности заражения ВИЧ и может быть полезным инструментом для анализа состояния эпидемии на конкретной территории.

Abstract

Early assessment of HIV incidence is an important public health tool for understanding the state of the epidemic in a particular area, identifying high-risk groups, and assessing the effectiveness of HIV prevention interventions.

Objective. To assess the possibility of using the positivity rate (S/CO) in the HIV Ag/Ab immunoassay on the Alinity i analytical platform to determine the duration of infection during HIV screening.

Materials and methods. The study included 316 HIV-infected patients with different infection durations. Immunochemical analysis was performed on an Alinity i automatic analyzer (Abbott Laboratories, USA) using the Alinity i HIV Ag/Ab Reagent Kit (Abbott Laboratories, Germany) in accordance with the manufacturer's instructions.

Results. Statistical analysis of 316 blood samples from HIV-infected patients at different stages of infection demonstrated the reactivity of the Alinity i HIV Ag/Ab test result and a dynamic increase in the positivity ratio during the first six months after the onset of the disease. Based on the data obtained, a threshold value (≤ 294 conventional units) was obtained for the positivity ratio, which allowed for a clear distinction between HIV-positive patients with a recent (<6 months) period of infection. At the same time, the sensitivity and specificity indicators for detecting recent infection in the CMIA analysis were 79.0% and 63.2%, respectively.

Conclusion. The additional usage of the positivity ratio in the Alinity i HIV Ag/Ab CMIA analysis meets the acceptability criteria for assessing the duration of HIV infection and can be a useful tool for analyzing the stage of the epidemic in a particular territory.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ИХЛА-тест, давность заражения, ранняя инфекция.

Key words: HIV infection, CMIA analysis, duration of infection, recent infection.

Введение

Система эпидемиологического надзора, включающая лабораторную диагностику, лечебные и профилактические мероприятия с широким охватом населения, является основным средством противодействия ВИЧ-инфекции. Информация о частоте новых случаев ВИЧ-инфекции, особенно на ранних сроках инфицирования, имеет решающее значение для мониторинга распространения ВИЧ и оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий [1, 2].

Согласно руководствам ВОЗ, под недавней (ранней, свежей) инфекцией (recent infection) принято понимать период после инфицирования продолжительностью до 12 месяцев. Однако возможно изменение этой границы до 6–9 месяцев: данный параметр зависит от используемых тестов и их характеристик. Необходимо отметить, что период ранней инфекции включает острую фазу (acute infection), ее называют также первичной инфекцией (primary infection). Данный период длится около 1–3 недель от момента инфицирования и характеризуется выявлением только РНК ВИЧ и p24-антигена [3, 24].

Многие люди с ранней ВИЧ-инфекцией не знают о своем статусе инфицирования, и у них отсутствуют симптомы, типичные для острого ретровирусного заболевания [4]. Кроме того, ранняя ВИЧ-инфекция часто ассоциируется с высокой концентрацией ВИЧ в крови и выделениях из половых органов, что повышает риск передачи вируса [5–8]. По этим причинам ВИЧ-инфицированные лица в ранний период заболевания считаются основными движущими силами глобального распространения ВИЧ. Наряду с этим, своевременное выявление лиц с ранней ВИЧ-инфекцией дает возможность для послетестового консультирования, которое потенциально может снизить рискованное поведение пациента в критический период высокой вирусемии, а также начать антиретровирусное лечение на ранних стадиях инфекции, что, безусловно, будет сдерживать эпидемию.

Острая ВИЧ-инфекция может быть диагностирована с помощью анализов, которые обнаруживают либо РНК ВИЧ (эталонный стандарт), либо антиген p24, которые обнаруживаются до появления антител, на ранних стадиях после заражения ВИЧ [9, 10]. Обнаружение антигена p24 носит временный характер, поскольку по мере того, как антитела начинают вырабатываться в организме пациента, они связываются с антигеном p24 и образуют иммунные комплексы, которые мешают

детекции антигена p24 стандартными иммунохимическими методами. Использование молекулярно-биологического метода на основе РНК является достаточно трудоемким процессом и, как правило, приводит к значительной задержке получения результатов, а в условиях ограниченных финансовых ресурсов не позволяет использовать его при массовом тестировании [11].

Также разработаны и продолжают совершенствоваться тесты для дифференциации ранней ВИЧ-инфекции. Большинство доступных в настоящее время — это тесты на авидность антител, тесты для определения титра антител и тесты на определение подклассов иммуноглобулинов к различным белкам вируса, а также молекулярно-биологические методы, направленные на изучение вариабельности вирусного генома. Однако выполнение данных исследований требует специального оборудования, дополнительных затрат и обучения персонала лаборатории, что не позволяет применять их в повседневной клинической практике [12–15].

С момента начала пандемии ВИЧ-инфекции иммунологические тесты для выявления антител к вирусу иммунодефицита человека постоянно совершенствовались с целью сокращения «серологического окна» и более эффективного выявления лиц в ранний период инфекции. Последние достижения в данной области относятся к появлению и широкому использованию в лабораторной медицине иммунологических тестов «четвертого поколения», которые одновременно функционируют как тесты «третьего поколения» — как для обнаружения антител класса IgG и IgM, так и для прямого обнаружения антигена p24 — наиболее распространенного белка вирионов ВИЧ [16–18]. С точки зрения представления и оценки результатов тестирования, наиболее привлекательными являются автоматические аналитические системы с технологией иммунохемилюминесцентного анализа на магнитных микрочастицах (ИХЛА), которые, в отличие от обычных ИФА-платформ на основе планшетных спектрофотометров, обладают более широким динамическим диапазоном определения анализируемых веществ. Также такие аналитические платформы отличаются простотой использования, высокой производительностью, быстрым получением результатов тестирования и являются относительно недорогими по себестоимости одного исследования при скрининговом обследовании на ВИЧ-инфекцию [19, 20].

Аналитическая платформа Alinity i («Эбботт Лэбораториз», США) является одним из примеров автоматического комбинированного иммуноана-

лиза с технологией иммунохемилюминесценции на магнитных микрочастицах, которая обнаруживает антитела к ВИЧ-1/2 в сыворотке или плазме, а также антиген ВИЧ-1 p24 в широком динамическом диапазоне концентраций. Хемилюминесцентная реакция, возникающая в результате обнаружения антител к ВИЧ и антигена, измеряется в относительных световых единицах (RLU), а коэффициент позитивности (S/CO) рассчитывается на основе реактивности конкретного образца крови относительно внутреннего калибратора и выражается в виде количественных данных, что делает его пригодным для дальнейшего статистического анализа и математического моделирования.

Цель исследования — оценить возможность использования показателя коэффициента позитивности (S/CO) в ИХЛА-тесте «HIV Ag/Ab» на аналитической платформе Alinity i для определения давности заражения при скрининговом обследовании на ВИЧ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 316 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые по сроку инфицирования были распределены на 5 групп: 1 группа (n=74) с давностью инфицирования менее 1 месяца, 2 группа (n=38) — от 1 до 2 месяцев, 3 группа (n=41) — от 3 до 4 месяцев и 4 группа (n=11) — от 4 до 6 месяцев. Пациенты из группы сравнения (5 группа, n=152) имели средний срок инфицирования 18 месяцев (9–24 месяца) и находились на антиретровирусной терапии с подавленной вирусной нагрузкой. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, были взяты на диспансерное наблюдение и проходили все обследования в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Для установления сроков инфицирования по каждому пациенту проводился тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, оценка клинических симптомов и результатов лабораторных исследований (спектр антител к структурным белкам вируса методом иммунного блоттинга, уровень CD4-лимфоцитов и концентрация РНК ВИЧ в плазме крови).

Забор крови для лабораторных исследований у всех обследуемых осуществлялся в утренние часы, строго натощак (после 8–10-часового голодания) из кубитальной вены в вакуумные пробирки типа Vacuette с соответствующим консервантом согласно лабораторному исследованию. Для получения сыворотки или плазмы кровь центрифугировали на высоких оборотах (3000 об/мин) в течение 15 мин при комнатной температуре.

Иммунохимический анализ проводили на автоматическом анализаторе Alinity i («Эбботт Лэбора-

ториз», США) с использованием набора реагентов Alinity i HIV Ag/Ab Reagent Kit («Эбботт Лэбораториз», Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Уровень CD4-лимфоцитов определяли на проточном цитометре BD FACS Canto II с использованием набора реагентов «Multi-TEST CD3/CD4/CD8/CD45» («Becton Dickinson and Company», США). Количество РНК ВИЧ-1 оценивали методом ПЦР в режиме реального времени на автоматической платформе Abbott m2000 RealTime System с использованием набора реагентов Abbot RealTime HIV-1 («Abbott» США) с аналитической чувствительностью 40 копий РНК ВИЧ-1 в 1 мл плазмы. Для определения спектра антител к структурным белкам ВИЧ-1 методом иммунного блоттинга использовали тест-систему New LAV Blot I («Bio-Rad», Франция).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Вычисляли \bar{X} — среднее арифметическое значение и SD — стандартное отклонение, а также медиану, 25-й и 75-й перцентили распределения. Тип распределения определяли по критерию Шапиро — Уилка. Для оценки различий медиан между группами использовали критерий Манна — Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании срока инфицирования, рассчитанного с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов с определенным сроком инфицирования и обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и обсуждение

Статистический анализ для 316 образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов на разных сроках инфицирования продемонстрировал реактивность результата в тесте Alinity i HIV Ag/Ab и быстрое увеличение показателя коэффициента позитивности (S/CO) в течение первых 6 месяцев после начала заболевания (рис. 1). При попарном сравнении полученных результатов было выявлено, что в группе 4 со сроком инфицирования 6 месяцев показатель S/CO был статистически значимо выше, чем в группах 1–3, где срок инфицирования не превышал 4 месяцев — 479 усл. ед. [241–776] против 65 усл. ед. [35–118] соответственно, $p < 0,001$. Между группами 1–3 статистически значимых различий в показателе коэффициента позитивности (S/CO) выявлено не было.

По мере созревания гуморального иммунного ответа при ВИЧ-инфекции суммарное количество

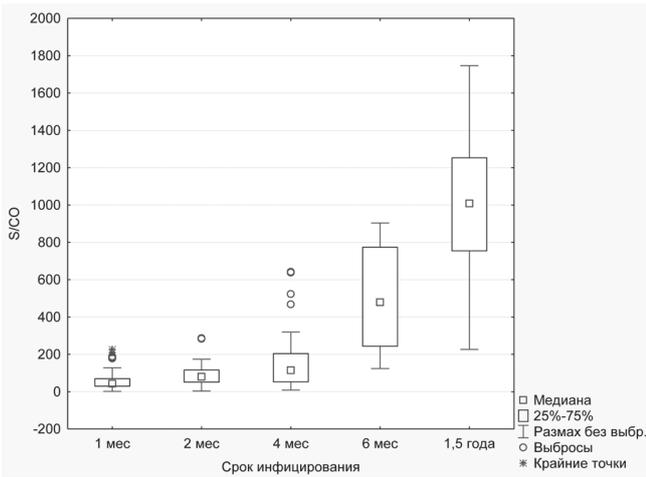


Рис. 1. Динамика показателя коэффициента позитивности (S/CO) в тесте Alinity i HIV Ag/Ab от ВИЧ-инфицированных пациентов на разных сроках инфицирования

антител увеличивается. Как показывают некоторые исследования, при использовании новых диагностических технологий, с возможностью анализировать уровень антител в широком диапазоне концентраций, могут быть выявлены пациенты с более давним сроком инфицирования ВИЧ [21]. В нашем исследовании при анализе коэффициента позитивности у пациентов из группы сравнения, со средним сроком инфицирования 1,5 года, показатель S/CO в тесте Alinity i HIV Ag/Ab оказался максимально высоким ($p < 0,001$) по сравнению с остальными группами и составил 1008 усл. ед. [752 – 1255], что согласуется с данными других исследований.

Поскольку результаты теста Alinity i HIV Ag/Ab представлены количественной характеристикой (S/CO) вероятности наличия или отсутствия изучаемого признака (срока инфицирования), то для полноты описания возможностей теста в группе пациентов со сроком инфицирования 6 месяцев (группа 4) нами был выполнен ROC-анализ. Полученная оптимальная точка «cut-off» для коэффициента позитивности (S/CO), которая составила ≤ 294 усл. д., с чувствительностью 97% и специфичностью 96% позволяет провести четкое различие между недавней (<6 месяцев) и долгосрочной (> 1,5 года) инфекцией у ВИЧ-позитивных лиц (рис. 2).

Анализ вирусной нагрузки у всех 164 пациентов со сроком инфицирования менее 6 месяцев (группа 1 – 4) выявил детектируемые концентрации РНК ВИЧ – от 76 до >10 млн копий/мл, медиана составила 51465 копий/мл. Уровень коэффициента позитивности (S/CO) в группе пациентов с определяемой вирусной нагрузкой был статистически значительно ниже, чем в группе 5, где РНК ВИЧ не детектировался – 67 усл. ед. [37 – 127] против 1008 усл. ед. [752 – 1255] соответственно, $p < 0,001$ (рис. 3).

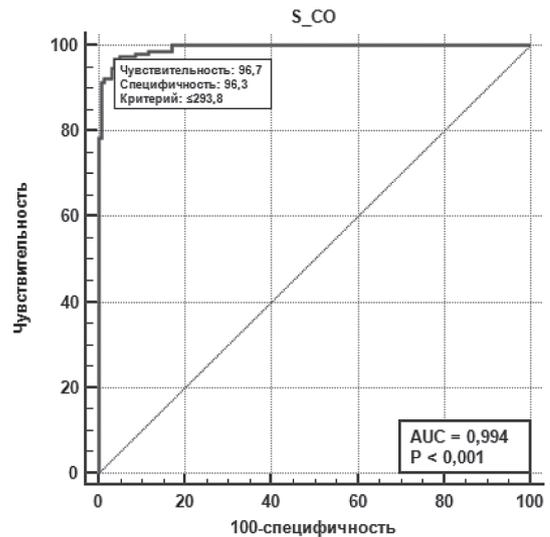


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования между недавней (<6 месяцев) и долгосрочной (> 1,5 года) инфекцией у ВИЧ-позитивных лиц. AUC 0,994 (95% ДИ 0,977 – 0,999), индекс Юдена 0,9305, $p < 0,0001$, чувствительность 75%, специфичность 100%

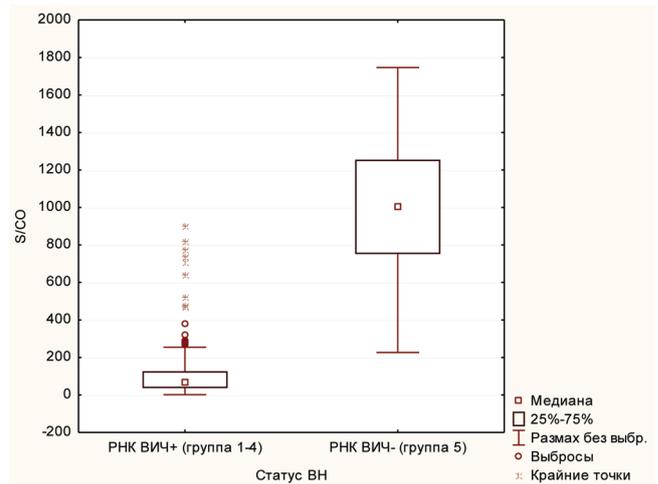


Рис. 3. Показатель коэффициента позитивности (S/CO) в тесте Alinity i HIV Ag/Ab в зависимости от статуса вирусной нагрузки (РНК ВИЧ)

Таким образом, молекулярно-биологический метод (РНК ВИЧ) в ранний период заболевания будет показывать практически 100% эффективность по выявлению ВИЧ-инфицированных лиц. Однако следует отметить, что одного тестирования на РНК ВИЧ может быть недостаточным, поскольку примерно от 3% до 5% людей с ВИЧ будут иметь отрицательный результат теста на РНК при одновременной реактивности серологических тестов. Такая несогласованность результатов лабораторного тестирования может быть характерна для «элитных контролеров» или для пациентов, у которых своевременно не выявлен факт применения антиретровирусных препаратов [22].

Особый интерес показала сравнительная оценка серологического статуса по спектру антител к структурным белкам вируса иммунодефицита человека 1 типа (рис. 4). Так, из 164 пациентов на ранних сроках инфицирования положительный результат иммунного блоттинга был выявлен у 83 пациентов (51%), отрицательный и сомнительный – у 81 пациента (49%).

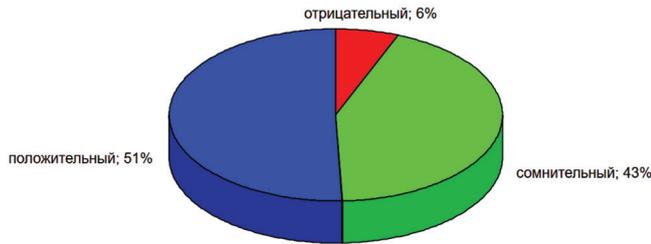


Рис. 4. Структура распределения результатов иммунного блоттинга у ВИЧ-инфицированных пациентов со сроком инфицирования менее 6 месяцев

Метод иммунного блоттинга был специально разработан для подтверждения ВИЧ-инфекции и является одним из высокоспецифичных методов, который обнаруживает антитела к оболочечным гликопротеинам (gp41, gp120 и gp160), белкам pol (p51, p31 и p66) и белкам gag (p17, p24, и p39) в одном тесте. По мере созревания иммунного ответа наблюдается существенная разница во вре-

мени появления полос антител и их интенсивности на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Минимальные критерии, включающие по крайней мере один из белков оболочки (gp41 и gp120/gp160), один из основных белков (p17, p24 и p55) или один из ферментных белков (p31, p51 и p66), являются доказательством положительного результата, который формируется через 2–2,5 месяца после сероконверсии. Появление всех полос в иммунном блоттинге наблюдается в течение 4–6 месяцев после заражения [23].

В нашем исследовании при более детальном анализе структуры распределения результатов иммунного блоттинга у пациентов в группах 1–4 было выявлено максимальное количество отрицательных и сомнительных результатов в первые 2 месяца после инфицирования. К 6-му месяцу заболевания наблюдались закономерное увеличение процента положительных заключений, уменьшение сомнительных и полное отсутствие отрицательных результатов (рис. 5).

Таким образом, рекомендуемый и широко используемый алгоритм для подтверждения неопределенных результатов иммунного блоттинга на ранних сроках инфицирования подразумевает повторное тестирование пациента через 3–6 месяцев для оценки его ВИЧ-статуса, что обусловлено кинетикой нарастания уровня антител, а также увеличением разнообразия иммуноглобулинов класса G, специфичных для различных антигенов

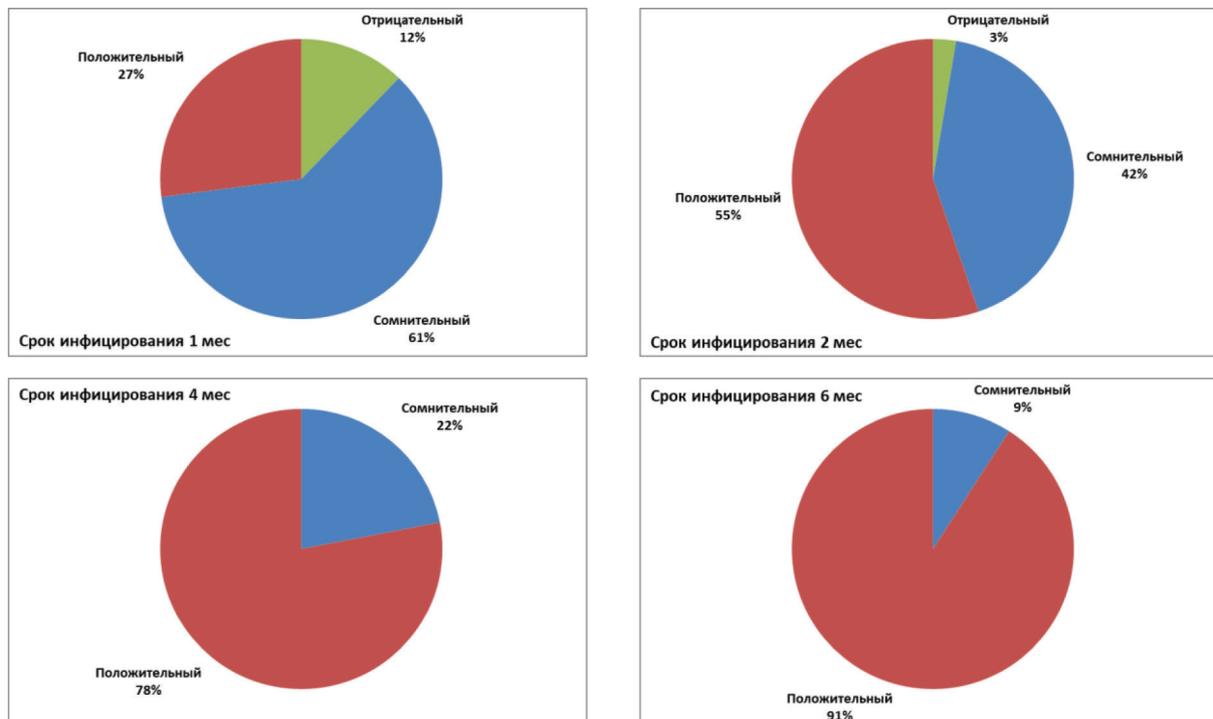


Рис. 5. Динамика распределения результатов иммунного блоттинга у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией

ВИЧ. Динамическое увеличение во времени показателя S/CO в тесте Alinity i HIV Ag/Ab является наглядным подтверждением эволюции иммунного ответа на ВИЧ с нарастанием уровня сывороточных антител.

Заключение

Представленные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что дополнительное использование коэффициента позитивности (S/CO) в ИХЛА-тесте Alinity i HIV Ag/Ab соответствует критериям приемлемости для оценки давности заражения ВИЧ. Оценка заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ранние сроки является важным инструментом общественного здравоохранения для понимания состояния эпидемии на конкретной территории, выявления групп высокого риска, а также для оценки эффективности различных профилактических мероприятий. Поскольку значения показателя S/CO в тесте Alinity i HIV Ag/Ab доступны при диагностическом скрининге, затраты, связанные с оценкой ранней заболеваемости ВИЧ, будут значительно снижены, что потенциально расширит возможности лабораторной службы по оперативному предоставлению последних данных для эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Литература

1. Brookmeyer, R, Quinn, TC. Estimation of current human immunodeficiency virus incidence rates from a cross-sectional survey using early diagnostic tests. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 166 – 172. Google Scholar
2. Busch, MP, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. *AIDS* 2010; 24: 2763 – 2771. Google Scholar
3. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001;134:25-29.
4. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med.* 2005;352:1873-1883.
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:961-964.
6. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, et al. HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS.* 2001;15:837-845.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-929.
8. Pilcher CD, McPherson JT, Leone PA, et al. Real-time, universal screening for acute HIV infection in a routine HIV counseling and testing population. *JAMA.* 2002;288:216-221.
9. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed July 3, 2014.
10. Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(suppl 2):S102-S105.
11. Hutchinson AB, Patel P, Sansom SL, et al. Cost-effectiveness of pooled nucleic acid amplification testing for acute HIV infection after third-generation HIV antibody screening and rapid testing in the United States: a comparison of 3 public health settings. *PLoS Med.* 2010;7(9):e1000342.
12. Murphy G., Parry J.V. Assay for the detection of recent infections with human immunodeficiency virus type 1. *Eurosurveillance.* 2008; 13 (36 – 4): 4 – 10.
13. Kassanjee R., Pilcher C., Keating S., Facente S., McKinney E., Price M. et al. Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS.* 2014; 28 (16): 2439 – 49.
14. Duong Y.T., Qiu M., De A.K., Jackson K., Dobbs T., Kim A.A. et al. Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33328.
15. Curtis K.A., Hanson D.L., Kennedy M.S., Owen S.M. Evaluation of a multiplex assay for estimation of HIV-1 incidence. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64201.
16. Ly, T. D., L. Martin, D. Daghfal, A. Sandridge, D. West, R. Bristow, L. Chalouas, X. Qiu, S. C. Lou, J. C. Hunt, G. Schochetman, and S. G. Devare. 2001. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J. Clin. Microbiol.* 39:3122-3128.
17. Speers, D., P. Phillips, and J. Dyer. 2005. Combination assay detecting both human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigen and anti-HIV antibodies opens a second diagnostic window. *J. Clin. Microbiol.* 43:5397-5399.
18. Weber, B., E. H. Fall, A. Berger, and H. W. Doerr. 1998. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J. Clin. Microbiol.* 36:2235-2239.
19. Ramos EM, Harb S, Dragavon J, Swenson P, Stekler JD, Coombs RW. Performance of an alternative HIV diagnostic algorithm using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and potential utility of sample-to-cutoff ratio to discriminate primary from established infection. *J Clin Virol.* 2013;58 Suppl 1:e38 – 43. pmid:24029686.
20. Grebe E, Welte A, Hall J, Keating SM, Facente SN, Marson K, et al. Infection Staging and Incidence Surveillance Applications of High Dynamic Range Diagnostic Immuno-Assay Platforms. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):547 – 55. Epub 2017/09/16. pmid:28914669.
21. Ramos, Eric & Ortega, José & Daza, Glenda & Namkung, Yuree & Harb, Socorro & Dragavon, Joan & Coombs, Robert. (2015). Use of the Sample-to-Cutoff Ratio (S/CO) to Identify Recency of HIV-1 Infection. 10.13140/RG.2.2.32369.07529.
22. Westheimer E, Fu J, Radix A, et al. An HIV-1 RNA test following a reactive fourth-generation antigen/antibody combination assay confirms a high proportion of HIV infections. *J Clin Virol.* 2014;61(4):623-624.
23. Huang J, Wang M, Huang C, Liang B, Jiang J, Ning C, Zang N, Chen H, Liu J, Chen R, Liao Y, Ye L, Liang H. Western Blot-Based Logistic Regression Model for the Identification of Recent HIV-1 Infection: A Promising HIV-1 Surveillance Approach for Resource-Limited Regions. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 14;2018:4390318. doi: 10.1155/2018/4390318. PMID: 29568753; PMCID: PMC5820577.
24. Мурзакова, А.В. Современные методы выявления случаев недавней инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека / А.В. Мурзакова, Д.Е. Киреев // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. – 2020. – № 10 (3). – С. 116 – 122. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.116> – 22.

References

1. Brookmeyer, R, Quinn, TC. Estimation of current human immunodeficiency virus incidence rates from a cross-sectional survey using early diagnostic tests. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 166 – 172. Google Scholar
2. Busch, MP, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. *AIDS* 2010; 24: 2763 – 2771. Google Scholar
3. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001;134:25-29.
4. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med.* 2005;352:1873-1883.
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:961-964.
6. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, et al. HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS.* 2001;15:837-845.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-929.
8. Pilcher CD, McPherson JT, Leone PA, et al. Real-time, universal screening for acute HIV infection in a routine HIV counseling and testing population. *JAMA.* 2002;288:216-221.
9. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed July 3, 2014.
10. Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(suppl 2):S102-S105.
11. Hutchinson AB, Patel P, Sansom SL, et al. Cost-effectiveness of pooled nucleic acid amplification testing for acute HIV infection after third-generation HIV antibody screening and rapid testing in the United States: a comparison of 3 public health settings. *PLoS Med.* 2010;7(9):e1000342.
12. Murphy G., Parry J.V. Assay for the detection of recent infections with human immunodeficiency virus type 1. *Eurosurveillance.* 2008; 13 (36 – 4): 4 – 10.
13. Kassanjee R., Pilcher C., Keating S., Facente S., McKinney E., Price M. et al. Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS.* 2014; 28 (16): 2439 – 49.
14. Duong Y.T., Qiu M., De A.K., Jackson K., Dobbs T., Kim A.A. et al. Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33328.
15. Curtis K.A., Hanson D.L., Kennedy M.S., Owen S.M. Evaluation of a multiplex assay for estimation of HIV-1 incidence. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64201.
16. Ly, T. D., L. Martin, D. Daghfal, A. Sandridge, D. West, R. Bristow, L. Chalouas, X. Qiu, S. C. Lou, J. C. Hunt, G. Schochetman, and S. G. Devare. 2001. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J. Clin. Microbiol.*39:3122-3128.
17. Speers, D., P. Phillips, and J. Dyer. 2005. Combination assay detecting both human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigen and anti-HIV antibodies opens a second diagnostic window. *J. Clin. Microbiol.*43:5397-5399.
18. Weber, B., E. H. Fall, A. Berger, and H. W. Doerr. 1998. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J. Clin. Microbiol.*36:2235-2239.
19. Ramos EM, Harb S, Dragavon J, Swenson P, Stekler JD, Coombs RW. Performance of an alternative HIV diagnostic algorithm using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and potential utility of sample-to-cutoff ratio to discriminate primary from established infection. *J Clin Virol.* 2013;58 Suppl 1:e38 – 43. pmid:24029686.
20. Grebe E, Welte A, Hall J, Keating SM, Facente SN, Marson K, et al. Infection Staging and Incidence Surveillance Applications of High Dynamic Range Diagnostic Immuno-Assay Platforms. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):547 – 55. Epub 2017/09/16. pmid:28914669.
21. Ramos, Eric & Ortega, José & Daza, Glenda & Namkung, Yuree & Harb, Socorro & Dragavon, Joan & Coombs, Robert. (2015). Use of the Sample-to-Cutoff Ratio (S/CO) to Identify Recency of HIV-1 Infection. 10.13140/RG.2.2.32369.07529.
22. Westheimer E, Fu J, Radix A, et al. An HIV-1 RNA test following a reactive fourth-generation antigen/antibody combination assay confirms a high proportion of HIV infections. *J Clin Virol.* 2014;61(4):623-624.
23. Huang J, Wang M, Huang C, Liang B, Jiang J, Ning C, Zang N, Chen H, Liu J, Chen R, Liao Y, Ye L, Liang H. Western Blot-Based Logistic Regression Model for the Identification of Recent HIV-1 Infection: A Promising HIV-1 Surveillance Approach for Resource-Limited Regions. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 14;2018:4390318. doi: 10.1155/2018/4390318. PMID: 29568753; PMCID: PMC5820577.
24. Murzakova A.V., Kireev D.E. Sovremennye metody vyyavleniya sluchaev nedavnej infekcii, vyzvannoj virusom immunodeficitna cheloveka. *Epidemiol. infekc. bolezni. Aktual. vopr.* 2020; 10(3): 116 – 22 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.116> – 22.

Авторский коллектив:

Ермаков Алексей Игоревич – заведующий клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-909-582-83-02, e-mail: Ermakovspb@mail.ru

Котова Наталья Николаевна – врач клинико-диагностической лаборатории Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-028-85-57, e-mail: Kotova8608@gmail.com

Виноградова Татьяна Николаевна – главный врач Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: +7-931-261-93-39, e-mail: Vino75@mail.ru

Киреев Дмитрий Евгеньевич – заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.б.н.; тел.: +7-903-578-56-98, e-mail: dmitkireev@yandex.ru