

# СОКРАЩЕНИЕ ИЗДЕРЖЕК НА МЕДИЦИНСКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ВИЧ МЕТОДОМ ГРУППОВОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

---

## Проблема выявления инфицированных

СПИД, называемый «чумой XX века», к сожалению, остается и чумой века XXI. Несмотря на споры об особенностях диагноза, достоверности тестов, разграничении фаз заболевания, все сходится на том, что ВИЧ/СПИД является чрезвычайно опасным и актуальным заболеванием, так как панацеи не найдено, а эпидемия продолжает распространяться все более высокими темпами. В ужас приводит статистическая информация: примерно 471676 инфицированных ВИЧ на 31 декабря 2008 г. [Федеральный центр]. И если вакцина от СПИДа до сих пор не найдена, то все те, кто сейчас находится на стадии ВИЧ, скоро перейдут к финальной стадии. Несмотря на некоторые разночтения в данных, например, Росстата и Федерального Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, ситуация с заболеваемостью выглядит устрашающе.

Картина еще более трагична, если учесть, что «на сегодняшний день в России подавляющее большинство людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, находятся в наиболее экономически и репродуктивно активном возрасте (81% ВИЧ-положительных людей моложе 30 лет)» [Stop СПИД.РУ].

Нельзя забывать и о том, что не все добровольно проходят проверку на ВИЧ, а значит, некоторым ВИЧ-инфицированным диагноз не поставлен и они не подозревают о своей болезни. А некоторые категории населения, напротив, проходят регулярный тест на ВИЧ (например, медицинские работники всех уровней, доноры крови, беременные женщины), хотя уровень распространенности ВИЧ у последних ниже среднего. За счет такой диспропорции выборка обследованных искажает реальные данные, и если на ее основе оценивать про-

цент ВИЧ-инфицированных по стране, мы получим смещенную, заниженную оценку.

Итак, кто-то проходит тест несколько раз, а кто-то, либо просто не заботясь о своем инфекционном статусе, либо не зная о том, что законодательно за каждым закреплено право пройти бесплатный тест на ВИЧ [ФЗ «О предупреждении... ст. 7, п. 7], – ни разу. В результате расходы на такие избирательные медицинские обследования неэффективны. Часть государственных денег, например на повторные обследования пенсионеров, на диагностику беременных женщин, сдающих кровь на ВИЧ по три раза в течение беременности, тратится впустую. Реальное число заболевших при такой методике формирования выборки обследуемых не выявляется.

## **Метод группового тестирования и его модификации**

Возникает желание повысить экономическую эффективность медицинских обследований, минимизировав издержки и при этом увеличив охват обследуемых. Решить такую задачу можно с помощью метода группового тестирования. Данный метод предполагает, что проверке подвергается не каждый потенциальный носитель вируса в отдельности, а группы, сформированные из подлежащих проверке индивидов. Пробы крови нескольких человек смешиваются в одной пробирке, и эта «групповая» смесь подвергается анализу. В случае, когда антитела не обнаружены, предлагается утверждать, что все в группе здоровы. Если же тест дал положительный результат, то мы вынуждены продолжить проверку, тестируя каждого человека по отдельности.

Впервые идея группового тестирования была предложена Робертом Дорфманом в 1943 г. и опробована при проверке солдат в армии США на сифилис, а метод был отражен в статье «Выявление зараженных представителей в больших популяциях» [Dorfman, 1943].

Метод группового тестирования появился до открытия ВИЧ, но по мере распространения этого опасного заболевания задача максимального охвата обследуемых, причем с минимальными расходами, представляется особенно актуальной. Метод группового тестирования в данных условиях, казалось, подходил идеально. Но, так как тесты на ВИЧ не всегда гарантируют точный результат, групповое тестирование по схеме Дорфмана требовало изменений. Возникла потребность в разработке нового варианта группового тестирования с учетом несовершенства реактивов и медицинских технологий. Новая волна

исследований по усовершенствованию метода группового тестирования применительно к ВИЧ, начавшаяся на рубеже тысячелетий, сосредоточена на выявлении случаев заражения на ранних стадиях.

Однако необходимо предусмотреть возможность диагностики на любой стадии заболевания, поэтому мы пытаемся, во-первых, учесть возможные ошибки теста, а во-вторых, отойти от идеи рассчитывать оптимальный объем группы, обследуемой одним тестом, в соответствии с априорной вероятностью и предложить новый механизм группового тестирования.

Отметим, что существует несколько способов диагностики крови на ВИЧ. Все они различаются и механизмом реакции на компоненты вируса, и ориентацией на определенную фазу заболевания, а главное, такими статистическими показателями, как *специфичность* и *чувствительность*. *Чувствительность* представляет собой долю положительных результатов теста в группе больных пациентов, в то время как *специфичность* – долю отрицательных результатов теста в группе здоровых пациентов. Таким образом, первый показатель говорит, какой процент больных, а второй – какой процент здоровых определен тестом верно.

Самый распространенный же тест заключается в выявлении *наличия антител*, которые вырабатываются организмом в ответ на появление вируса, и называется иммуноферментным анализом (ИФА). Чуть более сложный и, по статистике, более чувствительный тест – иммуноблоттинг (ИБ) – основан на выявлении *отдельных компонентов антител*. Здесь некоторые белки антигена к ВИЧ выявляются с вероятностью 100% (оболочечно-клеточный белок gp160), а некоторые – всего 38,8% (p15) [Белозеров, Зимушко, 2003, с. 33, 296], поэтому многое зависит от того, какой именно вирусоспецифический белок мы выявляем. Наиболее точным методом диагностики ВИЧ считается полимеразная цепная реакция (ПЦР), исследующая *РНК вируса*.

При этом на некоторых стадиях (в частности, на финальной стадии, когда организм настолько ослаблен, что антитела не вырабатываются, или в так называемый «период окна», т.е. когда антитела еще не появились) тест дает ложноотрицательный результат. Именно поэтому значительная часть недавних работ по теме сосредоточена на выявлении только что инфицированных и рассматривает тест, который более чувствителен к недавнему заражению, так как основан на многочисленном повторении компонент РНК, – так называемый NAAT (Nuclear Acid Amplification Test).

Существует и проблема ложноположительных результатов: она имеет место, когда тест принимает за антитела к ВИЧ другие антитела, например, при

обследовании пациентов с хроническими инфекционными, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями.

Мы уйдем от учета специфичности и чувствительности конкретного теста и выйдем за рамки одного теста, проведя обследование с помощью нескольких независимых тестов. Однако проблема косвенных расходов на обследования в нашем исследовании, к сожалению, решена не будет – мы будем совершенствовать методику сокращения только прямых издержек, а точнее стоимости реактивов как наиболее очевидной их составляющей.

Отметим лишь, что в своем исследовании мы отталкивались от новейшей разработки в групповом анализе на ВИЧ – так называемого алгоритма T2+, который был предложен в 2008 г. Бетани Хэт и Марселью Паганьо. Метод был основан на «матричной схеме группировки» и предполагал, что каждая проба крови подвергается как минимум двойной проверке в группе.

## **Метод группового тестирования: новая схема**

Оценивая издержки по простой схеме Дорфмана, исследователи считают, что тесты совершенны. Изучая статистику, предоставленную ресурсом «HIV/AIDS Surveillance Data Base»<sup>1</sup>, мы столкнулись с той же проблемой. Лишь незначительная часть (6%) наблюдений в нашей выборке подвергалась повторному тестированию. А бороться с несовершенством тестов нам кажется возможным как раз при помощи перепроверки результатов, т.е. посредством трехкратного тестирования. Хотя такое решение однозначно повысит стоимость обследования, оно позволит снизить вероятность ошибочного результата.

Разработчики схемы двукратной проверки – Хэт и Паганьо – предлагали свой алгоритм для выявления больных конкретно на первой стадии. Мы же стараемся предложить более универсальную схему, которая могла бы быть применена не только к тестам NAAT, но позволила бы проводить перекрестные исследования различными тестами, которые нацелены на диагностику заболевания на разных фазах: NAAT – на ранних стадиях, ПЦР изначально разрабатывался для уточнения диагноза у детей, а ELISA и Western blot – на стадиях, когда выработка антител уже началась или еще не прекратилась. При этом стоимость различных тестов, а порой и одного и того же теста в зависимости от производителя, может быть неодинаковой. Мы будем проводить три неза-

---

<sup>1</sup> Международная база данных. (<http://www.hivaidssurveillancedb.org/>)

висимых теста, отличающихся как по медицинским особенностям, так и по стоимости затрачиваемых реактивов и используемого оборудования.

Стоимость первого теста обозначим  $c_1$ , второго теста  $-c_2$ , третьего  $-c_3$ . Обследуемых пациентов, каждый из которых будет проходить три раза тест в разных группах, мы можем представить как точки в трехмерном пространстве с координатными осями  $x$ ,  $y$  и  $z$ . Каждая точка будет характеризоваться тремя координатами. Другими словами, все пациенты будут расположены в параллелепипеде со сторонами, обозначенными соответственно  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  и расположенными вдоль координатных осей  $x$ ,  $y$  и  $z$ .

Наша задача, таким образом, сводится к нахождению длин сторон параллелепипеда, которые обеспечивают объем параллелепипеда, позволяющий вместить всю выборку из  $n$  пациентов, а кроме того, минимизировать стоимость обследования. Поскольку мы проверяем каждого индивида не отдельно, а в группах по направлениям, заданным координатными осями, площадь каждой из трех сторон будет соответствовать необходимому количеству тестов конкретного вида. Так, по строкам в направлении  $z$  мы проверяем тестом, стоимость которого равна  $c_1$ . Поскольку в этом направлении  $\alpha\beta$  строк, нам будет необходимо провести  $\alpha\beta$  (площадь одной из граней параллелепипеда) тестов первого типа. Тогда тестов второго типа (в направлении  $y$ ) необходимо провести  $\alpha\gamma$ , а тестов третьего типа (в направлении  $x$ ) необходимо  $\beta\gamma$ . Получается, что минимизировать необходимо  $\varphi(\alpha, \beta, \gamma) = \alpha\beta c_1 + \alpha\gamma c_2 + \beta\gamma c_3$ , при ограничении  $\alpha\beta\gamma \geq n$ .

Итак, задачу можно формализовать следующим образом:

$$\begin{cases} n \leq \alpha\beta\gamma, \\ \alpha\beta c_1 + \alpha\gamma c_2 + \beta\gamma c_3 \rightarrow \min. \end{cases}$$

Выпишем функционал Лагранжа:

$$L = \alpha\beta c_1 + \alpha\gamma c_2 + \beta\gamma c_3 - \lambda(\alpha\beta\gamma - n)$$

и соответствующую систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dL}{d\alpha} = \beta c_1 + \gamma c_2 - \lambda\beta\gamma = 0, \\ \frac{dL}{d\beta} = \alpha c_1 + \gamma c_3 - \lambda\alpha\beta = 0, \\ \frac{dL}{d\gamma} = \alpha c_2 + \beta c_3 - \lambda\beta\gamma = 0, \\ \frac{dL}{d\lambda} = n - \alpha\beta\gamma = 0 \end{cases} \quad (0^*)$$

Преобразуем систему следующим образом:

$$\begin{cases} \beta(c_1 - \lambda\gamma) + \gamma c_2 = 0, \\ \alpha(c_1 - \lambda\gamma) + \gamma c_3 = 0, \\ \alpha(c_2 - \lambda\beta) + \beta c_3 = 0, \\ n = \alpha\beta\gamma \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \beta = \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)}, & (1^*) \\ \alpha = \frac{\gamma c_3}{(\lambda\gamma - c_1)}, & (2^*) \\ \alpha = \frac{\beta c_3}{(\lambda\beta - c_2)}, & (3^*) \\ n = \alpha\beta\gamma. & (4^*) \end{cases}$$

Теперь подставим выражение (1\*) в (3\*):

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{\beta c_3}{(\lambda\beta - c_2)} = \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} \cdot \frac{c_3}{\left(\lambda \cdot \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} - c_2\right)} = \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} \cdot \frac{c_3}{\left(\frac{\lambda\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} - \frac{c_2(\lambda\gamma - c_1)}{(\lambda\gamma - c_1)}\right)} = \\ &= \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} \cdot \frac{c_3}{\left(\frac{\lambda\gamma c_2 - \lambda\gamma c_2 + c_1 c_2}{(\lambda\gamma - c_1)}\right)} = \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} \cdot \frac{c_3}{\left(\frac{c_1 c_2}{(\lambda\gamma - c_1)}\right)} = \frac{\gamma c_2 \cdot c_3 \cdot (\lambda\gamma - c_1)}{(\lambda\gamma - c_1) \cdot c_1 c_2} = \frac{\gamma c_3}{c_1}. \end{aligned} \quad (5^*)$$

Из (2\*) и (1\*) получаем, что

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{\gamma c_3}{(\lambda\gamma - c_1)} : \frac{\gamma c_2}{(\lambda\gamma - c_1)} = \frac{c_3}{c_2}. \quad (6^*)$$

Теперь преобразуем выражение (3\*):  $\frac{\alpha}{\beta} = \frac{c_3}{(\lambda\beta - c_2)}$ , приравняем к пра-

вой части уравнения (6\*) и получим, что  $\frac{c_3}{c_2} = \frac{c_3}{(\lambda\beta - c_2)}$ , откуда

$$\frac{1}{c_2} = \frac{1}{(\lambda\beta - c_2)}, \text{ а значит, } c_2 = \lambda\beta - c_2. \text{ Получаем, что } \beta = \frac{2c_2}{\lambda}.$$

Далее из (5\*) выражаем  $\frac{\gamma}{\alpha} = \frac{c_3}{c_1}$ , а из уравнения (2\*) в системе находим

$$\frac{\gamma}{\alpha} = \frac{c_3}{(\lambda\gamma - c_1)}. \text{ Приравниваем правые части данных уравнений, откуда следу-}$$

ет, что  $\frac{c_3}{(\lambda\gamma - c_1)} = \frac{c_3}{c_1}$ , а следовательно,  $\frac{1}{(\lambda\gamma - c_1)} = \frac{1}{c_1}$  и  $\lambda\gamma = 2c_1$ . Тогда

$$\gamma = \frac{2c_1}{\lambda}. \quad (7^*)$$

Подставив (7\*) во вторую строку системы (0\*), получаем уравнение

$$\alpha \cdot c_1 + \frac{2c_1}{\lambda} \cdot c_3 - \lambda \cdot \alpha \cdot \frac{2c_1}{\lambda} = 0,$$

которое приводится к виду  $\alpha \cdot c_1 + \frac{2c_1 c_3}{\lambda} - 2c_1 \alpha = 0$ . Далее получаем, что

$$\alpha c_1 = \frac{2c_1 c_3}{\lambda}, \text{ а значит, } \alpha = \frac{2c_3}{\lambda}.$$

Таким образом, система (0\*) приводится к виду

$$\begin{cases} \alpha = \frac{2c_3}{\lambda}, \\ \beta = \frac{2c_2}{\lambda}, \\ \gamma = \frac{2c_1}{\lambda}, \\ n = \alpha\beta\gamma. \end{cases} \quad (0^{**})$$

Из последней строки полученной системы (0\*\*)  $\alpha = \frac{n}{\beta\gamma}$ , что, используя

вторую и третью строки, можно записать как  $\alpha = n : \left\{ \left( \frac{2c_1}{\lambda} \right) \left( \frac{2c_2}{\lambda} \right) \right\} = \frac{n\lambda^2}{4c_1 c_2}$ .

Выражение  $\alpha = \frac{2c_3}{\lambda}$  из той же системы равносильно  $\lambda = \frac{2c_1}{\alpha}$ , поэтому, под-

ставив последнее в  $\alpha = \frac{n\lambda^2}{4c_1 c_2}$ , получаем

$$\alpha = \frac{n\lambda^2}{4c_1 c_2} = \frac{n \cdot \left( \frac{2c_3}{\alpha} \right)^2}{4c_1 c_2} = \frac{4n \cdot \frac{c_3^2}{\alpha^2}}{4c_1 c_2} = \frac{nc_3^2}{\alpha^2 c_1 c_2}.$$

Отсюда находим  $\alpha^3 = \frac{nc_3^2}{c_1 c_2}$  и  $\alpha = \sqrt[3]{\frac{nc_3^2}{c_1 c_2}}$ .

Аналогично,  $\beta = \sqrt[3]{\frac{nc_2^2}{c_1c_3}}$  и  $\gamma = \sqrt[3]{\frac{nc_1^2}{c_2c_3}}$ . Итак, мы нашли размеры паралле-

лограмма, которые позволяют минимизировать издержки тестирования. Из системы (0\*) видно, что при одинаковой стоимости каждого теста наша задача сведется к нахождению ребра куба<sup>2</sup>.

Итак, в соответствии с полученным решением, каждая ячейка теперь характеризуется тремя координатами, по каждой из которых ячейке присвоен статус «+» или «-». Поскольку для каждой координаты предусмотрены две возможности («+» или «-»), а всего координатных осей три, то вариантов может быть  $2^3 = 8$ . То есть индивид по результатам тестирования может характеризоваться как (+;+;+), (+;+;-), (+;-;+), (+;-;-), (-;+;+), (-;+;-), (-;-;+), (-;-;-). Все ячейки, кроме (+;+;+) и (-;-;-), будем называть *подозрительными*, причем ячейки с плюсами по двум направлениям будут именоваться «очень подозрительными», а ячейки с одним плюсом будем характеризовать как «не очень подозрительные».

Введем понятие сопряженных строк. *Сопряженные* относительно ячейки  $l_{xyz}$  строки – расположенные вдоль координатных осей  $x$ ,  $y$  и  $z$  строки, на пересечении которых находится ячейка  $l_{xyz}$ . Тогда *усеченными сопряженными строками* будем называть сопряженные строки без ячейки  $l_{xyz}$ . На рис. 1 далее представлен искомый параллелепипед: ячейка  $l_{xyz}$  выделена темно серым, смежные строки – пятнами, а усеченные смежные строки – серым цветом.

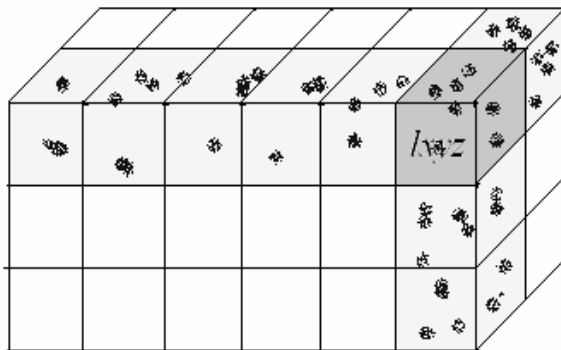
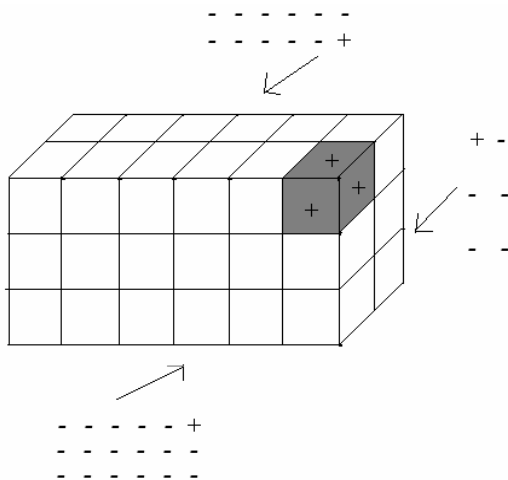


Рис. 1. Параллелепипед обследуемых

<sup>2</sup> Формальное доказательство минимума может быть проведено путем исследования окаймленной матрицы Гессе и чередования знаков миноров в это матрице.



По критерию (-;-;-) будем классифицировать человека как незараженного. Все остальные должны будут подвергнуться последовательной перепроверке. Очевидно, что начинать ее стоит с тех, чей статус сомнений почти не вызывает, т.е. с тех, кто получил характеристику (+;+;+). Усеченные сопряженные строки такой ячейки объединяются (сливаются в одну пробирку) и подвергаются перепроверке четвертым тестом. В случае «минусового результата» ячейка, находящаяся на пересечении сопряженных строк, характеризуется как инфицированная. Мы не перепроверяем саму ячейку, поскольку вероятность того, что три теста выдали ложноположительный результат, стремится к нулю. Перепроверка нужна для того, чтобы показать, что другие ячейки сопряженных строк оказались «плюсовыми» не вследствие ошибки теста, допущенной в каждой из строк из-за сомнительной пробы в какой-то ячейке, а вследствие действительного наличия инфекции в ячейке  $I_{xyz}$ . На рис. 2 представлен пример тестирования с одной ячейкой (+;+;+). Каждая сопряженная строка ячейки получила знак «+», все ячейки, составляющие смежные строки, имеют знак «+» по одному направлению.

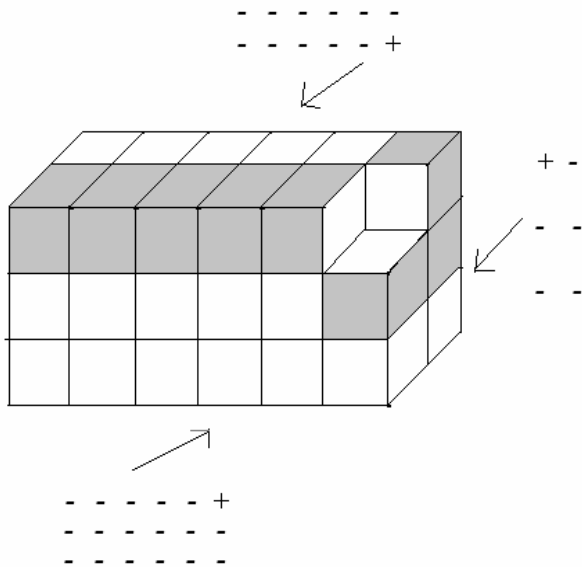


**Рис. 2.** Параллелепипед с зараженной ячейкой

Сформулируем условие замены. Если во всех ячейках, которые составляют сопряженные строки ячейки  $I_{xyz}$ , кроме самой  $I_{xyz}$ , получившей характеристику (+;+;+), не более одного плюса и по результатам четвертого теста объединение этих ячеек дало отрицательный результат<sup>3</sup>, то мы объявляем все

<sup>3</sup> Все ячейки одной сопряженной строки характеризуются как (+;-;-), другой - (-;+;-), а третьей - (-;-;+).

элементы сопряженных строк неинфицированными, заменяя при дальнейшем исследовании ранее «плюсовую» координату «минусовой». Соответствующая замена представлена на рис. 3.



**Рис. 3.** Параллелепипед с исключенной ячейкой (+;+;+)

В случае, когда по объединению строк мы получили положительный результат, переходим к индивидуальному исследованию усеченных сопряженных строк, а если какая-то из строк окажется «плюсовой», то и ячеек, составляющих эту усеченную сопряженную строку. Кроме того, отдельно перепроверяется «подозрительная» ячейка.

Если же в сопряженных строках встречается более одного «+», то мы начинаем проверку с сопряженных строк, находящихся на пересечении наименее «подозрительных» ячеек. Так, по рис. 4 перепроверяются сначала сопряженные строки (выделены темно серым) ячейки (+;+;-), которая представляется наименее «подозрительной». Затем и сама ячейка. После проверяются сопряженные строки (выделены пятнами) ячейки (+;+;+).

Таким способом мы перепроверяем объединенные сопряженные строки всех «подозрительных ячеек» и сами эти ячейки, начиная с «не очень подозрительных», затем переходя к «очень подозрительным» и заканчивая ячейками. После каждой проверки, если выполнено условие замены, характеристика плюсового направления усеченной сопряженной строки меняется.

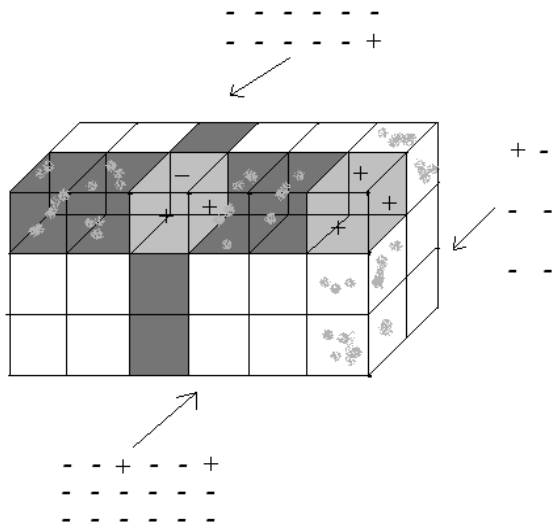


Рис. 4. Параллелепипед с двумя «подозрительными» ячейками

## Заключение

Получается, что последовательное исключение инфицированных ячеек позволяет нам сократить количество дальнейших перепроверок. Кроме того, именно последовательная перепроверка позволит избежать перепроверки тем же смешиванием в случайном порядке, которая предлагается матричными схемами и не учитывает результаты предыдущей проверки.

Оговорим, что при высоком уровне распространенности заболевания применение такой схемы, равно как и других алгоритмов группового тестирования, не имеет смысла. Но в популяциях с низким коэффициентом распространенности инфекции данная схема позволит повысить точность диагностики и не потребует высоких дополнительных затрат.

Кроме того, мы в результате теста сразу получаем характеристики ячейки-индивида, а не группы, что при результате (+;+;+) в ячейке сопряжено минимум с одним тестом (усеченных сопряженных строк), в то время как при проверке ячеек-групп приходится проводить не менее двух тестов для идентификации зараженного индивида. Процедура выделения инфицированного индивида, таким образом, оказывается в нашей схеме проще. Можно применять эту схему и при подтверждающих тестах, если нам необходимо удостовериться, что полученные ранее «отрицательные» результаты действительно верны.

Предложенный нами метод группового тестирования может найти эффективное применение в популяциях с низким коэффициентом распространенности, в частности, для проверки донорской крови (как применяется обычный метод группового тестирования в США [Lyons, Margolin, 2008]), а также может быть использован для подтверждающих тестирований. Он позволяет оценить издержки обследования, основанного на нескольких видах тестов, которые имеют различную стоимость, что важно с экономической точки зрения и, более того, учитывает различную природу тестов, что чрезвычайно существенно для медицины, так как именно комбинация разнообразных методов, особо чувствительных к разным фазам заболевания, позволяет провести точную диагностику. Прежние же оптимизационные схемы, выдвигающие идею группового тестирования на первый план, не рассматривали возможность комбинировать тесты. А такая возможность на практике чрезвычайно важна, поскольку позволит отобрать самые точные тесты для проведения диагностики.

Мы также ушли от идеи основывать дальнейшие расчеты на априорно заданных вероятностях, которые подсчитаны по сомнительным однократным проверкам.

Конечно, наше исследование было сосредоточено только на сокращении прямых расходов на диагностику, однако в дальнейшем задача оптимизации издержек может быть распространена и на косвенные издержки, сопровождающие медицинские обследования.

## Литература

*Белозеров Е.С., Зимушко Е.И.* ВИЧ-инфекция. 2-е изд., переработанное и дополненное. СПб.: Питер, 2003.

Изучение чувствительности и специфичности отечественной ПЦР-тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции / Саркисян К.А., Шипулин Г.А., Воробьева М.С. и др. ([http://www.pcr.ru/bibliogr/articles/article\\_7.htm](http://www.pcr.ru/bibliogr/articles/article_7.htm))

Информационный портал «Stop СПИД.РУ». (<http://www.stopspid.ru/>)

Федеральный закон «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» (с изменениями от 12 августа 1996 г., 9 января 1997 г., 7 августа 2000 г.). (<http://femida.info/55/fzoprvmfzvic002.htm>)

Федеральный центр по профилактике и борьбе со СПИДом. (<http://www.hivrussia.org/>)

*Brinson M.* Lab Experience with HIV RNA. NAAT. North Carolina State Laboratory of Public Health, 2009. P. 39.

*Dorfman R.* The Detection of Defective Members of Large Populations // The Annals of Mathematical Statistics. 1943. P. 436–440.

*Hedt B.L., Pagano M.* Matrix Pooling: An Accurate and Cost Effective Testing Algorithm for Detection of Acute HIV Infection: Harvard University Biostatistics Working Paper Series. 2008. Paper 58.

*Hwang F.K.* A Generalized Binomial Group Testing Problem // Journal of the American Statistical Association. 1975. Vol. 70. № 352. P. 923–926.

*Korschun H.* Genetic Amplification (NAAT) Test Detects HIV More Effectively than Standard Tests in Urban Study. (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/20362.php>)

*Lyons J., Margolin F.* FDA-Approved Rapid HIV Antibody Screening Tests. February 4, 2008. (<http://edhivtestguide.org/uploads/RTPurchasingChart83007.pdf>)

Rational Testing of the HIV-Exposed Infant / Benjamin D.K.Jr, Miller W.C., Fiscus S.A. et al. // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 1. P. e3. (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/108/1/e3#T1>)