

# Технология и новые методы диагностики ВИЧ

## Что такое технология диагностики ВИЧ?

Понятие «технология диагностики ВИЧ» объединяет как технологию тестирования на ВИЧ, так и более широкий набор диагностических инструментов для измерения воздействия ВИЧ на здоровье людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ).

Тестирование на ВИЧ подразумевает инструменты и методы, используемые для определения наличия или отсутствия ВИЧ в организме человека. Различные методы тестирования предназначены для определения и/или измерения количества связанных с ВИЧ молекул в организме, таких как антитела к ВИЧ, вирусные антигены или вирусная РНК. Для обнаружения присутствия вируса чаще всего используется кровь и ротовая жидкость.

Более широкая область диагностики ВИЧ также включает тесты для наблюдения за состоянием здоровья ЛЖВ, в том числе функционированием иммунной системы и эффективностью антиретровирусной терапии. Наиболее часто используемые диагностические тесты – это тесты для определения количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. Эти методы имеют решающее значение для определения того, когда следует начинать лечение и корректировать режим антиретровирусной терапии. Они также помогают при отслеживании вирусной нагрузки сообщества (см. *Вирусная нагрузка*).

## Тестирование на ВИЧ: чувствительность и специфичность

Способность различных тестов к точному выявлению ВИЧ зависит от комбинации чувствительности и специфичности. Чувствительность теста определяется как процент положительных результатов среди стопроцентно инфицированных индивидуумов. Чем выше процент, тем выше чувствительность теста. Тест со 100%-ной чувствительностью не будет давать ложноотрицательных результатов. Специфичность теста определяется как процент отрицательных результатов среди ВИЧ-отрицательных индивидуумов. Чем выше процент, тем выше специфичность теста. Тест со 100%-ной специфичностью не будет давать ложноотрицательных результатов.

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут иметь пагубные последствия. Ложноположительные результаты могут вызвать психическую травму, однако они часто довольно быстро опровергаются путем контрольного тестирования. С другой стороны, ложноотрицательные результаты не требуют контрольного тестирования и могут оставаться незамеченными вплоть до следующего тестирования, что чревато непреднамеренной передачей вируса.<sup>1</sup>

## Виды тестов на ВИЧ

С годами был разработан ряд различных тестов на ВИЧ. Каждый из них имеет свои особенности и используется в различных ситуациях. Тесты на ВИЧ можно сгруппировать двумя способами: в зависимости от молекул, выявляемых в жидкостях организма (антигены ВИЧ, нуклеиновые кислоты ВИЧ или антитела к ВИЧ) или в зависимости от жидкости организма, используемой для тестирования (анализы крови или ротовой жидкости).

### Тесты на антитела

Тесты на антитела ВИЧ предназначены для обнаружения антител, вырабатываемых иммунной системой в ответ на ВИЧ-инфекцию. К ним относится иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) и вестерн-блоттинг. Тест ELISA имеет высокую чувствительность, и, следовательно, для исключения ВИЧ-инфекции отрицательного результата обычно достаточно. Когда тест ELISA дает положительный результат, для его подтверждения часто используется вестерн-блоттинг, который имеет высокую степень специфичности.

Тесты на антитела ВИЧ высоко надежны при относительно низкой стоимости. Именно поэтому они часто используются для тестирования на ВИЧ в больших популяциях взрослых людей.

### Тесты на нуклеиновые кислоты (NAT)

Тесты на нуклеиновые кислоты (NAT), также известные как тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (NAAT), используются для амплификации РНК ВИЧ с тем, чтобы облегчить выявление вируса. Из-за чрезвычайно высокой чувствительности тестов NAT «периоды окна» являются короткими, однако нередки ложноположительные результаты. Положительные результаты следует подтверждать с помощью стандартного тестирования на антитела к ВИЧ как можно скорее.

Учитывая высокую стоимость тестов NAT, они не используются регулярно и не являются экономически эффективным для тестирования больших групп населения. Тесты NAT наиболее часто используются для обнаружения ВИЧ у новорожденных и в банках крови. Они также иногда используются для диагностики первичных или недавних инфекций.

### Тесты на антиген

Тесты на антиген используются для обнаружения присутствия белка p24, образующего оболочку вируса. Тесты на антиген обладают 100%-ной специфичностью, но низкой чувствительностью (89%), что означает, что они не дают ложноположительных результатов, однако ложноотрицательные результаты являются возможными. Низкая чувствительность связана с тем, что антиген p24 поддается обнаружению только в течение короткого промежутка времени, а именно спустя две недели после заражения и до момента выработки антител к ВИЧ иммунной системой 2–3 месяца после заражения,<sup>2</sup> когда взаимодействие антигена p24 и антител к ВИЧ приводит к тому, что тест перестает давать результаты.<sup>3</sup> Отрицательный результат не исключает инфекцию, а положительный результат следует подтверждать с помощью вестерн-блоттинга.

Тесты на антиген могут использоваться для выявления случаев острой инфекции при скрининге в банках крови и диагностики инфекции у новорожденных.<sup>4,5</sup> Однако по мере разработки более эффективных методов, например тестов NAT, они постепенно выходят из употребления.

### Тесты на ВИЧ четвертого поколения

Тесты четвертого поколения сочетают различные технологии с целью выявления как антигенов p24, так и антител к ВИЧ. Эта комбинация, также известная как комбинированный тест на ВИЧ, обладает чувствительностью в 73,7% и специфичностью в 99,8%.<sup>6</sup> Тесты четвертого поколения способны сокращать «период окна» и выявлять ВИЧ во время первичной инфекции. Данные тесты не используются повсеместно по причине низкой экономической эффективности в сообществах с низким уровнем распространенности ВИЧ.<sup>7</sup> Несмотря на более высокую экономическую эффективность в сообществах с высоким уровнем заболеваемости, размер первоначальных инвестиций, необходимых для тестирования большого числа людей, по-прежнему остается непомерно высокими в большинстве стран с высоким уровнем заболеваемости.

## Трудности, связанные с тестированием на ВИЧ

Наиболее важные факторы, затрудняющие проведение диагностических тестов на ВИЧ, – это «период окна» и перекрестные реакции с другими молекулами, присутствующими в жидкостях организма.

### «Период окна»

Под «периодом окна» подразумевается промежуток между первичным заражением ВИЧ и способностью диагностических тестов выявить инфекцию.<sup>8</sup> Каждый вид тестов имеет различный «период окна». «Период окна» для наиболее распространенных тестов на антитела может варьироваться от одного до шести месяцев. Однако считается, что у 97% инфицированных антитела будут вырабаты-

ваться через три месяца после заражения, на чем «период окна» заканчивается. Для тестов на нуклеиновые кислоты и антиген «период окна» может составлять всего две недели. Даже если выявление ВИЧ-инфекции в «период окна» невозможно, ЛЖВ по-прежнему могут передавать вирус другим.

### Перекрестные реакции

Перекрестные реакции – это ложноположительный результат, получаемый при взаимодействии с другими молекулами в жидкостях организма человека. Перекрестные реакции возможны у людей с гипергаммаглобулинемией, людей, недавно сделавших прививки против гепатита В и вируса гриппа, и/или людей с антителами, обладающими аналогичными характеристиками с антителами к ВИЧ (напр., антитела, направленные против других возбудителей инфекции). Беременность может также давать ложноположительные результаты из-за перекрестных реакций с молекулами, похожими на антигены ВИЧ, которые присутствуют в нормальной плаценте.

## Тестирование на месте (экспресс-тестирование)

Тестирование на месте (или экспресс-тестирование) проводится вне традиционных лабораторных условий. Такие тесты могут выполняться во время консультации, нахождения пациента в больнице или даже в домашних условиях.

Экспресс-тесты имеют низкую вероятность ложноположительных результатов, однако положительные результаты по-прежнему следует подтверждать с помощью вестерн-блоттинга. Кроме того, экспресс-тесты не очень чувствительны, поэтому отрицательный результат не исключает ВИЧ-инфекцию на 100%. Экспресс-тесты помогают снижать барьеры для тестирования на ВИЧ, уменьшая количество времени, требуемое для выполнения теста, и устраняя необходимость возвращения для получения его результата. Экспресс-тесты также снижают уровень технологии, необходимый для выполнения теста, что делает тестирование на ВИЧ более доступным для больших групп населения, а также для групп населения в условиях ограниченных ресурсов, сельских районах и других местах с ограниченным доступом.

## Тесты, продаваемые без рецепта (ОТС)

Тесты, продаваемые без рецепта (ОТС), представляют собой наборы для тестирования на ВИЧ, которые можно приобрести в аптеке и выполнить в домашних условиях.

Тест на ВИЧ OraQuick, разработанный компанией OraSure Technologies, является первым и в настоящее время единственным ОТС-тестом, одобренным для продажи на рынке. Для обнаружения антител на ВИЧ в течение 30 минут используется мазок со слизистой оболочки рта. Тест очень прост в использовании: одна красная линия указывает на отрицательный результат, а две – на положительный результат. Отсутствие красных линий означает, что тест не был проведен правильно, и его следует повторить с помощью нового набора. В настоящее время тест можно приобрести в Интернете за 40 долл. США.<sup>9</sup>

Как и любой способ тестирования, ОТС-тесты имеют как преимущества, так и недостатки. Возможность пройти тестирование в домашних условиях помогает обеспечить конфиденциальность и анонимность, потенциально увеличивая показатели тестирования среди лиц, избегавших тестирования из-за стигмы, дискриминации или несоблюдения конфиденциальности в медицинских учреждениях.<sup>10</sup> Согласно клиническим исследованиям, проведенным OraSure, чувствительность теста составляет 93%, что ниже рекомендованных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 95%. Считается, что низкий уровень точности теста обусловлен ошибкой, связанной с личным фактором, поскольку тест выполняется самостоятельно в домашних условиях неподготовленными лицами, в отличие от квалифицированных медицинских работников.

Тестирование вне медицинских учреждений также поднимает вопросы о таких компонентах процесса тестирования, как консультирование и направление по рекомендации, которые важны для снижения поведенческих рисков, смягчения психологического воздействия положительных результатов теста и направления ВИЧ-положительных лиц для получения необходимых им последующих услуг. Наконец, стоимость теста может быть непомерно высокой для многих лиц, подвергающихся наибольшему риску инфицирования ВИЧ.

Несмотря на низкий уровень точности и вопросы о консультировании, направлении и стоимости, FDA одобрило тест OraQuick в июле 2012 года благодаря его предполагаемым преимуществам для общественного здравоохранения.<sup>11</sup> Ожидается, что повышение показателей тестирования и диагностики увеличит показатели своевременного начала лечения. Это благоприятно скажется на здоровье ЛЖВ и поможет предотвратить новые случаи инфицирования путем снижения вирусной нагрузки сообщества. По оценкам FDA, тест OraQuick может выявить 45 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции в год в Соединенных Штатах и предотвратить 4 тыс. новых инфекций ежегодно.

Учитывая, что МСМ несут непропорциональное бремя ВИЧ и часто сталкиваются с гомофобией в медицинских учреждениях, тесты, продаваемые без рецепта, могут увеличить показатели тестирования среди геев как индивидуально, так и на уровне сообществ. Геи и другие МСМ могут чувствовать себя более комфортно, проходя тестирование в домашних условиях, не испытывая притеснения или непрофессионального поведения со стороны медицинских работников.

Несмотря на потенциальные преимущества, частота ложноотрицательных результатов тестов OraQuick представляет собой проблему для геев и других МСМ. Ложноотрицательный результат может вызвать поведенческую расторможенность и привести к заражению будущих партнеров.<sup>12</sup> МСМ следует информировать о преимуществах и недостатках данного способа тестирования. Кроме того, для обеспечения доступа к лечению и уходу в связи с ВИЧ для геев и других МСМ требуются дополнительные программы и ресурсы.

## Технология диагностики и лечение и уход в связи с ВИЧ

Помимо тестирования на ВИЧ, технология диагностики также используется в лечении и уходе за ЛЖВ. Методы диагностики, связанные с клиническим управлением течением ВИЧ-инфекции, включают тесты для мониторинга количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. Они используются для принятия решений относительно начала лечения, определения прогноза течения болезни и оценки эффективности антиретровирусных препаратов. Это помогает не только оптимизировать состояние здоровья индивидуумов, проходящих на лечение, но и отслеживать вирусную нагрузку сообщества.

### Количество лимфоцитов CD4

CD4-тесты используются для определения количества CD4 Т-клеток в крови человека. Они помогают врачам оценить масштабы нарушения работы иммунной системы и решить, когда следует начинать лечение. Обычно CD4-тесты выполняются вскоре после первоначального вынесения диагноза, а затем каждые 3-6 месяцев до начала лечения и каждые 6 месяцев после начала лечения.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2010 г. по *Антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков*, лечение следует начинать, когда уровень лимфоцитов CD4 падает ниже 350.<sup>13</sup> Решение увеличить порог для начала лечения до 350 (в более старых версиях рекомендаций использовался порог в 200) основывается на клинических исследованиях, которые демонстрируют более благоприятный прогноз и медленное прогрессирование СПИДа у пациентов, ранее начавших лечение.<sup>14</sup> Недавние исследования подтверждают, что своевременное начало лечения способствует снижению смертности и более благоприятному прогнозу.<sup>15</sup> Тогда как большинство стран с низким и средним уровнем дохода следуют рекомендациям ВОЗ от 2010 г., некоторые из них по-прежнему придерживаются более старых версий из-за финансовых ограничений. И наоборот, врачи в других странах иногда начинают лечение гораздо раньше, при количестве CD4-клеток вплоть до 500.

Количество лимфоцитов CD4 также используется для определения мер для профилактики оппортунистических инфекций. К примеру, уровень CD4-клеток <200 указывает на необходимость начать лечение котримоксазолом с целью профилактики пневмоцидоза.<sup>16</sup> CD4-тесты также используются для оценки эффективности лечения: увеличение количества CD4-клеток является признаком того, что текущий режим лечения пациента является эффективным; и наоборот, если уровень CD4 остается низким или продолжает снижаться, врачи могут назначить пациенту более эффективное лечение.<sup>17</sup>

## Вирусная нагрузка (ВН)

Количественный тест на вирусную нагрузку определяет количество копий ВИЧ на миллилитр крови. Стандартные способы измерения вирусной нагрузки определяются следующим образом:

- Высокая ВН (>100 тыс. копий/мл)
- Подавляемая ВН ( $\leq 200$  копий/мл) / не подавляемая ВН (>200 копий/мл)
- Неопределяемая ВН ( $\leq 50$  копий/мл)<sup>18</sup>

Тест на определение ВН используется для мониторинга ВИЧ-инфекции и потенциального прогрессирования СПИДа. Процесс мониторинга может помочь врачам решить, когда следует начинать лечение, хотя это решение опирается главным образом на CD4-тест. Тест на ВН может также помочь оценить эффективность антиретровирусной терапии и определить устойчивость к препаратам, выявляя повышенную вирусную нагрузку при прохождении пациентом лечения.

После начала лечения количество копий ВИЧ может упасть ниже 50/мл – порог для обнаружения вируса. Данная «неопределяемая вирусная нагрузка» не означает отсутствие вируса. Однако неопределяемая ВН ассоциируется с более благоприятным прогнозом, медленным прогрессированием СПИДа, более низким риском передачи вируса и увеличением продолжительности жизни.<sup>19</sup> Тесты на ВН следует проводить вскоре после выставления диагноза, каждые 6 месяцев до

лечения и через месяц после начала лечения с тем, чтобы оценить эффективность выбранного лечения.

На уровне сообществ тестирование на ВН применяется гораздо шире. Под *вирусной нагрузкой сообщества* (ВНС) подразумевается распространенность вируса в том или ином сообществе. Определяя общую ВН членов сообщества, ВНС выявляет прогрессирование заболевания в данной группе людей.<sup>20</sup> ВНС определенной когорты помогает оценить эффективность вмешательств (напр., кампании по профилактике или тестированию), а также «риск передачи во время одного полового акта» (незащищенный половой акт с неизвестным партнером имеет более высокий риск инфицирования в сообществе с повышенной ВНС).<sup>21,22</sup> Понимание ВНС может быть особенно полезным при повышении осведомленности и разработке стратегий и программ по борьбе с ВИЧ на уровне сообществ.

## Заключение

Упрощение технологии, необходимой для диагностики ВИЧ, привело к увеличению числа пациентов, прошедших тестирование, и числа выявленных случаев ВИЧ-инфекции. Новые методы, такие как тестирование в домашних условиях, представляют собой новые и важные возможности для борьбы с ВИЧ среди МСМ. Однако по мере развития технологий следует обеспечить соответствие новых технологий хорошо продуманным стратегиям реализации, которые учитывают последние научные достижения и потребности нуждающихся сообществ.

### Список литературы\*

1. Boskey, E. What Does it Mean When My Test Results Are Inconsistent? About.com Sexually Transmitted Diseases (STDs) Guide. <http://std.about.com/od/gettingtested/f/falsepositive.htm>.
2. p24 Antigen. Веб-сайт Lab Tests Online. <http://labtestsonline.org/understanding/analytes/p24/tab/test>.
3. Hoffmann CJ. Primary HIV infection. Johns Hopkins HIV Guide 2012. 2012.
4. Yerli S, Hirschel B. Diagnosing acute HIV infection. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2012;10(1): 31-41. DOI 10.1586/eri.11.154.
5. Monitoring HIV Infection. Веб-сайт UCSF HIV InSite. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-02-02-02-02#S3.3X>.
6. Karris M, Anderson C, Morris S, Smith D, Little S. Cost savings associated with testing of antibodies, antigens, and nucleic acids for diagnosis of acute HIV infection. J. Clin. Microbiol. 2012;50(6):1874-1878.
7. Cragin L, Pan F, Peng S, Zenilman J, Green J, Doucet C, Chalfin D, Lissovoy G. Cost-effectiveness of a fourth-generation combination immunoassay for HIV antibody and p24 antigen for the detection of HIV infections in the United States. HIV Clinical Trials. 2012;13(1).
8. HIV Testing. Веб-сайт AVERT.org. <http://www.avert.org/testing.htm>.
9. <https://shop.oraquick.com>.
10. Arnold, C. At-home HIV test poses dilemmas and opportunities. The Lancet. 2012;380(9847):1045-1046.
11. McNeil D. Rapid H.I.V. Home Test Wins Federal Approval. New York Times. 3 июля 2012 г. <http://www.nytimes.com/2012/07/04/health/oraquick-at-home-hiv-test-wins-fda-approval.html>.
12. Horn, T. Orasure In-Home HIV Test Gets Unanimous Approval Recommendation. Веб-сайт AIDSMEDS. [http://www.aidsmeds.com/articles/hiv\\_oraquick\\_test\\_1667\\_22405.shtml](http://www.aidsmeds.com/articles/hiv_oraquick_test_1667_22405.shtml).
13. Всемирная организация здравоохранения. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf). 2010 г.
14. Всемирная организация здравоохранения. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>. 2006 г.
15. Mills E, Bakanda C, Birungi J, Yaya S, Ford N, TASO-CAN Writing Group. The prognostic value of baseline CD4+ cell count beyond 6 months of antiretroviral therapy in HIV-positive patients in a resource-limited setting. AIDS. 2012;26(11):1425-1429.
16. Всемирная организация здравоохранения. Guidelines on Co-Trimoxazole Prophylaxis for HIV-Related Infections Among Children, Adolescents and Adults: Recommendations for a Public health approach. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>. 2006 г.
17. Всемирная организация здравоохранения. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf). 2010 г.
18. Using Viral Load Data to Monitor HIV Burden and Treatment Outcomes in the United States. Веб-сайт Центров по контролю и профилактике заболеваний. [http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/factsheets/viral\\_load.htm](http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/factsheets/viral_load.htm).
19. Viral Load. Веб-сайт AIDS.gov. <http://www.aids.gov/hiv-aids-basics/just-diagnosed-with-hiv-aids/understand-your-test-results/viral-load>.
20. Community Viral Load: A New Way To Measure Our Progress. Блог AIDS.gov. <http://blog.aids.gov/2011/03/community-viral-load-a-new-way-to-measure-our-progress.html>.
21. Castel A, Befus M, Willis S, Griffin A, West T, Hader S, Greenberg A. Epidemiology and Social use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. AIDS. 2012;26(3): 345-353.
22. Das M, Chu P, Santos G, Scheer S, Vittinghoff E, et al. Decreases in Community Viral Load Are Accompanied by Reductions in New HIV Infections in San Francisco. PLoS ONE. 2010;5(6): e11068. doi:10.1371/journal.pone.0011068.

\* Названия документов и организаций переведены в списке литературы только в случае наличия официального перевода