

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

На правах рукописи

Питерский Михаил Валерьевич

**ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ,
ФАКТОРЫ РИСКА И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ
В КЛЮЧЕВЫХ ГРУППАХ**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Захарова Юлия Александровна

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации.....	21
1.2. Организация профилактических и противоэпидемических мероприятий при ВИЧ-инфекции в группах риска.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Эпидемиологический метод	43
2.1.1. Ретроспективный эпидемиологический анализ	43
2.1.2. Поперечные клинико-эпидемиологические исследования генотипической резистентности ВИЧ.....	50
2.2. Молекулярно-биологические методы исследования	51
2.3 Иммунологические методы исследования	54
2.4. Социологические исследования	54
2.4.1 Социологическое исследование среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы.....	54
2.4.2 Социологическое исследование (анкетирование).....	55
2.4.3 Исследование информированности женщин секс-работниц в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции	56
2.4.4 Изучение факторов, влияющих на приверженность к антиретровирусной терапии в ключевых группах населения	56
2.5 Биоинформатические методы исследования	57
2.6 Статистические методы исследования	58
ГЛАВА 3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ, ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ОСНОВЕ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ	61
3.1 Характеристика эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в субъектах Уральского федерального округа	61

3.1.1. Заболеваемость в период начальной фазы эпидемии (1990-1998 гг.)	61
3.1.2. Заболеваемость и смертность (1999 – 2021 гг.)	62
3.1.3. Распространённость	75
3.1.4. Скорость передачи	77
3.2. Охват населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию, обследование контингентов высокого риска	82
3.3. Охват диспансерным наблюдением лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией	89
3.4. Охват ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией	92
3.5. Прогнозирование заболеваемости ВИЧ-инфекцией	93
ГЛАВА 4. ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ВИЧ-1, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ, ПРОГРАММНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА.....	101
4.1. Филогенетический анализ штаммов ВИЧ.....	101
4.2. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости и генотипическая резистентность штаммов ВИЧ-1 у лиц, живущих с ВИЧ.....	104
4.3. Разработка новых программных продуктов для оптимизации молекулярно-генетического мониторинга ВИЧ.....	109
ГЛАВА 5. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ГРУППЕ ЛИЦ, ОСВОБОДИВШИХСЯ ИЗ МЕСТ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ И СЕКС-РАБОТНИЦ, НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	120
5.1. Социологическое исследование среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы	120
5.1.1. Результаты исследований среди мужчин.....	121
5.1.2. Результаты исследований среди женщин	129

5.2. Распространенность ВИЧ-инфекции в группе лиц с квазигитимной формой занятости, информированность женщин секс-работниц в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции	132
5.2.1. Распространенность ВИЧ-инфекции среди секс-работниц	132
5.2.2. Информированность секс-работниц в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции	138
5.3. Разработка новых подходов к проведению социологических исследований по вопросам приверженности пациентов с ВИЧ-инфекцией к приему антиретровирусных препаратов	139
ГЛАВА 6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ДЛЯ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ НАКАЗАНИЕ В ВИДЕ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ	147
6.1. Мероприятия, направленные на источник возбудителя инфекции.....	148
6.2. Мероприятия, направленные на разрыв механизма и путей передачи	153
6.3. Мероприятия, направленные на восприимчивый организм	156
6.4. Организация межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освобождающихся из мест лишения свободы, роль некоммерческих организаций	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ВЫВОДЫ	176
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	177
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	179
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	180
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Распространение ВИЧ-инфекции является одной из наиболее острых проблем современности, вследствие которой растет смертность, снижается численность трудоспособного населения, замедляются темпы экономического роста государства [41]. Стратегия ЮНЭЙДС по ВИЧ/СПИД «Ликвидировать неравенство, покончить со СПИДом», принятая ООН в Женеве 25 марта 2021 года ставит к 2030 году грандиозную цель – 95% инфицированных ВИЧ людей осведомлены о своем диагнозе, 95% ЛЖВС получают АРВП, у 95% пациентов на антиретровирусной терапии неопределяемая вирусная нагрузка [83, 105]. Эффективность борьбы с распространением ВИЧ-инфекции растёт, в большинстве стран достигнуты лучшие результаты за последние десять лет. Из 38,4 млн. ЛЖВС во всём мире в 2021 году 28,7 млн получили АРВП, что в 3,7 раза больше, чем в 2010 году (7,8 млн) [19]. Борьба с эпидемией ВИЧ остаётся одной из важнейших задач здравоохранения Российской Федерации, что закреплено в Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 года [16]. В РФ доля пациентов с диагнозом «ВИЧ-инфекция», получающих АРТ с 2005 г. по 2020 г., выросла почти в 15 раз, с 5,2% (2005 г.) [9] до 76,7% (2020 г.) от числа ЛЖВ, состоящих на диспансерном наблюдении [37].

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжает оставаться неустойчивой. Показатель заболеваемости составил 40,04 на 100 тыс. населения, около 0,8% всего населения России имели диагноз ВИЧ-инфекция, при этом 1,4% – в возрасте от 15 до 49 лет. Наиболее высокие показатели отмечены в регионах Сибири, Урала и Приволжья [38].

Эпидемический процесс распространения ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе (УФО) является одним из самых интенсивных в РФ. На

протяжении всего времени УФО занимал и занимает лидирующее место, неся тяжёлое бремя по уровню заболеваемости и распространённости [12]. В этой связи ретроспективный анализ многолетней динамики проявлений эпидемического процесса с внутренним ранжированием территорий и оценкой факторов на них влияющих, представляет особую значимость. Вместе с тем, в структуре обследованных контингентов происходит снижение доли лиц из групп повышенного риска заражения (ПИН, МСМ, СР), что неблагоприятно влияет на достоверность оценки эпидемиологической ситуации.

Большой практический интерес представляет проблема прогнозирования эпидемиологической ситуации с использованием ранних предикторов. При ВИЧ-инфекции к таковым относят показатели охвата населения скринингом на ВИЧ; охвата АРТ ЛЖВС; доли лиц на АРТ с вирусной супрессией [3]. Однако официальная регистрация этих данных в современном виде началась лишь с 2006-2008 года [54], что не позволяет их включать при построении математических моделей (основного инструмента при прогнозировании), которые преимущественно базируются на длительном периоде времени [209]. В этой связи использование нейронных сетей, позволяющих автоматически адаптироваться к изменениям в структуре и характере временных рядов, следовательно, быть более гибкими и надёжными при прогнозировании могли бы решить эту проблему.

Одно из основных направлений стратегии ЮНЭЙДС заключается в минимизации рисков распространения рекомбинантных и резистентных штаммов ВИЧ. Анализ передаваемой устойчивости вируса с оценкой влияния резистентных штаммов на скорость прогрессирования ВИЧ/СПИД, прежде всего на поздней стадии заболевания, является не только актуальной клинической, но и эпидемиологической задачей.

Для определения лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ широко применяют метод секвенирования по Сэнгеру (определение генотипической резистентности) [31]. Упрощение трудоёмкости данной процедуры при обработке первичных данных позволило бы увеличить пропускную способность метода и

шире использовать технологию для расширения молекулярно-генетического мониторинга циркуляции ВИЧ.

Риск-ориентированный подход, при организации профилактических мероприятий в уязвимых группах населения, остаётся наиболее эффективным средством противодействия распространению ВИЧ-инфекции. За 34 года регистрации в России ВИЧ-инфекции большинство случаев заражений с установленными путями передачи (56,1%) связано с внутривенным введением наркотиков [10]. Тем не менее, в последние два десятилетия росла значимость полового пути передачи. На современном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции в условиях преобладания заражения при гетеросексуальных контактах (до 65%) растёт значимость таких социальных групп, как лица, находящиеся в местах лишения свободы, потребители психоактивных веществ не инъекционного введения, внутренние трудовые мигранты и др. Отдельные исследования [26, 64, 67] демонстрируют высокий уровень поражённости ВИЧ, в таких относительно «новых» группах, однако эти наблюдения носят единичный и разрозненный характер, а сами группы не включены в формы Федерального статистического наблюдения. Прежде всего это относится к секс-работницам и лицам, освободившимся из мест лишения свободы.

В этой связи совершенствование методов социологических исследований в группах риска представляет не только научный интерес, но значимый социально-профилактический эффект, поскольку правильно выстроенная современная модель организации таких исследований может оказать существенное влияние на рискованное поведение, а результаты позволят оценить распространённость такого поведения; выявить интенсивность действия определенных факторов риска, включая факторы, связанные с приверженностью пациентов к антиретровирусной терапии; сформулировать научно-обоснованные методические подходы к дальнейшей организации профилактических мероприятий. Повышение эффективности программ по выявлению ВИЧ-инфицированных лиц с использованием усовершенствованной методологии на основе современных инструментов эпидемиологической диагностики, её социальная

ориентированность на группы и учреждения с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции позволит добиться снижения заболеваемости не только в данных группах, но и в целом среди населения, проживающего на территории, что характеризует значимость и своевременность проводимого исследования.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации и за рубежом накоплен значительный опыт в изучении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. В 2021 году ЮНЭЙДС (UNAIDS, объединенная программа ООН по ВИЧ / СПИДу) принята новая Глобальная стратегия по СПИДу на 2021-2026 годы, предусматривающая амбициозные цели, с конкретными целевыми показателями, при достижении которых эпидемия ВИЧ-инфекции будет остановлена. Предпринимаются попытки использования машинного обучения и современных математических моделей для более точного прогноза заболеваемости [32, 63, 73, 153], разработки программ социологических исследований на основе риск-ориентированного подхода к определению актуальных контингентов и групп риска [6–8, 46]. Изучение таких групп – необходимый элемент системы эпидемиологического надзора для корректировки профилактических программ, направленных на информирование населения о проблеме ВИЧ и выявление инфекции, для получения новых достоверных данных, позволяющих обеспечить дифференцированный подход к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Исследования, представленной диссертационной работы, ориентированы на профилактику ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения (лица, освободившиеся из мест лишения свободы, и секс-работницы) на территории с высоким уровнем заболеваемости (Уральский федеральный округ) путем внедрения новых элементов оценки основных проявлений эпидемического процесса и его детерминант, включая новые программные продукты, искусственный интеллект, методы математического моделирования с целью

оперативного анализа и прогноза эпидемиологической ситуации, слежения за распространенностью резистентных штаммов ВИЧ, разработку эффективных мер реабилитации и адаптации ВИЧ-инфицированных лиц из групп риска.

Цель исследования

Оптимизировать комплекс профилактических мероприятий при ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения на основе риск-ориентированного эпидемиологического надзора, включающего новые подходы к анализу общих и региональных особенностей проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, генетической характеристике циркулирующих штаммов ВИЧ-1 и выявлению основных факторов риска.

Задачи исследования

1. Выявить общие закономерности и региональные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории Уральского федерального округа за 23 года (с 1999 по 2021 гг.), создать модель для краткосрочного прогноза заболеваемости на основе машинного обучения.

2. Провести филогенетический анализ, оценить распространенность мутаций лекарственной устойчивости и генотипической резистентности штаммов ВИЧ-1, циркулирующих на изучаемой территории, разработать программные продукты для оптимизации молекулярно-генетического мониторинга.

3. На основе новых подходов к проведению социологических исследований определить наиболее значимые факторы риска распространения ВИЧ-инфекции среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы и секс-работниц.

4. Усовершенствовать комплекс мер профилактики ВИЧ-инфекции, адаптированный для учреждений, осуществляющих наказание в виде лишения свободы.

Научная новизна исследования

Впервые в регионе с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией (89,43 ‰), в Уральском федеральном округе, дана оценка состоянию эпидемического процесса за 23 года (с 1999 по 2021 гг.) со внутренним ранжированием субъектов. Установлена неравномерность показателей со значительным разбросом максимальных (Свердловская область) и минимальных (Ямало-Ненецкий автономный округ) показателей по СМУ заболеваемости в 3,0 раза (111,51 ‰ против 36,60 ‰), смертности в 11,5 раз (71,08 ‰ против 6,16 ‰), распространенности в 2,8 раза (1899,38 ‰ против 679,02 ‰), что свидетельствует о необходимости внедрения риск-ориентированного подхода к оценке эпидемиологической ситуации внутри региона и факторов на нее влияющих.

На примере территорий с высоким (Свердловская область) и низким уровнем заболеваемости (ЯНАО), определены предикторы, связанные с замедлением эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и улучшением эпидемиологической ситуации: общий охват освидетельствованием на ВИЧ (к 2021 году 23,5 % в Свердловской области против 34,9 % в ЯНАО), доля обследованных лиц из контингентов среднего и высокого риска (48,5 % против 77,9 %), охват лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией (55,7 % против 64,6 %). Разработана математическая модель на основе нейронной сети для краткосрочного прогноза динамики заболеваемости, с помощью которой определен прогнозируемый уровень в Свердловской области к 2030 году – в 79,0 ‰.

Установлено доминирование среди циркулирующих штаммов ВИЧ в УФО суб-субтипа А6 – 90,6% и стабильная динамика циркуляции рекомбинантных штаммов (CRF03_A6B, CRF02_AG, CRF63_02A6). Охарактеризованы 8 крупных (более 20 изолятов в кластере) и 6 малых кластеров изолятов ВИЧ-1, при этом для 36,3% изолятов выявлено близкое генетическое родство со штаммами ближнего зарубежья: Киргизия (26%), Беларусь (24,2%), Армения (22%), Литва (20,2%),

Таджикистан (13,5%) и др. и для 31,8% изолятов – дальнего зарубежья: Испания (18,8%), Германия (17,5%), Чехия (11,2%), Кипр (10,8%), Великобритания (9%), Польша (9%) и др. Среди изолятов, выделенных от лиц с вирусологической неэффективностью лечения, установлена высокая распространённость мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (64,6%), с преобладанием аминокислотных замен M184V, G190S, K103N, K101E. Распространённость генотипической резистентности высокого уровня составила 56,1% и преимущественно к Невирапину, Эфавирензу, Эмтрицитабину и Ламивудину.

На основе разработанного нового персонализированного подхода к проведению социологических исследований определены ведущие факторы риска заражения ВИЧ в двух ключевых группах населения: среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы – употребление инъекционных наркотиков ОШ = 13,1 (95 % ДИ: 6,2 – 27,8) и рискованное половое поведение ОШ= 1,5 (95 % ДИ: 0,8 – 2,9) и в группе секс-работниц – отсутствие барьерных средств защиты ОШ= 9,3 ($\chi^2 = 10,8$; d.f. = 1, $p = 0,001$) и отказ от использования лубрикантов ОШ = 3,2 ($\chi^2 = 4,1$; d.f. = 1, $p = 0,043$). В группе ВИЧ-инфицированных лиц определены факторы, снижающие приверженность к антиретровирусной терапии: употребление наркотиков ($\chi^2 = 15,0$; d.f. = 1, $p = 0,00012$), отсутствие квалифицированных специалистов при проведении послетестового консультирования ($\chi^2 = 7,9$; d.f. = 1, $p = 0,005025$), недостаточное финансовое положение ($\chi^2 = 32,9$; d.f. = 5, $p = 0,000004$).

Научно обоснован комплекс профилактических мероприятий в учреждениях, осуществляющих наказание в виде лишения свободы, направленный на снижение распространенности ВИЧ-инфекции, путем оптимизации системы профилактических мероприятий, включающих создание трёх уровневой системы входного контроля для выявления ВИЧ; анкетирование при проведении дотестового консультирования; послетестовое консультирование ВИЧ-положительных пациентов квалифицированным специалистом и «равным» консультантом; определение генотипической резистентности ВИЧ у лиц из группы ПИН на стадии 4В; индивидуальное консультирование и обучение безопасному

поведению, среди ВИЧ-инфицированных персонализированный подход по оценке приверженности к приему АРВП на основе новой разработанной математической модели расчета; повышение приверженности к АРТ лиц, содержащихся в УОНВЛС и расширение их рациона питания, а также организация межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освободившихся из мест лишения свободы и активное привлечение социально-ориентированных некоммерческих организаций, с проведением социологических исследований с экспресс-тестированием на ВИЧ и анкетированием с использованием специально разработанных анкет, что позволит снизить риск распространения ВИЧ-инфекции и циркуляцию резистентных штаммов в общей популяции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых знаний об уровне заболеваемости, смертности, распространенности и ведущих предикторах эпидемического процесса ВИЧ-инфекции (общий охват освидетельствованием на ВИЧ, обследование контингентов высокого риска, охват антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих под диспансерным наблюдением) на одной из самых неблагополучных территорий Российской Федерации, в Уральском Федеральном округе за значительный период времени, за 23 года (с 1999 по 2021 гг.), включая изучение генетических особенностей, распространенности мутаций лекарственной устойчивости и генотипической резистентности штаммов ВИЧ-1.

Получена доказательная база для внедрения риск-ориентированного подхода к оценке заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции на основе внутреннего ранжирования территорий субъектов РФ, что позволит акцентировать внимание специалистов на неблагоприятном развитии эпидемической ситуации в конкретном административном субъекте РФ, а разработанная модель краткосрочного прогноза заболеваемости на основе нейронной сети поможет

эпидемиологам практического звена принять управленческие решения по планированию противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Определены новые подходы к организации и проведению социологических исследований в группах риска с активным привлечением социально-ориентированных общественных организаций, использовании современных IT-платформ для персонализированного подхода, что позволило определить ведущие факторы риска заражения ВИЧ среди граждан с наиболее рискованным социальным поведением, а именно среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы (употребление инъекционных наркотиков и рискованное половое поведение) и в группе работниц коммерческого секса (отказ от использования барьерных средств защиты и лубрикантов). Разработана формула оценки вероятности низкой приверженности к антиретровирусной терапии, что позволяет более, чем в 80% случаев определить негативно настроенных лиц.

В Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (компонент Платформы агрегирования результатов расшифровок генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний «VGARus») депонированы 223 нуклеотидных последовательности фрагмента гена *pol* ВИЧ-1, кодирующего протеазу и ревертазу (обратную транскриптазу), а также сведения о принимаемых антиретровирусных препаратах, результатах количественного исследования на РНК ВИЧ-1 (вирусная нагрузка), CD4 (иммунном статусе), коинфекциях (парентеральные гепатиты, туберкулёз).

В ходе диссертационного исследования разработано прикладное программное обеспечение для учреждений Роспотребнадзора и ФСИН России, внедрение которого в практическую деятельность позволит снизить риск ошибок и минимизировать трудозатраты при проведении молекулярно-генетического мониторинга за резистентностью ВИЧ: программа для ЭВМ, предназначенная для обработки первичных результатов секвенирования «ConSeqAssembler»; автоматической записи схем антиретровирусной терапии; web-сервиса для проверки полученных консенсусных последовательностей на ошибки (стоп-кодона, сдвиги рамки считывания, необычные аминокислотные замены).

Комплекс профилактических мероприятий с использованием полученных данных о факторах риска передачи ВИЧ в местах лишения свободы внедрен в работу ФКУ МСЧ-66 ФСИН России.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились общепризнанные теории, на которых базируется современная отечественная эпидемиология, включая учение об эпидемическом процессе Громашевского Л.В., социально-экологическую концепцию эпидемического процесса, открывающую функциональные взаимосвязи между явлениями, свойственными разным уровням иерархически выстроенной структуры эпидемического процесса, разработанной Черкасским Б.Л. Учтены сведения о ВИЧ-инфекции, обобщённые в Национальном руководстве «ВИЧ-инфекция и СПИД» (под ред. Покровского В.В., 2020 год).

При проведении диссертационного исследования основным являлся эпидемиологический метод, в рамках которого использовался ретроспективный эпидемиологический анализ, эпидемиологическое наблюдение и математическое моделирование. Для изучения биологического фактора были задействованы молекулярно-биологические, иммунологические и биоинформатические методы исследования. Для изучения социального фактора использовались социологические методы исследования. При анализе полученных результатов использовались статистические методы исследования, в том числе основанные на применении логистической регрессии и искусственных нейронных сетей.

Основная часть исследований, включая ретроспективный эпидемиологический анализ распространения ВИЧ-инфекции, изучение проб биологического материала от пациентов выполнена на базе Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. Социологические исследования проводились с привлечением «равных» консультантов из социально-ориентированной некоммерческой

организации Региональный общественный фонд помощи различным категориям населения Свердловской области «Новая жизнь».

Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Дано заключение, представлены выводы, практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции на территории Уральского федерального округа за период с 1999 по 2021 гг. характеризуется неравномерностью распределения основных показателей со значительным региональным разбросом данных по среднемуголетнему уровню заболеваемости в 3,0 раза, смертности в 11,5 раз, распространенности в 2,8 раза, что свидетельствует о необходимости внедрения риск-ориентированного подхода к оценке эпидемической ситуации и факторов на нее влияющих путем ранжирования административных территорий внутри федерального округа. Наиболее гибким методом прогнозирования заболеваемости ВИЧ-инфекцией является использование нейронной сети, позволяющее дать оценку динамике эпидемического процесса в краткосрочной перспективе (до 7 лет).

2. Доминирующим геновариантом ВИЧ-1 в Уральском федеральном округе является суб-субтип А6 – 90,6%, среди выделенных изолятов от пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, которые имеют близкородственные связи со штаммами из стран ближнего – 36,3% и дальнего – 31,8% зарубежья, широко распространены (56,1 %) изоляты, с высоким уровнем резистентности к антиретровирусным препаратам, преимущественно к Невирапину, Эфавирензу, Эмтрицитабину и Ламивудину за счёт аминокислотных замен M184V, G190S, K103N, K101E.

3. Новая модель социологических исследований на основе персонализированного подхода с анонимным анкетированием, использованием

информационной платформы интервенции и привлечением социально-ориентированных общественных организаций позволяет дать оценку распространенности ВИЧ-инфекции в ключевых группах: среди лиц освободившихся их мест лишения свободы – 59,9 % и в группе секс-работниц – 4,1 %, определить основные пути, ключевые факторы передачи и распространения ВИЧ-инфекции: употребление инъекционных наркотиков (ОШ = 13,1), рискованное половое поведение (ОШ= 1,5); отсутствие барьерных средств защиты (ОШ= 9,3), лубрикантов (ОШ = 3,2) соответственно, выявить предикторы и когорту лиц, негативно относящихся к антиретровирусной терапии.

4. Эффективность программ профилактики ВИЧ-инфекции определяется социальной ориентированностью на ключевые группы и территории риска, включая учреждения пенитенциарной системы как место реализации таких программ в части активного выявления ВИЧ-инфицированных, обеспечения разрыва механизма и путей передачи ВИЧ-инфекции и организации межведомственного сопровождения лиц, живущих с ВИЧ, после освобождения из мест лишения свободы.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ российских и зарубежных литературных источников, нормативно-правовых и методических документов по теме исследования, выполнено планирование работы, организованы эпидемиологические, молекулярно-биологические, социологические исследования, проведена биоинформатическая обработка данных, разработана математическая модель прогноза заболеваемости ВИЧ-инфекцией на ближнесрочную перспективу на основе искусственной нейронной сети, осуществлён анализ данных статистическими методами, подготовлен методический документ федерального уровня. Сформулированы научные положения работы, выводы, составлены рекомендации. Подготовлены материалы для публикаций. Доля личного участия автора в работе составляет 90%.

Внедрение результатов исследования

Разработан проект федеральных методических рекомендаций «Профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях, осуществляющих наказание в виде лишения свободы» (2024 г.). п. 29 Плана разработки (пересмотра) методических документов Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в 2024-2026 годах по эпидемиологическому направлению;

Получены свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

- свидетельство от 13.01.2021 № 2021610375 на прикладное программное обеспечение для получения консенсусных последовательностей ВИЧ-1 «ConSeqAssembler»;

- свидетельство от 04.09.23, №2023668829 на «Программу для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии»;

- свидетельство от 03.10.2023, №2023680626 на Сервис анализа консенсусных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1.

Полученные по результатам молекулярно-генетических исследований 223 нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, выделенные на территории Уральского федерального округа от пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2016 – 2019 гг., депонированы в базу данных GenBank (MK578517, MK604175, MN116220 - MN116454, MW054661- MW054698).

Результаты исследований внедрены в учебный процесс Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (акт внедрения от 25.12.2024), в практическую деятельность ФКУЗ МСЧ-66 ФСИН России (акт внедрения от 11.09.2024).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Все научные положения, представленные в диссертации, обоснованы и аргументированы. Степень достоверности полученных результатов определена

значительным объёмом наблюдений и репрезентативностью выборок, использованных для решения поставленных задач и методов исследования (эпидемиологических, лабораторных, биоинформатических, социологических), применением адекватной статистической обработки первичного материала.

Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях:

- Пятый Съезд военных врачей медико-профилактического профиля Вооружённых сил Российской Федерации «Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия военнослужащих и населения в современных условиях» (22 – 23 ноября 2018 г., г. Санкт-Петербург);

- Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)» (28 – 29 ноября 2019 г., г. Москва);

- Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» (15 декабря 2020 г., онлайн, г. Москва);

- II Международная научно-практическая конференция по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (9 – 10 декабря 2021 г., г. Санкт-Петербург);

- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (20 – 22 октября 2021 г., г. Москва);

- Научная конференция и форум «OpenBio 2022» (27 – 30 сентября 2022 г., наукоград Кольцово, Новосибирская область);

- Всероссийская межведомственная научно-практическая конференция, посвящённая 100-летию со дня рождения В.Д. Белякова «От теории саморегуляции к мировой самоизоляции: современные вызовы эпидемиологической науке и практике» (10 – 11 ноября 2022 г., г. Санкт-Петербург);

- Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2023» (27 – 28 апреля 2023 г., г. Москва);

- IX Российский конгресс лабораторной медицины (04 – 06 октября 2023 г., г. Москва);
- Научно-практическая конференция «Эпидемиологическое благополучие и предупреждение распространения ВИЧ-инфекции и сопутствующих инфекций» (13 – 15 декабря 2023 г., г. Суздаль);
- XVI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием) (25 – 27 марта 2024 г., г. Москва);
- Научно-практическая конференция «V междисциплинарная конференция по инфектологии Уральского региона» (22 марта 2024 г., Екатеринбург);
- Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2024» (15 – 17 апреля 2024 г., г. Москва);
- IX Международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (17 – 18 апреля 2024 г., г. Екатеринбург)
- II Форум медицинских микробиологов с международным участием МедМикро Урал «Микробиологическая диагностика Уральского федерального округа – вчера, сегодня, завтра» (17 – 18 октября 2024 г., г. Екатеринбург);
- Научно-практическая конференция «Эпидемиологическое благополучие и предупреждение распространения ВИЧ и сопутствующих инфекций» (4 – 6 декабря 2024 г., г. Суздаль).

В завершённом виде диссертационная работа рекомендована к защите на расширенном заседании отделов эпидемиологии и вирусных инфекций и индикации и диагностики вирусных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол от 19.09.2024 года № 1).

Апробация диссертационной работы состоялась 17 декабря 2024 года, протокол №92 на заседании апробационного совета Федерального бюджетного

учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора и рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 5, 6 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Публикации

Научные результаты по теме диссертации опубликованы в 18 печатных работах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций по специальности «Эпидемиология».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 214 листах компьютерного текста, состоит из введения, глав обзора литературы, материалы и методы исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, раздела о перспективах дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка использованной литературы (222 источника, в том числе 70 отечественных и 152 зарубежных) и двух приложений. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 49 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации

По данным ЮНЭЙДС вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) инфицировано более 0,5% населения Земли и ежедневно происходит около 5000 новых случаев инфицирования. При этом, уровень смертности снижается и показатель 11 на 100 000 населения в 2019 году, по прогнозам, к 2040 году должен снизиться до 8,5 случаев. Наибольшее бремя ВИЧ-инфекции ложится на такие страны, как Южная Африка, Нигерия, Мозамбик, Индия, Кения и США [112].

Так, в Южной Африке в 2017 году заболеваемость составляла 48‰, распространенность 1,4 % [205]. Показатель заболеваемости в Мозамбике в 2021 году составил 43 ‰, распространенность – 12,5 % [160], в Нигерии – 34‰ и 1,3 % соответственно [76]. Согласно отчёту Национальной организации по борьбе со СПИДом в Республике Индии число ЛЖВ по оценочным данным составляло 24 миллиона человек [149]. По данным американских исследователей более 1,2 миллиона человек в 2021 году в США были жили с ВИЧ-инфекцией, из них 13 % не были информированы и нуждались в тестировании [106, 118].

ВИЧ в современном мире остаётся серьёзной проблемой для службы переливания крови. Исследование вирома крови 8240 здоровых добровольцев из разных стран установило, что распространённость провирусной ДНК ВИЧ среди них составляла 60,7 ‰ [201]. Следовательно, в регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции риск переливания заражённой крови остаётся вполне реальным [216], а совершенствование стратегии тестирования донорской крови на примере ЮАР, путём внедрения индивидуального тестирования методом ПЦР (вместо пулирования образцов) снижает риски передачи инфекции с 24 до 13 на миллион переливаний [90].

Заносу и распространению ВИЧ в Российской Федерации с 1984 способствовали события экономического кризиса начала 90-х гг. XX в. приведшие

к разрушению единого народнохозяйственного комплекса, сокращению доходов, росту безработицы и резкому снижению уровня жизни населения [58]. На этом этапе произошла криминализация широких слоёв общества [1], которая послужила переходу ВИЧ-инфекции из спорадического течения в эпидемию среди потребителей инъекционных наркотиков. Пик заболеваемости был пройден в 2001 году, а с 2002 г. стало расти количество лиц заразившихся половым путем и ВИЧ постепенно стал распространяться в основной популяции с негативным влиянием на продолжительность жизни населения и демографическую ситуацию в стране [14].

Массовое применение антиретровирусных препаратов, позволяющее, в случае эффективного подавления вирусной нагрузки, не только сохранить жизнь и здоровье ВИЧ-позитивного пациента, но и пресечь дальнейшую передачу вируса, началось в России в 2007 году [25]. Однако, в 2008 году глобальный финансовый кризис с бюджетным дефицитом не позволил выделить достаточное количество средств на профилактику, диагностику и лечение [47, 54, 60], что обусловило рост заболеваемости до 2015-2017 гг. Таким образом, чрезвычайные события с существенными негативными социально-экономическими последствиями до настоящего времени имеют отсроченный и продолжительный эффект. В связи с этим, пандемия COVID-19, начавшаяся в 2020 году, в ближайшей перспективе может привести к дополнительному росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, где эпидемия продолжает активно развиваться. К концу 2022 года число заражённых уже превысило 1,62 миллиона человек, из которых более 460 тысяч умерло [70]. Эпидемия приняла генерализованный характер, поражая все регионы РФ, все возрастные и социальные группы. Гетеросексуальный путь передачи ВИЧ занял лидирующие позиции ($F=75,1$; $p < 0,0001$), что во многом определило генерализованный характер эпидемии и проникновение вируса в «благополучные» слои населения. Остановить распространение инфекции не смог рост охвата антиретровирусной терапией пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих под диспансерным наблюдением в 6,4 раза, достигший к 2021 году 78,9 % (в 2007 году – 12,4 %). [20].

Социально-зависимый характер эпидемии закономерно проявился в неравномерном уровне заболеваемости и тесно коррелирующей с ней выявляемостью ВИЧ-инфекции среди различных социальных групп и административных территорий [10, 61]. Так, на территории Уральского федерального округа в период с 2009 по 2018 гг. показатель выявляемости ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков составлял $6,2 \pm 0,04\%$, среди лиц из мест лишения свободы $3,6 \pm 0,003\%$, в то время как среди доноров $0,036 \pm 0,0009\%$, а в целом по популяции $0,5 \pm 0,001\%$ [55].

Вместе с тем, в последние годы по данным официальной статистики регистрируется отрицательная динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией (снижение показателей), которая сопровождается ростом числа медицинских освидетельствований на ВИЧ, достигшего в 2021 году абсолютного максимума – в 40,6 млн образцов (охват составил 27,6%). На этом фоне в структуре обследованных контингентов происходит снижение доли лиц из групп риска (ПИН, MSM, CP), что неблагоприятно влияет на достоверность оценки эпидемиологической ситуации [10, 69].

В этой связи выявление ранних предикторов, прежде всего характеризующих качество оказания медицинской помощи, а также внедрение риск-ориентированного подхода к оценке эпидемиологической ситуации с внутрирегиональным ранжированием территорий по степени значимости, является актуальной эпидемиологической задачей.

Прогнозирование заболеваемости ВИЧ-инфекцией представляет собой сложную задачу, требующую анализа множества разнообразных данных, таких как демографические характеристики населения, уровень доступа к медицинским услугам, социально-экономические показатели, эпидемиологические данные и другие. Традиционная линейная модель, используемая в настоящее время большинством ученых для прогнозирования динамики заболеваемости ВИЧ / СПИДом не учитывает, что временной ряд заболеваемости имеет как линейные, так и нелинейные характеристики.

В последние годы использование искусственных нейронных сетей (ИНС) и методов машинного обучения показало себя весьма эффективным во многих отраслях народного хозяйства, поскольку с их помощью можно обрабатывать большие объемы данных и выявлять сложные взаимосвязи между различными переменными, что позволяет создавать более точные и надежные модели прогнозирования [89]. Они способны выявлять скрытые паттерны и тенденции в данных, которые могут быть незаметны для человеческого наблюдателя [87].

Китайскими исследователями было отмечено, что модели ARIMA (интегрированная модель авторегрессии скользящего среднего) и BP-ANN (искусственная нейронная сеть с нелинейным обратным распространением) может быть использована для прогноза заболеваемости ВИЧ / СПИДом, поскольку эффекты подгонки и прогнозирования нелинейной модели нейронной сети BP были лучше, чем у традиционной линейной модели ARIMA [74]. Исследователями из Индии и Нигерии была предложена модель коллективного обучения, объединяющая в себя результаты прогнозирования заболеваемости вирусного гепатита С, с использованием трёх моделей на основе машинного обучения. Результаты продемонстрировали, что предложенная модель коллективного обучения соблюдается и является более точной (точность 95,9%) по сравнению с ассемблируемыми прогнозами (метод многослойного персептрона (MLP) с точностью 94,1%, байесовской сети с точностью 94,47% и деревьями принятия решений QUEST с точностью 94,63%) [88]. В целом, использование искусственных нейронных сетей и методов машинного обучения для прогнозирования заболеваемости ВИЧ-инфекцией может обеспечить более точные, быстрые и эффективные результаты, разработка прогностической модели на ее основе является перспективным научным направлением, поскольку поможет улучшить контроль за распространением ВИЧ-инфекции и разработать более целенаправленные меры профилактики.

Информация о циркулирующих на территории штаммов ВИЧ, филогенетических связях, механизмах лекарственной устойчивости и профиле резистентности имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение,

поскольку повышает качество эпидемиологического надзора, позволяет разрабатывать и внедрять наиболее экономически выгодные и максимально эффективные схемы АРТ, повышая долю лиц, приверженных лечению. Одним из значимых результатов мониторинга генотипической резистентности ВИЧ является получение новых данных о структуре местных штаммов и штаммов, завезённых из других регионов [94], а также выявление локального заражения ВИЧ, что до внедрения молекулярно-биологических методов было сложной задачей [5]. Комбинированные традиционные методы и методы молекулярной эпидемиологии в настоящее время могут быть использованы для выявления случаев острой и незарегистрированной передачи вируса [167], контактных лиц [193], а также количественной оценки передачи ВИЧ-инфекции среди иностранного контингента [95].

В настоящее время наибольший предполагаемый ($p < 0,05$) прирост резистентности ВИЧ до начала лечения с 2007 года отмечается в странах Африки, в частности в Восточной Африке он составил 29 %, в Южной, Западной и Центральной Африке – 23 %, и по 17% соответственно, включая Замбию 5,7% - 16% [93, 135]. Более благополучная ситуация наблюдается в Латинской Америке и Азии – 15 и 11% соответственно [99]. Вместе с тем, при проведении выборочных исследований среди отдельных контингентов и групп населения эта цифра может достигать 79,3% [117].

Тестирование на лекарственную устойчивость к ВИЧ-1 до настоящего времени не является широко распространённым методом диагностики в большинстве стран мира с низким и средним уровнем дохода, в том числе в странах, несущих на себе наибольшее глобальное бремя ВИЧ-инфекции. Первоначально ВОЗ рекомендовала проведение популяционных исследований в группах лиц недавно инфицированных ВИЧ. Учитывая, что суперинфицирование дикими штаммами ВИЧ пациентов, заражённых первично резистентными штаммами, может привести к доминированию штамма, не имеющего мутаций лекарственной устойчивости, отсроченное тестирование на резистентность с помощью сенгеровского секвенирования не выявит минорную популяцию

резистентного штамма. В связи с этим считалось, что время между заражением и тестированием на резистентность должно быть максимально сокращено [115, 182]. Однако практическая реализация таких исследований на национальном уровне оказалась в большинстве случаев невыполнима. Ограничительные критерии включения в исследование первичной резистентности участников не позволяли формировать репрезентативные выборки в разумные сроки [177].

В 2015 году ВОЗ изменила стратегию надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ, сосредоточив внимание на группах, начинающих АРТ первой линии до начала лечения. В период с 2014 по 2020 год в 56 странах были проведены исследования среди взрослых. В 21 из 30 исследований, представленных и опубликованных ВОЗ, уровень лекарственной устойчивости к Невирапину (NVP) или Эфавирензу (EFV) превысил 10% (Аргентина, Куба, Восточно-карибские страны, Сальвадор, Эстония, Эфиопия, Гватемала, Гаити, Гондурас, Лесото, Намибия, Непал, Никарагуа, Папуа - Новая Гвинея, Парагвай, Южная Африка, Южный Судан, Уганда, Уругвай, Замбия и Зимбабве), а общая распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ к EFV или NVP до начала лечения была в три раза выше среди лиц, ранее принимавших АРВП – 24% (95% ДИ: 18 – 29), чем среди людей их не принимавших – 7% (95% ДИ: 4 – 10). Высокая распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ к EFV или NVP до начала лечения наблюдалась во всех регионах. Общая резистентность к НИОТ второго поколения до начала лечения составила от 0,5 % до 13,2 % для Доравирина, от 1,0 % до 10,3 % для Этравирина и от 2,4 % до 18,7 % для Рилпивирина [114]. Таким образом, большинство стран с низким и средним уровнем дохода населения, не имея возможности обеспечить необходимые объёмы молекулярно-генетического мониторинга и не проводя оценку вирусной супрессии и распространённости резистентных штаммов ВИЧ, теряют контроль за эффективностью лечения. В этих условиях наблюдается тенденция нарастания частоты вирусологической неэффективности АРВП из классов НИОТ и ННИОТ, составляющих основу подавляющего большинства схем лечения ВИЧ-инфекции [161, 218].

Проведенные исследования распространённости резистентности ВИЧ-1 среди пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России в период с 2013 по 2021 год выявили устойчивость как минимум к одному препарату у 82,4 % пациентов. Чаще всего резистентность выявляли к АРВП из класса НИОТ – 74,2 % случаев, несколько реже к ННИОТ – 67,3 %. К ингибиторам интегразы резистентность была выявлена у 12,1 % изученных изолятов, к ингибиторам протеазы – у 9,6 %. Резистентность одновременно к НИОТ и ННИОТ установлена в 57 % случаев, а у 1,1 % пациентов были выделены изоляты, имевшие резистентность ко всем четырём классам АРВП [51]. При отсутствии в схемах лечения препаратов с высоким генетическим барьером к резистентности (ИИ) происходило неконтролируемое распространение вирусных изолятов, устойчивых к ИП [136]. Необходимо отметить рост устойчивости к препаратам сразу из нескольких групп. Так, по данным исследований, проведённых в Архангельской области в 2014-2019 гг. это коснулось 27 % АРТ-наивных пациентов и 70% пациентов, имевших опыт АРТ [34].

Таким образом, мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ является обязательным условием для обеспечения контроля над эпидемией ВИЧ-инфекции [218] и важной составляющей эпидемиологического надзора. Между тем до 2016 года на территории Уральского федерального округа такие исследования не проводились или носили эпизодический бессистемный характер.

В настоящее время основой мониторинга резистентности является метод сенгеровского секвенирования ВИЧ-1 в регионе *pol*. Ограничительными факторами масштабного применения данного метода являются его высокая стоимость и трудоёмкость как на этапе лабораторных манипуляций, так и при биоинформатической обработке результатов секвенирования [62]. Одним из направлений, направленных на увеличение пропускной способности метода, является его совершенствование в части упрощения и автоматизации обработки первичных данных.

Приём АРВП является пожизненным и дорогостоящим лечебно-профилактическим мероприятием, связанным с неблагоприятными

краткосрочными и долгосрочными побочными эффектами. Невозможность начать терапию на ранней стадии и неадекватный контроль вирусной супрессии привели во всех странах к распространению устойчивых к лекарствам штаммов ВИЧ [124]. Наиболее уязвимы в этом отношении секс-работники и лица, заключённые в места лишения свободы, которые часто являются потребителями инъекционных наркотиков, при этом они поздно начинают антиретровирусную терапию и часто её прерывают, способствуя распространению ВИЧ-инфекции среди населения [78, 108, 142].

1.2. Организация профилактических и противоэпидемических мероприятий при ВИЧ-инфекции в группах риска

За последние два десятилетия исследователи пришли к пониманию того, что уязвимость человека к ВИЧ-инфекции является многофакторной и зависит не только от биологического фактора эпидемического процесса (вируса иммунодефицита человека и состояния резистентности организма человека), но и от местных, социальных и экологических факторов [151, 155].

Появляется все больше доказательств ключевой роли социальных детерминант здоровья в понимании исходов заболеваемости и смертности во всем мире. Такие факторы, как стигматизация, расизм, бедность или доступ к медицинским и социальным услугам, представляют собой сложные конструкции, влияющие на здоровье населения через сложные взаимосвязи с индивидуальными характеристиками, поведением и результатами профилактики заболеваний и лечения [196].

Социальные детерминанты связаны с временной тенденцией и пространственным распределением случаев ВИЧ-инфекции и могут определять стратегии профилактики и лечения. Известна модель Дальгрена и Уайтхеда, представляющая собой механизм, разработанный на различных уровнях, которые неотделимы от факторов здоровья каждого человека. Эта модель показывает социальные аспекты, включающие социально-экономические, культурные условия

и окружающую среду (макродетерминанты), условия жизни (промежуточные детерминанты), социальные сети, сообщество и образ жизни (ближайшие детерминанты). Эпидемиологическое исследование с экологическим, описательным и аналитическим дизайном, проведенное в Бразилии в штате Мату-Гросу-ду-Сул в период с 2009 по 2018 год, выявило положительную корреляцию ($R = 0,30$, $p = 0,01$) между коэффициентом заболеваемости ВИЧ-инфекцией и индексом GINI (показатель неравенства в распределении доходов, где 0 означает полное равенство, а 1 - полное неравенство) [141]. В свою очередь социально-экономическая обеспеченность населения, зависящая от состояния экономики страны, подвержена циклическим колебаниям. Существуют различные концепции и модели трансформации социально-экономических систем, но все они предусматривают определённые фазы роста и снижения, закономерно сменяющие друг друга, что открывает возможности для создания математических моделей прогноза [80].

В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между изменением климата, заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и смертностью. Исследование, проведенное в 2019 году, показало, что условия засухи были в значительной степени связаны с более рискованным сексуальным поведением и более высокими показателями распространенности ВИЧ среди сельских женщин 15-19 лет, проживающих в Лесото [91]. Исследование, проведенное в 19 странах, включенных в SSA, в 2014 году установило, что уровень ВИЧ-инфекции в районах, эндемичных по ВИЧ, увеличивался примерно на 11% после каждой засухи [148] и неблагоприятные климатические условия в аграрных странах приводили к острому экономическому кризису, что усугубляло рост бедности среди населения этих стран. На этом фоне происходила активизация путей передачи ВИЧ за счёт широкого вовлечения в сферу оказания сексуальных услуг женщин, а также снижения доступа населения к медицинским услугам.

Таким образом, ВИЧ-инфекция продолжает оказывать непропорциональное воздействие на определенные группы населения, прежде всего на расовые и этнические меньшинства, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами

(МСМ), потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), секс-работниц, а также лиц, отбывающих наказания в местах лишения свободы и др. [106, 118].

Несмотря на то, что среди всех выявленных в 1987 – 2021 гг. ВИЧ-позитивных лиц в России (с установленными путями передачи) больше половины (55,6%) были заражены при употреблении внутривенных наркотиков, в настоящее время инфекция более активно распространяется при гетеросексуальных контактах. В структуре путей передачи половой путь начал превалировать с 2016 года (52,2% в структуре установленных путей передачи) и достиг к 2021 году 70,8% [10]. Похожая динамика наблюдалась и в других странах. Так, в Китае доля гетеросексуальной и гомосексуальной передачи увеличилась с 48,3% и 9,1% в 2009 году до 74,2% и 23,3% в 2020 году, тогда как доля передачи ВИЧ ПИН существенно снизилась с 25,2% в 2009 году до < 2,5% в 2020 году [183, 190].

Профилактические мероприятия, направленные на ключевые группы населения, имеют наиболее заметный эффект для предупреждения распространения ВИЧ-инфекции. Прежде всего это относится к секс-работницам и лицам из мест лишения свободы.

Метаанализ, проведённый на основе исследований в США, охвативших период с 1987 по 2013 год показал усреднённую оценку распространённости ВИЧ-инфекции среди СР, которая составила 17,3% (95% ДИ: 13,5–21,9%), хотя в отдельных исследованиях распространённость достигала 32% [175]. По данным исследований проведенных на Ближнем Востоке и в Северной Африке средняя распространённость ВИЧ среди СР составляла 1,4% (95% ДИ = 1,1–1,8%), при этом значительно варьировалась в исследованиях от 0 до 70%, кроме того отмечалось значимое увеличение распространённости после 2003 года [126].

В России с 2020 года СР выделены в отдельную группу для мониторинга по форме федерального статистического наблюдения №4. За два года наблюдения было охвачено тестированием на ВИЧ 19395 СР, а выявляемость снизилась с 10,5 до 6,4 случаев на 1000 тестов [10]. Значительно более эффективно проводят тестирование среди СР социально-ориентированные НКО. В исследовании 2017 года, проведённого сотрудниками Фонда по профилактике социально-значимых

заболеваний «Шаги» в г. Москва, была установлена распространённость ВИЧ-инфекции среди СР на уровне 3,1%. Учитывая высокую (от 4,1% до 14,9%) распространённость среди СР ИППП, нерегулярное (от 55,9 до 69,4% в зависимости от места оказания услуг) использование презервативов и большое (до 40 клиентов в неделю) число половых контактов, СР представляют собой источник активного распространения ВИЧ-инфекции в основной популяции [27].

Женщин, предоставляющих сексуальные услуги в обмен на деньги и употребляющих наркотики, не следует рассматривать отдельно от наркозависимых женщин, находящихся в заключении, поскольку рано или поздно, лица, вовлечённые в незаконный оборот наркотиков, оказываются за решеткой [198].

По данным World Prison Brief по состоянию на 1.10.2021 во всём мире в заключении находилось 10,77 миллионов человек и за последнее десятилетие увеличилось их количество примерно на один миллион [222]

В большинстве стран показатели распространённости ВИЧ в местах лишения свободы в несколько раз выше, чем в основной популяции, за счёт потребителей инъекционных наркотиков, осужденных за преступления, связанные с незаконным оборотом наркотических веществ. [171, 172, 192, 195]. Согласно различным оценкам средняя распространённость ВИЧ-инфекции среди заключённых во всём мире в 2016-2019 гг. составляла от 1,4% до 3,8% [111, 130]. Имеются значительные различия в тюрьмах: от 0 в Боснии и Герцеговине до более чем 20% в Замбии. Общая распространённость ВИЧ среди заключённых на континентах Азии, Африки, Северной Америки и Европы оценивалась в 3%, 6%, 4%, 5% соответственно [113]. В азиатских странах наибольшая распространённость ВИЧ среди заключённых описана в Иране (15%) [176], Кыргызстане (10,3%) [152] и на Тайване (13,5%) [169]. В ряде стран Европы распространённость ВИЧ среди заключённых превысила 10%, включая Испанию (10,8%) [162], Эстонию (15,6%) [133].

К 2021 году в исправительных учреждениях и СИЗО Российской Федерации содержалось более 60 тысяч ЛЖВС [36], а распространённость ВИЧ-инфекции среди осужденных составляла 10,5% [57].

В исправительных учреждениях Свердловской области в 1997 году были впервые выявлены ЛЖВ, а уже к 2000 году число ВИЧ-инфицированных осужденных достигло 1184 человек, ещё через 11 лет к 2011 – 4595 человек, что составляло 10% от общего числа ЛЖВС Свердловской области и 11,5% от общего числа осужденных в МЛС региона [28]. К марту 2019 года, по данным раскрытым начальником ФКУ МСЧ-66 ФСИН России, поражённость ВИЧ-инфекцией лиц, находящихся в учреждениях пенитенциарной системы в Свердловской области, уже достигла 18% (4533 из 25183) [29].

Распространённость ВИЧ-инфекции среди заключённых является «увеличительным стеклом» эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции на соответствующей территории. Несмотря на режимные мероприятия и борьбу с незаконным оборотом наркотиков в учреждениях пенитенциарной системы наркозависимые лица, оказавшись за решёткой, находят возможность получить и ввести психоактивные вещества. Высокая распространённость внутривенного введения опиоидов регистрировалась среди заключенных¹ в Азиатско-Тихоокеанском регионе (20,2%), Восточной Европе и Центральной Азии (17,3%), Латинской Америке и странах Карибского бассейна (11,3%) [173].

Исследования, проведенные с 2004 по 2013 год, установили, что в Европе 20 – 45% людей, побывавших в тюрьме, употребляли наркотики в местах лишения свободы [203]. При проведении когортного исследования в пенитенциарных учреждениях Австралии показатель составил 40%. [208] При этом передача ВИЧ происходила при использовании общих шприцев, что в условиях тюремного заключения происходит значительно чаще, чем на свободе [97, 121, 166, 186, 221].

Половой путь передачи является недооценённым фактором распространения ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе. Проведенное в 2016 году исследование в польских тюрьмах показало, что незащищённые половые контакты среди

¹ в российском законодательстве термин «заключённый» не используется, а подозреваемые, подсудимые и осужденные, находящиеся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, объединяются термином «специальный контингент». Однако, для удобства изложения, лица, относящиеся к специальному контингенту, далее по тексту будут называться «заключёнными»

заключённых, возникают вдвое чаще, по сравнению с лицами, не находившимися в тюремном заключении. Заставляя своих сокамерников соглашаться на анальный секс заключенные не использовали презервативы в 83% случаев [139]. Австралийские исследователи в 2018 году опубликовали данные анонимного анкетирования, согласно которому 7,1% заключённых имели незащищённые гомосексуальные контакты [98].

После выхода из исправительного учреждения вероятность заражения как половым, так и парентеральным путём становится ещё выше. По данным исследователей из США у мужчин, отбывавших наказание в течение последнего года, половые контакты без презервативов возникали в 1,3 раза чаще, чем у мужчин в основной популяции и в 3,8 раза выростала частота внутривенного введения наркотических веществ [147]. После освобождения 17,9% афроамериканцев имели большое количество сексуальных партнеров, включая контакты с секс-работницами [100].

Тюрьмы являются важными местами для предоставления услуг добровольного консультирования и тестирования, а зачастую единственным местом где можно провести профилактические мероприятия в отношении труднодоступных категорий граждан [127, 140].

Подходы к организации скрининга на ВИЧ-инфекцию существенно влияют на его эффективность в учреждениях пенитенциарной системы.

Даже незначительные изменения в организации скрининга ВИЧ-инфекции, не влекущие существенных финансовых затрат, могут значительно повысить его эффективность. Обученные команды специалистов, с мотивированной целью повышения охвата тестированием на ВИЧ-инфекцию, устойчивость функционирования таких команд, совершенствование отчётности, контроль связи выявленных ВИЧ-инфицированных с оказанием медицинской помощи – это факторы способные повысить экономическую и профилактическую эффективность тестирования на ВИЧ в разы [104].

Информированность о ВИЧ-инфекции, социальная поддержка лиц, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), являются факторами, имеющими положительную связь с

преодолением страха тестирования. Связь между стигматизацией тестирования на ВИЧ и добровольным согласием на освидетельствование на ВИЧ подчеркивает важность конфиденциальности медицинских услуг в тюремном контексте [123].

Отсутствие конфиденциальности, доступа к местам тестирования, стигматизация, дискриминация, бедность и низкое восприятие риска ВИЧ-инфицирования являются ключевыми барьерами для тестирования [134]. Показательным является исследование, проведенное в 2015-2016 гг. в двух тюрьмах Уэльса, Великобритания. В первой тестирование было организовано в тюремном спортзале в рабочие дни, во второй – в процессе покамерного обхода в выходные дни. В итоге охват составил 21,6% и 57,2% соответственно [107].

В США политика тестирования лиц, не выразивших несогласие, пропагандировалась как эффективная альтернатива обязательному тестированию, как средство охвата наибольшего числа заключенных при сохранении их права отказаться от теста и была рекомендована Центром по контролю заболеваний (ЦКЗ) в качестве компонента стандартной медицинской оценки распространённости ВИЧ-инфекции в тюрьмах [119, 146].

Вследствие недостаточного внимания к проблеме ВИЧ-инфекции смежных ведомств, службам здравоохранения не удаётся в достаточной мере увеличить охват скринингом на ВИЧ. Французскими исследователями на Мартинике в 2014 году были проанализированы результаты тестирования на ВИЧ лиц, заключаемых под стражу. Из 778 человек только 461 (59,3%) прошли тестирование. Основные причины были связаны с организацией судебной системы: лица, находящиеся на электронном контроле или в день условно-досрочного освобождения, были переведены или быстро освобождены до завершения процесса) или с индивидуальным отказом. Основной причиной индивидуального отказа было отсутствие условий для сохранения конфиденциальности факта тестирования и его результатов. Наконец, 75 человек не получили своих результатов (все они отрицательные), 41 из них из-за перегрузки работы медицинского персонала [180].

Комбинированное тестирование и обследование сразу на несколько инфекций, сопутствующих ВИЧ-инфекции, в том числе на туберкулез, вирусный

гепатит В, ИППП и др. не только позволяет более рационально организовать профилактические и лечебно-диагностические мероприятия, но и повышает привлекательность такого тестирования для заключённых. Исследование, проведённое в 2016 году в Окружной тюрьме Далласа (штат Техас, США), показало, что из 529 человек, включенных в исследование, 524 (99%) согласились пройти тестирование одновременно на ВИЧ и туберкулёз с использованием комбинированного теста QFT-GIT (QIAGEN). Тестирование выявило 13 (2,5%) лиц, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована ранее, и один новый случай. Четверть (138 человек, 26%) участников никогда ранее не проходили тестирование на ВИЧ и в основной своей массе были молодыми латиноамериканцами, родившимися за пределами США и впервые попавшими в тюрьму. Комбинированное тестирование на ВИЧ/ТБ оказалось значительно менее стигматизировано и более приемлемо для лиц, попадающих в тюрьму [82].

Скорость получения результата теста, обеспеченная экспресс-тестированием на ВИЧ, является единственным приемлемым решением для скрининга арестованных. В исследовании, проведённом в 2016 году в Бразилии, 73,6% (455 из 618) лиц, менее месяца находящихся под стражей, дали согласие на проведение экспресс-тестирования по слюне на ВИЧ-инфекцию. У троих арестованных лиц ВИЧ-инфекция была выявлена впервые и ещё у одного повторно, распространённость составила 0,88%, что в 2,2 раза выше, чем в основной популяции (0,4% в 2014 году). Более 30% арестованных были освобождены на следующий день после тестирования [131].

Таким образом, применение передовых организационных подходов к медицинскому освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию, совершенствование и комбинирование методов выявления ВИЧ и коинфекций может внести существенный вклад в эффективность скрининга, организуемого в условиях пенитенциарной системы.

Как правило, диагностика ВИЧ-инфекции у лиц, отбывающих наказание в учреждениях пенитенциарной системы России, организуется при активном участии региональных центров по профилактике и борьбе со СПИДом. В случае

значительной удаленности исправительных учреждений от центров СПИД скрининг проводится силами медицинской службы ФСИН в ограниченном объеме и несистематически или не проводится [40].

В местах лишения свободы впервые узнавали о своём ВИЧ-положительном статусе более 70% заключённых [24], остальные – до заключения под стражу. Из всего объема граждан, проходивших через следственные изоляторы на долю ВИЧ-инфицированных приходилось от 3% до 6% [65].

Высокий охват тестированием лиц, попадающих в пенитенциарную систему России, достигается только в условиях следственных изоляторов, в которых выявляется абсолютное большинство больных ВИЧ-инфекцией, составляя в среднем 76,8%-84,6 от всех выявленных больных [40, 48].

Между тем, через следственные изоляторы в исправительные учреждения попадают далеко не все осужденные. Учитывая ограниченное число следственных изоляторов в удалённых от них населённых пунктах прямо в исправительных колониях организованы помещения, функционирующие в режиме следственного изолятора (ПФРСИ), принимающие на себя от 5 до 22% подследственных [45, 49]. Лица, для которых в период следствия избрана мера пресечения «домашний арест» или «подписка о невыезде» направляются в колонии поселения из зала суда или в соответствии с судебным решением самостоятельно (ст. 75.1 Уголовно-исполнительного кодекса РФ), также минуя следственные изоляторы, а значит и входной скрининг на ВИЧ. В случае, если приговор предусматривает отбывание наказания в исправительной колонии, то осужденный направляется в СИЗО, но в соответствии со ст.75 Уголовно-исполнительного кодекса РФ должен быть не позднее 10 дней со дня получения администрацией следственного изолятора извещения о вступлении приговора суда в законную силу направлен по этапу. Столь короткий срок также ограничивает возможности по организации тестирования на ВИЧ-инфекцию.

Ситуация с тестированием на ВИЧ перед освобождением ещё более сложная. Завершение сроков отбывания наказания в местах лишения свободы наступает ежедневно, при этом медицинская служба не владеет информацией о точной дате

освобождения каждого заключённого и, как правило, не способна обеспечить своевременное тестирование.

Подавляющее большинство случаев выявления ВИЧ-инфекции у заключённых в период отбывания наказания связано с их обращением за медицинской помощью, а также при выявлении конфекций, например, туберкулёза при плановых или по эпидемическим показаниям рентгенологических обследованиях [40].

Исправительные учреждения являются основным местом, где ВИЧ-инфицированные лица из таких групп риска как ПИН и СР, впервые вовлекаются в систему оказания медицинской помощи лицам, живущим с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС). Раннее и устойчивое начало лечения в сочетании с высокими показателями соблюдения режима лечения может способствовать значительному снижению циркулирующего вируса и, в конечном счете, снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией в обществе [122].

Рассматривая лечение ВИЧ-инфекции как важнейший элемент профилактики распространения ВИЧ, необходимо учитывать факторы, влияющие на приверженность к лечению.

Исследование, посвящённое охвату ВИЧ-инфицированных заключённых АРТ в Эфиопии, проведённое с 2019 по 2020 годы, установило, что 83% ЛЖВ в пенитенциарной системе получали АРВП, но имели низкую приверженность к лечению, и не достигали вирусной супрессии. При этом только 81% лиц с ВИЧ-инфекцией, живущих на свободе, имели доступ к лечению и чаще достигали неопределяемой вирусной нагрузки. Заключенные или забывали своевременно принять АРВП, или пропускали приём АРВП, не получая поддержки от работников пенитенциарной системы по обеспечению доступа к лечению. Регулярному приёму препаратов мешали страх возможной стигматизации, чувство безысходности и отсутствие мотивации к лечению [66].

Проблеме приверженности к АРТ заключенных был посвящён мета-анализ, охвативший исследования до 2018 года, позволивший выявить несколько предикторов, связанных с успехом лечения. Имели ниже шанс начать лечение

заклучённые без опыта АРТ (OR = 0,07), лица, не уверенные в безопасности предлагаемых лекарственных препаратов (OR = 0,32) или их эффективности (OR = 0,31), а также пациенты с уровнем CD4 >500 клеток/мкл (OR = 0,37). Выше шанс низкой приверженности к АРТ был у заключённых в депрессивном состоянии (OR = 2,02), с низким показателем самооэффективности (OR = 2,50) и у лиц не имевших социальной поддержки (OR = 3,36), [79].

Стигматизация и сложности с доступом к АРВП в тюрьмах столицы Ирана оказались не единственными отрицательно влияющими на приверженность факторами. Финансовые трудности и дефицит питания в период нахождения под стражей также снижали готовность получать АРТ на регулярной основе. Среди наркозависимых потребителей опиоидов причиной отказа от приёма препаратов и в первую очередь Эфавиренза служило побочное действие, связанное со снижением эффекта от приёма наркосодержащих веществ [120].

Заклучённые после освобождения зачастую не обладают высокой приверженностью к лечению ВИЧ-инфекции. Так, в исследовании, проведённом в 2010 году в провинции Онтарио (Канада), был показан уровень обращаемости за медицинской помощью в связи с ВИЧ-инфекцией лиц, освобождающихся из пенитенциарных учреждений, значительно ниже ожидаемого уровня. Среди 52313 лиц, освободившихся в 2010 г., доля пациентов, обратившихся не менее трёх раз в течение 3 лет за медицинской помощью для лечения ВИЧ-инфекции, составила 0,65%, при ожидаемой распространённости 2,38% [75].

Согласно национальной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года лица, освободившиеся из мест лишения свободы, уже не относятся к уязвимой в отношении ВИЧ-инфекции группе населения [22].

Указанная категория населения оказывается за пределами профилактических мероприятий, в том числе периодических скринингов на ВИЧ-инфекцию, сохраняя рискованное поведение и высокую вероятность заражения ВИЧ. Учитывая большое количество среди лиц, освободившихся из исправительных учреждений граждан, связанных с незаконным оборотом наркотиков, которые как

распространяют, так и употребляют психоактивные вещества, их деятельность после освобождения делает эту группу не менее уязвимой, чем сами заключённые. Исследование 2013-2015 гг. в США среди 751 освободившегося заключённого показало, что 18% из них употребляли психоактивные вещества в течение короткого времени после освобождения [143].

Одним из способов вовлечения освободившихся заключённых в систему оказания медицинской помощи является проведение интервенций (сетевых вмешательств) с помощью некоммерческих социально-ориентированных организаций, в состав которых входят «равные консультанты».

Использование социологических исследований для понимания эпидемии ВИЧ-инфекции имеет важное значение. Социологический компонент обусловлен особенностями передачи ВИЧ, зависящими, в подавляющем большинстве случаев, от рискованного поведения, включающего в себя как стигматизированные зависимости (наркотическая зависимость), так и интимную сферу человека – его половые контакты, зачастую также стигматизированные (внебрачные и гомосексуальные). Таким образом, в отличие от большинства других инфекций передача ВИЧ структурируется социальными отношениями, в которые встроены факторы риска его передачи [163]. Оптимальным инструментом для исследования социальных отношений являются социологические исследования социальных сетей как элемент эпидемиологического обследования эпидемических очагов.

В контексте социологических исследований под социальными сетями подразумевается группа лиц, объединенных взаимными социальными связями, такими как организованные коллективы (например, в исправительных колониях), дружеские контакты, группы наркозависимых, профессиональные группы (группы секс-работниц), группы половых партнеров. В общем виде это достаточно малые группы, в которых у участников имеется общность интересов, высокая частота социальных взаимодействий, в том числе интенсивный взаимный обмен информацией [42]. Основным способом воздействия на такие группы является сетевое вмешательство, называемое также интервенцией. Такое вмешательство предусматривает целенаправленные усилия по использованию социальных сетей

для создания определённого влияния, ускорения изменения поведения или достижения желаемых результатов на уровне от отдельных лиц и групп до популяционного уровня [44].

Как показало развитие эпидемии ВИЧ, в пределах социальных сетей активно реализуется механизм передачи вируса, вместе с тем эти социальные сети остаются недооценённым путем распространения информации и услуг по профилактике распространения инфекции [84].

Наиболее эффективным сетевым вмешательством для профилактики распространения ВИЧ-инфекции и вовлечения ЛЖВ в систему лечения является обучение по принципу «равный-равному». Такая модель обучения основывается на том, что члены социальной сети могут влиять друг на друга и большинство из них могут быть мотивированы и обучены распространять информацию, направленную на отказ от рискованного поведения. Члены сети последовательно обучаются быть «равными консультантами», имеющими ресурсы для снижения рисков передачи вируса как между участниками социальной сети, так и за её пределами.

«Равный консультант» способен создать доверительные отношения с другими людьми, живущим с ВИЧ, из своей социальной группы. На основе своего жизненного опыта борьбы с ВИЧ-инфекцией, он оказывает другим ЛЖВ как психологическую помощь, так и предоставляет важную информацию о заболевании, медицинской маршрутизации, местах и порядке получения социальной поддержки. Эта модель подходит как для групп потребителей наркотиков, подростков, секс-работниц, так и для заключённых [132, 185].

Привлечение к освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию лиц, не знающих свой статус, и вовлечение в систему оказания медицинской помощи ЛЖВ из труднодоступных групп населения является одним из важнейших направлений интервенций. Сам по себе шаг добровольного и мотивированного согласия на медицинское освидетельствование является ключевым для получения ЛЖВ доступа к диагностике и лечению [145].

В этой связи совершенствование методов эпидемиологических и социологических исследований в группах риска представляет не только научный

интерес, но значимый социально-профилактический эффект, так как правильно выстроенная современная модель организации таких исследований может оказать существенное влияние на рискованное поведение, а их результаты позволят оценить распространенность такого поведения; определить интенсивность действия факторов риска; сформулировать методические подходы к дальнейшей организации профилактических мероприятий; определить факторы, влияющие на приверженность пациентов к антиретровирусной терапии. Повышение эффективности программ по выявлению ВИЧ-инфицированных лиц с использованием усовершенствованной методологии с участием общественных организаций на основе современных инструментов эпидемиологической диагностики и ее социальная ориентированность на учреждения с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции позволит добиться снижения заболеваемости не только в группах риска, но и в целом среди населения.

В рамках рассмотренных проблем было проведено диссертационное исследование, направленное на выявление общих закономерностей и региональных особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе, создание модели для прогноза заболеваемости с использованием искусственной нейронной сети, оценку распространенности МЛУ и генотипической резистентности, проведение филогенетического анализа изолятов ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на изучаемой территории, разработку нового программного продукта для анализа первичных данных секвенирования нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, определение ключевых факторов риска распространения ВИЧ-инфекции среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы и в группе секс-работниц на основе новых подходов к проведению социологических исследований как элемента эпидемиологических исследований, совершенствование системы мер профилактики ВИЧ-инфекции в группах риска на примере лиц из учреждений, осуществляющих наказание в виде лишения свободы, что весьма важно в современных условиях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа проводилась в период с 2016 по 2024 гг. на базе Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора (в период до 2021 года учреждение носило название ФБУН Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций Роспотребнадзора, с 2021 до 2023 года – Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) в рамках реализации отраслевых научно-исследовательских программ Роспотребнадзора на 2016 – 2020 гг. и 2021 – 2025 гг., в части прикладных исследований в области эпидемиологии, диагностики и профилактики ВИЧ-инфекции:

– п. 1.3.1.6 отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Проблемно-ориентированные научные исследования в области надзора за инфекционными и паразитарными болезнями на 2016 – 2020 годы» по направлению 1 «Оптимизация системы эпидемиологического надзора с целью своевременного прогнозирования развития эпидемиологической ситуации и принятия управленческих решений. Оценка экономической значимости инфекционных и паразитарных заболеваний» по теме НИР «Мониторинг эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции среди лиц, отбывающих наказание в учреждениях пенитенциарной системы Уральского федерального округа». Регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКР АААА-А16-116061710035-3.

– п. 1.2 отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней (2021-2025 гг.)» по теме НИР «Риск - ориентированный подход к профилактике ВИЧ-

инфекции в отдельных группах населения». Регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКР 121041500042-8.

Диссертационное исследование включало комплекс ретроспективных эпидемиологических, поперечных клинических и социологических исследований.

В исследовании использованы эпидемиологические, молекулярно-биологические, биоинформатические, иммунологические и статистические методы, представленные в таблице 1.

2.1. Эпидемиологический метод

Эпидемиологический метод был основным в диссертационном исследовании. Использовали описательные поперечные эпидемиологические исследования, ретроспективные исследования, в том числе анализ статистических данных, ретроспективный эпидемиологический анализ (РЭА).

2.1.1. Ретроспективный эпидемиологический анализ

При выполнении РЭА проанализированы показатели заболеваемости, распространённости ВИЧ-инфекции, смертность среди ЛЖВС, охват населения тестированием на ВИЧ, выявляемость ВИЧ-инфекции в группах риска, экстенсивные показатели медицинского освидетельствования различных контингентов населения. Все показатели рассматривали в разрезе регионов УФО и в целом по федеральному округу с учётом многолетней динамики.

В ходе работы использованы несколько подходов к сбору материала для мониторинга, включая параметры, характеризующие эпидемический процесс ВИЧ-инфекции:

- обобщение данных из персонифицированного реестра ЛЖВС. Исходная информация хранится в базах данных, формируемых специализированным научно-исследовательским отделом по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора. Сведения из реестра публикуются в виде ежегодного

Таблица 1 – Материалы и методы исследования

Направление и виды исследований	Объект исследования (материалы исследования)	Количество	Год	Методы исследования
Изучение общих закономерностей и региональных особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе за 23 года (с 1999 по 2021 гг.), ранжирование административных территорий по степени эпидемического неблагополучия, создание модели для краткосрочного прогноза заболеваемости	Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения»	91	2006-2021	Эпидемиологический метод (ретроспективный анализ); статистические (методы непараметрической статистики, корреляционный анализ, регрессионный анализ, прогнозирование с помощью ИНС) с использованием программ STATISTICA 12, PAST 4.0; MS PowerQuery; MS Excel 2019
	Информационные бюллетени «ВИЧ-инфекция» специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора	17	2006-2021	Статистические методы (описательные статистики; тест Манна-Кендалла; регрессионный анализ с построением аппроксимаций по методу наименьших квадратов; спектральный анализ Фурье; прогнозирование временного ряда с помощью искусственной нейросети по типу радиально-базисной функции)
	Показатели статистической отчётности из ЕМИСС	5	1989-2023	

Продолжение таблицы 1

Направление и виды исследований	Объект исследования (материалы исследования)	Количество	Год	Методы исследования
Провести филогенетический анализ штаммов ВИЧ-1, циркулирующих на изучаемой территории	Нуклеотидные последовательности фрагмента гена <i>pol</i> ВИЧ-1, кодирующие протеазу и часть обратной транскриптазы (<i>pro-rev</i> ВИЧ -1) изолятов ВИЧ, депонированные в GenBank, с генетической дистанцией не более 5% относительно образцов из исследуемой выборки	2694 последовательности	1979-2020	Биоинформатические методы: - поиск близкородственных последовательностей с помощью метода BLAST (модуль Bio.Blast.NCBIWWW из пакета Biopython), - множественное выравнивание с помощью алгоритма ClustalOmega (онлайн-сервис EMBL), - контроль качества последовательностей (https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences), - эволюционный анализ методом максимального правдоподобия (ПО MEGA XI). Статистические методы (описательные статистики; доверительные интервалы по методу Уилсона)
Провести поперечное клиническое исследование приобретённой генотипической резистентности ВИЧ для оценки распространенности мутаций лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1 и генотипической резистентности штаммов ВИЧ-1, выделенных у пациентов на изучаемой территории	Пациенты с ВИЧ-инфекцией из УФО Биологический материал – плазма крови от ВИЧ-инфицированных пациентов	223 пациента; 223 пробы плазмы крови	2016-2020	Молекулярно-генетические методы (исследование плазмы крови на концентрацию РНК ВИЧ-1 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени; сенгеровское секвенирование гена фрагмента <i>pol</i> ВИЧ-1, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы) Биоинформатические методы («ДЕОНА» версии 1.2.3, 1.7.0; собственное ПО; Ugene; сервис «HIVdb Program Genotypic Resistance Interpretation Algorithm») Статистические методы (описательные статистики; доверительные интервалы по методу Уилсона, критерии Хи-квадрат, Манна-Уитни, корреляционный анализ(коэффициент Пирсона))

Продолжение таблицы 1

Направление и виды исследований	Объект исследования (материалы исследования)	Количество	Год	Методы исследования
Определить ключевые факторы риска, связанные с распространением ВИЧ-инфекции в местах лишения свободы, на основе анкетирования лиц после освобождения из исправительных учреждений	Лица, освободившиеся из мест лишения свободы в Свердловской области; анкеты	330 респондентов; 330 анкет	2020-2022	Эпидемиологические методы (сбор эпидемиологического анамнеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией) Социологические методы (анонимный опрос "равными" консультантами с заполнением специализированных анкет) Статистические методы (описательные статистики; доверительные интервалы по методу Уилсона, критерии Хи-квадрат, Манна-Уитни, отношение шансов)
Провести комбинированное исследование (скрининг на ВИЧ и анкетирование) в группе работниц коммерческого сектора	Секс-работницы Свердловской области; анкеты	707 респондентов; 707 анкет	2015-2018	Эпидемиологические методы (сбор эпидемиологического анамнеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией) Социологические методы (формированием выборки по методу «снежного кома», анонимный опрос "равными" консультантами с заполнением специализированных анкет) Иммунологические методы (Экспресс-тестирование на ВИЧ-инфекцию по слюне на антитела ВИЧ-1/2) Статистические методы (описательные статистики; доверительные интервалы по методу Уилсона, критерии Хи-квадрат, Манна-Уитни, кластерный анализ с использованием k-средних, тест Манна-Кендалла)

Продолжение таблицы 1

Направление и виды исследований	Объект исследования (материалы исследования)	Количество	Год	Методы исследования
Провести онлайн анкетирование для определения информированности о ВИЧ в группе работниц коммерческого секса	Секс-работницы Свердловской области; база данных с результатами анкетирования	173 респондента; 1 база данных	2020	Социологические методы (формированием выборки по методу «снежного кома», анонимный опрос в виде онлайн анкетирования) Статистические методы (описательные статистики; доверительные интервалы по методу Уилсона, критерий Хи-квадрат)
Определить предикторы снижения приверженности к АРТ в группе ЛЖВ при анкетировании с помощью "равных" консультантов	Пациенты с ВИЧ-инфекцией из ключевых групп населения (потребители инъекционных наркотиков, секс-работницы, безработные, лица без постоянного места жительства) в Свердловской области; анкеты Лица с ВИЧ-инфекцией, недавно освободившиеся из мест лишения свободы в Свердловской области; анкеты для ЛЖВ из МЛС	648 респондентов; 648 анкет 199 ЛЖВ из МЛС 199 анкет для ЛЖВ из МЛС	2020-2022	Эпидемиологические методы (сбор эпидемиологического анамнеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией) Социологические методы (формированием выборки по методу «снежного кома», анонимный опрос "равными" консультантами с заполнением специализированных анкет) Статистические методы (описательные статистики; доверительные интервалы по методу Уилсона, критерии Хи-квадрат, Манна-Уитни, логит-регрессия, ROC-анализ)

информационного бюллетеня, который использовали в качестве одного из основных источников информации о заболеваемости и распространённости ВИЧ-инфекции и СПИДа, о смертности среди ЛЖВС, о числе лиц, освидетельствованных на ВИЧ-инфекцию и о выявляемости лиц с ВИЧ-инфекцией. Данная информация была использована для изучения основных показателей эпидемического процесса распространения ВИЧ-инфекции в УФО и в Российской Федерации.

– Сбор и анализ форм федерального статистического наблюдения. В отношении ВИЧ-инфекции в учреждения Роспотребнадзора предоставляется форма федерального государственного статистического наблюдения №4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» (Форма №4).

– Изучены и систематизированы статистические данные из государственных докладов Главных государственных санитарных врачей регионов УФО и Российской Федерации, содержащие сведения о заболеваемости, распространённости, смертности, охвате населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию, выявляемости ВИЧ-инфекции, охвате ЛЖВС диспансерным наблюдением и АРТ:

а) Государственные доклады ГГСВ «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» (2006-2010 гг.);

б) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (2011-2022 гг.);

в) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Свердловской области» (2013-2022 гг.);

г) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Курганской области» (2011-2022 гг.);

д) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Тюменской области» (2012-2022 гг.);

е) Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Ханты-Мансийского автономного округа - Югры» (2009-2011 гг.);

ж) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре» (2013-2022 гг.);

и) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ямало-Ненецкого автономного округа» (2012-2022 гг.);

к) Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Челябинской области» (2006-2011 гг.);

л) Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Челябинской области» (2012-2022 гг.).

– Систематизированы и обобщены данные из ЕМИСС по показателям:

а) доля ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих на диспансерном учёте, от числа выявленных за 2012-2022 гг. (формируется на основе формы государственного статистического наблюдения «Сведения о ВИЧ-инфекции (Форма № 61 (годовая)», код формы по ОКУД 0609382);

б) доля ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию, от числа состоящих на диспансерном учёте за 2012-2022 гг. (формируется на основе Формы №61);

в) число лиц, обследованных на антитела к ВИЧ-инфекции за 2009-2022 гг. (формируется на основе Формы №4);

г) численность постоянного населения - мужчин по возрасту на 1 января с 1990 по 2022 гг. (расчётный показатель, формируемый Управлением статистики населения и здравоохранения Федеральной службы государственной статистики, Таблица 2РН «Численность населения по полу и возрасту на начало года» из КЭОД);

д) численность постоянного населения - женщин по возрасту на 1 января с 1990 по 2022 гг. (расчётный показатель, формируемый Управлением статистики населения и здравоохранения Федеральной службы государственной статистики, Таблица 2РН «Численность населения по полу и возрасту на начало года» из КЭОД).

– Данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 1994 – 1998 гг. получены из сведений, размещённых на сайте Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД (<http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>).

– Данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией с 1987 по 1993 гг. получены из литературных источников [2, 15, 43, 56, 68].

Для расчета интенсивных показателей использовали данные сервиса ЕМИСС (Единая межведомственная информационно-статистическая система).

С использованием указанных выше подходов и информации обобщены данные о заболеваемости, смертности, распространённости ВИЧ-инфекции за 23 года (с 1999 по 2021 гг.), выявляемости ВИЧ-инфекции за 14 лет (с 2008 по 2021 гг.), об охвате ЛЖВ диспансеризацией, АРТ терапией за 9 лет (с 2013 по 2021 гг.).

2.1.2. Поперечные клинико-эпидемиологические исследования генотипической резистентности ВИЧ.

2.1.2.1. Поперечное клинико-эпидемиологическое исследование приобретённой генотипической резистентности ВИЧ для оценки распространённости мутаций лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1 и генотипической резистентности штаммов ВИЧ-1, выделенных у пациентов на изучаемой территории.

В период 2016-2019 годов проведено поперечное клиническое исследование приобретённой генотипической резистентности ВИЧ. Из более чем 400 лиц, направленных на обследование из территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД, медико-санитарных частей ФСИН расположенных в регионах УФО, были включены в исследование 223 пациента, имевшие достаточную вирусную нагрузку и надлежащим образом заполненную медицинскую документацию и соответствующие критериям отбора. Все лица, включённые в исследование, дали письменное информированное согласие.

В целях формирования репрезентативной выборки установлены следующие критерии включения: возраст 18 лет и старше; стадия ВИЧ-инфекции (согласно классификации В.В. Покровского [30]) не ниже 3; вирусная нагрузка не менее 500 копий/мл.

Медиана возраста пациентов составила 36 лет (МКИ: 21 – 64), число мужчин составило 124 человека (доля в выборке: 55,6%).

Были обследованы пациенты из 4 регионов УФО (Таблица 2)

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов из регионов УФО, включенных в исследование

Территория	n	Возраст, медиана лет (МКИ)	Вирусная нагрузка, медиана lg копий в мл (МКИ)	Стадия			
				3	4А	4Б	4В
Свердловская область	27	35 (31-39)	4,32 (4,02-5,03)	3,7%	55,6%	40,7%	0,0%
Тюменская область	58	34 (31-40)	4,37 (3,52-4,97)	27,6%	22,4%	22,4%	27,6%
Курганская область	61	36 (32-40)	4,38 (3,64-4,91)	18,0%	57,4%	9,8%	14,8%
Челябинская область	76	39 (34-42)	4,43 (3,88-5,08)	0,0%	48,7%	25,0%	26,3%
Всего	223	36 (32-41)	4,41 (3,76-5,00)	13,0%	44,8%	22,0%	20,2%

Сформированная выборка пациентов была обследована на наличие генотипической резистентности. Полученные данные о нуклеотидных последовательностях были использованы для филогенетического анализа штаммов ВИЧ-1, циркулирующих на изучаемой территории, данные о мутациях лекарственной устойчивости для оценки распространенности генотипической резистентности в регионах УФО.

2.2. Молекулярно-биологические методы исследования

Иммунологические и молекулярно-биологические исследования были выполнены в арбитражной лаборатории диагностики ВИЧ и оппортунистических инфекций Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора.

Выделение нуклеиновых кислот из биологического материала выполняли методом экстракции на магнитной силике с помощью «Комплекта реагентов для экстракции РНК/ДНК «МАГНО-сорб» (производитель ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), обратную транскрипцию – с использованием

«Комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-L» (производитель ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) в соответствии с инструкциями производителя.

Метод количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени

Определение РНК ВИЧ-1 в плазме крови проводили с помощью «Набора реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT» (производитель ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию выполняли на ПЦР-анализаторах CFX-96 (BioRad) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Research Pty Ltd),

Метод сенгеровского секвенирования.

Определение нуклеотидной последовательности фрагмента гена pol ВИЧ-1, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы производили с использованием набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (производитель ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). В соответствии с инструкцией производителя осуществляли следующие технологические этапы:

- выделение РНК из плазмы;
- ОТ-ПЦР фрагмента гена pol (первый раунд)
- второй раунд ПЦР (амплификация протеазы, фрагмента гена обратной транскриптазы);
- очистка продуктов амплификации от невключившихся нуклеотидов и праймеров;
- детекция и оценка концентрации очищенных ПЦР-продуктов методом горизонтального электрофореза в агарозном геле;
- проведение реакции циклического секвенирования;
- очистка продуктов реакции секвенирования от невключившихся терминаторов с помощью метода спиртового осаждения;
- предварительная денатурация продуктов реакции секвенирования;
- автоматическая детекция нуклеотидной последовательности методом капиллярного электрофореза высокого разрешения.

Очистку продуктов амплификации от невключившихся нуклеотидов и праймеров производили при помощи колонок «Cleanup Standard» (производитель ЗАО «Евроген») в соответствии с инструкцией производителя.

Детекцию и оценку концентрации очищенных ПЦР-продуктов проводили в 1,5% агарозном геле в TBE-буфере (производитель ЗАО «Евроген», Россия), с использованием маркеров длин ДНК (производитель ЗАО «Евроген», Россия) в камере для горизонтального электрофореза с использованием геле-документирующей системы GelDoc (производитель BioRad, США).

Достижение необходимой концентрации продуктов амплификации обеспечивали за счёт разбавления полученной после очистки смеси раствором формамида – «Формаид для молекулярной биологии «Формаид-СЕ» (Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Белоруссия)

Секвенирующую реакцию ставили на ДНК-амплификаторе GeneAmp 2721 (производитель Thermo Fisher Scientific, США)

Метод спиртового осаждения использовался для очистки продуктов секвенирующей реакции от низкомолекулярных примесей – преимущественно непрореагировавших флюоресцентных терминаторов. При этом использовался 100% этиловый спирт, 70% этиловый спирт, раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) 125 ммоль, рН 8,0. К 10 мкл продукта добавляли 2,5 мкл ЭДТА и 30 мкл 100% этилового спирта, перемешивали вортексированием, после чего инкубировали 30 минут при комнатной температуре. Надосадочную жидкость удаляли после центрифугирования при 4°C и 2000g 45 минут. Далее производили промывку осадка 70% этанолом: добавляли 30 мкл этанола, центрифугировали 15 минут при 4°C и 2000g, удаляли надосадочную жидкость, после чего ДНК растворяли раствором формамида.

Капиллярный электрофорез высокого разрешения проводили на секвенаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (производитель Life Technologies, США).

В результате работы секвенатора получили по 6 электрофореграмм в формате «ab1» на каждую пробу. Прочтения генома, записанные в электрофореграммах собирали в консенсусную последовательность биоинформатическими методами.

2.3 Иммунологические методы исследования

Тестирование на ВИЧ-инфекцию в ходе социологических исследований осуществляли иммунохроматографическим методом, определяя наличие антител к ВИЧ-1/2 в слюне с помощью экспресс-теста «OraQuick Rapid HIV-1/2 Antibody Test» (Ораквик Эдванс, США) в соответствии с инструкцией производителя.

2.4. Социологические исследования

Для обследования групп повышенного риска заражения ВИЧ-инфекцией было проведено 4 социологических исследования, включающих в себя анкетирование (интервьюирование) лиц из труднодоступных для обычного исследования социальных групп с привлечением «равных консультантов» – сотрудников некоммерческой организации «Региональный общественный фонд помощи различным категориям населения Свердловской области «Новая Жизнь» (РОФ ПРКН СО «Новая жизнь»), оказывающих меры социальной поддержки за счёт различных грантов и нередко являющихся выходцами из данных социальных групп. Помимо анкетирования в группе риска заражения ВИЧ проводилось экспресс-тестирование на ВИЧ-инфекцию.

2.4.1 Социологическое исследование среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы.

В 2020-2022 года было организовано поперечное наблюдательное исследование факторов риска заражения и передачи инфекции, информированности, социальных особенностей, а также факторов, влияющих на приверженность к диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, действующих в исправительных учреждениях Свердловской области. Исследование проводилось на базе РОФ ПРКН СО «Новая жизнь» путем анкетирования лиц, освободившихся из мест лишения свободы. В исследовании приняли участие 334 бывших

осужденных, в том числе 199 лиц с ВИЧ-инфекцией, освободившихся в течение последних 12 месяцев.

Все респонденты прошли интервьюирование с использованием авторской анкеты, разработанной в ходе выполнения диссертационной работы для выявления факторов риска заражения ВИЧ, действовавших в период отбывания наказания. Дополнительно ВИЧ-положительные отвечали на вопросы анкеты для выявления причин заражения, определения охвата АРТ, и факторов, влияющих на приверженность. Бланки анкет представлены в Приложении 1, кроме того, доступ к ним можно получить на официальном сайте ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора.

В процессе исследования обработано 533 анкеты, в том числе 334 общих анкет и 199 анкет для ЛЖВ. Экспресс-тестирование на ВИЧ проведено 135-ти респондентам с неизвестным ВИЧ-статусом. Авторские анкеты содержали 25 вопросов об использовании рискованных поведенческих практик, способствующих заражению ВИЧ и передаче вируса (общая анкета) и 15 вопросов о приверженности к АРТ, давности и причинах заражения (анкета для ЛЖВ).

2.4.2 Социологическое исследование (анкетирование).

В период с 2015 по 2018 год анонимным анкетированием было охвачено 707 секс-работниц в городе Екатеринбурге. Анкетирование проводилось совместно с сотрудниками РОФ ПРКН СО «Новая жизнь» в рамках специализированного исследования ключевых групп.

Интервьюирование СР проводили с помощью специально разработанной анкеты «Анкета по выявлению факторов риска заражения ВИЧ среди секс-работниц» (Приложение №2), которая включала 12 вопросов, предусматривающих раскрытие социального статуса респондента, уровня информированности о проблеме ВИЧ-инфекции и профилактике заражения половым путём (Приложение 2). Анкетирование проводили «равные» консультанты.

Средний возраст участниц исследования составлял $27,3 \pm 6,5$ лет (размах от 18 до 49 лет). Анкетирование проводили не позднее, чем через 30 суток после последнего оказания секс-услуги. Для привлечения респондентов к анкетированию

применяли мотивирующие программы (бесплатное, анонимное тестирование на ВИЧ, выдача презервативов), распространение информации о тестировании среди СР осуществляли по методу «снежного кома». Все участницы исследования дали информированное согласие на участие в анкетировании и тестировании, прошли экспресс-тестирование на ВИЧ-инфекцию, а также дотестовое и послетестовое консультирование. Пациентки с положительными результатами тестирования были направлены на дополнительное обследование и консультацию в ГАУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Положительный результат засчитывали при подтверждении результатов экспресс-тестирования результатами медицинского освидетельствования на ВИЧ. В этот период с СР проводили работу по формированию приверженности к предстоящему диспансерному наблюдению и АРТ, а также к профилактике передачи ВИЧ-инфекции.

2.4.3 Исследование информированности женщин секс-работниц в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции

Исследование проводили в Свердловской области в 2020 году. Формирование выборки осуществляли методом «снежного кома» при помощи «равных» консультантов из социально-ориентированной некоммерческой организации. В исследовании приняли участие 173 женщины, оказывающие секс-услуги. Средний возраст респондентов составлял 30,4 года ($\sigma=8,1$, распределение нормальное $W=0,959$, $p < 0,001$), минимальный – 17 лет, максимальный – 55 лет. Анкетирование проводилось удалённо с использованием оригинальной анкеты, размещённой на web-сервисе Google-формы.

2.4.4 Изучение факторов, влияющих на приверженность к антиретровирусной терапии в ключевых группах населения

Исследование проводили в Свердловской области в 2022 году среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией из ключевых групп: потребители инъекционных наркотиков, секс-работницы, бывшие заключённые, социально-уязвимые группы населения (безработные, лица без постоянного места жительства). Интервьюирование участников исследования проводили «равные консультанты»

некоммерческой организации РОФ ПРКН СО «Новая жизнь». В исследовании приняли участие 648 человек. На долю мужчин приходилось 54,57% (95% ДИ: 50,72 – 58,38), средний возраст обследуемых составлял $39,3 \pm 5,6$ лет.

Специально разработанные анкеты содержали вопросы, позволяющие определить текущую приверженность к антиретровирусной терапии, а также различные социально-обусловленные факторы, влияющие на возможность своевременного получения и приёма антиретровирусных препаратов.

2.5 Биоинформатические методы исследования

Формирование консенсусных последовательностей из данных, полученных в результате секвенирования осуществляли с помощью программного обеспечения «Деона» версии 1.2.3, 1.7.0 (АО «Компания РМБит»), Unipro UGENE [217] и специального прикладного программного обеспечения собственной разработки (на языке программирования Python 3.7) для анализа результатов секвенирования.

Определение списка мутаций и их влияния на резистентность к АРТ препаратам производилось при помощи сервиса Стэнфордского университета «HIVdb Program Genotypic Resistance Interpretation Algorithm» (алгоритм Sierra, база данных HIVdb).

Уровень резистентности штаммов ВИЧ классифицирован в соответствии со Стэнфордским штрафным баллом как высокий (60), средний (30-59) или низкий (15-29).

Резистентными были определены изоляты с нуклеотидными последовательностями генов протеазы и ревертазы со штрафным баллом Стэнфорда 15 или выше.

Для филогенетического анализа поиск ближайших родственных геномов ВИЧ проводили с помощью сервиса BLAST [29]. Запросы и выгрузку результатов осуществляли через API сервис с помощью скрипта, написанного на Python 3, с помощью модуля Bio.Blast.NCBIWWW из пакета Biopython [92].

Множественное выравнивание выполняли с помощью алгоритма ClustalOmega на онлайн-сервисе EMBL [189]. Подбор наиболее подходящей для

имеющихся данных модели замены нуклеотидов осуществляли с использованием онлайн сервиса FindModel [156].

Построение филогенетических деревьев выполняли методом максимального правдоподобия с общей реверсивной молекулярной моделью замены нуклеотидов с гамма распределением (General Time Reversible + Gamma) с использованием программного обеспечения MEGA X [154]. В качестве меры статистической поддержки использовали 100 бутстреп репликаций.

2.6 Статистические методы исследования

Описание количественных характеристик, не имевших нормального распределения, производили с использованием непараметрических статистических показателей – медиана, межквартильный интервал (МКИ), для описания количественных характеристик с нормальным распределением – среднее и стандартное квадратическое отклонение. Для определения нормальности распределения применяли критерий Шапиро-Уилка.

Определение наличия тренда проводили с помощью теста Манна-Кендалла. Построение трендов осуществлялось с помощью регрессионного анализа с построением аппроксимаций (линейных, экспоненциальных, степенных) по методу наименьших квадратов.

Для создания модели прогнозирования заболеваемости ВИЧ-инфекцией использовали искусственную нейронную сеть по типу радиально-базисной функции (RBF). Выбор параметров ИНС, обучение и тестирование модели проводили в приложении STATISTICA 12 (StatSoft Inc).

Создание математической модели прогноза заболеваемости включало несколько этапов: 1) формирование временного ряда данных на основе данных многолетней заболеваемости ВИЧ-инфекцией; 2) выявление периодичности изменений заболеваемости и построение периодограммы с помощью спектрального анализа Фурье; 3) подбор параметров радиально-базисной функции; 4) проведение обучения на случайных подвыборках с различными параметрами в пределах установленных диапазонов 2000 нейросетей; 5) отбор из 20 лучших ИНС

(по точности предсказания обучающей и тестовой выборки) наиболее адекватной путём ранжирования 3-х критериев проверки: коэффициент детерминации, среднее абсолютное отклонение (MAD), средняя абсолютная ошибка в процентах (MAPI) при кросс-проверке модели и при экстраполяции предсказанных значений на весь известный временной ряд; б) создание проекции временного ряда до 2030 года.

В качестве алгоритма оптимизации был выбран квази-ньютоновский метод (BFGS) способный максимально быстро находить экстремумы функций высокой сложности.

Первоначальное присвоение нейронам весовых коэффициентов производилось рандомизированным способом в диапазоне чисел от -0,1 до +0,1, что позволило ИНС постепенно наращивать нелинейность за счёт увеличения коэффициентов.

При анализе результатов лабораторных исследований и анкетирования категориальные параметры трансформировали в бинарные. Для бинарных признаков определяли частоту встречаемости и рассчитывали доверительный интервал по методу Уилсона для уровня ошибки 1-го типа 0,05 [179]. Для подтверждения статистически значимого различия использовали критерии непараметрической статистики (Хи-квадрат, критерий Манна-Уитни).

При подготовке аналитических таблиц для статистической обработки и визуализации данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel 2019 с интегрированной надстройкой Power Query, реализующей сложные запросы и обработку данных, алгоритмизируемых с помощью языка M.

С целью количественной оценки влияния отдельных факторов рассчитывали отношение шансов. Шансы рассчитывались как отношение числа имеющих признак респондентов (N_1) к числу не имеющих (N_0).

Для разделения выборок на возрастные группы использовался кластерный анализ по методу k-средних.

Для оценки взаимосвязи и влияния негативных факторов и рискованного поведения на приверженность к АРТ использовали стандартный аппарат теории обобщенных линейных моделей (GLM) [109] – логит-регрессию.

Качество модели оценивалось методом ROC-анализа.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (data analysis software system), version 12 (StatSoft Inc), PAST 4.0 [210].

ГЛАВА 3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ, ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ОСНОВЕ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

3.1 Характеристика эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в субъектах Уральского федерального округа

3.1.1. Заболеваемость в период начальной фазы эпидемии (1990-1998 гг.)

Первые случаи ВИЧ-инфекции на территориях, входящих в состав Уральского федерального округа (Свердловская, Челябинская, Тюменская, Курганская области, ХМАО и ЯНАО), были зарегистрированы в 1990 году. До 1998 года заболеваемость находилась на спорадическом уровне и с показателем 2,35 ‰ не превышала уровень заболеваемости – 2,69 ‰, регистрируемый в Российской Федерации (Рисунок 1).

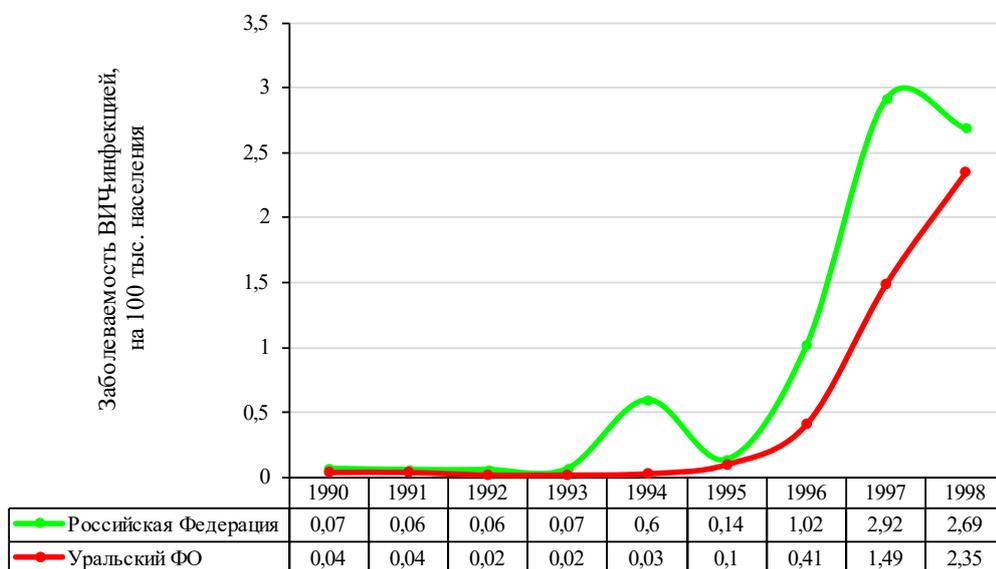


Рисунок 1 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Уральском федеральном округе и
Российской Федерации в предэпидемический период
с 1990 по 1998 год (на 100 000 населения)

С 1999 в УФО начался первый период эпидемии ВИЧ-инфекции со стремительным распространением в среде потребителей инъекционных

наркотиков (ПИН). В последующие годы удельный вес ПИН стал снижаться, вместе с общим уровнем заболеваемости. На этом фоне активизировался половой путь передачи, следствием чего стало вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных и социальных групп населения региона. Распространение ВИЧ-инфекции на изучаемой территории приобрело генерализованный характер.

Известно, что пороговым значением для определения генерализованной стадии эпидемии является обнаружение одного или более процента (%) инфицированных лиц в группе беременных женщин. Данный критерий был установлен Главным государственным санитарным врачом РФ в 2016 году (Методические указания МУ 3.1.3342-16 "Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией"). Однако еще до появления этого критерия в нормативно-правовых актах уровень распространённости ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в УФО (2014 год) превышал 1,6%, а к 2019 году составил 2,2%.

В этой связи анализ основных показателей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории УФО был нами проведен в период активной фазы эпидемии с 1999 по 2021 гг. (заболеваемость, смертность, распространенность), а более детальное изучение показателей, характеризующих качество оказания медицинской помощи населению в период генерализованной стадии (выявляемость, охват медицинским освидетельствованием, диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией) – с 2012 по 2021 гг.

3.1.2. Заболеваемость и смертность (1999 – 2021 гг.)

На протяжении 17 лет (с 2000 по 2016 гг.) на территории УФО наблюдался самый высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, лишь трижды (в 2009, 2013, 2014 гг.) показатель уступил лидирующие позиции Сибирскому федеральному округу. С 2017 года по настоящее время УФО по этому показателю занимает второе ранговое место в Российской Федерации. В 2021 году уровень заболеваемости (78,39 ‰) превысил среднероссийский (49,19 ‰) на 59,4 %.

В целом, за изучаемый период (1999 – 2021 гг.) выявлена общая тенденция заболеваемости к росту (тест Манна-Кендалла: $S= 107$, $p = 0,005$), однако с 2015 года тренд сменился ($S= -21$, $p < 0,001$) и показатель к 2021 году – $78,39\text{‰}$ опустился ниже уровня 2015 года на $55,6\%$, где был отмечен последний локальный максимум – $141,86\text{‰}$ (Рисунок 2).

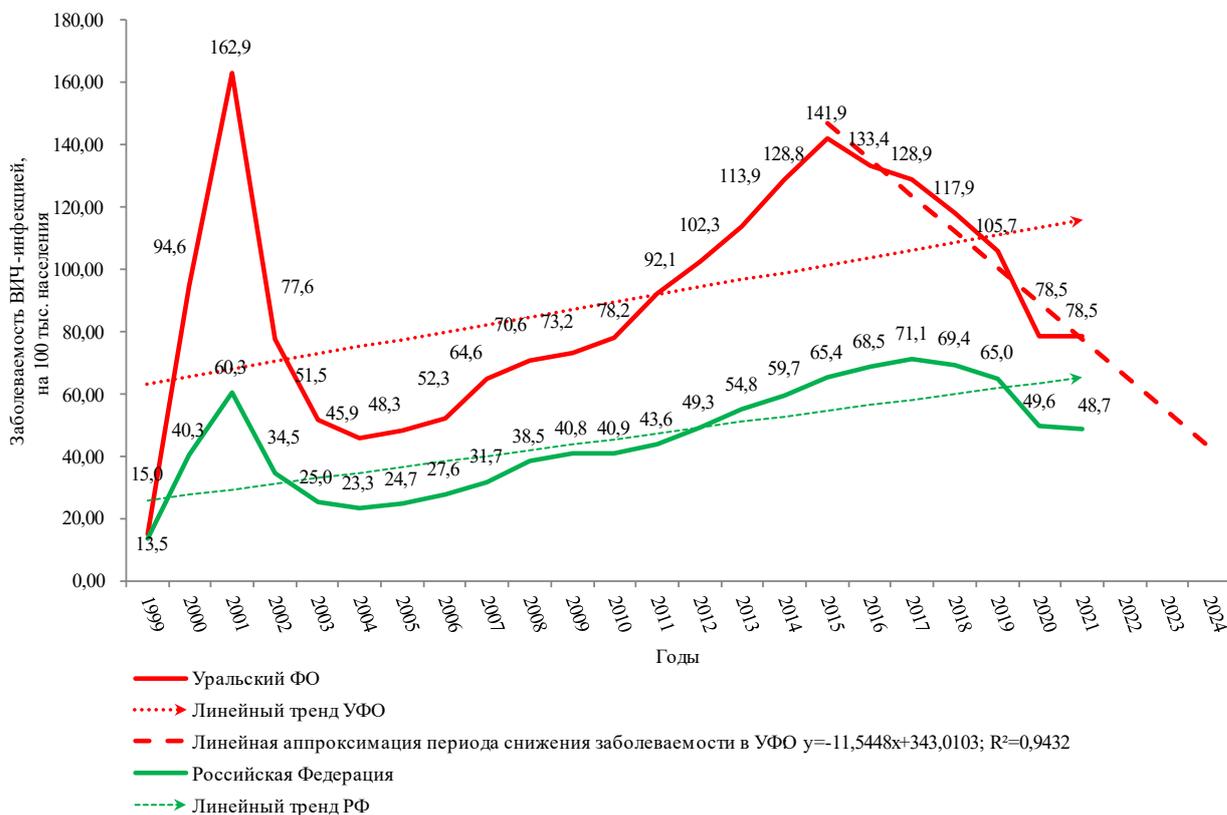


Рисунок 2 – Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Уральском федеральном округе (УФО) и в Российской Федерации за период с 1999 по 2021 год (на 100 000 населения)

Согласно данным официальной статистики к 2021 году УФО находился на втором месте по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией ($78,5\text{‰}$) в России, уступая только Сибирскому федеральному округу ($82,3\text{‰}$).

Средний многолетний показатель за изучаемый период составил $89,43\text{‰}$ и в $1,97$ раза превысил среднероссийский ($45,48\text{‰}$). Многолетний темп прироста имел значение $7,8\%$ (в РФ – $6,0\%$).

По уровню среднеголетних показателей четыре из шести территорий УФО – Свердловская (111,51°/0000), Тюменская (86,26°/0000), Челябинская (79,47°/0000) области и Ханты-Мансийский автономный округ-Югра – ХМАО (88,95°/0000) вошли в десятку наиболее неблагополучных регионов РФ (Рисунок 3).

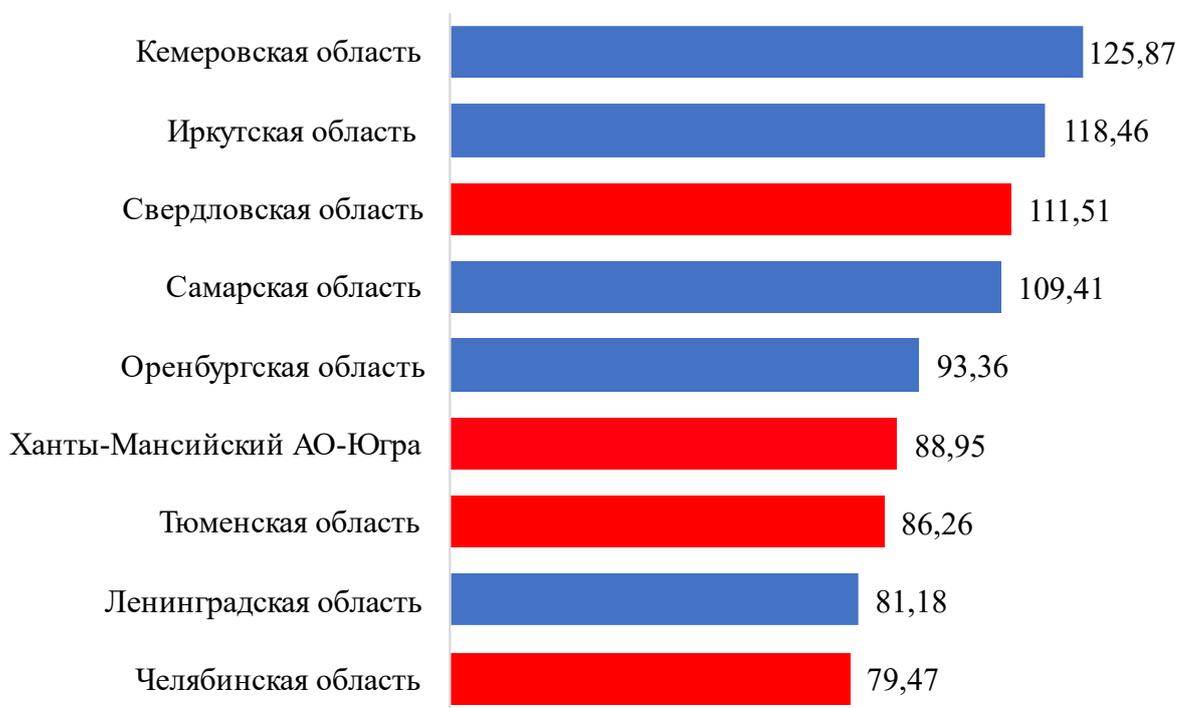


Рисунок 3 – Средний многолетний уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в наиболее неблагополучных регионах РФ за период 1999-2021 гг. Красным обозначены регионы УФО. (на 100 000 населения)

Среднеголетние показатели заболеваемости на двух остальных территориях, а именно в Ямало-ненецком автономном округе – ЯНАО (36,60°/0000) и Курганской области (62,26°/0000) были существенно ниже.

Таким образом по среднеголетним данным за изучаемый период наблюдения (1999 – 2021 гг.), самой неблагополучной территорией по ВИЧ-инфекции в УФО оказалась Свердловская область (111,51°/0000), относительно благополучной – ЯНАО (36,60°/0000).

Первые четыре случая ВИЧ-инфекции в Свердловской области были зарегистрированы в 1990 году. До 1999 года заболеваемость носила спорадический характер, составляя от 2 до 60 случаев в год.

Первый пик эпидемии пришелся на 2000-2001 гг., в это время в области ежегодно выявляли от 4 до 9 тысяч новых случаев инфекции.

В 2001 году был поставлен своеобразный «рекорд», зарегистрировано 9337 случаев (максимум для всех регионов России за всю историю наблюдения). Свердловская область ежегодно входила в число пяти наиболее неблагополучных регионов России и по сумме рангов с 1999 по 2021 гг. занимала второе место по показателю заболеваемости после Иркутской области.

Второй пик заболеваемости пришелся на 2015 год, показатель $170,58\text{‰}$ превысил среднероссийский ($65,71\text{‰}$) в 2,6 раза. Несмотря на начавшееся после 2015 года устойчивое снижение заболеваемости, с многолетним темпом убыли - 9,6%, в Свердловской области сохранялась статистически значимая тенденция к росту (тест Манна-Кендалла: $S = 93$, $p = 0,015$) с многолетним темпом прироста 17%.

Смертность лиц, живущих с ВИЧ/СПИД на изучаемой территории также имела устойчивый растущий тренд на протяжении всего периода наблюдений (тест Манна-Кендалла: $S = 241$, $p < 0,001$) и достигла к 2021 году максимума в $71,08\text{‰}$, что превысило показатель по Российской Федерации ($26,11\text{‰}$) в 2,5 раза. Линейная аппроксимация, построенная на основе последнего периода устойчивого снижения заболеваемости с 2015 по 2021 год ($y = -12,97x + 388,05$; $R^2 = 0,95$) и линейная аппроксимация смертности ЛЖВС ($y = 3,38x - 9,49$; $R^2 = 0,97$) прогнозируют после 2023 года превышение уровня смертности ЛЖВС над уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что впервые должно привести к снижению распространённости ВИЧ-инфекции в Свердловской области (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности в Свердловской области (1999-2021 гг.) относительно среднего многолетнего уровня заболеваемости и смертности по Российской Федерации (на 100 000 населения)

В ХМАО к концу 1995 года был выявлен только один случай ВИЧ-инфекции, к 1998 году их количество уже достигало 182, с 1999 года начался эпидемический подъём, к концу 2001 года число случаев достигло 5917. Распространение инфекции, как в Свердловской области, преимущественно происходило гемоконтактным путем, среди потребителей инъекционных наркотиков.

Среднемноголетний показатель заболеваемости за период 1999 по 2021 год составил 88,95‰. В 2001 году на территории округа был достигнут максимум – 211,63‰, показатель имел второе значение по РФ после Самарской области (245,63‰). С 2002 по 2012 год ХМАО занял второе место в УФО вслед за Свердловской областью. Однако, начиная с 2013 года его уже последовательно опередили Тюменская, Челябинская и Курганская области.

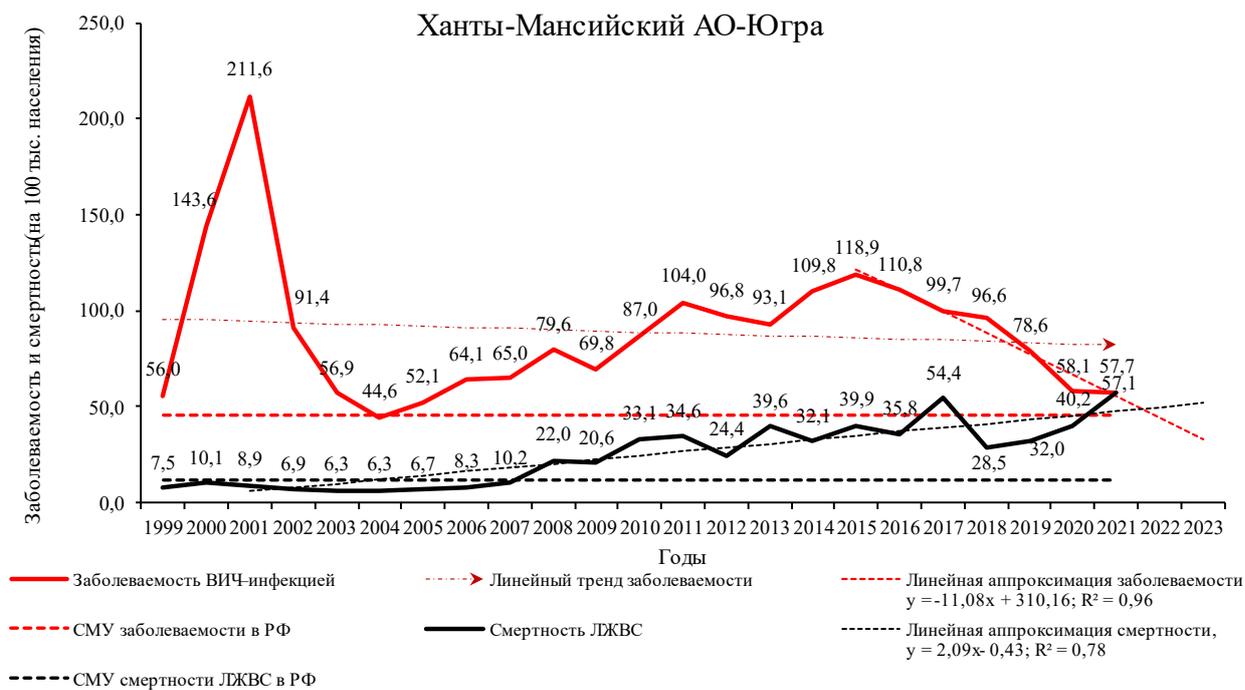


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности лиц, живущих с ВИЧ/СПИД в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра (1999-2021 гг.) относительно среднего многолетнего уровня заболеваемости и смертности по Российской Федерации (на 100 000 населения)

Старт эпидемии ВИЧ-инфекции в Тюменской области характеризовался самым «бурным» началом в УФО, показатель заболеваемости уже в 1999 году достигал значения $56,3^{\circ}/_{0000}$, а в 2000 году отмечен абсолютный максимум за весь период наблюдения – $152,82^{\circ}/_{0000}$, по этому показателю область вышла на 4 место в РФ. Второй локальный максимум – $139,12^{\circ}/_{0000}$ был сформирован в 2016 году.

Среднемноголетний показатель за 1999 – 2021 гг. составил $86,26^{\circ}/_{0000}$, седьмое место по РФ.

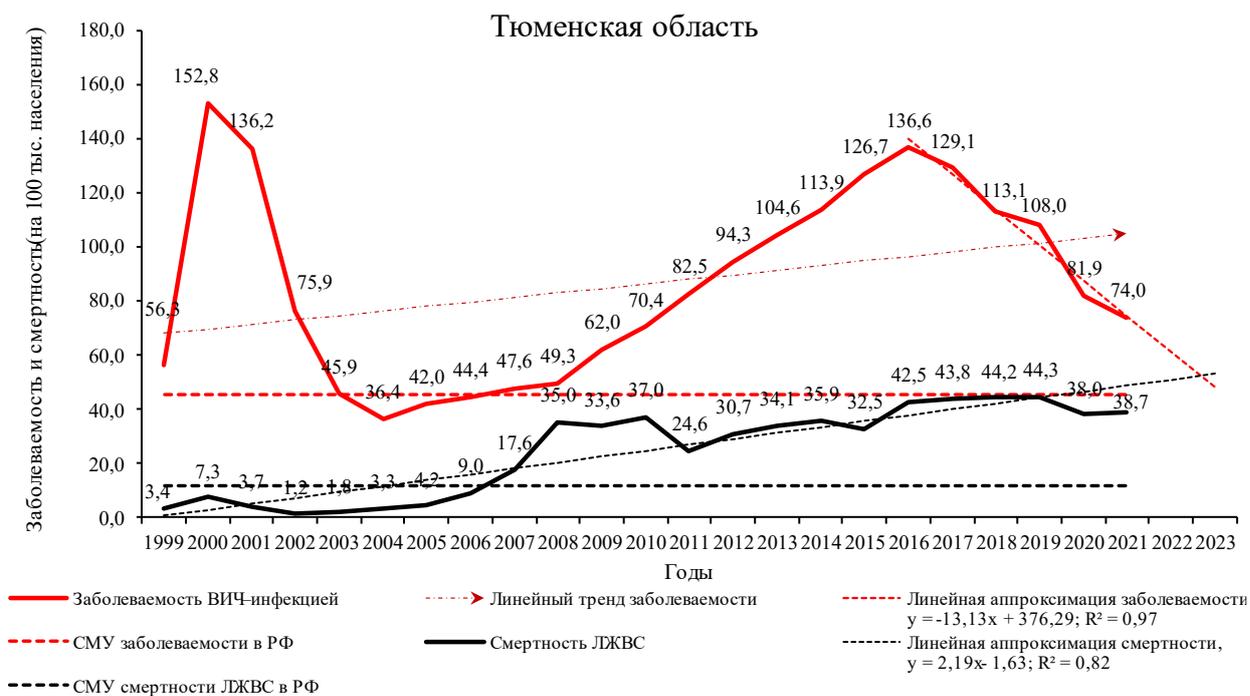


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности ЛЖВС в Тюменской области (1999-2021 гг.) относительно среднего многолетнего уровня заболеваемости и смертности по Российской Федерации

Среднемноголетний уровень заболеваемости в Челябинской области составил $79,47^{\circ}/\text{oooo}$ – девятое место по РФ. Локальные максимумы зарегистрированы в 2001 и 2015 году ($141,08^{\circ}/\text{oooo}$ и $140,97^{\circ}/\text{oooo}$).

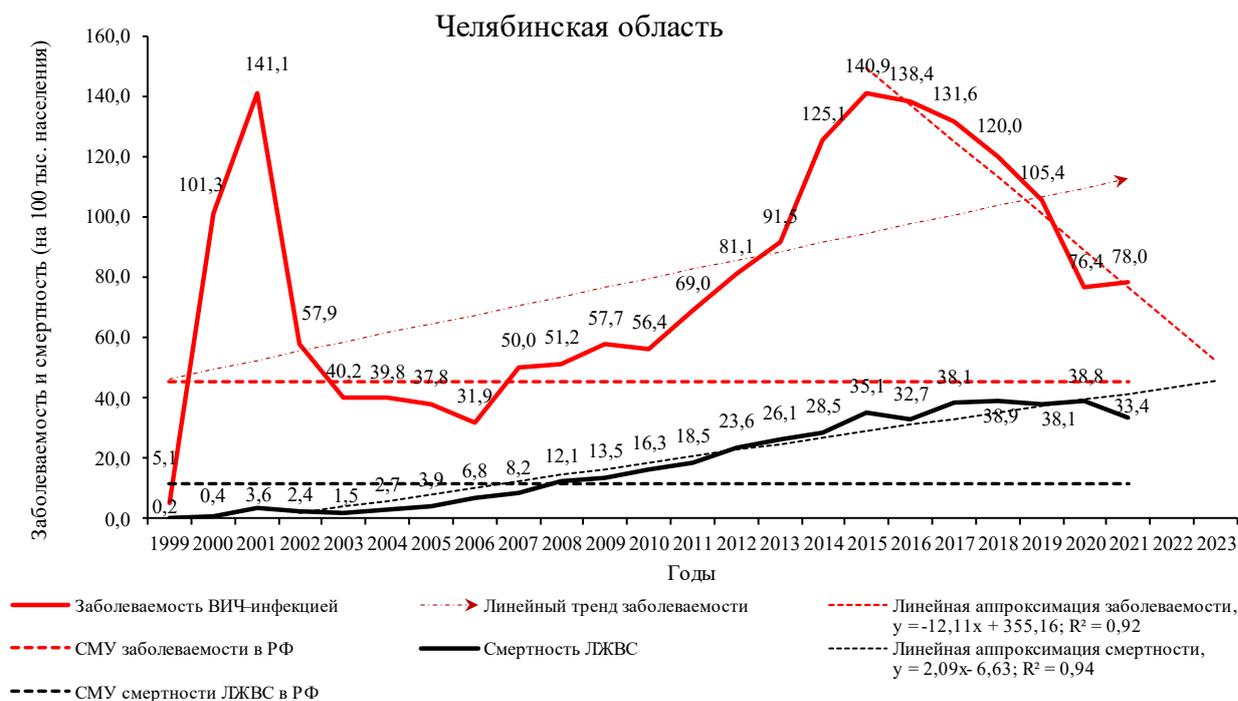


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности ЛЖВС в Челябинской области (1999-2021 гг.) относительно среднего многолетнего уровня заболеваемости и смертности по Российской Федерации

К двум «относительно благополучным» территориям УФО можно отнести Курганскую область (62,26°/0000) и ЯНАО (36,60°/0000). Несмотря на относительно низкие показатели заболеваемости в УФО, по среднемуголетнему уровню Курганская область находилась на шестнадцатом ранговом месте в РФ, ЯНАО – на 33.

Курганская область поднялась с 23 места в 2010 году до 10 места в 2021 году в рейтинге заболеваемости ВИЧ-инфекцией по РФ и с показателем 81,96°/0000 вышла на второе место в рейтинге по УФО, уступив лишь Свердловской области (93,15°/0000).



Рисунок 8 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности ЛЖВС в Курганской области (1999-2021 гг.) относительно среднего многолетнего уровня заболеваемости и смертности по Российской Федерации

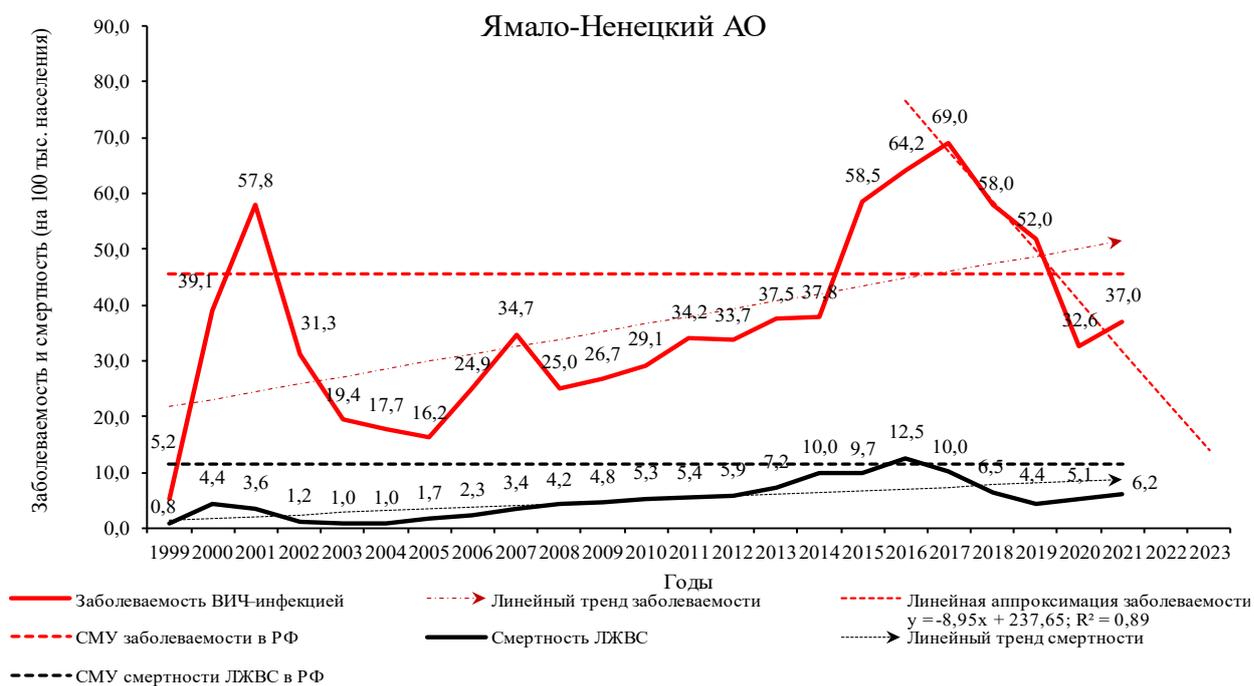


Рисунок 9 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности ЛЖВС в Ямало-Ненецком автономном округе (1999-2021 гг.) относительно среднего многолетнего уровня заболеваемости и смертности по Российской Федерации

Анализируя общую динамику заболеваемости ВИЧ-инфекцией в УФО (1999 – 2021 гг.) отмечено формирование 2-х локальных максимумов: первый – в 2001 году (162,94°/0000), второй – в 2015 году (141,86°/0000).

В этой связи наблюдаемая нами периодичность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с разделителями фаз эпидемии соответствует данным, обсуждаемым многими авторами в научных литературных источниках [4, 13, 33]. Присутствие таких локальных максимумов в динамике заболеваемости относительно направленности линейного тренда, как в УФО, так и в целом по РФ свидетельствует о 15- и 17-летней периодичности (в зависимости от территории) в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции (Таблица 3).

Таблица 3 – Локальные максимумы заболеваемости и характеристика трендов эпидемического процесса при ВИЧ-инфекции в регионах УФО и Российской Федерации (по результатам теста Манна-Кендалла)

Территория	Первый локальный максимум		Второй локальный максимум		Интервал, лет	Результаты теста тренда Манна-Кендалла
	год	заболеваемость, сл. на 100 тыс. населения	год	заболеваемость, сл. на 100 тыс. населения		
Российская Федерация	2001	60,25	2017	71,11	17	S = 153, p < 0,001
Уральский ФО	2001	162,94	2015	141,86	15	S = 107, p = 0,005
Курганская область	2001	66,84	2017	133,68	17	S = 159, p < 0,001
Свердловская область	2001	206,84	2015	170,59	15	S = 93, p = 0,015
Тюменская область	2000	152,82	2016	136,61	17	S = 85, p = 0,027
Ханты-Мансийский АО-Югра	2001	211,63	2015	118,87	15	S = 35, p = 0,369
Челябинская область	2001	141,08	2015	140,92	15	S = 101, p = 0,008
Ямало-Ненецкий АО	2001	57,84	2017	69,05	17	S = 101, p = 0,008

При этом, последний пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской (170,59°/0000), Челябинской (140,92°/0000), Тюменской (136,61°/0000) областях и ХМАО (118,87°/0000) был пройден в 2015 году; в Курганской (133,68°/0000), ЯНАО (69,05°/0000) и в целом по Российской Федерации (71,11°/0000) – в 2017 году.

Локальные минимумы можно считать условными границами волн заболеваемости на большинстве территорий УФО между двумя фазами цикла (Таблица 4).

Таблица 4 – Фазы эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Уральского федерального округа и в Российской Федерации

Территория	Параметр	1 фаза эпидемии		2 фаза эпидемии	
		1999	2004	2005	2021
Российская Федерация	Год	1999	2004	2005	2021
	Заболеваемость, °/0000	13,47	23,29	24,72	48,71
	Заражено, человек	286 032		1 261 118	
Уральский ФО	Год	1999	2004	2005	2021
	Заболеваемость, °/0000	15,04	45,86	48,31	78,45
	Заражено, человек	55 434		196 973	
Курганская область	Год	1999	2005	2006	2020
	Заболеваемость, °/0000	0,47	17,67	21,25	77,37
	Заражено, человек	1 715		10 017	
Свердловская область	Год	1999	2004	2005	2020
	Заболеваемость, °/0000	2,97	63,34	67,99	92,83
	Заражено, человек	23 846		83 785	
Тюменская область	Год	1999	2004	2005	2021
	Заболеваемость, °/0000	56,3	36,37	41,95	74
	Заражено, человек	6 741		21 619	
Ханты-Мансийский АО-Югра	Год	1999	2004	2005	2021
	Заболеваемость, °/0000	55,97	44,59	52,12	57,71
	Заражено, человек	8 528		23 045	
Челябинская область	Год	1999	2006	2007	2020
	Заболеваемость, °/0000	5,11	31,86	49,98	76,36
	Заражено, человек	16 356		45 143	
Ямало-Ненецкий АО	Год	1999	2005	2006	2020
	Заболеваемость, °/0000	5,24	16,24	24,92	32,63
	Заражено, человек	945		3 204	

Обобщая представленные данные необходимо отметить, что в УФО на протяжении последних 4 лет (2018 – 2021 гг.) имеет место тренд на снижение уровня заболеваемости. При этом изменение показателей в наиболее неблагополучных регионах (Свердловская, Челябинская, Тюменская область, Ханты-Мансийский АО – Югра) происходит с одинаковой 15-ти летней

периодичностью, а подъёмы заболеваемости в Курганской области и в Ямало-ненецком АО разделяет 17 лет и совпадают с подъёмами заболеваемости в Российской Федерации (Рисунок 10).

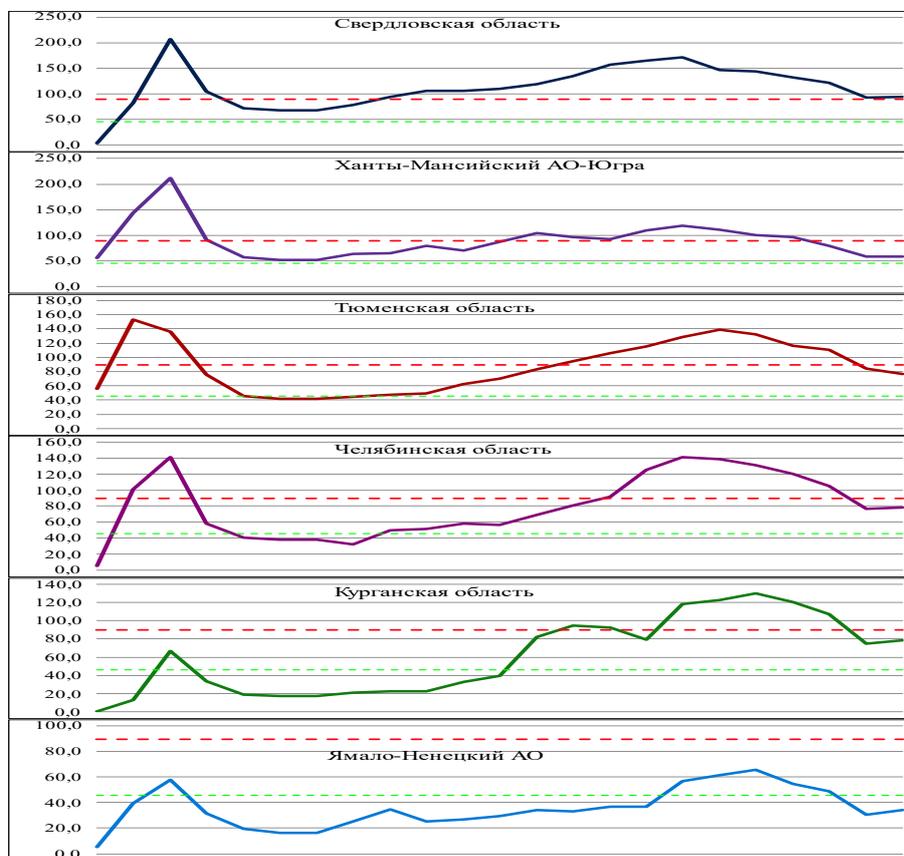


Рисунок 10 – Общие закономерности в динамике заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионах Уральского федерального округа. Зелёной пунктирной линией обозначен средний многолетний уровень заболеваемости в Российской Федерации, красной – в УФО.

По числу зарегистрированных за весь период наблюдения (с 1990 года по 31.12.2021 года) случаев ВИЧ-инфекции лидирует Свердловская область – 111739 случаев, на последнем месте – ЯНАО (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Кумулятивное число новых случаев ВИЧ-инфекции по состоянию на 31.12.2021 г.

Вклад Свердловской области в этот показатель составляет 45%, Челябинской – 24%, ХМАО – 14%, Тюменской – 11%, Курганской – 4 %, ЯНАО – 2% (Рисунок 12).

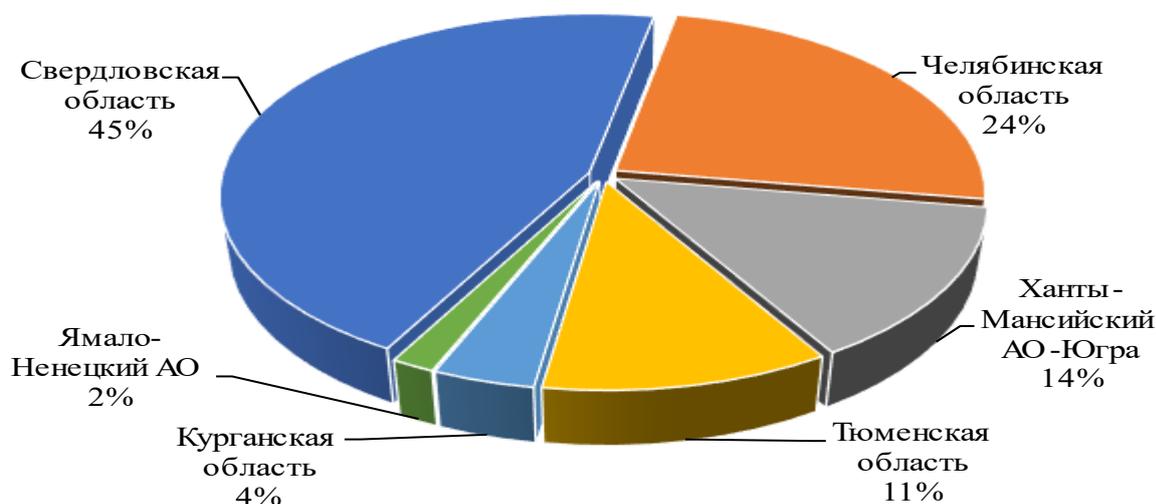


Рисунок 12 – Доля в кумулятивном итоге новых случаев ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе регионов по состоянию на 31.12.2021.

Вклад отдельных территорий в кумулятивный итог новых случаев в динамике можно оценить на Рисунке 13. Начиная с 2001 года ситуация в регионе по этому показателю не имеет существенных отличий.

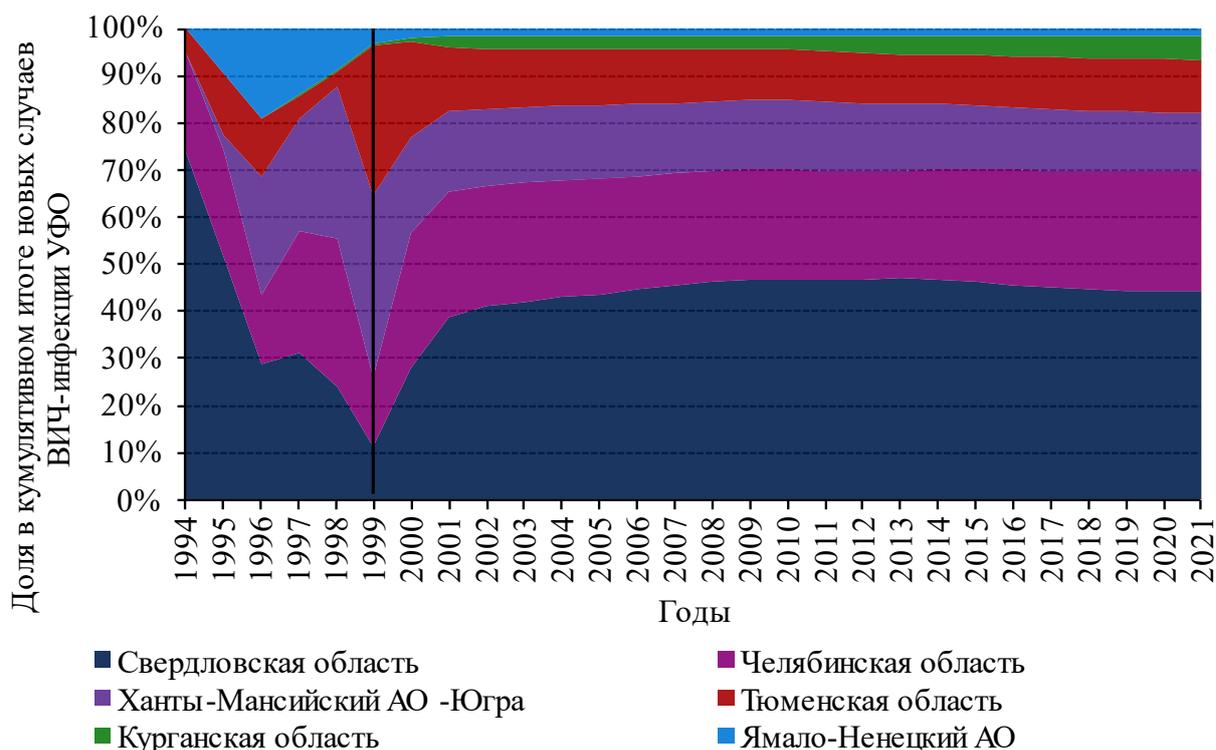


Рисунок 13 – Динамика вклада в кумулятивный итог новых случаев ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе регионов.

3.1.3 Распространённость

Известно, что распространённость ВИЧ-инфекции связана с числом регистрации новых случаев и числом умерших лиц, живших с ВИЧ/СПИД.

В УФО с 2001 года стабильно регистрируется самая неблагоприятная в Российской Федерации эпидемическая обстановка по распространённости ВИЧ-инфекции, а в 2021 году число ЛЖВС в федеральном округе достигло 186 тысяч. Поражённость населения к концу 2021 года в 1,9 раза превышала среднероссийскую (797,80‰) и составляла 1514,80‰. Динамика роста распространённости ВИЧ-инфекции в федеральном округе и РФ хорошо ($R^2 > 0,99$) описываемая степенной функцией, с большей интенсивностью проявлялась в УФО, где степенной показатель был выше на 10,2% (Рисунок 14). Нарастание числа ЛЖВС в УФО оказывало значительное влияние на динамику поражённости ВИЧ-инфекцией населения РФ в целом. При численности населения УФО, составляющей всего 8,5% от населения России, в 2021 году 15,9% от всех ВИЧ-положительных россиян находились в пределах административных границ УФО.

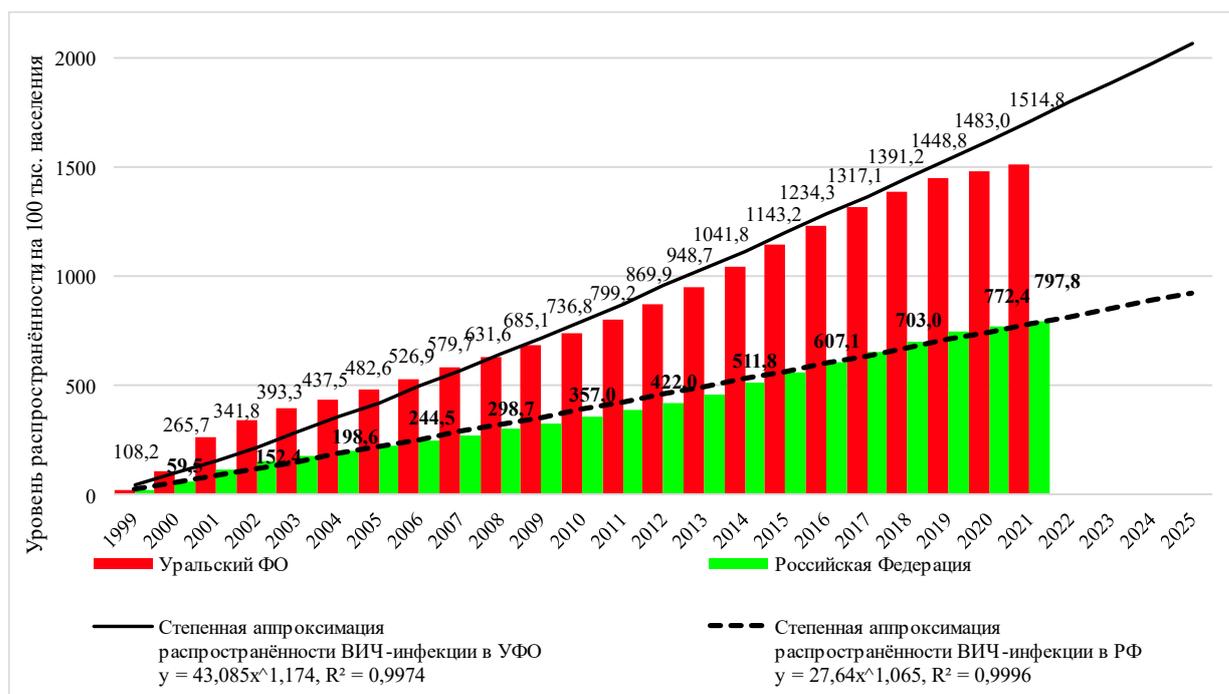


Рисунок 14 – Динамика распространённости ВИЧ-инфекции в УФО и в Российской Федерации в период с 1999 по 2021 гг. (на 100 тыс. населения).

Наиболее неблагоприятным регионом в УФО по распространённости ВИЧ-инфекции в 2021 году являлась Свердловская область, где показатель составлял 1895,47‰, превышая на 30,8% поражённость населения Челябинской области (1449,40‰), занявшей второе место (Рисунок 15).

Распространённость ВИЧ-инфекции в 2021 году в ЯНАО оказалась самой низкой – 734,68‰, что в 2,1 раза ниже показателя по УФО (1 514,80‰).



Рисунок 15 – Поражённость ВИЧ-инфекцией населения на территории УФО в 2021 году (на 100 тыс. населения).

Тюменская область и Ханты-Мансийский АО-Югра с начала эпидемии в 1999 году входили в группу из десяти наиболее неблагополучных регионов Российской Федерации по распространённости ВИЧ-инфекции. Челябинская область вошла в первую десятку антирейтинга в 2000 году, Свердловская область – в 2001 году (Рисунок 16).

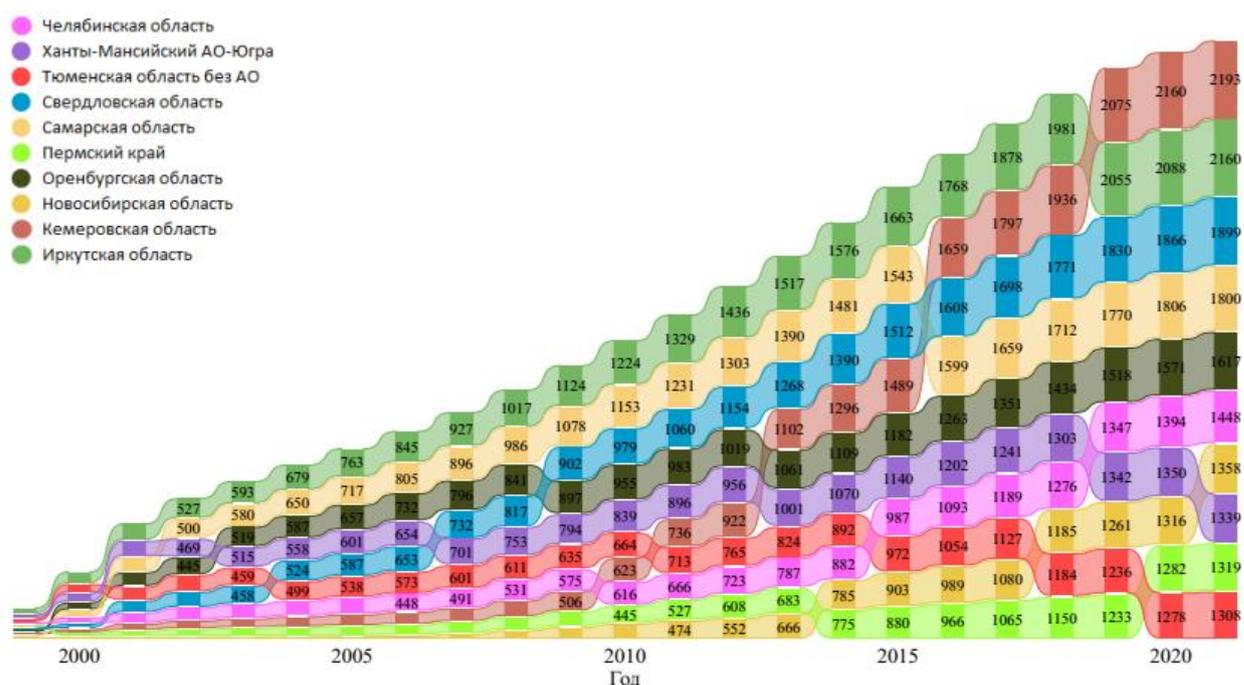


Рисунок 16 – Рейтинг распространённости ВИЧ-инфекции в 10 наиболее неблагополучных регионах РФ за период 1999-2021 гг. (на 100 000 населения).

В рейтинге уровня неблагополучия по распространённости ВИЧ-инфекции Свердловская область в 2021 году заняла 3 место, уступив Кемеровской и Иркутской областям.

3.1.4. Скорость передачи

Высокая поражённость населения региона ВИЧ-инфекцией создаёт условия для дальнейшего распространения вируса и способствует росту заболеваемости. Продолжают создавать вторичные эпидемические очаги лица, знающие о своём положительном статусе, но продолжающие практиковать рискованное поведение на фоне как отказа от АРТ, так и при вирусологической неэффективности лечения.

Известен производный показатель «скорость передачи ВИЧ», позволяющий учитывать влияние распространённости на заболеваемость, и рассчитываемый как доля новых случаев ВИЧ-инфекции от числа ЛЖВС на территории [165]. В некоторых странах, например в США, скорость передачи является мониторируемым показателем в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, так как даёт объективную оценку эффективности мероприятий, направленных на борьбу с распространением ВИЧ-инфекции.

В УФО самая низкая (5% и меньше) скорость передачи ВИЧ в 2021 году регистрировалась в автономных округах (ЯНАО и ХМАО) и в Свердловской области (Таблица 5).

Таблица 5 – Скорость передачи ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и на территории Уральского федерального округа (2012-2021 гг.)

Регион	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Российская Федерация	11,7%	11,9%	11,7%	11,7%	11,3%	10,8%	9,9%	8,7%	6,4%	6,1%
Уральский ФО	11,8%	12,0%	12,4%	12,4%	10,8%	9,8%	8,5%	7,3%	5,3%	5,2%
ХМАО-Югра	10,2%	9,4%	10,4%	10,5%	9,3%	8,1%	7,5%	5,9%	4,4%	4,4%
Свердловская область	11,7%	12,4%	11,9%	11,3%	9,1%	8,5%	7,5%	6,6%	5,0%	4,9%
Челябинская область	11,2%	11,6%	14,2%	14,2%	12,7%	11,1%	9,4%	7,8%	5,5%	5,4%
Тюменская область	12,5%	12,9%	13,0%	13,3%	13,3%	11,7%	9,8%	9,0%	6,6%	5,9%
Ямало-Ненецкий АО	9,7%	9,9%	9,2%	12,5%	12,4%	11,9%	9,2%	7,7%	4,6%	5,0%
Курганская область	22,1%	18,4%	13,9%	17,6%	15,7%	14,6%	12,1%	10,1%	6,9%	7,0%

Примечание – цветовая шкала «красный-жёлтый-зелёный» характеризует значение показателя от наименьшей эффективности противоэпидемических мероприятий (красный) до максимально эффективных (зелёный)

С 2015 года в Уральском федеральном округе сформировался тренд к уменьшению скорости передачи ВИЧ-инфекции с многолетним темпом снижения 15,6%, что быстрее, чем в среднем по Российской Федерации (11,5%).

В целом, анализ основных проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории УФО за изучаемый период – с 1999 по 2021 гг. (показатели СМУ заболеваемости, распространенности, смертности) позволил выстроить рейтинг эпидемического неблагополучия в регионе (Рисунок 17).

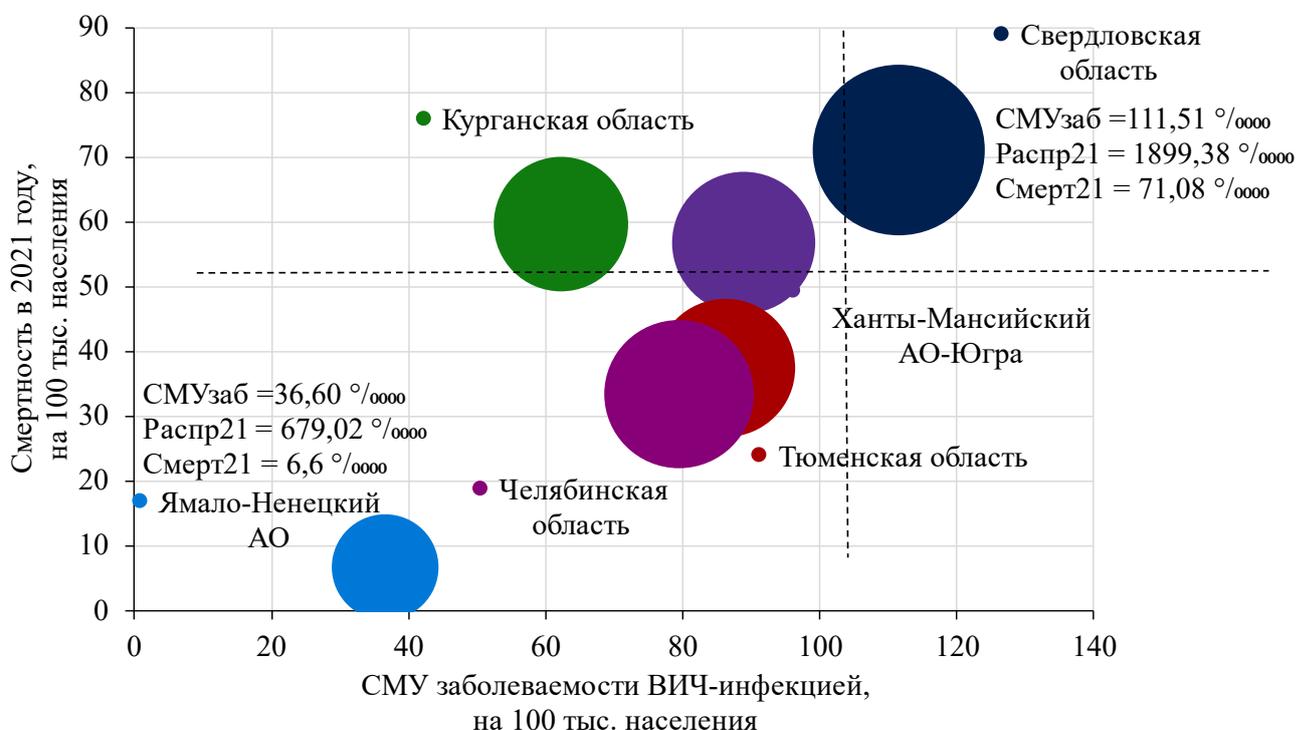


Рисунок 17 – Эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции на административных территориях УФО к 2021 году

Примечание: диаметр шара зависит от поражённости населения ВИЧ-инфекцией к 31.12.2021 г, пунктирные линии демонстрируют уровень окружного показателя.

Для более точного расчёта уровня эпидемиологического неблагополучия были определены ранги для каждого показателя (Таблица 6). Наименьшая сумма рангов, соответствующая наиболее неблагополучной эпидемиологической обстановке, регистрировалась в Свердловской области

Таблица 6 – Ранги показателей, характеризующих уровень эпидемиологического неблагополучия по ВИЧ-инфекции, рассчитанные для регионов УФО

Регионы УФО	СМУ заболеваемости ВИЧ-инфекцией (199-2021 гг.), на 100 тыс. населения		Смертность среди ВИЧ-инфицированных в 2021 году, на 100 тыс. населения		Распространённость ВИЧ-инфекции в 2021 году, на 100 тыс. населения		Сумма рангов
	показатель	ранг	показатель	ранг	показатель	ранг	
Свердловская область	111,51	1	71,09	1	1 895,47	1	3
Ханты-Мансийский АО – Югра	88,95	2	56,72	3	1 323,46	3	8
Тюменская область	86,26	3	37,44	4	1 262,52	4	11
Челябинская область	79,47	4	33,41	5	1 449,40	2	11
Курганская область	62,26	5	59,69	2	1 167,50	5	12
Ямало-Ненецкий АО	36,60	6	6,65	6	734,68	6	18

По эпидемиологическому благополучию регионы, входящие в состав УФО, распределились в следующем порядке:

1 место – Ямало-Ненецкий АО (наиболее благополучная эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции);

2 место – Курганская область (сумма рангов 12, превышение окружных показателей по смертности в 2021 году);

3-4 место – Челябинская область и Тюменская область (сумма рангов 11, большинство показателей на уровне окружных или ниже);

5 место – Ханты-Мансийский АО-Югра (сумма рангов 8, уступает по уровню заболеваемости только Свердловской области, превышение окружных показателей смертности среди ВИЧ-инфицированных и распространённости ВИЧ в 2021 году);

6 место – Свердловская область (сумма рангов 3, самая неблагополучная эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции).

Крайние позиции в рейтинговой шкале заняли Свердловская область и ЯНАО. К концу изучаемого периода (2021 год) разница в показателях СМУ

заболеваемости между территориями (Рисунок 18) составляла 3,0 раза (в Свердловской области – 111,51 ‰ против ЯНАО – 36,60 ‰), в показателях смертности (Рисунок 19) – в 11,5 раз (71,08 ‰ против 6,16 ‰), в показателях распространенности (Рисунок 15) – в 2,8 раза (1899,38 ‰ против 679,02 ‰).



Рисунок 18 – Средний многолетний уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионах УФО за период 1999 – 2021 гг. (на 100 000 населения).

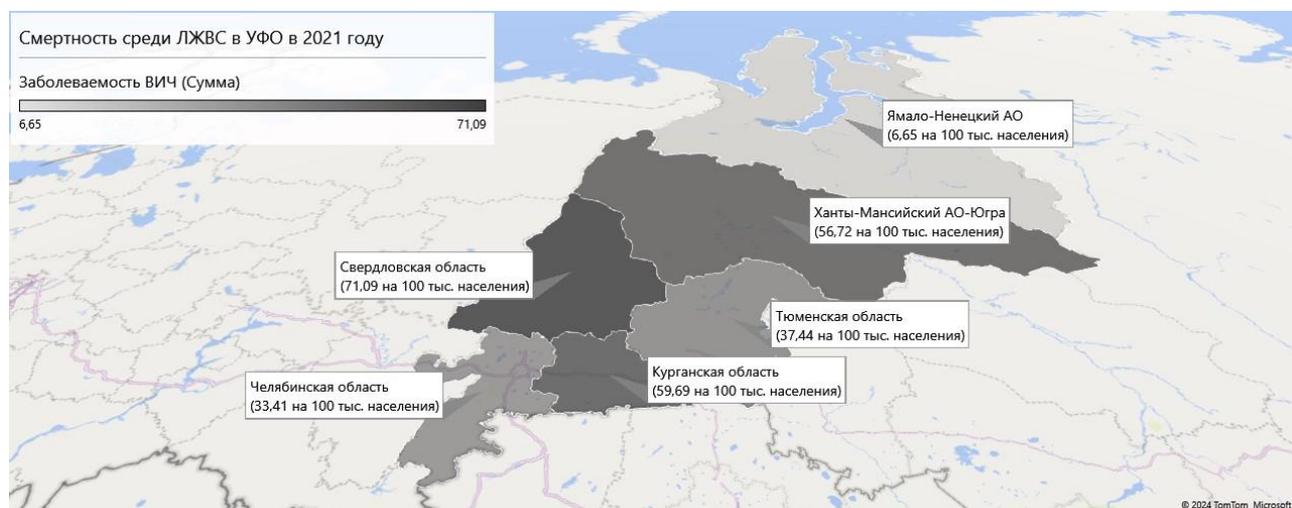


Рисунок 19 – Смертность среди ВИЧ-инфицированных лиц в регионах УФО в 2021 году

В этой связи вызывает интерес поиск причин, способствующих такому неравномерному распределению основных показателей на двух территориях, входящих в один административный округ. Прежде всего по показателям, характеризующим качество оказания медицинской помощи населению в части

выявления и профилактики ВИЧ-инфекции с последующей возможностью прогнозирования эпидемиологической ситуации на их основе.

3.2. Охват населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию, обследование контингентов высокого риска

По данным годовой отчётной формы федерального статистического наблюдения «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» (Форма 4) на основании уровня выявляемости ВИЧ-инфекции в УФО за 3 года (2019 – 2021 гг.) различные контингенты обследуемых были разделены на три категории:

- контингенты с высоким уровнем выявляемости (свыше 1%);
- контингенты с низким уровнем выявляемости (ниже, чем в среднем по УФО);
- прочие контингенты.

К контингентам с высоким уровнем выявляемости были отнесены лица, употребляющие психоактивные вещества (код 102), мужчины, имеющие секс с мужчинами (код 103), лица с подозрением или подтвержденным диагнозом инфекций, передаваемых половым путем (код 104), секс-работницы (код 105), лица, находящиеся в местах лишения свободы (код 112), лица, обследованные при проведении эпидемиологического расследования (код 120). К контингентам с низким уровнем выявляемости были отнесены лица, обследованные добровольно по инициативе пациента (код 101), доноры (код 108), беременные (код 109) и их мужья (половые партнёры) (код 110), лица при призыве на военную службу (код 111), медицинский персонал (код 115), участники аварийных ситуаций (код 125). Самый высокий уровень выявляемости наблюдался среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (код 103), где показатель за 3 года находился в интервале от 18,92 % (в 2022 г.) до 23,23 % (в 2019 г.), однако на долю данного контингента приходилось менее 0,01% от общего числа обследованных.

С 2020 года в учёт были включены два новых контингента, с высоким уровнем выявляемости: контингент лиц, обследованных и контактных при проведении эпидемиологических расследований (от 2,56 % до 4,79 %) и контингент секс-работниц (1,07 % - 1,63 %). Выявляемость в этих двух контингентах соответствовала показателям среди лиц, употребляющих психоактивные вещества (2,04 % – 2,67 %), лиц с заболеваниями, передающимися половым путем (1,12 % - 1,25 %), а также лиц, находящихся в местах лишения свободы (от 2,15 % до 2,67 %).

Все остальные контингенты относились к среднему уровню выявляемости ВИЧ-инфекции (Таблица 7).

Таблица 7 – Выявляемость ВИЧ-инфекции среди обследуемых контингентов в УФО в 2019-2021 году

Код	Категории граждан	2019	2020	2021	Уровень
100	Граждане РФ	0,41%	0,35%	0,32%	средний
101	Обследованные добровольно по инициативе пациента	-	0,27%	0,25%	низкий
102	Лица, употребляющие психоактивные вещества (ПАВ)	2,67%	2,37%	2,04%	высокий
103	Мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ)	23,23%	18,92%	19,27%	высокий
104	Лица с подозрением или подтвержденным диагнозом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП)	1,25%	1,12%	1,16%	высокий
105	Лица, занимающиеся оказанием коммерческих сексуальных услуг	-	1,63%	1,07%	высокий
108	Доноры (крови, биологических жидкостей, органов и тканей)	0,02%	0,02%	0,01%	низкий
109	Беременные	0,20%	0,14%	0,13%	низкий
110	Мужья, половые партнеры женщин, поставленных на учет по беременности	-	0,24%	0,22%	низкий
111	Лица при призыве на военную службу, поступающие на военную службу (приравненную службу) по контракту, поступающие в военно-учебные заведения	-	0,04%	0,06%	низкий
112	Лица, находящиеся в местах лишения свободы	2,67%	2,34%	2,15%	высокий
113	Обследованные по клиническим показаниям (сумма 114, 116 и 117)	0,38%	0,33%	0,29%	средний

Продолжение таблицы 7

Код	Категории граждан	2019	2020	2021	Уровень
114	Больные с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, СПИД-индикаторных заболеваний	-	0,45%	0,44%	средний
116	Обследованные на ВИЧ при обращении за медицинской помощью	-	0,19%	0,19%	низкий
117	Лица с подозрением или подтвержденным диагнозом гепатита В или гепатита С	-	0,31%	0,36%	средний
115	Медицинский и иной персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или инфицированным материалом	0,05%	0,06%	0,04%	низкий
118	Прочие	0,37%	0,36%	0,36%	средний
120	Обследованные при проведении эпидемиологического расследования (сумма 121 и 124)	3,56%	2,56%	2,76%	высокий
121	Контактные лица, выявленные при проведении эпидемиологического расследования	-	4,14%	4,79%	высокий
124	Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями	-	0,58%	0,46%	средний
125	Участники аварийной ситуации с попаданием крови и биологических жидкостей под кожу, на кожу и слизистые	-	0,24%	0,12%	низкий

На основании данных 2008-2021 гг. установлено, что риск-ориентированность медицинского освидетельствования на ВИЧ снижается, так как ежегодно в УФО, также как и в Российской Федерации уменьшается доля контингентов с высоким уровнем выявляемости в структуре обследованных (тест Манна-Кендалла: $S = -75$, $p < 0,001$ и $S = -43$, $p = 0,022$ соответственно) (Рисунок 20).

Снижение доли лиц из групп высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией в структуре обследованных зарегистрировано во всех регионах УФО. Наиболее выраженное снижение зарегистрировано в Тюменской области – в 4,4 раза (с 18,93% в 2008 году до 4,23% в 2021 году). В Свердловской области несмотря на снижение доли лиц из групп высокого риска в 2,2 раза (с 13,97% в 2008 году до 6,28% в 2021 году), была самая высокая доля от общего числа обследованных лиц в УФО.

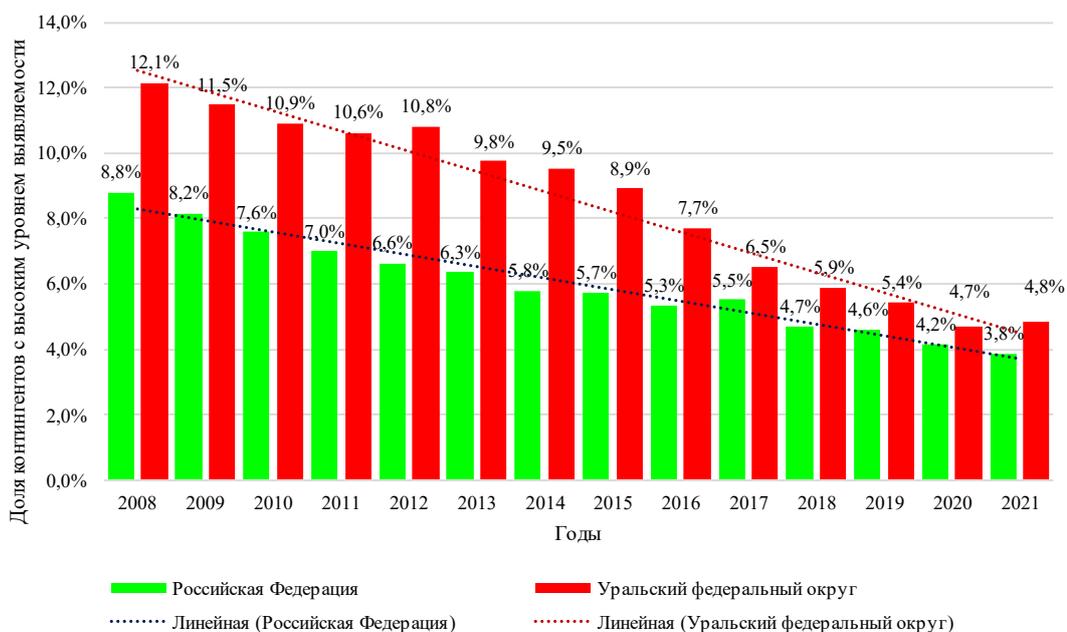


Рисунок 20 – Динамика изменения доли контингентов с высоким уровнем выявляемости ВИЧ-инфекции в структуре обследованных контингентов в Уральском федеральном округе и в Российской Федерации в 2008-2021 гг.

Аналогичная ситуация наблюдается в целом по Российской Федерации – снижение доли лиц из групп высокого риска в 2,3 раза (с 8,79% в 2008 году до 3,84% в 2021 году) (Рисунок 21).

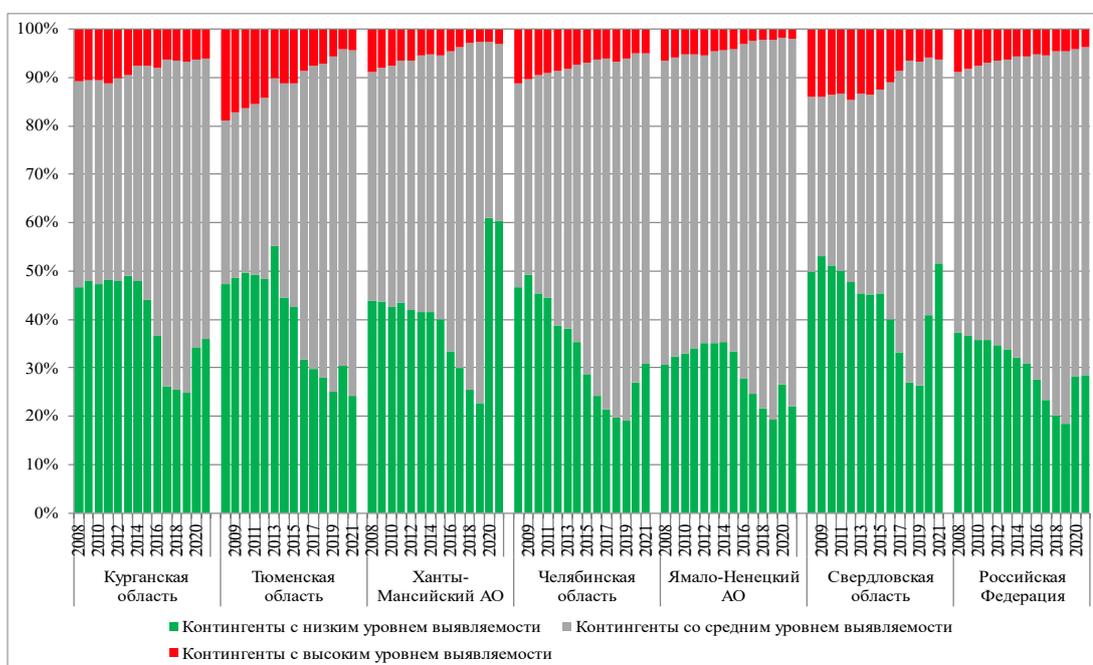


Рисунок 21 – Динамика изменения структуры контингентов с различным уровнем выявляемости ВИЧ-инфекции в регионах УФО за период 2008-2021 гг.

(в % от числа обследованных)

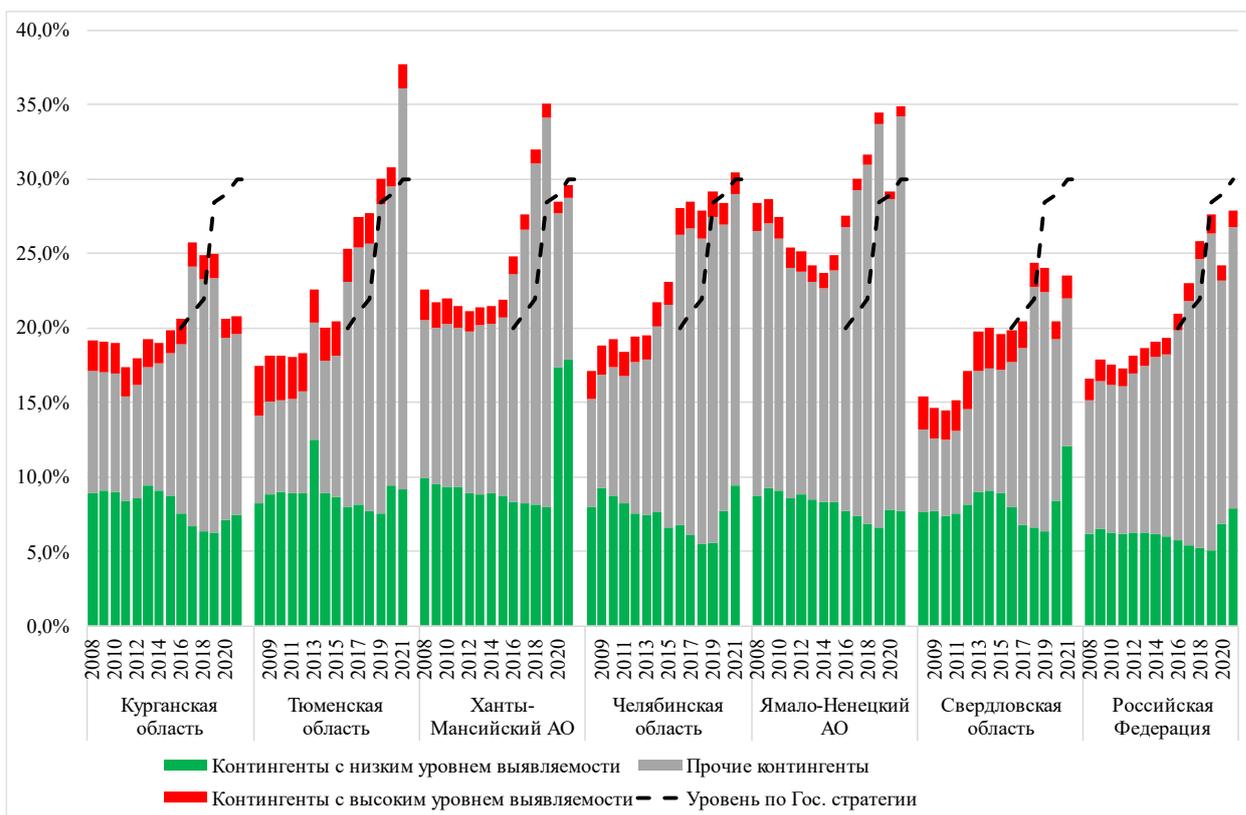
В 2020-2021 годах, когда в форме статистической отчётности были выделены новые контингенты, в том числе более «удобные» для обследования, такие как лица, обследованные добровольно, лица, обследованные в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, стал более заметным рост доли таких контингентов. При этом доля лиц, с низким уровнем выявляемости выросла в наиболее неблагополучных регионах – в Свердловской области с 26,3% в 2019 году до 51,5% в 2021 году от всех обследованных лиц и в Ханты-Мансийском АО-Югра с 22,8% в 2019 году до 60,3% в 2021 году от всех обследованных лиц.

Всего на долю контингентов с высоким и средним уровнем выявляемости ВИЧ-инфекции в 2021 году пришлось 48,5%, в то время как в наиболее благополучном регионе УФО – в Ямало-Ненецком АО – доля контингентов с высоким и средним уровнем выявляемости составляла 77,9%.

При этом в Свердловской области охват освидетельствованием с 2019 года оставался ниже целевого показателя Госстратегии² и ниже среднероссийского показателя (Рисунок 22).

В 2021 году в Свердловской области из 30% предусмотренных Государственной стратегией были охвачены скринингом 23,5%, а в 2020 году – 20,5% из 29%. В Ямало-Ненецком автономном округе на протяжении всего периода наблюдений уровень охвата населения скринингом на ВИЧ-инфекцию превышал целевой показатель. Даже в 2020 году, когда как в России, так и во всём мире снизились объёмы скрининга на ВИЧ из-за пандемии COVID-19, в ЯНАО охват составил 29,2% (при целевом показателе 29%), а в 2021 году достиг максимальных значений в 34,9%.

² Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года, утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р.



уровень выявляемости ВИЧ-инфекции за период 2008-2021 гг. составлял 7,0%, что кратно (в 2,3 раза) превышает среднероссийский показатель.

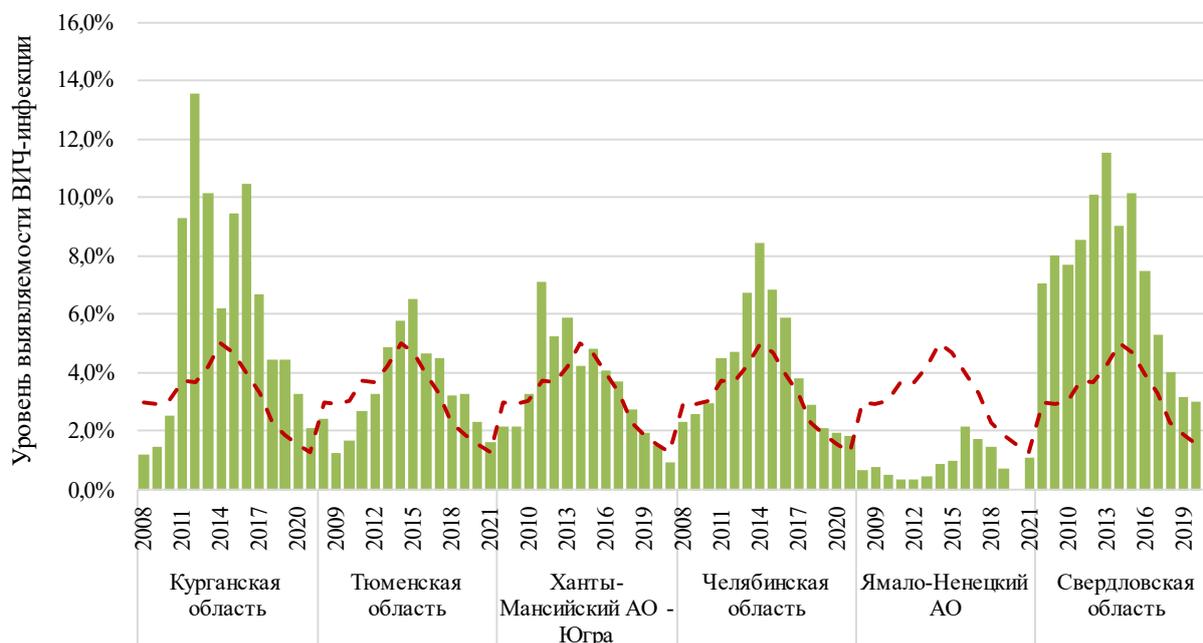


Рисунок 23 – Динамика уровня выявляемости ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в регионах УФО и в Российской Федерации (красная пунктирная линия)

В Ямало-Ненецком АО среднемноголетний уровень выявляемости ВИЧ-инфекции среди потребителей ПАВ в 2008-2021 гг. был ниже среднероссийского уровня в 3,9 раза и составлял 0,8%.

В 2021 году наибольшая в УФО выявляемость ВИЧ-инфекции среди потребителей ПАВ наблюдалась Свердловской области и при уровне в 2,8% в 2,2 раза превышала показатель Российской Федерации (1,3%) и в 2,5 раза показатель Ямало-Ненецкого АО (1,1%).

Самый высокий уровень среднемноголетний уровень выявляемости ВИЧ в УФО среди лиц с инфекциями, передающимися половым путём, установлен в Свердловской области, где переход вируса в основную когорту населения из группы потребителей инъекционных наркотиков произошел несколько раньше, чем на других территориях УФО. За период 2008-2021 гг. данный показатель достиг 1,91%, превысив среднероссийский уровень (0,48%) в 3,9 раза и в 6,8 раз аналогичный показатель в ЯНАО (0,28%) (Рисунок 24).

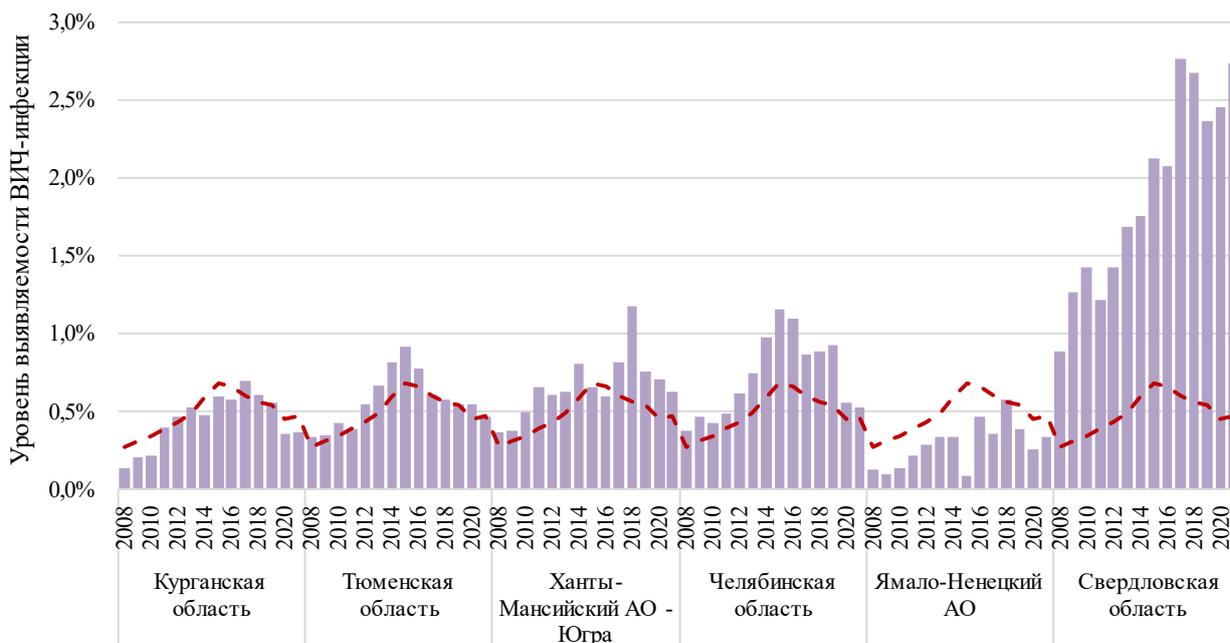


Рисунок 24 – Динамика уровня выявляемости ВИЧ-инфекции среди лиц, имеющих заболевания, передающиеся преимущественно половым путём, в регионах УФО и в Российской Федерации (красная пунктирная линия) в 2008-2021 гг.

Данный показатель в ЯНАО на протяжении всего периода наблюдения оставался ниже среднероссийского варьируя от 0,08% в 2015 году до 0,57% в 2018 году, достигнув в 2021 году уровня 0,3%. В Свердловской области, напротив, регистрировался непрерывный рост выявляемости ВИЧ-инфекции среди пациентов с ЗППП – от 0,88% в 2008 году до 2,73% в 2021 году, превысив данный показатель в ЯНАО в 8,3 раза.

Такая динамика выявляемости наблюдалась на фоне существенного снижения числа (в 2,4 раза: с 138336 до 57606) больных ЗППП, обследованных на ВИЧ-инфекцию, во всех регионах УФО.

3.3. Охват диспансерным наблюдением лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией

Охват диспансерным наблюдением ЛЖВС является важным целевым показателем, рост которого позволяет вовлекать новые потенциальные источники

инфекции систему лечебно-диагностических мероприятий, обеспечивая снижение вирусной нагрузки в масштабах популяции.

Согласно данным региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД с 2017 года в УФО обеспечивался высокий охват лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, диспансерным наблюдением (Таблица 8).

Таблица 8 – Охват лиц, живущих с ВИЧ/СПИД, диспансерным наблюдением (по данным ЕМИСС).

Регион	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Плановое значение показателя, установленного в Государственной стратегии</i>				69,1%	74,2%	79,5%	80,8%	81,0%	82,5%
Курганская область	64,7%	71,4%	60,9%	40,8%	90,2%	86,9%	79,2%	88,3%	96,4%
Тюменская область	75,9%	61,1%	61,4%	69,2%	89,6%	72,7%	74,7%	86,8%	94,7%
Ханты-Мансийский АО-Югра	80,8%	83,6%	82,3%	41,6%	89,3%	75,2%	79,2%	86,5%	94,8%
Челябинская область	71,8%	68,5%	68,1%	37,4%	86,1%	73,1%	77,9%	90,9%	88,3%
Ямало-Ненецкий АО	74,5%	88,5%	92,0%	61,3%	90,3%	100,0%	100,0%	88,9%	100,0%
Свердловская область	72,7%	72,1%	71,0%	50,6%	95,6%	78,1%	96,4%	93,7%	99,6%

В 2020-2021 году во всех регионах УФО охват диспансерным наблюдением ЛЖВ превышал целевые уровни, предусмотренные в Государственной стратегии. Однако, с 2019 года целевой показатель Государственной стратегии, характеризующий охват диспансеризацией, имеет формулировку «Доля лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией». Вместе с тем, известно, что ФРВИЧ был создан и начал заполняться систематически только с 2018-2020 года. Следовательно, объективные данные (многие пациенты, ранее выявленные, но прервавшие курс антиретровирусной терапии, в нём отсутствуют) там не представлены. До сих пор не попадают в данную базу данных ВИЧ-инфицированные лица без СНИЛС, умершие в учреждениях, не относящихся к МЗ РФ, умершие дома или при криминальных обстоятельствах, пропавшие без вести и др. В этой связи, каждый республиканский, краевой или областной Центр СПИД в субъектах РФ (откуда

поступают данные в ФРВИЧ) имеет большой контингент неучтенных случаев ВИЧ-инфицированных, что влияет на наполняемость регистра. В этой связи эффективность использования ФРВИЧ для оценки эпидемиологической ситуации и построения прогноза заболеваемости сомнительна, тем более ФРВИЧ не может служить объективной статистической базой для прогноза заболеваемости. Поэтому оценку реального охвата диспансеризацией ЛЖВС следует производить по данным ежегодных государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в регионах.

В соответствии с данными государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения рост числа лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, отстаёт от роста числа лиц, живущих с ВИЧ: при увеличении числа ЛЖВ в УФО с 2013 по 2021 год на 60,39%, число лиц на диспансеризации увеличилось на 34,41% (Таблица 9).

Таблица 9 – Охват лиц, живущих с ВИЧ/СПИД, диспансерным наблюдением (по данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения).

Регион	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Плановое значение показателя, установленного в Государственной стратегии</i>				69,1%	74,2%	79,5%	80,8%	81,0%	82,5%
Курганская область	96,7%	93,9%	71,4%	74,5%	74,4%	72,1%	72,7%	68,6%	61,3%
Тюменская область	74,9%	72,7%	70,8%	73,4%	63,1%	64,6%	66,7%	69,2%	76,2%
Ханты-Мансийский АО-Югра	76,3%	76,4%	69,3%	41,8%	75,1%	64,8%	63,8%	65,4%	67,0%
Челябинская область	66,2%	68,1%	65,8%	60,2%	58,8%	59,2%	60,9%	61,5%	60,8%
Ямало-Ненецкий АО	87,2%	69,1%	65,8%	72,9%	72,9%	60,9%	63,0%	70,7%	64,9%
Свердловская область	83,2%	76,1%	72,5%	87,4%	77,6%	70,1%	72,1%	72,1%	65,5%
Уральский ФО	78,0%	74,5%	70,1%	72,4%	70,7%	66,0%	67,4%	68,0%	65,4%

В соответствии с произведёнными расчётами охват диспансерным наблюдением с 2018 года во всех регионах УФО ниже планового значения показателя, установленного в Государственной стратегии. В 2021 году самый

низкий охват диспансеризацией в УФО зарегистрирован в Челябинской области (60,8%), в Свердловской и Курганской областях отмечался минимальный охват для данных регионов за весь период наблюдения (2013-2021 гг.).

3.4 Охват ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией

Одним из ключевых медицинских мероприятий, определяющих современные успехи в борьбе с эпидемией ВИЧ, является антиретровирусная терапия (АРТ), которая при успешном применении и снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, позволяет пресечь передачу вируса при половых контактах и поэтому является профилактическим мероприятием.

По данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения охват АРТ ЛЖВС, состоящих под диспансерным наблюдением, в субъектах федерации на территории УФО в течение всего периода регистрации имел тенденцию к росту. В 2021 году показатель составил 57,6%, обновив исторический максимум для УФО, но так и не достиг уровня целевого показателя, установленного в Государственной стратегии – 75,4% (Таблица 10).

В Свердловской области в 2020 году закончился рост охвата антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, и впервые было зарегистрировано незначительное снижение с 56,5 % в 2020 году до 55,9 % в 2021 году – до наименьшего показателя среди всех регионов УФО. За весь период наблюдения Свердловская область демонстрировала наименьший среднемноголетний прирост охвата АРТ – 8,0 %.

Наибольший охват АРТ лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, ежегодно регистрировался в Ямало-Ненецком автономном округе. При многолетнем темпе прироста в 11,4% показатель вырос с 27,3 % в 2013 году до 64,4 % в 2021 году.

Таблица 10 – Охват лиц, живущих с ВИЧ/СПИД и состоящих под диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией (по данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения)

Регион	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Плановое значение показателя, установленного в Государственной стратегии</i>				41,0%	44,0%	48,0%	68,9%	72,0%	75,4%
Курганская область	28,2%	30,0%	26,5%	28,9%	36,3%	41,0%	47,3%	55,3%	61,3%
Тюменская область	19,6%	24,4%	24,3%	25,6%	29,0%	39,0%	46,9%	56,2%	63,4%
Ханты-Мансийский АО-Югра	19,7%	27,9%	25,3%	28,1%	33,4%	41,5%	50,6%	55,1%	58,4%
Челябинская область	19,6%	20,7%	21,5%	24,4%	28,6%	38,3%	44,8%	52,7%	56,6%
Ямало-Ненецкий АО	27,3%	32,2%	38,3%	40,0%	45,3%	49,6%	51,1%	59,8%	64,4%
Свердловская область	30,1%	33,8%	32,5%	38,8%	38,1%	41,0%	48,6%	56,5%	55,9%
Уральский ФО	25,0%	28,7%	27,9%	32,1%	34,2%	40,3%	47,7%	55,3%	57,6%

3.5. Прогнозирование заболеваемости ВИЧ-инфекцией

Для создания нейросетевой модели прогноза заболеваемости ВИЧ-инфекцией была выбрана Свердловская область, как регион с наиболее выраженными проявлениями эпидемического процесса. При построении прогнозной модели использовали временной ряд заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 20 лет, с 2000 по 2020 гг. Период с 2021 по 2023 год использовали для кросс-проверки. Данные о заболеваемости за 2022 год были получены из Государственных докладов о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения за 2022 год. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Свердловской области за 2023 год рассчитана, исходя из снижения заболеваемости на 5% за 10 месяцев 2023 года относительно 2022 года (по данным публикации на сайте ГАУЗ СО «ЦСПИД») (Рисунок 25).

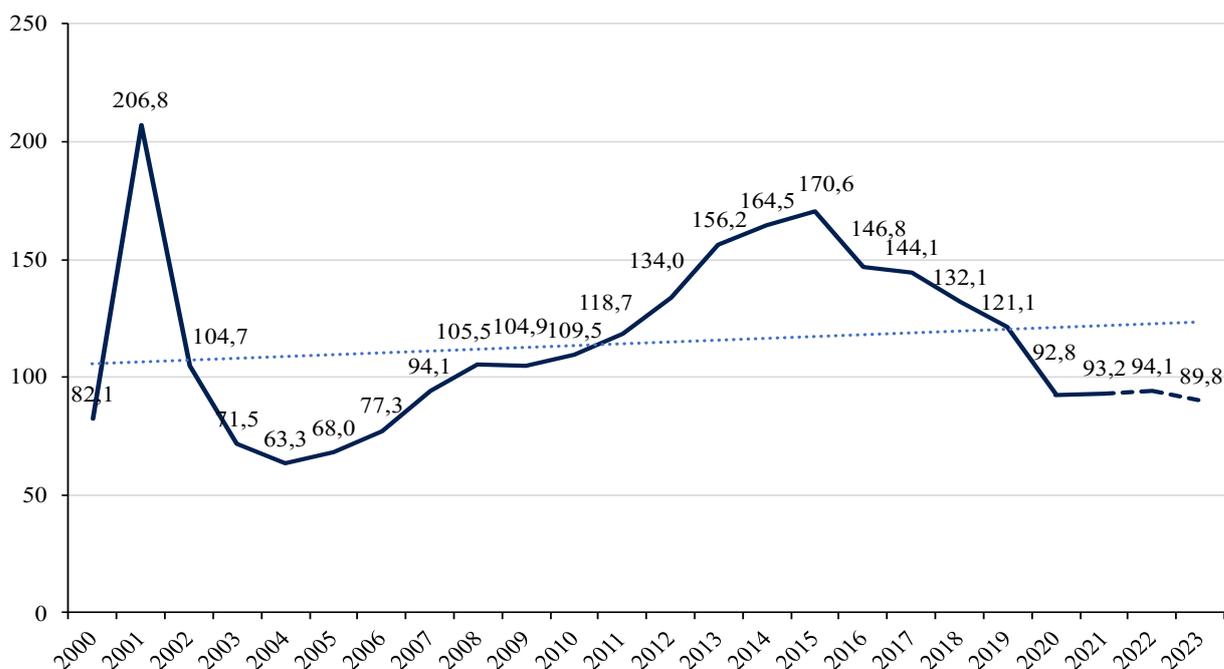


Рисунок 25 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Свердловской области в 2000 – 2023 гг. (на 100 тыс. населения, в 2022 и в 2023 гг. по предварительным данным)

Данные о заболеваемости были рандомизировано разделены на обучающий набор (train set) и тестовый набор (test set) с соотношением 80% и 20%. Оценка точности прогнозов производилась путём кросс-валидирования со значениями 2022 – 2023 гг.

Для определения оптимального числа входных нейронов был выполнен спектральный анализ Фурье для временного ряда заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области. Наибольшие пики периодограммы составили 3,33 года (1923,7) и 6,67 лет (5503,0) (Рисунок 26). Учитывая, что тестовый набор включает в себя только 4 значения, некорректно устанавливать число входных нейронов больше 4. Таким образом, оптимальное число входных нейронов равно 3.

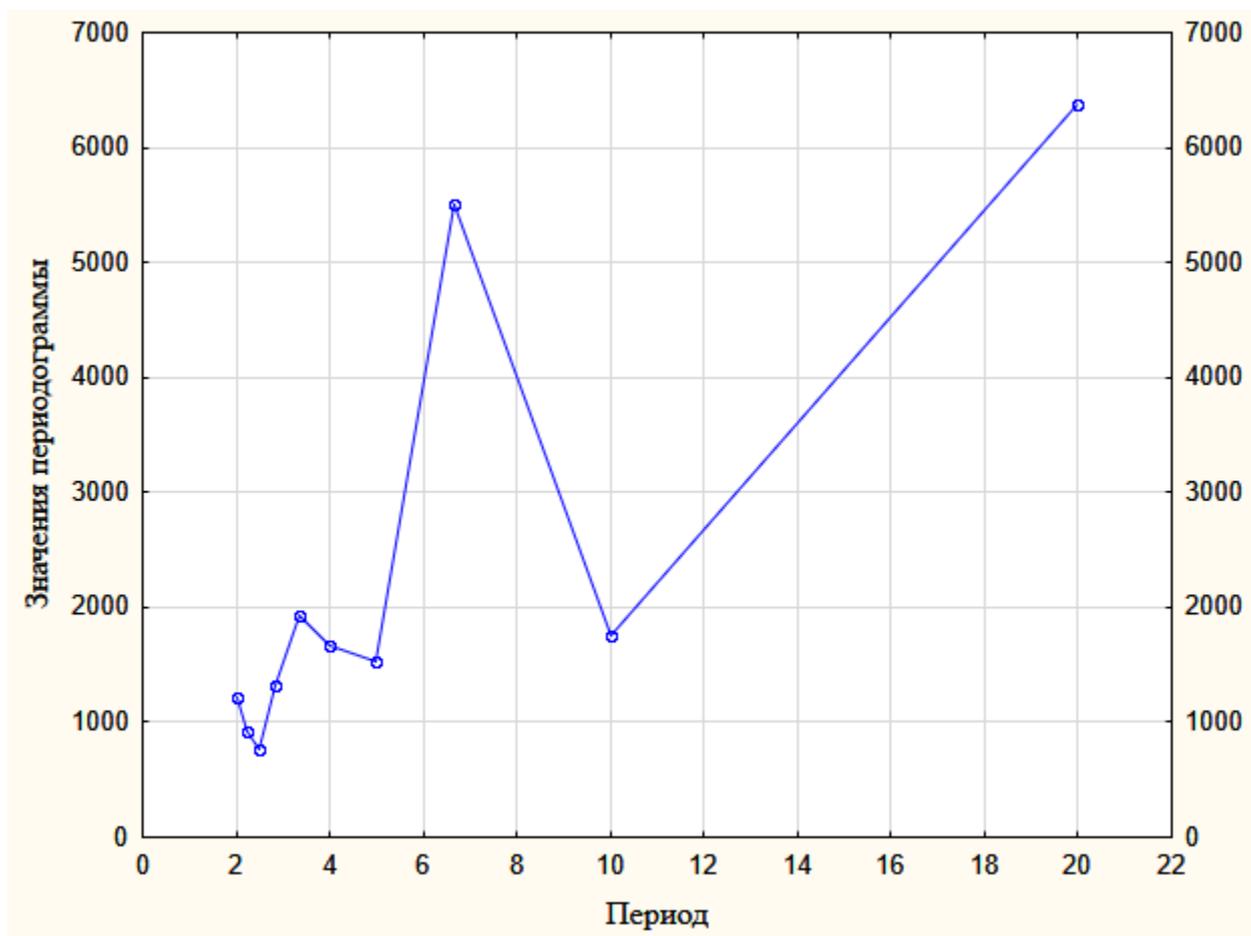


Рисунок 26 – Спектральный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области (2000 – 2020 гг.)

Наиболее эффективными типами искусственных нейронных сетей, используемыми для прогнозирования временных рядов, являются сети типа радиально-базисной функции (RBF) и многослойные перцептроны (MLP) [85]. Однако, сети RBF не только следующий шаг в развитии технологии ИНС, но для сложных паттернов превосходят сети MLP. RBF моделируют произвольную нелинейную функцию с помощью одного промежуточного слоя, снимая вопрос о числе слоев. Кроме того, с помощью методов линейного моделирования параметры линейной комбинации в выходном слое можно полностью оптимизировать [21].

Построение пула ИНС выполнялось в автоматическом режиме с помощью модуля SANN – (STATISTICA Automated Neural Networks) приложения Statistica 12, при этом были установлены следующие параметры для обучения RBF:

- вид статистического анализа: регрессия временного ряда;

- стратегия создания предиктивной модели: автоматический поиск ИНС (ANS);
- начальное значение для генерации случайных выборок: 1000;
- число входных нейронов: 3;
- число выходных нейронов: 1;
- число внутренних нейронов для ИНС радиально-базисной функции (РБФ): от 4 до 14;
- число обучаемых ИНС: 2000;
- функция ошибки: сумма квадратов;
- функция активации внутренних нейронов: функция активации Гаусса;
- функция активации выходных нейронов: тождественная.

Для обучения регрессионной ИНС использовались данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области с 2000 по 2020 год.

После обучения 2000 RBF-сетей на случайно-формируемых наборах данных автоматически были отобраны 10 лучших ИНС. Критериями оценки служили коэффициенты корреляции предсказанных значений к обучающему набору, а также величина ошибки (Таблица 11).

Таблица 11 – Искусственные нейронные сети, формирующие прогноз с наименьшей ошибкой

ID ИНС	Структура ИНС	Коэфф. корреляции ПЗ к ОН	Коэфф. корреляции ПЗ к ТН	Ошибка при сравнении ПЗ и ОН	Ошибка при сравнении ПЗ и ТН
1	RBF 3-11-1	0,945584	0,999054	17,685	22,73289
2	RBF 3-11-1	0,918178	0,997558	33,147	75,71444
3	RBF 3-5-1	0,882523	0,998979	52,558	40,52195
4	RBF 3-13-1	0,945774	0,999202	17,759	45,17124
5	RBF 3-9-1	0,735841	0,999335	158,458	17,19090
6	RBF 3-10-1	0,925050	0,998161	29,304	26,79533
7	RBF 3-9-1	0,169126	0,999400	1992,430	37,24407
8	RBF 3-5-1	0,921030	0,999514	31,549	27,37184
9	RBF 3-13-1	0,953146	0,998309	13,595	24,92938
10	RBF 3-8-1	0,910343	0,998597	37,470	55,33513

Полученные обученные ИНС формировали прогноз на основании паттерна из 3-х известных значений подряд, начинающихся за 5 лет до прогнозируемого года.

Из 10 отобранных ИНС сеть №3 (RBF 3-5-1), сеть №5 (RBF 3-9-1) и сеть №7 (RBF 3-9-1) были исключены из анализа как имеющие низкие показатели качества ($R < 0,9$).

Оставшиеся 8 ИНС были подвергнуты кросс-проверке на скрытом от обучения и тестирования сетей периоде с 2021 по 2023 год. Кроме этого, выполнена экстраполяция прогнозных значений на весь временной ряд с 2005 по 2023 год. Критериями оценки служили коэффициент детерминации (R^2), среднее абсолютное отклонение (mean absolute deviation, MAD) и средняя абсолютная ошибка в процентах (mean absolute percentage error, MAPE) (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты кросс-проверки и экстраполяции прогнозных значений RBF-сетей

ID ИНС	Имя ИНС	Кросс-проверка: 2021-2023 гг.			Экстраполяция прогноза на весь временной ряд: 2005-2023 гг.		
		R^2	MAD	MAPE	R^2	MAD	MAPE
1	RBF 3-11-1	0,887	11,61	12,7%	0,919	6,09	6,0%
2	RBF 3-11-1	0,986	16,35	25,1%	0,752	6,26	10,0%
4	RBF 3-13-1	0,997	98,99	13,0%	0,897	116,23	6,4%
6	RBF 3-10-1	0,850	140,08	52,1%	0,530	124,83	12,5%
8	RBF 3-5-1	0,804	142,73	55,0%	0,499	125,56	13,5%
9	RBF 3-13-1	0,352	66,10	16,9%	0,940	16,31	6,8%
10	RBF 3-8-1	0,662	66,68	55,4%	0,497	16,87	15,1%

На основании проведённой оценки лучшие характеристики показала сеть №1 RBF 3-11-1, имеющая минимальную величину ошибок (MAD и MAPE), полученных при кросс-проверке и экстраполяции прогноза на весь временной ряд. С помощью выбранной ИНС построен прогноз до 2030 года. Для оценки вариативности прогноза были использованы ИНС №№ 1, 2 и 9, имеющие величину любой из ошибок менее 100 и, как минимум, один коэффициент детерминации, превышающий 0,9. (Рисунок 27)

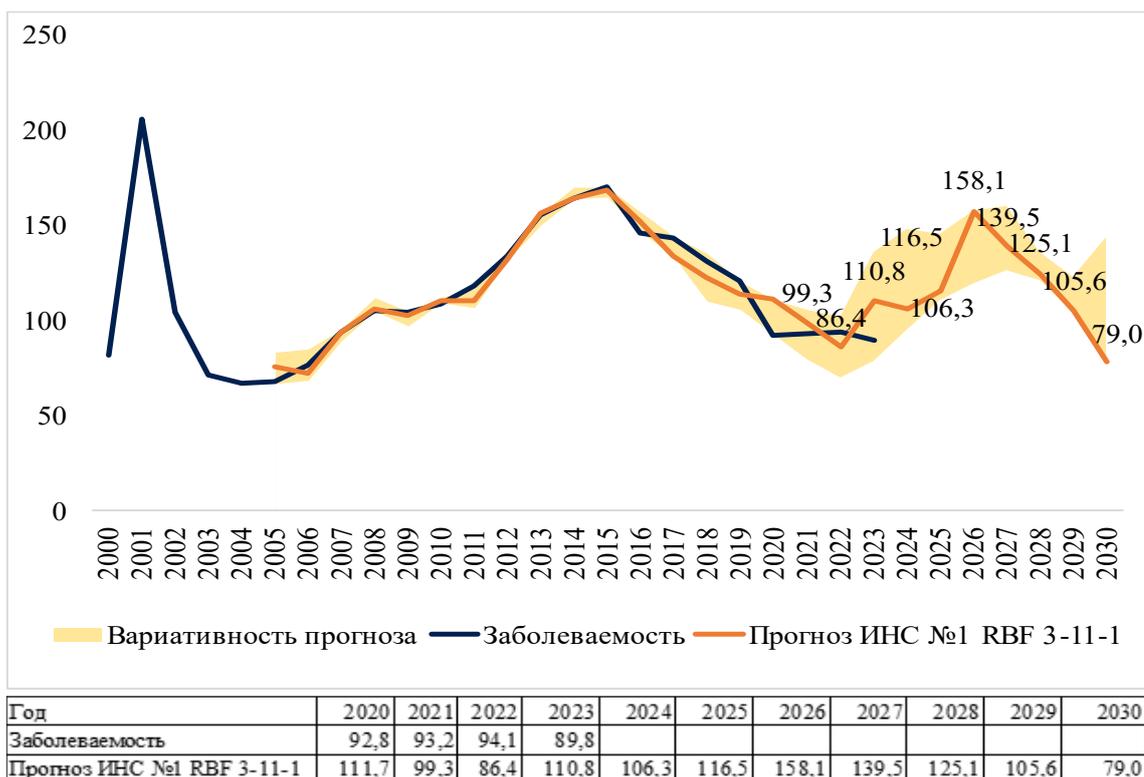


Рисунок 27 – Прогноз заболеваемости ВИЧ-инфекцией до 2030 года, рассчитанный с помощью ИНС №1 RBF 3-11-1 (на 100 тыс. населения)

По данным расчета на основе ИНС к 2030 году прогнозируемый уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Свердловской области составит 79,0‰. С учётом других ИНС с удовлетворительными метриками качества на 2030 год прогнозируется 79,0-144,8‰, максимальный рост заболеваемости в прогнозируемый период ожидается в 2026 году на уровне 120,3-158,1‰.

Таким образом, проведенные исследования, посвященные изучению общих закономерностей и региональных особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в УФО, позволили установить средний многолетний уровень заболеваемости за период 1999-2021 гг. 89,43‰, что в 1,97 раза выше среднероссийского (45,48 ‰) с многолетним темпом прироста 7,8% (в РФ – 6,0%). По уровню среднееголетних показателей четыре из шести территорий УФО – Свердловская (111,51‰), Тюменская (86,26‰), Челябинская (79,47‰) области и Ханты-Мансийский автономный округ-Югра – ХМАО (88,95‰) вошли в десятку наиболее неблагополучных регионов РФ. Среднееголетние показатели заболеваемости в ЯНАО (36,60‰) и Курганской

области (62,26‰) были существенно ниже. Анализируя общую динамику заболеваемости отмечено формирование 2-х локальных максимумов: в 2001 году (162,94‰) и в 2015 году (141,86‰), что свидетельствует о 15- и 17-летней периодичности. В УФО на протяжении последних 4 лет (2018 – 2021 гг.) имеет место тренд на снижение заболеваемости. При этом заболеваемость ВИЧ-инфекцией с локальными максимумами в 2001 и 2015 гг. в Свердловской, Челябинской областях и в ХМАО изменяется синхронно, а в Курганской области и в ЯНАО повторяет изменения в остальных регионах УФО с задержкой на 2 года (локальные максимумы в 2001 и 2017 гг.). Распространенность ВИЧ-инфекции в Свердловской области составила 1895,47‰, в ЯНАО 679,02‰. К концу изучаемого периода разница в показателях СМУ заболеваемости между двумя территориями составляла 3,0 раза (в Свердловской области – 111,51 ‰ против ЯНАО – 36,60 ‰) в показателях смертности – в 11,5 раз (71,08 ‰ против 6,16 ‰), в показателях распространенности – в 2,8 раза (1899,38 ‰ против 679,02 ‰).

Сравнительный анализ показателей, характеризующих качество оказания медицинской помощи населению на двух территориях с разной интенсивностью эпидемического процесса, установил разницу в общем охвате освидетельствованием населения на ВИЧ. К 2021 году показатель составил 23,5% в Свердловской области против 34,9% в ЯНАО при целевом значении в 30%. При этом в Свердловской области обследуемыми контингентами преимущественно явились «благополучные» группы, низкого риска заражения – 51,5%, а именно лица, обследованные добровольно по инициативе пациента (код 101), доноры (код 108), беременные (код 109) и их мужья (половые партнёры) (код 110), лица при призыве на военную службу (код 111), медицинский персонал (код 115). В ЯНАО, напротив, 77,9% всех обследованных лиц были представители из групп высокого и среднего риска.

По данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения, более точно характеризующих эпидемическую обстановку по ВИЧ инфекции, рост числа лиц, состоящих под

диспансерным наблюдением, отстаёт от роста числа лиц, живущих с ВИЧ: при увеличении числа ЛЖВ в УФО с 2013 по 2021 год на 60,39%, число лиц на диспансеризации увеличилось на 34,41%. Расчёты показывают, что достижения плановых показателей не происходит. В 2021 году охват диспансерным наблюдением в Свердловской области составил 65,3%, что ниже целевого показателя (82,5%) на 17,2%.

Охват АРТ ЛЖВС, состоящих под диспансерным наблюдением, в субъектах федерации на территории УФО в течение всего периода регистрации имел тенденцию к росту и к 2021 году составил 57,6%, обновив исторический максимум для УФО, но так и не достиг уровня целевого показателя, установленного в Государственной стратегии – 75,4%. На протяжении последних 7 лет (с 2015 по 2021 год) охват АРТ лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, в Свердловской области был ниже, чем в ЯНАО. В 2021 году данный показатель в Свердловской области был самым низким в федеральном округе (55,9%), а в ЯНАО самым высоким (64,4%).

Перечисленное выше свидетельствует о важности риск-ориентированного подхода к изучению основных проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с необходимостью ранжирования территорий, организации скрининговых исследований населения с акцентом на группы риска и оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам с высоким охватом антиретровирусной терапией. Как показали результаты исследований, от этого во многом зависит эпидемическое благополучие на территории, включая показатели заболеваемости и распространенности.

В Свердловской области, как в регионе с наиболее высокими показателями интенсивности эпидемического процесса за 20 лет (с 2000 по 2020 гг.) с использованием нового инструмента прогнозирования на основе информационной нейросетевой модели построен прогноз заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, уровень которой к 2030 году должен составить 79,0 ‰.

ГЛАВА 4. ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ВИЧ-1, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ, ПРОГРАММНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

4.1. Филогенетический анализ штаммов ВИЧ

По данным государственных докладов о санитарно-эпидемиологическом благополучии в 2021 году в Уральском федеральном округе АРВП получали 113 789 пациентов с ВИЧ-инфекцией (охват составлял 59,9% от всех ЛЖВС). Более половины этих ЛЖВ являются наркозависимыми лицами, не соблюдающими регулярность приёма препаратов, что создаёт условия к развитию вторичной резистентности и распространению резистентных штаммов.

В 2016 – 2019 годах молекулярно-генетические исследования для определения вирусной нагрузки и резистентности ВИЧ провели среди 223 пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, состоящих на диспансерном наблюдении в медицинских организациях УФО.

Медиана вирусной нагрузки РНК ВИЧ в плазме крови составила 4,41 (МКИ: 3,76-5,00) lg копий/мл.

Преобладающим геновариантом ВИЧ-1 в Уральском федеральном округе, как и в целом по РФ являлся суб-субтип А6, выявленный в 90,6% случаев (95 % ДИ: 86,1 – 93,8), субтип В выявлен в 2,2% случаев (95 % ДИ: 0,9 – 5,1). При генотипировании выявлено также 16 изолятов, относящихся к рекомбинантным циркулирующим формам ВИЧ-1, что составило 7,2% (95 % ДИ: 4,5 – 11,4), в том числе CRF03_AB – 4,0% (95 % ДИ: 2,1 – 7,4), CRF02_AG – 1,8% (95 % ДИ: 0,7 – 4,5), CRF63_02A – 1,3% (95 % ДИ: 0,4 – 3,8).

В ходе поиска родственных геномов ВИЧ-1 в базе данных GenBank, у 36,3% изолятов (95 % ДИ: 30,3 – 42,8), выделенных от пациентов из исследуемой выборки, выявлены близкородственные штаммы (генетическую дистанцию менее 5%), полученные от пациентов из стран, с высоким потоком трудовой миграции в Российскую Федерацию: Киргизия (26,0%), Беларусь (24,2%), Армения (22%), Литва (20,2%), Таджикистан (13,5%), Латвия (10,3%), Узбекистан (10,3%), Казахстан (9%), и др. Для 31,8% изолятов (95 % ДИ: 26 – 38,2) были найдены близкородственные изоляты (генетическая дистанция менее 5%), выделенные в Испании (18,8%), Германии (17,5%), Чехии (11,2%), Республике Кипр (10,8%), Великобритании (9%), Польше (9%), и др.

Выявлено 8 крупных и 6 малых кластеров, содержащих изоляты из исходной выборки (Рисунок 28).

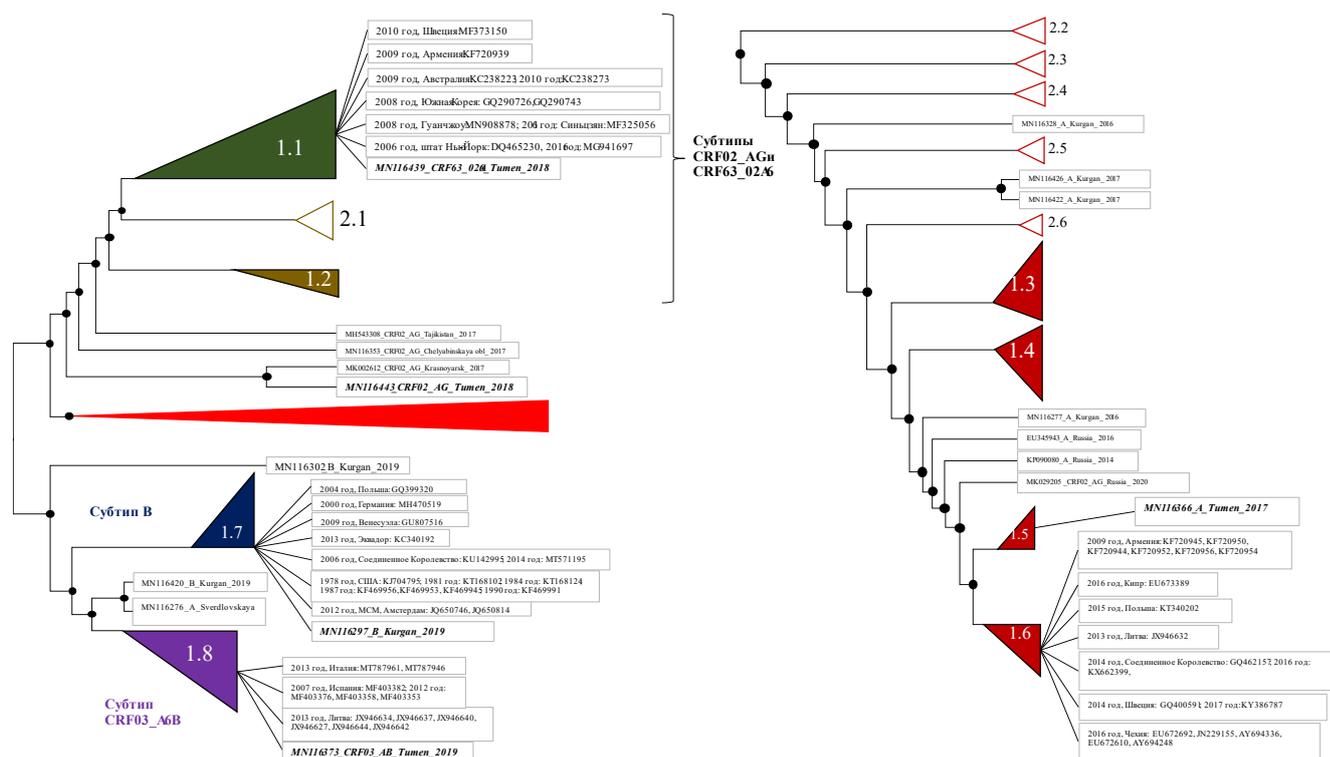


Рисунок 28 – Филогенетическое положение изолятов ВИЧ-1, циркулировавших на территории УФО в 2016 – 2019 гг., относительно изолятов ВИЧ-1 из международной базы данных GenBank, с генетической дистанцией менее 5%.

Филогенетическое дерево построено с помощью метода максимального правдоподобия с общей реверсивной молекулярной моделью замены нуклеотидов с гамма распределением (GTR+G)

Кластер 1.1 (n = 276) был сформирован изолятами, относящимися к циркулирующим рекомбинантным штаммам CRF63_02A6 и CRF02_AG. Помимо образцов из выборки, кластер включал изоляты ВИЧ-1, выделенные до 2016 года на территории Российской Федерации и в странах ближнего зарубежья (преимущественно Киргизия и Таджикистан). Кроме того, в кластере присутствовали описанные в научных публикациях единичные изоляты из стран дальнего зарубежья: США [174, 215], ФРГ [170], Швеция [181] КНР [199], Южная Корея [96], и Австралия [128].

Среди кластеров суб-субтипа А6 наиболее крупный – 1.6 (n = 175) также был представлен преимущественно изолятами из России и ближнего зарубежья (Украина, Беларусь, Армения), а также изолятами, выделенными до 2016 года в Восточной Европе: Литва [101], Польша, Чехия, и в Западной Европе: Кипр [110], Швеция [164], Великобритания [159].

В состав кластера 1.7 (n = 108) кроме российских изолятов субтипа В вошли последовательности возбудителей, выявленные в США в начале пандемии ВИЧ-инфекции: начиная с изолята от «нулевого пациента» (1978 год) [71], до изолятов, выделенных в следующие десять лет эпидемии в США [129, 168]. В состав этого кластера также вошли изоляты из других стран дальнего зарубежья, выделенные до 2012 года: Великобритания (2004 – 2012 гг.) [197, 200], Эквадор (2004 год), Нидерланды (2012 год, MSM) [214], Венесуэла (2009 год) [81] и Польши (2004 год) [212].

Кластер 1.8 (n = 88), представленный рекомбинантными штаммами CRF03_A6B содержал последовательности из России, Таджикистана, Казахстана, Беларуси, а также описанные в литературе изоляты из Литвы (2012 год) [101] и Испании (2007 – 2012 гг.) [206].

4.2. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости и генотипическая резистентность штаммов ВИЧ-1 у лиц, живущих с ВИЧ

Распространённость мутаций лекарственной устойчивости (МЛУ) среди пациентов с вирусологической неэффективностью лечения ($n=223$) составила 64,6% (95 % ДИ: 58,1 – 70,6)³. Наибольшая доля в структуре МЛУ пришлась на аминокислотные замены, ассоциированные с резистентностью к АРВП из класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) – 43,2%. Сопоставимая доля выявлена для МЛУ к ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) – 42,4%. Статистически значимо реже ($p < 0,01$) выявляли МЛУ к АРВП из класса ингибиторов протеазы (ИП), их доля составила 14,4% (Рисунок 29).

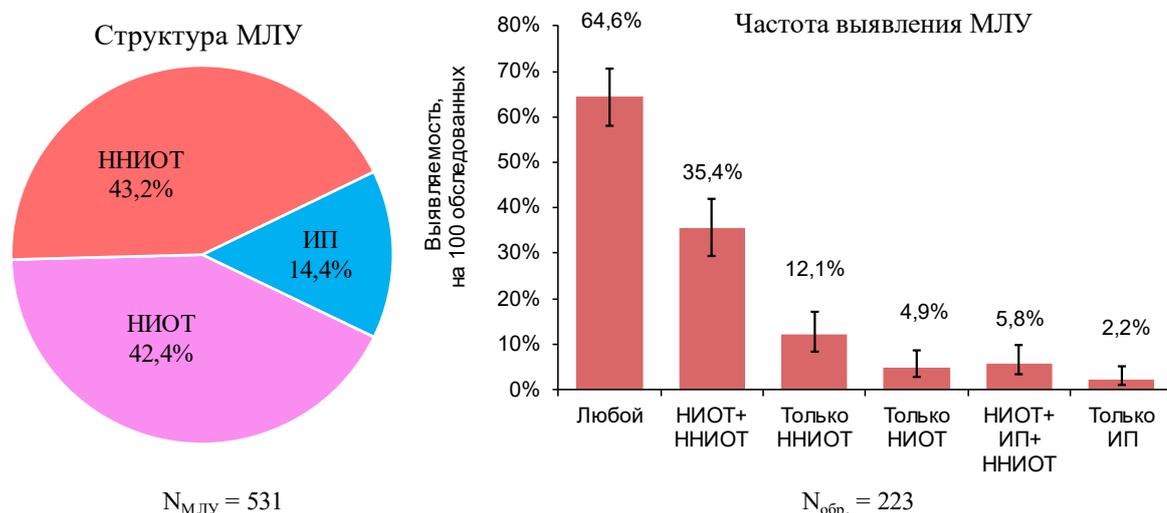


Рисунок 29 – Структура и частота выявляемости мутаций лекарственной устойчивости к основным классам антиретровирусных препаратов

При рассмотрении комбинаций МЛУ в пределах одного образца в разрезе классов АРВП была установлена следующая распространённость в выборке. Чаще всего выявляли комбинацию МЛУ к ННИОТ и НИОТ – в 35,4% случаев (95 % ДИ: 29,4 – 41,9). МЛУ только к ННИОТ имели распространённость 12,1% (95 % ДИ: 8,4 – 17,0), только к НИОТ – 4,9% (95 % ДИ: 2,8 – 8,6). МЛУ одновременно ко всем классам исследуемых АРВП выявляли в 5,8% образцов (95 % ДИ: 3,4 – 9,7). МЛУ

³ При расчётах МЛУ была исключена аминокислотная замена А62V, являющаяся генотипической мутацией, связанной с наиболее распространённым суб-субтипом А6

только к ИП встречались в единичных образцах – 3,6% (95 % ДИ: 1,8 – 6,9). Комбинаций МЛУ ИП с НИОТ или с ННИОТ не выявлено.

Количество МЛУ в геномах изолятов ВИЧ, выделенных от мужчин, было в 2 раза больше (критерий Манна-Уитни $U=3704$, $p<0,001$, $n_1=124$, $n_2=99$), чем среди изолятов от женщин. Общее число образцов, содержащих как минимум 1 МЛУ, составило 146, что при двукратном различии количественного показателя позволяет уверенно утверждать о связи гендерного фактора с приверженностью к АРТ, которая оказывает непосредственное влияние на возникновение приобретённой резистентности ВИЧ.

В исследуемой выборке возраст пациентов и длительность приёма АРВП не имели статистически значимой корреляции ($R_s = 0,12$; $p = 0,09$), однако была установлена связь между возрастом и комбинациями МЛУ. Лица, от которых были выделены изоляты ВИЧ, содержащие комбинации МЛУ более чем к одному классу препаратов ($n = 102$), были на 40 месяцев старше лиц ($n = 83$), изоляты от которых не имели аминокислотных замен, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ($U=3156$, $p=0,0031$) (Рисунок 30).

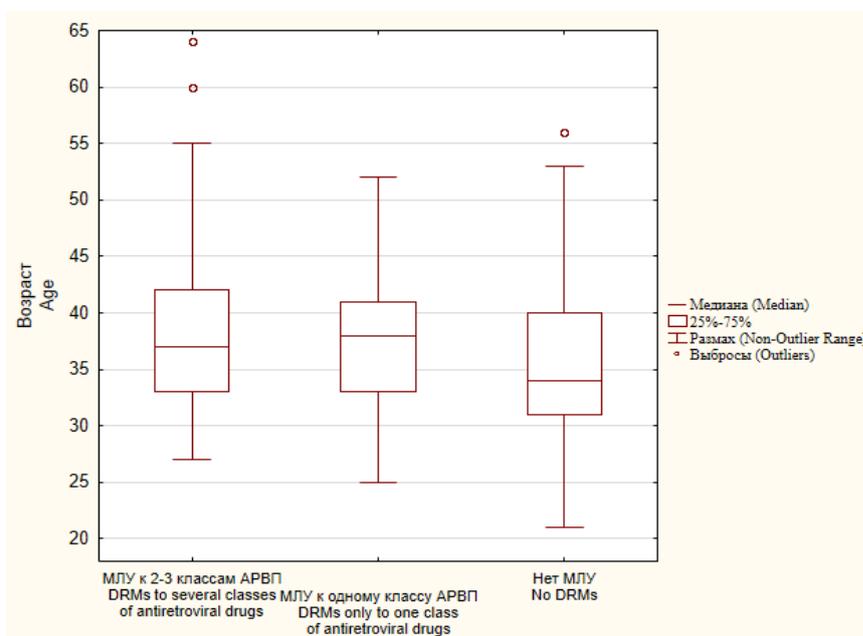


Рисунок 30 – Возраст пациентов, инфицированных штаммами ВИЧ: с мутациями лекарственной устойчивости: к нескольким классам антиретровирусных препаратов; только к одному классу антиретровирусных препаратов; без мутаций лекарственной устойчивости

Медиана количества МЛУ в 176 образцах, содержавших аминокислотные замены, связанные с лекарственной устойчивостью, составила 3 (МКИ 1-5). Максимальное зарегистрированное число МЛУ достигало 14. Всего выявлено 521 МЛУ, представленных 75-ю аминокислотными заменами. МЛУ на участке гена *pol*, кодирующего протеазу были выявлены в 17-ти позициях из 99, на участке гена *pol*, кодирующего ревертазу в 28 позициях из 270.

Среди всех МЛУ чаще всего выявляли аминокислотную замену M184V – 39,5% случаев (95% ДИ: 33,3 – 46,0), которая вызывает резистентность к Ламивудину, Эмтрицитабину, Диданозину и Абакавиру, но повышает чувствительность к Тенофовиру, Зидовудину и Ставудину [72, 202]. Аминокислотная замена G190S, достаточная, чтобы полностью подавить активность Невирапина [120], была выявлена в 24,7% (95 % ДИ: 19,5 – 30,8). Среди мутаций к ИП наиболее распространённой оказалась аминокислотная замена L33F, выявленная 5,8% случаев (95% ДИ: 3,4 – 9,7) (Рисунок 31).

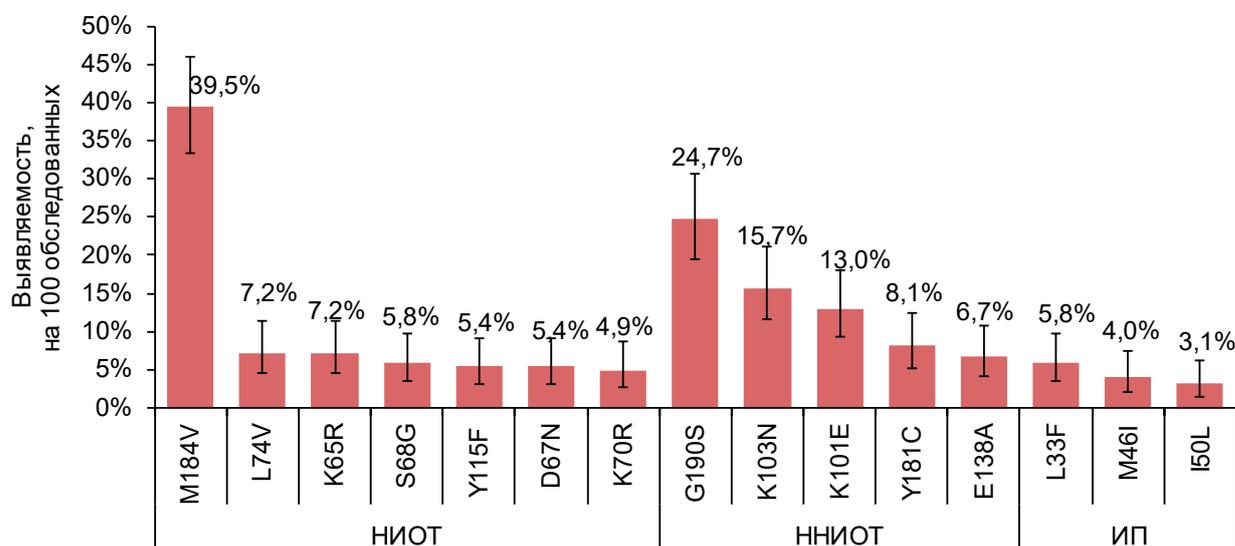


Рисунок 31 – Частота выявляемости наиболее распространённых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1

Снижение эффективности АРТ после появления первых МЛУ начинает ускоряться за счёт активизации репликации вируса и появления новых аминокислотных замен, влияющих на резистентность. Поэтому наиболее интересны для изучения МЛУ, выявляемые в единственном числе. Общее число

таких образцов составило 38. Чаще всего единственной оказывалась замена K103N. Она формировала резистентность к ННИОТ и была выявлена изолированно в 4,9% всех образцов (95% ДИ: 2,8 – 8,6), в комбинациях – в 10,8% (95 % ДИ: 7,4 – 15,6). Ряд широко распространённых МЛУ (M184V, E138A, S68G, L33F), также встречались изолированно, но относительно редко – их распространённость в обследованной выборке пациентов варьировала от 1,3% до 1,8%.

Аминокислотные замены ВИЧ, связанные с резистентностью, как изолированно, так и в комбинациях оказывают различное влияние на эффективность АРТ. В соответствии с алгоритмом Sierra, базы данных HIVdb Стэнфордского университета для каждого изолята был рассчитан один из 5 уровней для каждого из применяемых АРВП – от полной восприимчивости до резистентности высокого уровня [219].

В исследуемой выборке пациентов с вирусологической неэффективностью лечения резистентность высокого уровня (РВУ) хотя бы к одному из АРВП была выявлена у изолятов из 56,1% образцов (95 % ДИ: 49,5 – 62,5). Максимальное число АРВП, к которым была выявлена РВУ составило 13 из 20 возможных НИОТ, ННИОТ и ИП. Медиана числа АРВП, к которым развилась РВУ, составляла 4 (МКИ от 3 до 6).

По частоте выявляемости РВУ ВИЧ к АРВП преобладала резистентность одновременно к ННИОТ и НИОТ, выявленная у 35,0% изолятов (95 % ДИ: 29 – 41,5). У 8,5% пациентов (95 % ДИ: 5,5 – 12,9) в изолятах была выявлена РВУ только к АРВП из класса ННИОТ и в 5,4% изолятов (95 % ДИ: 3,1 – 9,2) (95% ДИ: 1,2 – 5,7) – только к НИОТ. РВУ к АРВП из класса ИП вне комбинаций выявлена только у одного изолята. РВУ одновременно ко всем классам АРВП выявлена у 2,2% изолятов (95 % ДИ: 0,9 – 5,1).

Исследование резистентности в структуре лекарственных препаратов выявило ряд АРВП с наибольшей (более 40%) распространённостью РВУ. Лидировали в этой группе АРВП из класса ННИОТ – Невирапин и Эфавиренз, с распространённостью РВУ, достигающей 45,3% (95% ДИ: 38,9 – 51,9) и 43,0% (95% ДИ: 36,7 – 49,6) соответственно. Среди АРВП из класса НИОТ имели

распространённость РВУ по 43,0% (95% ДИ: 36,7 – 49,6) сразу два препарата: Эмтрицитабин и Ламивудин (Таблица 13).

РВУ с распространённостью более 10%, была также установлены к двум препаратам из класса НИОТ (Абакавир и Диданозин) и к одному препарату из класса ННИОТ (Рилпивирин).

Распространённость резистентности высокого уровня к ингибиторам протеазы варьировала от 1,8% (95% ДИ: 0,7 – 4,5) для Саквинавира до 4,5% (95% ДИ: 2,5 – 8,1) для Атазанавира. К Типранавиру и Дарунавиру резистентность высокого уровня не регистрировалась, однако распространённость резистентности низкого и среднего уровня достигала 4,9% (95 % ДИ: 2,8 – 8,6) и 4,0% (95 % ДИ: 2,1 – 7,4) соответственно.

Таблица 13 – Распространённость среди изолятов ВИЧ, выделенных от пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, резистентности высокого уровня к антиретровирусным препаратам

Класс АРВП	АРВП	МНН АРВП	Количество образцов	Распространённость резистентности к АРВП (n=223)		Структура резистентности к АРВП (n=611)	
				Распр.	95% ДИ	Доля	95% ДИ
ННИОТ	NVP	Невирапин	101	45,3%	38,9 – 51,9	16,5%	13,8 – 19,7
	EFV	Эфавиренз	96	43,0%	36,7 – 49,6	15,7%	13 – 18,8
	RPV	Рилпивирин	45	20,2%	15,5 – 26	7,4%	5,6 – 9,8
	DOR	Доравирин	11	4,9%	2,8 – 8,6	1,8%	1 – 3,2
	ETR	Этравирин	14	6,3%	3,8 – 10,3	2,3%	1,4 – 3,8
НИОТ	FTC	Эмтрицитабин	96	43,0%	36,7 – 49,6	15,7%	13 – 18,8
	LMV	Ламивудин	96	43,0%	36,7 – 49,6	15,7%	13 – 18,8
	DDI	Диданозин	40	17,9%	13,4 – 23,5	6,5%	4,8 – 8,7
	ABC	Абакавир	33	14,8%	10,7 – 20,1	5,4%	3,9 – 7,5
	D4T	Ставудин	16	7,2%	4,5 – 11,4	2,6%	1,6 – 4,2
	TDF	Тенофовир	3	1,3%	0,4 – 3,8	0,5%	0,2 – 1,4
	AZT	Азидотимидин	15	6,7%	4,1 – 10,8	2,5%	1,5 – 4,1
ИП	ATV	Атазанавир	10	4,5%	2,5 – 8,1	1,6%	0,9 – 2,9
	NFV	Нелфинавир	10	4,5%	2,5 – 8,1	1,6%	0,9 – 2,9
	FPV	Фасампренавир	9	4,0%	2,1 – 7,4	1,5%	0,8 – 2,8
	IDV	Индинавир	6	2,7%	1,2 – 5,8	1,0%	0,5 – 2,2
	LPV	Лопинавир	6	2,7%	1,2 – 5,8	1,0%	0,5 – 2,2
	SQV	Саквинавир	4	1,8%	0,7 – 4,5	0,7%	0,3 – 1,7

Анализ комбинаций АРВП выявил 6 наиболее распространённых паттернов, которые были выявлены в 29,2% образцов (95 % ДИ: 23,7 – 35,3). Все основные комбинации АРВП включали в себя препараты, наиболее часто применяющиеся в схемах терапии первой линии (таблица 14).

Моноустойчивость к какому-либо АРВП установлена для 7 изолятов, из них у 6 пациентов (2,6%, 95 % ДИ: 1,2 – 5,5) сформировалась резистентность к препарату из класса ННИОТ – Рилпивирину и в одном изоляте к препарату из класса ИП – Нелфинавиру.

Таблица 14 – Наиболее распространённые комбинации АРВП, к которым была выявлена резистентность высокого, среднего и низкого уровня у изолятов ВИЧ от пациентов с вирусологической неэффективностью лечения

Комбинации генотипической резистентности к АРВП	Кол-во образцов	Распространённость комбинаций
[ABC+DDI+FTC+LMV] _{НИОТ} + +[DOR+EFV+ETR+NVP+RPV] _{ННИОТ}	17	7,6% (95% ДИ: 4,8 – 11,9%)
[ABC+D4T+DDI+FTC+LMV+TDF] _{НИОТ} + +[DOR+EFV+ETR+NVP+RPV] _{ННИОТ}	15	6,7% (95% ДИ: 4,1 – 10,8%)
[EFV+NVP] _{ННИОТ}	12	5,4% (95% ДИ: 3,1 – 9,2%)
[ABC+DDI+FTC+LMV] _{НИОТ} + +[DOR+EFV+NVP+RPV] _{ННИОТ}	8	3,6% (95% ДИ: 1,8 – 6,9%)
[ABC+AZT+D4T+DDI+FTC+LMV+ +TDF] _{НИОТ} + [DOR+EFV+ETR+NVP+RPV] _{ННИОТ}	8	3,6% (95% ДИ: 1,8 – 6,9%)
[ABC+FTC+LMV] _{НИОТ} + [EFV+NVP] _{ННИОТ}	8	3,6% (95% ДИ: 1,8 – 6,9%)

4.3. Разработка новых программных продуктов для оптимизации молекулярно-генетического мониторинга ВИЧ

В системе молекулярно-генетического мониторинга за циркуляцией ВИЧ определение генотипической резистентности методом сенгеровского секвенирования является одним из наиболее информативных и распространённых инструментов. При практической реализации таких исследований медицинские работники постоянно сталкиваются с двумя трудоёмкими процедурами, в подавляющем большинстве случаев выполняемыми вручную:

- оформление направления на исследование резистентности ВИЧ в части записи анамнеза АРТ;

- обработка первичных данных, формируемых генетическим анализатором Applied Biosystems 3500.

В ходе диссертационного исследования были разработаны и внедрены 3 программных продукта для автоматизации указанных процедур.

Программа для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии

Программа для ЭВМ «Программа для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии» предназначена для автоматизации процесса занесения данных об антиретровирусных препаратах в табличный редактор MS Excel (версия MS Excel 2010 и выше), а также в других совместимых табличных редакторах, поддерживающих VBA for Application (например, Libre Office).

Программа включает в себя форму выбора антиретровирусных препаратов для каждой схемы терапии, базу данных с международными непатентованными наименованиями и торговыми наименованиями лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, а также их общепринятые кодировки, классы препаратов, все наиболее распространённые варианты записи данных на лист MS Excel.

В программе реализуются следующие функции:

- автоматическое развёртывание объектов при установке программы;
- выбор до 4 лекарственных препаратов в пределах одной схемы терапии;
- режим редактирования схем терапии
- варианты внесения на лист MS Excel: в одну ячейку всю схему или каждый препарат отдельно по столбцам или по строкам (по выбору);
- быстрый выбор одной из 10 предварительно занесённых схем терапии;
- смена представления схемы для внесения.

Для реализации указанных функций сформированы база данных лекарственных препаратов и форма пользовательского интерфейса.

База данных лекарственных препаратов содержит 103 наименования антиретровирусных лекарственных препаратов. По каждому лекарственному препарату имеются данные о торговом наименовании, международном непатентованном наименовании, сокращённое наименование АРВП, а также комбинации указанных наименований.

Развёртывание программы производится автоматически. Запуск программы осуществляется с кнопки на панели быстрого доступа (настраивается вручную). После нажатия на такую кнопку запускается управляющий файл, фокус переключается на файл, из которого был произведён запуск и открывается форма пользовательского интерфейса. Форма содержит 4 раскрывающихся списка для выбора АРВП из схемы АРТ, поле с полной записью выбранной схемы терапии, поле с записью схемы терапии в формате, который требуется для записи (форматы меняются по щелчку на данное поле), 10 слотов для быстрого выбора схем АРТ, управляющие элементы. (Рисунок 32).

Рисунок 32 – Форма пользовательского интерфейса «Программы для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии»

Управляющие элементы позволяют переключаться в режим редактирования слотов с быстрой записью схем и обратно (кнопка «Ред. схем»), занести схему на лист MS Excel и закрыть форму (кнопка «ВНЕСТИ И ЗАКРЫТЬ»), занести схему

на лист MS Excel и сместить курсор вправо (кнопка с зелёной стрелкой, направленной вправо), занести схему на лист MS Excel и сместить курсор вниз (кнопка с зелёной стрелкой, направленной вниз), выбор варианта занесения схемы АРТ: вся схема вносится в одну ячейку MS Excel (кнопка выбора «Ячейка»), каждый АРВП вносится в отдельную ячейку в одном столбце MS Excel (кнопка выбора «Столбец»), каждый АРВП вносится в отдельную ячейку в одной строке MS Excel (кнопка выбора «Строка»). После закрытия формы все текущие выборы и позиции запоминаются в управляющем файле.

На разработанную «Программу для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии» получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023668829 от 04.09.2023 г. Программа внедрена в учреждениях ФСИН и Роспотребнадзора.

В соответствии с МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам» направление на исследование резистентности ВИЧ должно содержать сведения о всех применявшихся схемах приёма АРВП, начиная с более ранних и заканчивая текущей (схемы АРТ). Разработанная программа позволит корректно заполнять раздел направления на резистентность ВИЧ лечебным учреждениям, оказывающим медицинскую помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, не имеющим программного обеспечения для оформления таких направлений. В учреждениях, осуществляющих исследование ВИЧ на резистентность, программа позволит снизить трудоёмкость и число ошибок при формировании базы данных пациентов на основе бумажных направлений, включающих сведения о схемах АРТ. В результате информация, направляемая в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам, позволит осуществлять более полный анализ вторичной резистентности и темпов её распространения.

Программа для ЭВМ, предназначенная для обработки первичных результатов секвенирования «ConSeqAssembler»

С целью автоматизации процесса построения консенсусных последовательностей из 6 ридов (прочтений генома) нами был разработан оригинальный программный продукт «ConSeqAssembler». Для построения консенсуса использовали выравнивание последовательностей на референсный геном.

На первом этапе осуществляли считывание информации об относительном расположении того или иного нуклеотида в риде из файла формата «*.ab1», формируемого анализатором Applied Biosystems 3500. Далее проводили трансляцию триплетов нуклеотидов в аминокислоты и выравнивание участков, соответствующих генам протеазы и ревертазы ВИЧ-1 (около 1116 нуклеотидов) относительно референсного генома из коллекции референсных геномов субтипов и рекомбинантных штаммов ВИЧ-1. При этом расположение нуклеотидов, описывающих участки геномной последовательности до начала гена протеазы и после окончания гена ревертазы, при выравнивании относительно референсного генома исключали из анализа (маскировали).

Результаты «выравнивания» транслированного рида относительно референсного генома записывали во временную базу данных программы. Для каждой позиции аминокислоты референсного генома на участке протеаза + ревертаза во встроенную базу данных сохраняли однобуквенное обозначение аминокислоты, соответствующей в короткой последовательности вышеуказанной позиции и триплет нуклеотидов, соответствующий данному расположению аминокислоты. Номер позиции указывали относительно начальной позиции гена протеазы в референсном геноме.

После разложения нуклеотидов всех ридов на позиции референсного генома для каждой – оценивали вероятность нахождения в текущем сайте (нумерованной позиции в нуклеотидной последовательности) конкретного нуклеотида на основании всех, перекрывающих данный сайт ридов, но не менее двух. Для однозначного закрепления за позицией конкретного нуклеотида необходимо,

чтобы в данном сайте каждого рида этот нуклеотид преобладал с частотой более 50%. В случае, если однозначное определение последовательности осуществить было невозможно, данной позиции присваивали обозначение из би- или тривариантного обозначения нуклеотида в соответствии с кодировкой IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии). Нуклеотиды в консенсусной последовательности, построенные на основании только 1 рида помечали как «данные с низкой достоверностью». Сайты, не имеющие покрытия в консенсусе представляли буквой «N».

Из различных вариантов обнаружения того или иного нуклеотида в зависимости от их сочетаний в одной и той же позиции, но в различных ридов формировали справочник внутренней базы данных разрабатываемой программы.

Таким образом, новый программный продукт «ConSeqAssembler» представляет собой консольную кроссплатформенную бета-версию, являясь базовым ядром для программы построения консенсусных последовательностей и анализа полученного генома ВИЧ-1.

В целом, алгоритм работы программы ConSeqAssembler можно разбить на несколько последовательных этапов, представленных на блок-схеме (Рисунок 33)

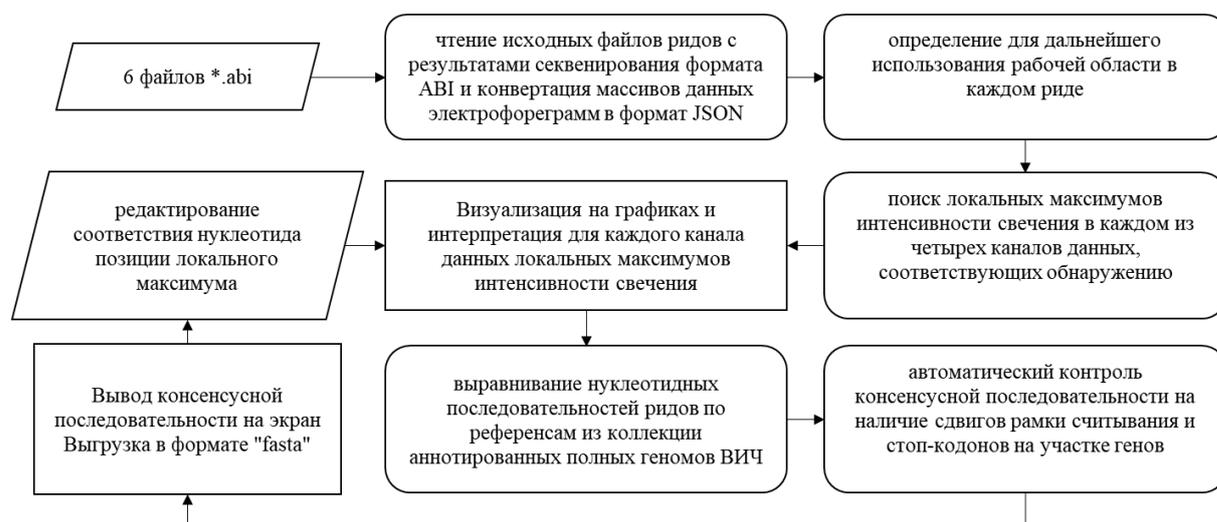


Рисунок 33 – Алгоритм работы программы ConSeqAssembler

Программа разработана на языке Python 3.7, в ней использованы библиотеки для работы с нуклеотидными последовательностями из Biopython версии 1.75 (<https://biopython.org/>). Для парного выравнивания нуклеотидных

последовательностей на референсные геномы можно также использовать бесплатное свободно распространяемое ПО «Clustal W» версии 2.1 (<http://www.clustal.org/clustal2/>).

На программное обеспечение для получения консенсусных последовательностей ВИЧ-1 «ConSeqAssembler» получено регистрационное свидетельство – Программа для ЭВМ №2021610375 от 13.01.2021 (авт. Ю.А. Захарова, М.В. Питерский, А.Г. Гусев).

С целью сравнения результатов использования нового программного продукта «ConSeqAssembler» проведены построение и обработка 38 комплектов электрофореграмм фрагментов гена *pol* изолятов ВИЧ-1, выделенных в 2019 году, с последующим депонированием консенсусных последовательностей в международную базу данных GenBank (MW054661 – MW054698). Различия между консенсусными последовательностями, сформированными новым программным обеспечением «ConSeqAssembler» и последовательностями, подготовленными вручную с использованием зарегистрированного в качестве медицинского изделия программного продукта «ДЕОНА» («Мед АйТи Групп», Россия; поставляется в составе реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq», производства «ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии») не превысили 2%, что подтвердило высокое качество разработанной программы «ConSeqAssembler», которое позволит оптимизировать методы молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора, изучения и оценки биологического фактора эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, который вместе с социальным фактором играет при ВИЧ-инфекции ключевую роль в формировании эпидемического неблагополучия на территории.

*Web-сервис контроля сборки контигов фрагментов гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу*

Web-сервис предназначен для выявления мутаций в фрагментах гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, относительно референса ВИЧ-1 HXB2, с разделением на ранее описанные и неизвестные мутации. Сервис общедоступен и размещён по адресу <http://hivseqassist.niivrom.ru/>

Web-интерфейс предлагает пользователю загрузить fasta-файл, содержащий консенсусную последовательность, выровненную на одну из референсных последовательностей ВИЧ-1, представленных в раскрывающемся списке (Рисунок 34).

Проверка консенсусных последовательностей ВИЧ на наличие стоп-кодонов, редких и ранее описанных мутаций в генах протеазы и обратной транскриптазы

Файл с консенсусной последовательностью:

Файл не выбран

Референсный геном, на котором производилось выравнивание файлов прочтений:

KU749403.1 HIV-1 subtype A6 isolate DEMA112UA024 from former USSR, partial genome ▾
KU749403.1 HIV-1 subtype A6 isolate DEMA112UA024 from former USSR, partial genome
K03455.1 Human immunodeficiency virus type 1 (HXB2), complete genome

Файл с данными не был загружен или для загрузки был выбран файл неподходящего формата

Проводится на основе данных:

Davey NE*, Satagopam VP*, Santiago-Mozos S*, Villacorta-Martin C, Bharat TA, Schneider R, Briggs JA.
The HIV Mutation Browser: A Resource for Human Immunodeficiency Virus Mutagenesis and Polymorphism Data.
PLoS Comput Biol. 2014 Dec 4;10(12):e1003951. [[PubMed](#) | [PLoS](#)]

Рисунок 34 – Интерфейс «Сервиса анализа консенсусных последовательностей гена pol ВИЧ-1»

В настоящее время сервисом предлагаются следующие референсы ВИЧ-1: HXB2 – видовая референсная последовательность ВИЧ-1, доступна в GenBank (AN: K03455) и одна из референсных последовательностей суб-субтипа А6 ВИЧ-1 (по версии сервиса «HIV Sequence Alignments» базы данных «HIV databases» (<https://www.hiv.lanl.gov/>) [110], доступна в GenBank (AN: KU749403).

Вне зависимости от выравнивания мутациями считаются все аминокислотные замены относительно трансляции видового референсного генома HXB2. Все выявленные мутации, а также делеции и стоп-кодоны представляются в виде отчётных таблиц, отображаемых на сайте, содержащих сведения отдельно для протеазы и обратной транскриптазы, с указанием какие именно мутации являются ранее описанными или редкими. Также в отчёте отображается позиция первого нуклеотида в кодоне на референсной последовательности, относительно

которой была выравнена загруженная последовательность, а также нуклеотидная последовательность кодона (Рисунок 35).

Сервис выдаёт ошибку, если загруженная последовательность имеет длину, отличающуюся от референсной последовательности, или не содержит фрагмента протеазы.

Результаты анализа нуклеотидной последовательности из файла: 190_consensus.fa

Protease

Позиция в референсе	Нуклеотиды кодона	Описанные мутации	Не описанные редкие мутации
2322	ATC	V3I	
2352	GTA	I13V	
2355	AGA	K14R	
2361	GAA	G16E	
2418	GAC	E35D	
2421	ATA	M36I	
2424	AAT	S37N	
2436	AAA	R41K	
2520	AAA	H69K	
2580	ATG	L89M	

Reverse Transcriptase

Позиция в референсе	Нуклеотиды кодона	Описанные мутации	Не описанные редкие мутации
2643	ACA	K11T	
2715	ATA	V35I	
2718	GAC	E36D	
2727	AAG	T39K	
2790	ATA	V60I	
2979	AGC	D123S	
3015	ACA	I135T	
3096	CAT		S162H
3129	TTA	K173L	
3132	AAA	Q174K	
3210	GCA	T200A	
3231	GCT	Q207A	
3243	AAT	R211N	

Рисунок 35 – Пример отчёта сервиса по результатам анализа загруженной последовательности фрагмента гена pol ВИЧ-1, выравненной на референс

KU749403

На разработанный «Сервис анализа консенсусных последовательностей гена pol ВИЧ-1» получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023680626 от 03.10.2023 г. Сервис внедрён в работу учреждений

Минобрнауки России и Роспотребнадзора. Новый программный продукт «ConSeqAssembler» для построения консенсусных последовательностей и Web-сервис контроля сборки позволят оптимизировать методы молекулярно-генетического мониторинга ВИЧ, своевременно и качественно дать оценку биологическому фактору эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в формировании эпидемического неблагополучия на территории.

Филогенетический анализ штаммов ВИЧ, циркулирующих на территории УФО с использованием 223 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol* ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью лечения на 3-4 стадии инфекции и 2458 близкородственных (генетическая дистанция менее 5%) штаммов, позволил установить доминирование суб-субтипа А6 (90,6%), при этом филогенетический анализ выявил распад доминирующего субтипа на несколько кластеров. Выявлена высокая идентичность (более 95%) со штаммами из ближнего и дальнего зарубежья, что косвенно подтверждает трансграничную циркуляцию штаммов как при трудовой, так и при туристической миграции. Охарактеризовано 8 крупных (более 20 изолятов) и 6 малых кластеров, установлена высокая идентичность у 36,3% изолятов (95 % ДИ: 30,3 – 42,8) со штаммами из ближнего – Киргизия, Беларусь, Армения, Литва, Таджикистан, Латвия, Узбекистан, Казахстан и др. и для 31,8% изолятов (95 % ДИ: 26 – 38,2) дальнего – Испания, Германия, Чехия, Кипр, Великобритания, Польша и др. зарубежья. Проведена оценка уровня лекарственной устойчивости ВИЧ (64,6%) и распространённости резистентности высокого уровня (56,1%) к АРВП среди лиц с вирусологической неэффективностью лечения, выявлены наиболее распространённые МЛУ – M184V, G190S, K103N, K101E, обеспечившие основной вклад в значительную распространённость резистентности высокого уровня.

Статистически значимые отличия в МЛУ одновременно к 2 или 3 классам АРВП установлены в группе лиц старших возрастных групп ($p = 0,003$). Возрастная разница медиан составила 3 года. Установленная зависимость предполагает необходимость более глубокого изучения формирования МЛУ ВИЧ в отдельных возрастных группах, а также среди лиц с разной стадией ВИЧ-инфекции.

Изоляты ВИЧ-1, обладающие РВУ, имели невосприимчивость одновременно к 4,5 АРВП по медиане. От 43,0% до 45,3% лиц с вирусологической неэффективностью лечения были выделены изоляты ВИЧ-1 с РВУ к Невирапину (ННИОТ), Эфавирензу (ННИОТ), Эмтрицитабину (НИОТ), Ламивудину (НИОТ). Распространённость РВУ к ингибиторам протеазы не превышала 4,5%, что обусловлено высоким генетическим барьером для возникновения аминокислотных замен, особенно в области, кодирующей функциональный центр протеазы, на который нацелены АРВП из этого класса [184, 207]. Резистентность высокого уровня отсутствовала только к двум ингибиторам протеазы – Дарунавиру и Типранавиру.

Таким образом, выявленное нами широкое распространение лекарственной устойчивости среди изолятов ВИЧ, выделенных от пациентов на территории Уральского федерального округа, диктует необходимость риск-ориентированного подхода к организации профилактических и противоэпидемических мероприятий, прежде всего нацеленного на ключевые группы населения – секс-работниц и лиц, освободившихся из мест лишения свободы. Сложность своевременной адекватной антиретровирусной терапии на ранних стадиях заболевания с последующим отсутствием контроля вирусной супрессии в этих группах, связанные с асоциальным образом жизни (включая потребление инъекционных наркотиков), делает их наиболее уязвимыми в отношении распространения резистентных штаммов ВИЧ.

В этой связи определение основных факторов риска распространения ВИЧ-инфекции в группе секс-работниц и среди контингента лиц, освободившихся из мест лишения свободы на основе поиска основных детерминант и моделей их социального поведения, предопределило дальнейший ход диссертационного исследования.

ГЛАВА 5. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ГРУППЕ ЛИЦ, ОСВОБОДИВШИХСЯ ИЗ МЕСТ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ И СЕКС- РАБОТНИЦ, НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава посвящена совершенствованию социологических исследований как элемента полевого эпидемиологического исследования по изучению основных факторов риска распространения ВИЧ-инфекции в группе, отнесенной с 2020 года к новому контингенту обследуемых – секс-работниц, или лиц, занимающихся оказанием коммерческих сексуальных услуг (код 105) и лиц, освободившихся из мест лишения свободы (в настоящее время не подлежат статистическому наблюдению в рамках надзора за ВИЧ-инфекцией).

5.1. Социологическое исследование среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы

В период 2020 – 2022 гг. в было организовано поперечное социологическое исследование лиц, в течение последнего года освободившихся из исправительных учреждений Свердловской области. Анкетированием, проводившимся на добровольной и анонимной основе, было охвачено 330 человек, в том числе 28 женщин и 302 мужчины. Анкетирование сопровождалось консультациями по получению предусмотренных законодательством медицинской помощи и мер социальной поддержки и проводилось в офисах некоммерческой организации РОФ ПРКН СО «Новая жизнь» В ходе консультирования всем обратившимся предлагали ответить на вопросы «общей анкеты», а при наличии ВИЧ-инфекции дополнительно «анкеты для ЛЖВ» (приложение 1). С ВИЧ-позитивными респондентами проводили работу по повышению приверженности к лечению и

диагностике ВИЧ-инфекции «равные» консультанты, при необходимости предоставлялась помощь психологов.

5.1.1. Результаты исследований среди мужчин

Результаты анкетирования анализировали для общей выборки (302 респондента), а также в сравнении двух групп: группа наблюдения (181 респондент), включающая лиц с положительным ВИЧ-статусом (ЛЖВ), и группа сравнения (121 респондент). Вопросы анкеты о факторах риска заражения и передачи ВИЧ при анализе были разделены по механизму передачи на факторы, связанные с потреблением инъекционных наркотиков и нанесением татуировок (искусственный механизм передачи) и факторы, связанные с половым путем передачи (естественный механизм передачи).

На вопросы о потреблении наркотиков ответили большинство респондентов, при этом расчёт частотной характеристики производился относительно числа ответивших, поэтому число ответов по некоторым вопросам оказалось меньше числа респондентов в выборке.

Социальный портрет осужденных.

Среди мужчин возрастной размах в общей выборке составлял от 24 до 64 лет, средний возраст – $38,9 \pm 7,2$ года. Большинство опрошенных не были в официальном браке 45,7% (Рисунок 36). В постоянных отношениях (сожительство или зарегистрированный брак) состояли 39,1%.

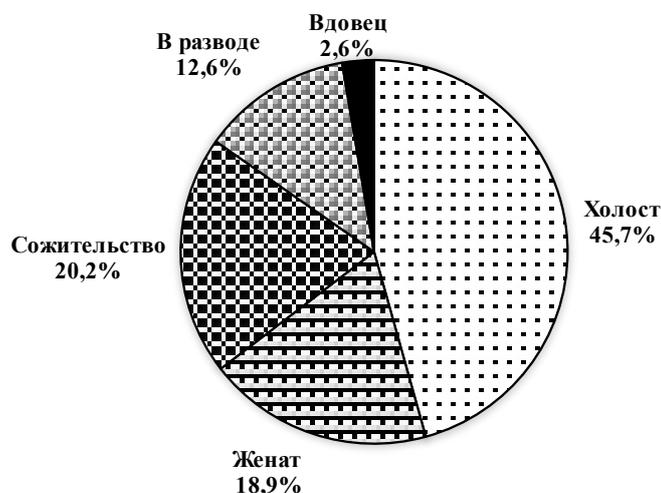


Рисунок 36 – Семейное положение мужчин, освободившихся из мест лишения свободы (n=302)

О наличии как минимум одного ребёнка сообщило 48,7% респондентов.

Большинство мужчин имели среднее образование 64,2%, респондентов с высшим образованием было существенно меньше – всего 7,0% (Рисунок 37).

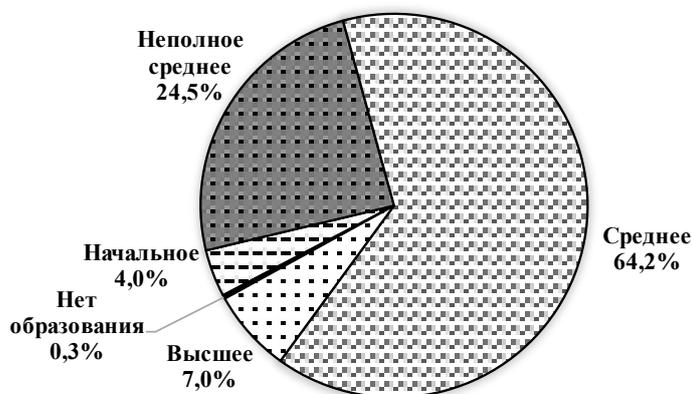


Рисунок 37 – Уровень образования мужчин, освободившихся из мест лишения свободы (n=302)

Более половины опрошенных были безработными – 58,6% (95% ДИ: 52,9–64,0), 29,6% (95% ДИ: 24,7–35,1) до попадания в пенитенциарную систему были заняты в коммерческой сфере деятельности, 11,8% (95% ДИ: 8,6–15,9) – в бюджетной сфере (Рисунок 38).

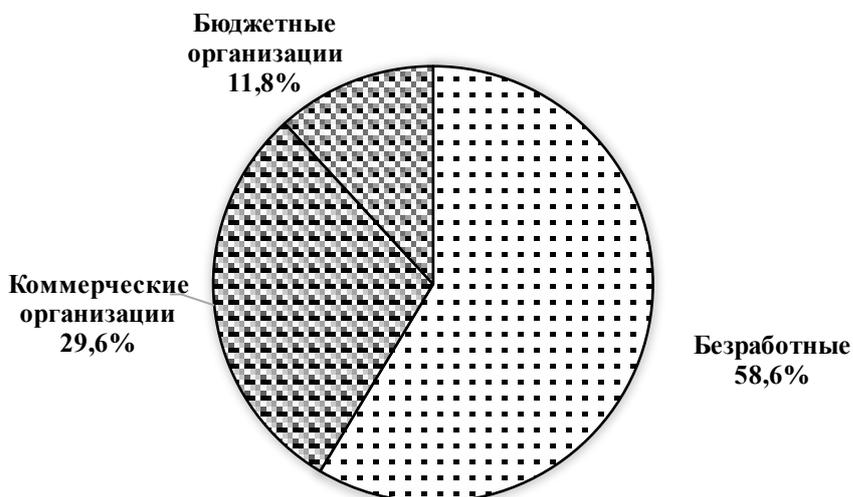


Рисунок 38 – Сферы деятельности мужчин, освободившихся из мест лишения свободы (n=297)

О потреблении инъекционных наркотиков сообщили 80,2% респондентов (95% ДИ 75,1 – 84,5), при этом у большинства (83,0%) длительность приёма наркотиков составляла 5 и более лет (Me = 15 лет; МКИ: 7 – 12 лет).

Большинство опрошенных мужчин имели несколько судимостей (Me = 3; МКИ: 2 – 4), при этом максимальное количество достигало 10 судимостей, а на долю впервые осужденных пришлось всего 19,2% (95% ДИ: 15,2 – 24).

Обобщая полученные результаты ответов, характеризующих социальные особенности респондентов, получили следующий социальный профиль осуждённого: безработный, холостой, наркозависимый мужчина в возрасте от 31 до 46 лет со средним образованием, неоднократно судимый.

Доля ЛЖВ в общей выборке мужчин составила 59,9%. По наличию ВИЧ-инфекции выборка была разбита на группу наблюдения (ЛЖВ) и группу сравнения (бывшие заключённые без ВИЧ-инфекции).

Средний возраст респондентов в группе наблюдения ($n = 181$, ЛЖВ) составлял $38,7 \pm 5,8$ года. Структура семейного положения в группе наблюдения не отличалась от общей выборки: 47,0% опрошенных не состояли в браке, находились в незарегистрированном браке (18,8%), 19,3% сохранили официальный брак, 14,9% были разведены или овдовели. Дети имелись у 46,4%. По уровню образования большинство – 60,8% имели среднее образование, на лиц с неполным средним и с высшим образованием пришлось 31,5% и 4,4% соответственно. До заключения под стражу оставались безработными 56,9%, трудились в бюджетной сфере – 10,5%, в коммерческой – 32,0%.

В группе сравнения ($n = 121$) средний возраст респондентов составил $39,0 \pm 8,0$ лет и не имел статистически значимых отличий ($t = -0,318$ $p = 0,751$) от группы наблюдения (ЛЖВ: $38,7 \pm 5,8$ года).

Не находились в официальном браке 43,8% анкетированных, в незарегистрированном – 22,3%, в официальном – 18,2%, были в разводе или вдовцами – 15,7%. Сообщили о наличии детей 52,1%. Лиц с неполным средним образованием было 14,1%; со средним – 69,4%; с высшим – 10,7%, безработных – 58,7%, работников из коммерческих организаций – 24,8%, из бюджетных – 13,2%.

Таким образом, отсутствовала статистически значимая разница между группой наблюдения и группой сравнения по таким параметрам, как семейное положение (Рисунок 39) и сфера деятельности (Рисунок 40).

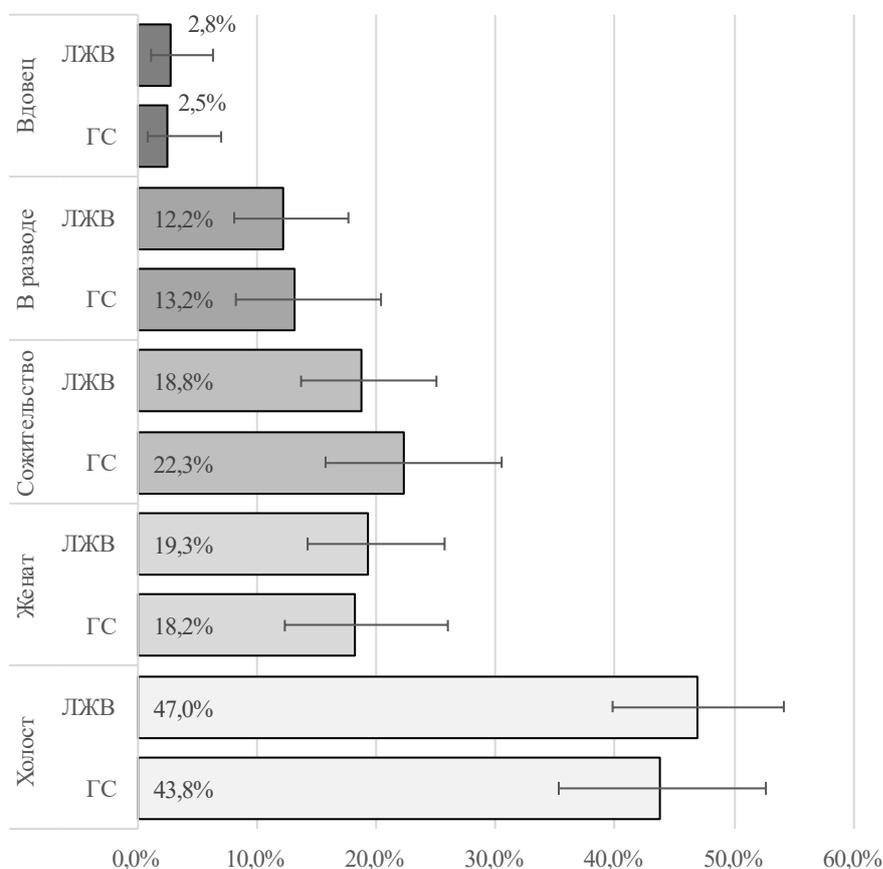


Рисунок 39 – Семейное положение респондентов в группе сравнения (ГС, n=121) и в группе наблюдения (ЛЖВ, n=181)

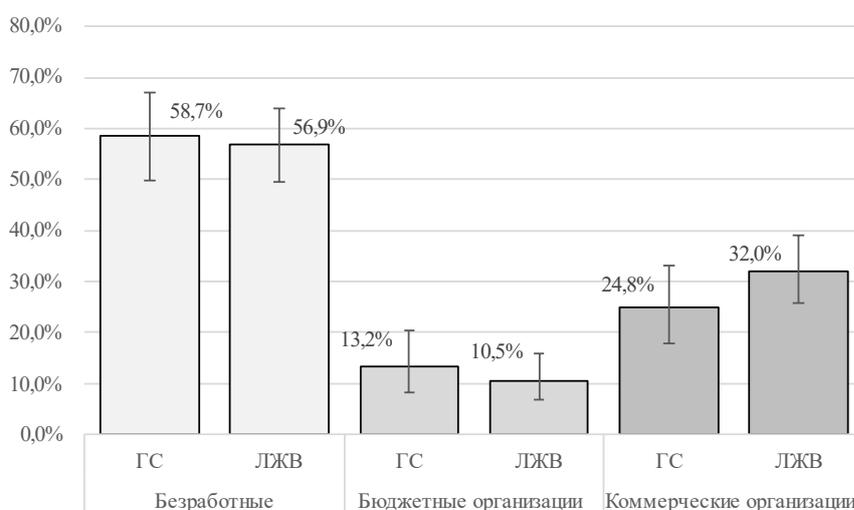


Рисунок 40 – Сферы деятельности респондентов в группе сравнения (ГС, n=121) и в группе наблюдения (ЛЖВ, n=181)

Напротив, среди ЛЖВ (группа наблюдения) мужчин с низким уровнем образования (неполное среднее) оказалось больше ($\chi^2 = 11,9$, d.f. = 1, $p < 0,001$) (Рисунок 41).

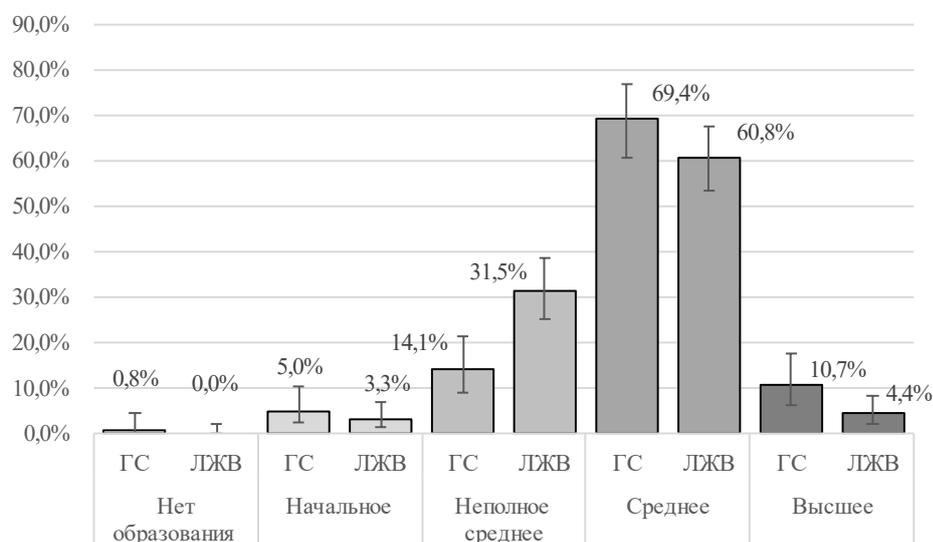


Рисунок 41 – Уровень образования мужчин в группе сравнения (ГС, n=121) и в группе наблюдения (ЛЖВ, n=181)

Фактор риска, связанный с искусственным механизмом передачи ВИЧ-инфекции

В начальном периоде эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации употребление инъекционных наркотиков являлось наиболее значимым фактором, обусловившим широкое и стремительное распространение вируса. В группе наблюдения (ЛЖВ) 94,3% респондентов имели опыт внутривенного введения наркотиков до заключения под стражу и / или в местах лишения свободы, что существенно больше, чем в группе сравнения (лица без ВИЧ-инфекции), где на долю ПИН пришлось 55,6% (95% ДИ: 45,7–65,0). Шанс инфицирования ВИЧ-инфекцией оказался 13 раз выше у лиц, употреблявших наркотики (ОШ = 13,1; 95% ДИ: 6,2 – 27,8). Как следствие, среди ПИН распространённость ВИЧ была статистически значимо выше ($\chi^2 = 59,6$, d.f. = 1, $p < 0,001$). ПИН из группы наблюдения (ЛЖВ) употребляли наркотики на 13 лет дольше, чем ПИН из группы сравнения ($U = 1702,5$; $p < 0,001$; группа наблюдения (ЛЖВ) = 137; группа сравнения = 57).

В общей выборке среди ПИН медиана стажа употребления наркотиков составляла 15 лет (МКИ: 7 – 21).

Среди наркозависимых лиц из общей выборки 28,9% продолжили принимать внутривенные наркотики находясь в исправительных колониях и СИЗО. Несмотря на все ограничительные мероприятия в условиях пенитенциарной системы 1,5% осужденных впервые начали внутривенное употребление наркотических средств. Только 69,5% осужденных, являвшихся до лишения свободы ПИН, не смогли продолжить употребление наркотиков.

Проведение анкетирования после освобождения из МЛС позволило получить ответ на вопрос, становился ли осужденный свидетелем того, что другие лица, находящиеся под стражей, принимают внутривенные наркотики. Такие факты видели в исправительных колониях 31,7% респондентов, в СИЗО – 12,4%. В общей сложности 42,0% опрошенных были свидетелями введения внутривенных наркотиков в МЛС.

Широко было распространено нанесение татуировок при отбывании наказания в МЛС. Более половины опрошенных – 61,0% (95% ДИ: 55,39 – 66,29) нанесли себе татуировки находясь в пенитенциарной системе. Лица из группы наблюдения (ЛЖВ) наносили татуировки в МЛС в 1,6 раза чаще (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,0 – 2,6), не считая, что это явилось причиной инфицирования ВИЧ.

Фактор риска, связанный с естественным путем передачи ВИЧ-инфекции

Стратифицированный анализ количества половых партнёров в рассматриваемых группах, показал, что в группе наблюдения (ЛЖВ) лиц, сообщивших о 20 и более половых партнёрах, статистически значимо больше ($\chi^2 = 8,1$, d.f. = 1, $p = 0,0049$), чем в группе сравнения. По остальным стратам числа половых партнёров статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

ЛЖВ признавались в полном отказе от использования презервативов чаще, чем лица из группы сравнения (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 0,8 – 2,9), при этом об имевшемся ИППП ЛЖВ сообщали реже (ОШ = 0,7; 95% ДИ: 0,4 – 1,1).

В группе наблюдения шанс половых контактов с женщинами, заражёнными ВИЧ, был в 15,7 раза выше (ОШ = 15,7; 95% ДИ: 8,9 – 28,0), чем в группе сравнения – о таких контактах сообщили 79,3% ЛЖВ (95% ДИ: 72,8 – 84,6).

Шансы половых контактов с женщинами, употребляющими инъекционные наркотики, а также с женщинами, больными гепатитом В и/или гепатитом С, у лиц из группы наблюдения были выше, чем в группе сравнения в 7 (ОШ = 6,9 (95% ДИ: 3,8 – 12,5) и 3,5 (ОШ = 3,5, 95% ДИ: 2,2 – 5,7) раза соответственно.

Несмотря на информированность о высоком риске заражения ВИЧ половым путем 30,4% респондентов из общей выборки, признались, что не используют презерватив при половых контактах, 55,3% опрошенных, отмечали, что «лишь иногда» его используют. В группе наблюдения 87,9% никогда не используют презерватив, а в группе сравнения – 82,6%.

Из общей выборки 80,5% сообщили, что имели половые контакты в течение шести месяцев после освобождения из мест лишения свободы, в том числе за последний месяц – 61,9% (95% ДИ: 56,3 – 67,2). В группе наблюдения 82,9% респондентов сообщили, что имели гетеросексуальные половые контакты в течение полугода, из них 22,7% не пользовались при этом презервативами.

В группе наблюдения на вопрос о пути заражения ВИЧ-инфекцией 22,9% ЛЖВ (95% ДИ: 17,4 – 29,6) ответили, что их заражение связано с половым путем, при этом 61,0% из них (95% ДИ: 45,7 – 74,3) были ПИН, а 17,1% мужчин (95% ДИ: 8,5 – 31,3) отказались отвечать на вопросы об употреблении наркотиков.

Медицинское освидетельствование на ВИЧ-инфекцию и приверженность к лечению

Большинство респондентов из общей выборки (56,0%) до попадания в СИЗО не проходили медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию, у 53,0% из них ВИЧ-инфекция была впервые выявлена в СИЗО и в исправительных колониях.

В группе наблюдения число рецидивистов (лица, осужденные два раза и более) было значительно больше (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,01 – 3,21), чем в группе сравнения. В группе наблюдения у осужденных было на одну судимость больше (Me = 3; МКИ: 2,0 – 4,0), чем в группе сравнения (Me = 2; МКИ: 1,5 – 4,0), при этом

критерий Манна-Уитни показал наличие статистически значимого различия ($U = 9191, p = 0,0159$; группа наблюдения = 181, группа сравнения = 121).

Группа вопросов о путях передачи и факторах риска заражения ВИЧ-инфекцией показала высокую информированность: только 13,0% лиц из общей выборки допустили ошибки. О высоком риске инфицирования ВИЧ при внутривенном введении наркотических веществ знали 99,3% респондентов, о риске заражения ВИЧ при незащищённых половых контактах – 97,3%.

Продолжительность ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза до анкетирования в среднем составляла $9,7 \pm 5,6$ года ($n = 179$) при возрасте ЛЖВ $38,8 \pm 5,8$ лет. О диагнозе туберкулёза сообщили 39,7% ЛЖВ (95% ДИ: 32,8 – 47), большинство из них (73,2%; 95% ДИ: 61,9 – 82,1) узнали о коинфицировании после установления диагноза ВИЧ-инфекции, при этом к моменту анкетирования давность туберкулёзной инфекции составляла $9,1 \pm 5,0$ лет. Информацию о наличии ХГВ и ХГС ЛЖВ сообщали значительно чаще, чем о туберкулёзе: 83,2% опрошенных (95% ДИ: 77,1 – 88) знали о наличии у них хронического гепатита, однако, в отличие от туберкулёза, коинфицирование вирусами гепатита у них выявляли преимущественно или до ВИЧ-инфекции или одновременно с ней: у 49,7% (95% ДИ: 41,7 – 57,6) коинфекция была обнаружена одновременно, у 38,9% (95% ДИ: 31,5 – 46,9) – до выявления ВИЧ-инфекции, при этом средний стаж хронического вирусного гепатита составлял $12,3 \pm 6,6$ лет.

Известно, что важнейшим профилактическим мероприятием по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции является АРТ. Между тем 16,2% опрошенных ЛЖВ не имели опыта приема АРВП, из них только 17,2% знали о своём ВИЧ-положительном статусе менее 12 месяцев, остальные оставались без АРТ в среднем $6,19 \pm 4,58$ лет.

После выхода из МЛС продолжили прием АРВП (или впервые приступили к нему) 75,4% ЛЖВ, из них 23,7% не получали АРВП в период отбывания наказания. Вместе с тем, 22,7% (95% ДИ: 12,8 – 37) находившихся на АРТ в МЛС ЛЖВ прервали лечение после освобождения.

В целом шансы приема АРВП у ЛЖВ, вышедших на свободу, оказались в 1,8 раза выше, чем у лиц в МЛС (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,1 – 2,8).

5.1.2. Результаты исследований среди женщин

Аналогичное поперечное социологическое исследование за изучаемый период времени проведено среди 28 освободившихся из заключения женщин.

По возрасту, уровню образования, семейному положению и вовлечённости в трудовую деятельность выборка не имела статистически значимых отличий от мужчин, за исключением семейного статуса в виде сожительства (Рисунок 42).

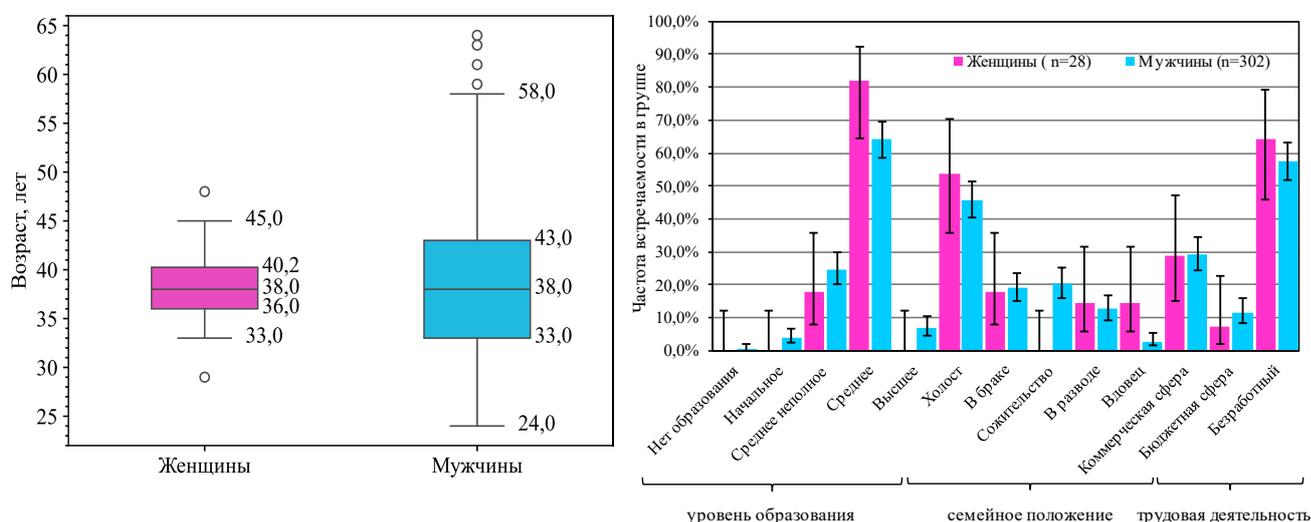


Рисунок 42 – Различия среди женщин и мужчин Свердловской области, освободившихся из мест лишения свободы с Свердловской области по возрасту, уровню образования, семейному положению и вовлечённости в трудовую деятельность

Опыт внутривенного введения наркотиков имели 24 женщины (85,7%, ДИ: 68,5 – 94,3), при этом 7 (25,0%; 95% ДИ: 12,3 – 18,4) сообщили, что продолжили их употребление в исправительном учреждении, а одна женщина (4,2%; 95% ДИ: 0,7 – 20,2) впервые в период отбывания наказания. Присутствовали при внутривенном введении наркотика в местах лишения свободы 16 анкетированных (57,1%; 95% ДИ: 39,1 – 73,5). Распространённость употребления внутривенных наркотиков среди

женщин оказалась на 5,5% выше, чем среди мужчин, однако женщины продолжали употреблять наркотики в местах лишения свободы на 11,8% реже, чем мужчины (Рисунок 43).

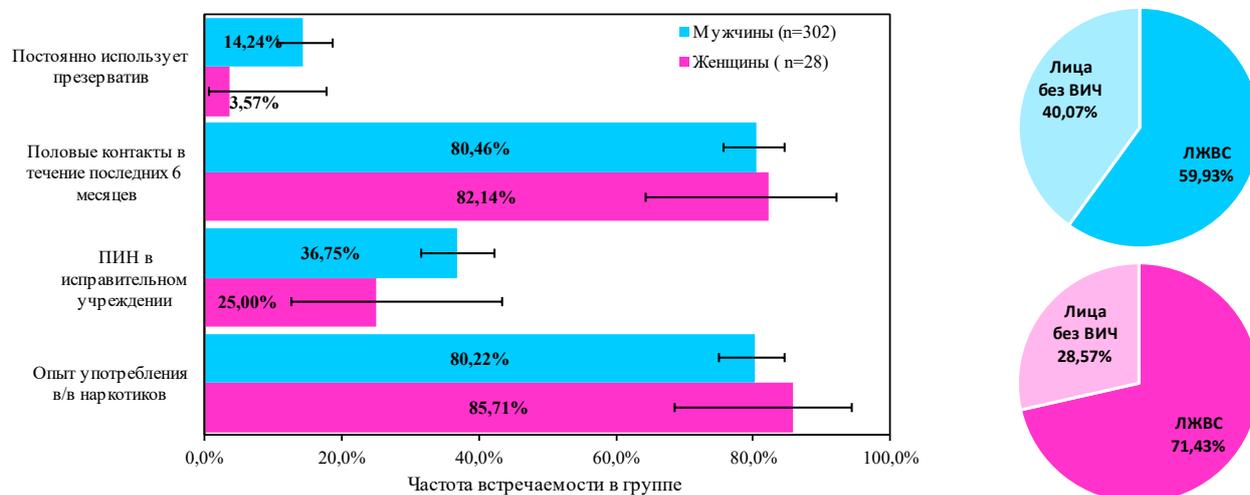


Рисунок 43 – Частота встречаемости факторов риска передачи/заражения ВИЧ-инфекцией и доля лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВС) среди мужчин и женщин, участвовавших в исследовании

Однако, за счёт небольшой выборки респондентов статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 0,49$, d.f. = 1, $p = 0,483$ и $\chi^2 = 1,54$, d.f. = 1, $p = 0,214$ соответственно).

В группе имели ВИЧ-положительный статус 20 человек (71,4%, ДИ: 52,9 – 84,7), в том числе 11 (55,0%; 95% ДИ: 34,2 – 74,2) связывали своё инфицирование с употреблением наркотиков, 8 (40,0%; 95% ДИ: 21,9 – 61,3) считали, что заразились при гетеросексуальном контакте, а одна – при нанесении татуировки. У всех заражение ВИЧ произошло до заключения под стражу.

Имели половые контакты в течение последних 6 месяцев 23 женщины (82,1%; 95% ДИ: 64,4 – 92,1), при этом только одна из них (3,6%; 95% ДИ: 0,6 – 17,7) подтвердила, что всегда использует презерватив. По данным показателям женщины также не имели статистически значимых отличий от мужчин ($\chi^2 = 0,05$, d.f. = 1, $p = 0,83$ и $\chi^2 = 2,52$, d.f. = 1, $p = 0,112$ соответственно)

Принимали антиретровирусную терапию после освобождения 14 женщин из 20 (70,0%; 95% ДИ: 48,1 – 85,5), начали принимать в местах лишения свободы – 10 (50,0%; 95% ДИ: 29, – 70,1). Несмотря на то, что данные показатели оказались ниже, чем у мужчин (на 2,5% и на 12,8% соответственно), статистически значимых различий между мужчинами и женщинами на наблюдалось ($\chi^2 = 0,1$, d.f. = 1, $p = 0,754$ и $\chi^2 = 1,24$, d.f. = 1, $p = 0,265$ соответственно).

Перерыв в приёме антиретровирусных препаратов у женщин оказался чаще, чем у мужчин на 27,5% ($\chi^2 = 5,67$, d.f. = 1, $p = 0,017$). Происходило это преимущественно в СИЗО и в процессе этапирования осужденных, однако среди женщин 50,0-52,6% опрошенных не получали АРВП, как в исправительных колониях, так в лечебных учреждениях пенитенциарной системы (Рисунок 44).

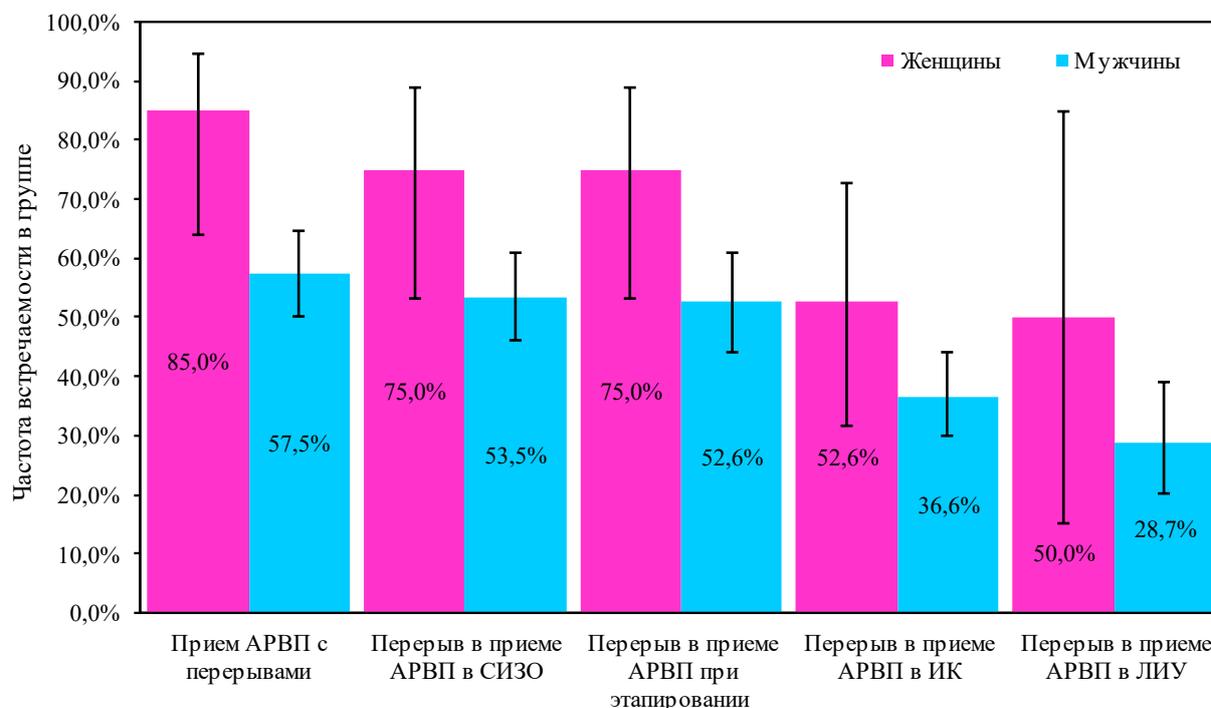


Рисунок 44 – Перерывы в приёме антиретровирусных препаратов, пациентами с ВИЧ инфекцией в различные периоды отбывания наказания (СИЗО – следственный изолятор, ИК – исправительная колония, ЛИУ – лечебно-исправительное учреждение)

Таким образом, по результатам проведенных исследований среди женщин и мужчин, действие факторов риска передачи и заражения ВИЧ в условиях

пенитенциарной системы является сопоставимым, как и приверженность к АРТ, однако перерывы в приёме АРВП у женщин происходят значительно чаще.

5.2. Распространенность ВИЧ-инфекции в группе лиц с квазизаконной формой занятости, информированность женщин секс-работниц в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции

5.2.1. Распространенность ВИЧ-инфекции среди секс-работниц

Изучение факторов рисков у секс-работниц проведено в период с 2015 по 2018 год методом анонимного анкетирования совместно с «равными» консультантами из РОФ ПРКН СО «Новая жизнь».

Анкетирование состояло из 12 вопросов, раскрывающих особенности рискованного полового поведения при оказании сексуальных услуг, информированности о проблеме ВИЧ-инфекции, и приверженности профилактике ВИЧ (Приложение 2). Исследование проводилось в городе Екатеринбурге.

К анкетированию и экспресс-тестированию на ВИЧ было привлечено 707 женщин со средним возрастом 27,3 лет ($\sigma = 6,5$), предоставлявших сексуальные услуги на коммерческой основе в течение последнего месяца. В выборку в равных пропорциях были включены СР, предоставляющие свои услуги на территории клиента (в машине или на дому), и СР, оказывающие услуги в салонах для мужчин, саунах, банях и гостиницах. Все участницы исследования предоставили информированное согласие.

После анкетирования женщинам проводили дотестовое консультирование, выполняли экспресс-тестирование по слюне на антитела к ВИЧ, после регистрации результатов проводили послетестовое консультирование. В случае выявления положительного результата обеспечивали сопровождение пациента в ГАУЗ СО «ЦСПИД» для освидетельствования на ВИЧ-инфекцию.

В результате экспресс-тестирования на ВИЧ было выявлено 6 новых случаев ВИЧ-инфекции – 0,85% (95 % ДИ: 0,39 – 1,84), ещё 23 женщины знали о своём

ВИЧ-положительном статусе. Таким образом распространённость ВИЧ-инфекции в выборке достигла 4,10% (95 % ДИ: 2,90 – 5,83). Установленный уровень превышал распространённость ВИЧ-инфекции среди жителей Екатеринбурга в возрасте от 18 до 49 лет в 2,5 раза. Аналогичное исследование, проведённое среди секс-работниц в Санкт-Петербурге продемонстрировало более низкий уровень распространённости ВИЧ – 2,3%, однако в соседнем регионе в городе Пермь аналогичный показатель оказался в 3,7 раза выше, достигнув 15% [11].

Большинство СР в исследуемой выборке – 88,7% женщин (95% ДИ: 86,1 – 90,8) имели постоянное место жительства в городе Екатеринбурге, 7,5% (95 % ДИ: 5,8 – 9,7) приехали для оказания интимных услуг в Екатеринбург из Свердловской области и 3,8% женщин (95 % ДИ: 2,6 – 5,5) прибыли из других регионов УФО. Распространённость ВИЧ инфекции в данных подгруппах не имела статистически значимых отличий (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты сравнения распространённости ВИЧ-инфекции в подгруппах с помощью критерия Хи-квадрат (d.f. = 1)

Подгруппа	Екатеринбург	Свердловская область	Другие регионы
Екатеринбург		$\chi^2 = 0,65$ $p = 0,418$	$\chi^2 = 0,67$ $p = 0,413$
Свердловская область	$\chi^2 = 0,65$ $p = 0,418$		$\chi^2 = 1,51$ $p = 0,219$
Другие регионы	$\chi^2 = 0,67$ $p = 0,413$	$\chi^2 = 1,51$ $p = 0,219$	
Распространённость ВИЧ-инфекции, % [95%ДИ]	4,2% [2,8 – 6]	1,9% [0,3 – 9,9]	7,4% [2,1 – 23,4]

Известно, что в более старших возрастных группах женщин уменьшается доля СР. Женщины покидают сферу коммерческих сексуальных услуг из-за роста конкуренции со стороны молодых СР, психологических проблем и потери привлекательности. Традиционно, при стратификации по возрасту используют 10-ти летний временной интервал, получая 4 подгруппы. Однако, такой механистический подход не обеспечивает единого распределения возраста внутри

подгрупп. В связи с этим вся выборка была разделена нами на 4 возрастные группы методом кластерного анализа с использованием к-средних (Таблица 16).

Таблица 16 – Подходы к разделению выборки на возрастные группы

Подходы	Возрастные группы	Возрастной диапазон, лет	Кол-во	Доля, %	Ср.знач.±σ	Медиана (МКИ)
Десятилетний интервал	1 группа	18-20	109	15,4%	18,97±0,78	19 (18 - 20)
	2 группа	21-30	407	57,6%	25,46±2,78	25 (23 - 28)
	3 группа	31-40	160	22,6%	34,25±2,5	34 (32 - 36)
	4 группа	41-50	31	4,4%	43,61±2,75	43 (41 - 47)
Кластерный анализ по к-средним	1 группа	18-22	180	25,5%	19,95±1,39	20 (19 - 21)
	2 группа	23-27	220	31,1%	24,92±1,39	25 (24 - 26)
	3 группа	28-33	183	25,9%	30,01±1,63	30 (29 - 31)
	4 группа	34-49	124	17,5%	37,89±3,9	37 (35 - 40,5)

Для дальнейшего анализа использовали возрастные группы, выделенные с помощью кластеризации по к-средним.

Распространённость ВИЧ-инфекции между возрастными группами находилась в диапазоне от 3,2% до 5,5% и также не имела статистически значимых отличий.

Таблица 17 – Результаты сравнения распространённости ВИЧ-инфекции в возрастных подгруппах с помощью критерия Хи-квадрат (d.f. = 1)

Возрастная подгруппа	18-22 года	23-27 лет	28-33 года	34-49 лет
18-22 года		$\chi^2 = 0,15$ $p = 0,702$	$\chi^2 = 0,5$ $p = 0,477$	$\chi^2 = 0$ $p = 0,95$
23-27 лет	$\chi^2 = 0,15$ $p = 0,702$		$\chi^2 = 1,29$ $p = 0,256$	$\chi^2 = 0,17$ $p = 0,68$
28-33 года	$\chi^2 = 0,5$ $p = 0,477$	$\chi^2 = 1,29$ $p = 0,256$		$\chi^2 = 0,33$ $p = 0,568$
34-49 лет	$\chi^2 = 0$ $p = 0,95$	$\chi^2 = 0,17$ $p = 0,68$	$\chi^2 = 0,33$ $p = 0,568$	
Распространённость ВИЧ-инфекции, % [95%ДИ]	3,9% [1,9 – 7,8]	3,2% [1,5 – 6,4]	5,5% [3 – 9,8]	4,0% [1,7 – 9,1]

С возрастом распространённость ВИЧ-инфекции среди СР нарастала, показывая средней силы статистически значимую прямую корреляционную связь ($R_s = 0,6$; $p = 0,007$), а если рассматривать зависимость от возраста как динамический ряд, то наблюдалась статистически значимая тенденция к росту с увеличением возраста – тест Манна-Кендалла: $S = 72$; $p = 0,013$ (Рисунок 45).

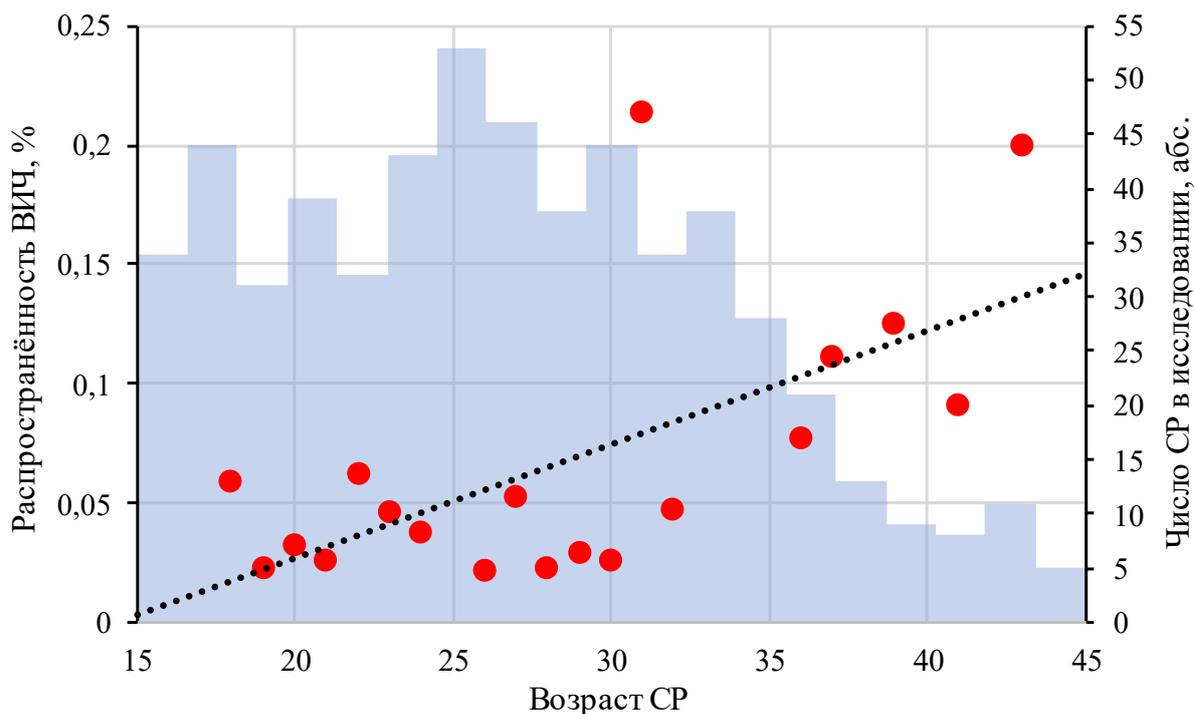


Рисунок 45 – Распространённость ВИЧ-инфекции среди СР в зависимости от возраста (красными точками показана распространённость, фоновой гистограммой показано число СР каждого возраста)

Оказанием интимных услуг за плату женщины начинали заниматься в возрасте от 11 до 38 лет, в среднем – в $21,1 \pm 4,1$ год. До наступления совершеннолетия (до 18 лет) такие услуги предоставляли 20 респонденток (2,8%, 95% ДИ: 1,8 – 4,3).

Продолжительность работы в сфере коммерческих сексуальных услуг у женщин в исследуемой выборке варьировал от 2-3 месяцев до 29 лет, в среднем $6,1 \pm 5,5$ лет. Опыт работы менее одного года был у 81 женщины (11,4%, 95% ДИ:

9,3 – 14), у 134 (19,0%, 95% ДИ: 16,2 – 22) – от 1 до 2 лет, у 492 (69,6%, 95% ДИ: 66,1 – 72,9) – 2 года и более.

Интенсивность предоставления интимных услуг носила неоднородный характер. Число рабочих дней в неделю в среднем составляло $4,4 \pm 1,4$ дня. Большинство респонденток – 350 (49,5%, 95% ДИ: 45,8 – 53,2) работали с клиентами от 4 до 5 дней в неделю, 203 респондентки (28,7%, 95% ДИ: 25,5 – 32,2) – от 1 до 3 дней, 147 респонденток (20,8%, 95% ДИ: 18 – 23,9) – от 6 до 7 дней, в том числе 67 (9,5%, 95% ДИ: 7,5 – 11,9) – без выходных. В начальном периоде исследования в 2015 году на долю СР, оказывающих услуги 6-7 дней в неделю составляла 31,2% (95% ДИ: 21,9 – 42,2), а на долю СР, работающих в режиме пятидневной рабочей недели, приходилось 13,0% (10 из 77; 95% ДИ: 7,2 – 22,3). К 2018 году доля женщин, работающих без выходных, уменьшилась до 22,6% (95% ДИ: 18,2 – 27,6), в то время как доля СР, предоставляющих интимные услуги пять дней в неделю, увеличилась до 27,9% (95% ДИ: 23,1 – 33,2).

Дневная нагрузка по числу обслуживаемых клиентов варьировала от 1 до 7 и более, наиболее часто обслуживали 3-4 клиента в день – 345 (48,8%, 95% ДИ: 45,1 – 52,5).

Статистически значимых различий между группой ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных респонденток по числу обслуживаемых клиентов не выявлено (Рисунок 46).

Ключевым фактором как заражения ВИЧ-инфекцией, так и передачи её при оказании интимных услуг является рискованное поведение, связанное с отсутствием или отказом от использования презерватива. В исследуемой выборке при последнем половом контакте перед анкетированием не использовали барьерных средств контрацепции женщины 7 (1,0%, 95% ДИ: 0,5 – 2).

Большинство женщин самостоятельно обеспечивали себя презервативами и лишь 25 (3,5%, 95% ДИ: 2,4 – 5,2) получали средства защиты у клиента или сутенёра. При оказании интимных услуг женщины использовали с одним клиентом в среднем $2,3 \pm 0,9$ презервативов.

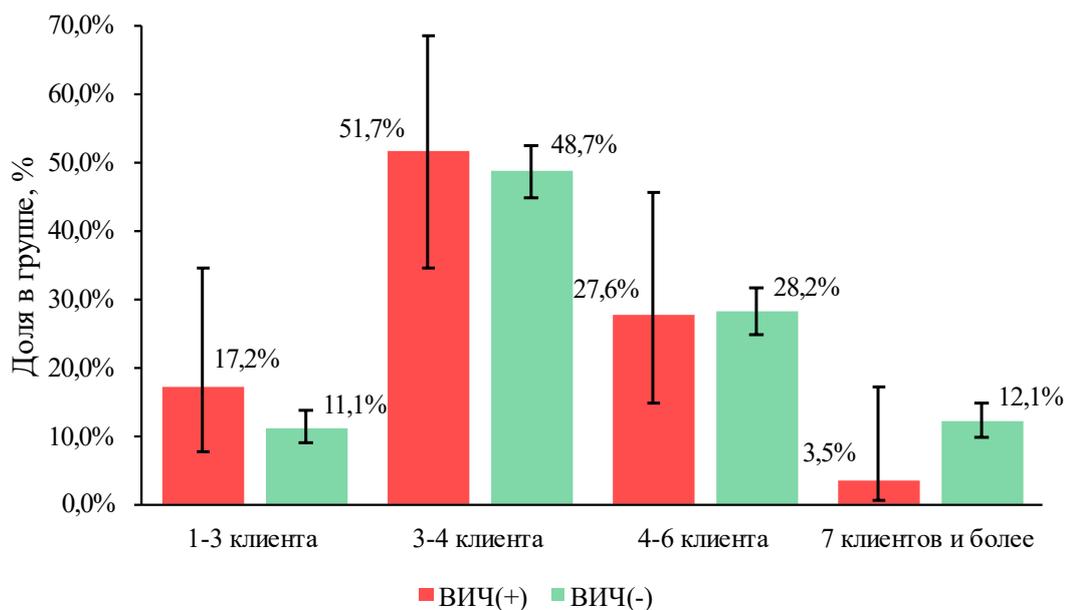


Рисунок 46 – Структура дневной нагрузки по числу обслуживаемых клиентов в группе СР с ВИЧ-инфекцией и без неё (доверительные интервалы построены для $\alpha = 0,05$)

Лубриканты являются дополнительным элементом защиты от инфицирования за счёт снижения травматизации слизистых оболочек. Данные средства применяли 682 респондентки (96,5%, 95% ДИ: 94,8 – 97,6). Установлено, что ВИЧ-положительные респондентки в 3,2 раза чаще отказывались от применения лубрикантов ($\chi^2 = 4,11$, d.f. = 1, $p = 0,043$), при этом в 9,3 раза чаще не использовали презерватив при последнем коммерческом сексе ($\chi^2 = 10,76$, d.f. = 1, $p = 0,001$).

До участия в данном социологическом исследовании тестирование ВИЧ проходили 620 женщин (87,7%, 95% ДИ: 85,1 – 89,9), при этом 96,6% знали о его результатах.

Таким образом, женщин с квазигитимной формой занятости необходимо отнести к уязвимой группе по заражению ВИЧ-инфекцией, распространённость ВИЧ среди них составила 4,1%, что в 2,2 раза выше, чем в общей популяции жителей г. Екатеринбурга и Свердловской области. Барьерные средства защиты и использование лубрикантов являлись важным фактором безопасности при оказании интимных услуг, риски инфицирования ВИЧ при их игнорировании были существенно выше (в 9,3 раза при $\chi^2 = 10,76$, d.f. = 1, $p = 0,001$ и в 3,2 раза при $\chi^2 =$

4,11, d.f. = 1, $p = 0,043$ соответственно). Большинство СР были хорошо информированы в отношении профилактики ВИЧ-инфекции: использовали презервативы (99,0%, 95% ДИ: 98 – 99,5), самостоятельно проходили медицинское освидетельствование на ВИЧ (87,7%, 95% ДИ: 85,1 – 89,9), знали свой ВИЧ-статус (84,6%, 95% ДИ: 81,7 – 87,1). Возраст начала секс-работы, а также число обслуживаемых клиентов в день и продолжительность рабочей недели у женщин из обследованной выборки не имели статистически значимой связи с положительным ВИЧ-статусом.

5.2.2. Информированность секс-работниц в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции

Дополнительные исследования информированности СР в Свердловской области организовали в 2020 году с привлечением «равных» консультантов из социально-ориентированной некоммерческой организации. Выборку формировали последовательным вовлечением в анкетирование методом «снежного кома» женщин, оказывающих секс-услуги. Объём выборки составил 173 женщины со средним возрастом $30,4 \pm 8,1$ (размах 17 – 56) лет. Использован удаленный метод анкетирования с помощью web-сервиса Google-формы.

Установлено, что СР, информированные о том, что ВИЧ-инфекция широко распространена среди жителей их населённого пункта, статистически значимо чаще проходили медицинское освидетельствование тестирование на ВИЧ, по сравнению с СР, не имевшими такой информации ($\chi^2 = 14,2$, d.f. = 1, $p < 0,001$). Большинство опрошенных женщин (87,86%) получали основную информацию о ВИЧ-инфекции из интернета и социальных сетей. Несмотря на то, что все респондентки знали, где можно бесплатно пройти медицинское освидетельствование на ВИЧ-инфекцию, 9,2 % СР никогда не обследовались на ВИЧ.

Согласно анкетированию, распространённость ВИЧ-инфекции в изучаемой выборке составляла 11,6%., ещё 13,0% СР не знали свой ВИЧ-статус, в том числе 6

женщин не узнали результатов теста и 16 – ещё ни разу в жизни не проходили тестирования на ВИЧ-инфекцию. Выявлены статистически значимые различия ($p=0,0001$) в группах добровольно прошедших и не прошедших тестирование на ВИЧ (или прошедших тестирование, но не узнавших его результат) по такому критерию, как информированность о наличии лекарственных препаратов, сохраняющих здоровье и качество жизни ВИЧ-позитивных пациентов.

Таким образом, в группе респонденток с квазилегитимной формой занятости в Свердловской области по данным анонимного анкетирования (с использованием удаленного сервиса Google-формы) о своём ВИЧ-статусе знали 87,3% респонденток (95% ДИ: 81,5 – 91,5). Наиболее эффективной информационной формой интервенции является проведение социологических исследований при участии некоммерческих социально-ориентированных организаций, оказывающих помощь лицам, живущим с ВИЧ-инфекцией, а также уязвимым в отношении ВИЧ-инфекции категориям населения. Расширение информационных программ с использованием социальных сетей и популярных сайтов в сети интернет позволит получать лицам из труднодоступных групп населения достоверные сведения об эпидемиологической ситуации по ВИЧ в регионе и крупных городах, а также о возможностях и доступности современной антиретровирусной терапии.

5.3. Разработка новых подходов к проведению социологических исследований по вопросам приверженности пациентов с ВИЧ-инфекцией к приему антиретровирусных препаратов

Важнейшим профилактическим мероприятием по предупреждению распространения ВИЧ является проведение антиретровирусной терапии (АРТ) всем ЛЖВ [59, 66]. Исследование факторов, влияющих на приверженность пациентов к АРТ, является ключевым выбором групп риска. Результаты социологических исследований позволяют:

- оценить распространенность рискованного поведения в новых группах риска;

- определить интенсивность действия факторов риска и их распространённость;
- сформулировать методические подходы к организации профилактических мероприятий в новых группах риска;
- определить факторы, влияющие на приверженность пациентов к антиретровирусной терапии.

Совершенствование методов социологических исследований определило дальнейший вектор научных исследований.

Для обследования лиц из ключевых групп населения: потребители инъекционных наркотиков, секс-работницы, бывшие заключённые, социально-уязвимые группы населения (безработные, лица без постоянного места жительства) проведены социологические исследования, включающие анкетирование (интервьюирование) лиц с привлечением «равных консультантов» – сотрудников социально ориентированной некоммерческой организации, нередко являющихся выходцами из данных социальных групп.

В анонимном анкетировании приняли участие 648 респондентов.

С целью количественной оценки влияния факторов на приверженность к АРТ рассчитывали шансы продолжения приёма препаратов на момент анкетирования и шансы наличия неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ-1. Шансы рассчитывались как отношение числа имеющих признак респондентов (N_1) к числу не имеющих (N_0). Для оценки влияния предикторов использовали аппарат теории обобщенных линейных моделей (GLM) [109] – метод логит-регрессии.

Выявлена статистически значимая разница по приверженности к приёму АРВП между лицами, употребляющими наркотики и лицами, никогда их не принимавших ($\chi^2 = 15,03$, d.f. = 1, $p = 0,00012$) и лицами, прекратившими их употреблять ($\chi^2 = 22,14$, d.f. = 1, $p < 0,0001$). При этом только 15% причин отказа от приёма АРВП были связаны непосредственной с употреблением наркотиков. Большинство лиц – 54%, употребляющих наркотики или употреблявших их ранее, отказывались от приёма АРВП из-за отсутствия мотивации.

Статистически значимой разницы по приверженности к приёму АРВП между лицами, получившими и не получившими дотестовое ($\chi^2 = 0,25$, d.f. = 1, $p = 0,6166$) и послетестовое ($\chi^2 = 0,14$, d.f. = 1, $p = 0,7097$) консультирование не выявлено.

Вместе с тем, выявлена статистически значимая разница по приверженности к приёму АРВП между лицами, получившими послетестовое консультирование от профильных специалистов (квалифицированных психологов и врачей) по сравнению с лицами, не имевшими такой консультации ($\chi^2 = 35,16$, d.f. = 1, $p < 0,0001$).

Вопрос о финансовой стабильности в нашем опросе имел 5 вариантов ответов, соответствующих уровню финансового положения (таблица 18). Приверженность оценивалась по факту приёма АРВП.

Таблица 18 – Варианты ответов, соответствующие уровням финансового положения

Ответы на вопрос о финансовом положении (ФП)	Уровень
1. Не хватает денег даже на еду	Очень плохое (ОП)
2. Затруднительно покупать одежду и оплачивать жилищно-коммунальные услуги	Неудовлетворительное (Н)
3. Не можем купить товары длительного потребления – бытовую технику, мебель и пр.	Удовлетворительное (У)
4. Не хватает денег на покупку автомобиля, квартиры	Хорошее (Х)
5. Средств достаточно, чтобы купить всё, что считаем нужным	Отличное (О)

Ответы на вопросы о финансовом положении и приёме АРВП дали 573 респондента, в том числе 80 (14,0%), не принимающих АРВП.

Для проверки гипотезы построена модель логит-регрессии, которую можно описать формулой (1).

$$y = \frac{\exp(1,57308 - 0,6463184 * ОП - 0,2852261 * Н + 0,426897 * У + 1,429769 * Х + 1,047958 * О)}{1 + \exp(1,57308 - 0,6463184 * ОП - 0,2852261 * Н + 0,426897 * У + 1,429769 * Х + 1,047958 * О)} \quad (2)$$

где y – положительный ответ на вопрос о приёме антиретровирусных препаратов, ОП, Н, У, Х, О – уровни финансового положения в соответствии с таблицей 18.

С использованием данного уравнения установлено существенное повышение приверженности к приёму АРВП с ростом уровня финансового положения ($\chi^2 =$

32,88; d.f. = 5; $p = 0,000004$). Приверженность к приёму АРВП при очень плохом финансовом положении была в 3 раза ниже, при неудовлетворительном – в 2 раза, чем среди лиц, с удовлетворительным положением. Влияние на приверженность к АРВП со стороны предикторов очень плохого ФП (ОП) и неудовлетворительного ФП (Н) – отрицательное, у остальных предикторов – положительное. Вместе с тем, хорошее ФП (Х) имело более существенное влияние на приверженность, чем отличное ФП (О).

Таким образом, усовершенствована модель социологических исследований (на основе логит-регрессии) по оценке приверженности ВИЧ-инфицированных лиц к приему антиретровирусных препаратов, на ее основе установлены предикторы рискованного поведения, способствующие нарушению приверженности к приему АРТ. В их числе употребление наркотиков ($\chi^2 = 15,03$, d.f. = 1, $p = 0,00012$), отсутствие квалифицированных специалистов при проведении послетестового консультирования ($\chi^2 = 7,87$, d.f. = 1, $p = 0,005025$), недостаточное финансовое положение ($\chi^2 = 32,88$, d.f. = 5, $p = 0,000004$).

Разработанный подход к проведению социологических исследований по приверженности ВИЧ-инфицированных лиц к приему АРВП на основе метода логит-регрессии был в последующем оптимизирован с целью персонализированной оценки.

Метод разработан на модели кросс-секционного исследования и апробирован в группе из 199 лиц, освободившихся из мест лишения свободы (анонимное анкетирование). Применялась анкета, включающая предикторы, связанные с местом и периодом заражения, приверженности к АРТ, фактическом приёме препаратов, а также дальнейших намерениях продолжать терапию после освобождения. Качество модели оценивалось методом ROC-анализа. Выборка была разделена на две группы: группа 1 – 111 человек (55,8%), использующие АРТ до и после освобождения; группа 2 – 88 человек (44,2%) лица с низкой приверженностью к АРТ. Группы были сопоставимы по факту употребления инъекционных наркотиков – 103 (92,8%, 95% ДИ: 86,4 – 96,3) и 77 (87,5%, 95% ДИ: 79,0 – 92,9); их употреблению в период нахождения в исправительных

учреждениях – 22 (19,8%, 95% ДИ: 13,5 – 28,2) и 29 (32,9%, 95% ДИ: 24,0 – 43,3); использованию барьерных средств контрацепции на постоянной основе – 12 (10,8%, 95% ДИ: 6,3 – 17,9) и 11 (12,5% 95% ДИ: 7,1 – 21,0) соответственно.

В качестве предикторов низкой приверженности к приему АРВП установлены 6 статистически значимых параметров (

Таблица 19).

Таблица 19 – Анализируемые предикторы низкой приверженности

Наименование параметра	Группа	Частота [95% ДИ]	Медиана [МКИ]	Статистический критерий
Продолжительность периода жизни с ВИЧ-инфекцией (лет)	Группа 1 (n= 111)		10 [7 – 15]	U = 3290; Z = 3,96; p < 0,001
	Группа 2 (n= 88)		7 [4 – 11,5]	
Отсутствие дополнительного питания в период заключения (да)	Группа 1 (n= 4)	3,6%, [1,4 – 8,9]		$\chi^2 = 35,55$; d.f. = 1; p < 0,001
	Группа 2 (n= 32)	36,4%, [27,1 – 46,8]		
Негативная оценка АРТ (да)	Группа 1 (n= 4)	3,6%, [1,4 – 8,9]		$\chi^2 = 12,84$; d.f. = 1, p < 0,001
	Группа 2 (n= 17)	19,3%, [12,4 – 28,8]		
ЗППП в анамнезе до заключения (да)	Группа 1 (n= 12)	10,8%, [6,3 – 18,0]		$\chi^2=6,02$; d.f.=1; p=0,014
	Группа 2 (n= 1)	1,1%, [0,2 – 6,2]		
	Группа 2 (n= 78)	88,6%, [80,3 – 93,7]		
Предложения от специалистов начать АРТ (да)	Группа 1 (n= 111)	100,0%, [96,7 – 100,0]		$\chi^2=57,51$; d.f.=1; p<0,001
	Группа 2 (n= 47)	56,0%, [45,3 – 66,1]		
В планах пожизненно принимать АРВП (да)	Группа 1 (n= 108)	97,3%, [92,4 – 99,1]		$\chi^2=9,33$; d.f.=1; p=0,002
	Группа 2 (n= 74)	84,1%, [75,0 – 90,3]		

На основе имеющихся данных была построена математическая модель ($\chi^2 = 47,97$, d.f.=3, p < 0,001) (2).

$$y = \frac{\exp\left(1,22 - 2,43x_1 - 2,88\left(\frac{1}{x_2}\right) - 1,58x_3\right)}{1 + \exp\left(1,22 - 2,43x_1 - 2,88\left(\frac{1}{x_2}\right) - 1,58x_3\right)}, \quad (2)$$

где y – приверженность к приему АРВП; x_1 – отсутствие дополнительного питания в период заключения (да – 1; нет – 0); x_2 – продолжительность периода жизни с ВИЧ-инфекцией (лет); x_3 – негативная оценка АРТ (да – 1; нет – 0).

По результатам ROC-анализа чувствительность модели составила 82,9%, специфичность – 62,5% (AUC = 0,784, ДИ 95%: 0,720 – 0,839). Остатки имели нормальное распределение ($W = 0,92$; $p < 0,001$) (Рисунок 47).

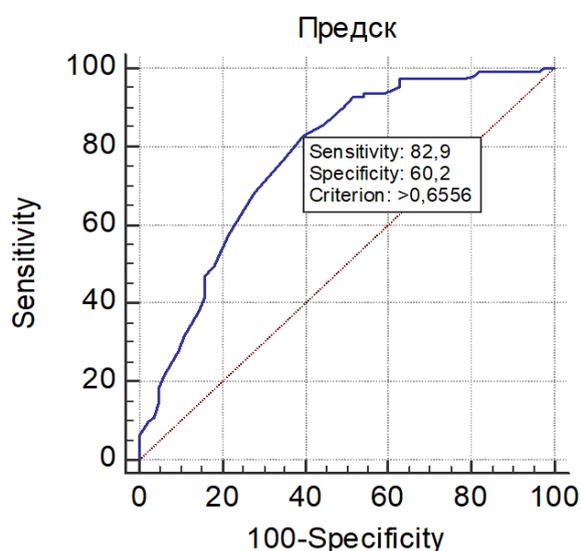


Рисунок 47 – ROC-кривая

Подставляя в уравнение значения предикторов, выявленных у конкретного лица, можно рассчитать значение « y » – вероятность низкой приверженности респондента к АРТ. Если рассчитанное значение « y » равно или больше 0,66 (в соответствии с индексом Юдена), данное лицо следует отнести в группу риска низкой приверженности к АРТ. Исходя из показателя чувствительности разработанная модель позволит при проведении скрининговых исследований выявить значительное, более 80% (82,9% по данным чувствительности теста) количество лиц с отсутствием приверженности к АРТ.

Таким образом, в ходе проведения социологических исследований их результаты позволили установить показатели распространенности ВИЧ-инфекции в двух наиболее значимых группах населения – среди лиц, отбывших наказание в

местах лишения свободы и среди женщин, оказывающих интимные услуги за вознаграждение, (59,9% – в группе бывших заключенных и 4,1% – в группе секс-работниц). Большинство секс-работниц были хорошо информированы в отношении профилактики ВИЧ-инфекции: 99,0% использовали механические средства защиты, 87,7% проходили медицинское освидетельствование на ВИЧ и 84,6% знали свой ВИЧ-статус. Данная группа лиц безусловно требует наблюдения и организации эффективных профилактических мероприятий в отношении ВИЧ-инфекции, поскольку уровень заболеваемости в ней оказался в 2 раза выше, чем в общей популяции жителей на территории. Группой исключительно высокого риска явились лица, находившиеся в местах лишения свободы, где при удельном весе ВИЧ-инфицированных в 59,9%, в более половине случаев (53,0%) инфекция была диагностирована в условиях пенитенциарной системы. Опыт употребления инъекционных наркотиков (наиболее значимый фактор заражения ВИЧ) имел место у 94,3% ЛЖВС, а каждый второй осужденный (42,0%) становился свидетелем употребления инъекционных наркотиков в период отбывания наказания. Имел место высокий процент распространённости других социально-значимых инфекций: туберкулёза – 39,7% хронических вирусных гепатитов – 83,2%. Особую группу риска в исправительных учреждениях составляли женщины, доля которых в своей гендерной группе оказалось на 11,5% больше, чем среди мужчин (71,4% против 59,9%). Женщины на 5,5% чаще употребляли инъекционные наркотики и на 11,8% продолжали их принимать в местах лишения свободы. Важно отметить, что после освобождения 96,4% женщин и 22,7% мужчин имели половые контакты без использования барьерных средств контрацепции. В этой связи бывшие заключенные с ВИЧ-положительным статусом создают тяжелое бремя для основной популяции в регионе, поскольку половой путь передачи в современных условиях является определяющим. Частая смена половых партнёров (более 10 в течение жизни у 73,5% ВИЧ-инфицированных) также свидетельствует о высоком риске распространения ВИЧ-инфекции.

Нарушение режима приёма антиретровирусных препаратов осужденными в период отбывания наказания (44,2%), их рискованное половое поведение после

освобождение формируют предпосылки для активной передачи резистентных штаммов ВИЧ. В этой связи важное эпидемиологическое значение имеет формирование приверженности лиц из мест лишения свободы к приему АРВП, прежде всего в таких ключевых группах, как лица с продолжительным периодом ВИЧ-инфекции ($U = 3290$; $Z = 3,96$; $p < 0,001$) и лица, употребляющие инъекционные наркотики ($\chi^2 = 15,03$, d.f. = 1, $p = 0,00012$). Установлено, что на приверженность к приёму АРВП в период нахождения в местах лишения свободы оказывают существенное влияние такие социальные факторы, как дополнительное питание $\chi^2 = 35,55$; d.f. = 1; $p < 0,001$, а после освобождения – устойчивое финансовое положение ($\chi^2=32,88$, d.f.=5, $p=0,000004$).

В целом отношение ВИЧ-инфицированных заключенных к приему АРТ имеет позитивный характер, поскольку 74,9% респондентов уверены, что только прием препаратов увеличивает продолжительность жизни. Важное значение на пути к приверженности АРТ имеет качество медицинского и социального сопровождения ЛЖВС, как в местах лишения свободы, так и после освобождения, в лице квалифицированных психологов и врачей. Именно такие предикторы, как послетестовое консультирование в местах лишения свободы ($\chi^2 = 35,16$, d.f. = 1, $p < 0,0001$) и привлечение «равных» консультантов для социальной адаптации после освобождения играют значимую роль в снижении негативной оценки АРТ ($\chi^2 = 12,84$, d.f. = 1, $p < 0,001$), адекватного принятия предложения начать АРТ ($\chi^2 = 57,51$; d.f. = 1; $p < 0,001$) и пожизненно принимать АРВП ($\chi^2 = 9,33$; d.f. = 1; $p = 0,002$).

В связи с перечисленным выше, лица, находящиеся в местах лишения свободы, относительно группы секс-работниц, нуждаются в первоочередных профилактических мерах, направленных на улучшение качества оказания медицинской помощи и социального сопровождения не только после освобождения, но и в местах лишения свободы. В этой связи разработка комплекса мероприятий по профилактике ВИЧ-инфекций для учреждений пенитенциарной системы должна стать приоритетной задачей.

ГЛАВА 6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ДЛЯ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ НАКАЗАНИЕ В ВИДЕ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

Согласно национальной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года лиц из мест лишения свободы относят к особо уязвимой группе населения. По результатам проведенных нами социологических исследований (*глава 5*) среди лиц, отбывших наказание в местах лишения свободы и обратившихся за социальной поддержкой в социально-ориентированную некоммерческую организацию, показатель распространенности ВИЧ-инфекции составлял 60,9% (95% ДИ: 55,5-66,0), в соответствии с данными, предоставленными ФКУ МСЧ-66 ФСИН России, распространённость ВИЧ-инфекции в исправительных учреждениях Свердловской области по состоянию на 31.12.2020 года составляла 19,1%. По этой причине особую актуальность приобретает организация мероприятий в отношении этой ключевой группы населения, начиная с учреждений, осуществляющих наказание в виде лишения свободы.

Особенности размещения осужденных, строго регламентированные и контролируемые правила поведения и распорядка дня в местах лишения свободы с одной стороны создают дополнительные возможности для выявления ВИЧ-инфекции и для организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, с другой стороны требуют адаптации и оптимизации противоэпидемических мероприятий, регламентированных санитарным законодательством. В связи с этим в рамках диссертационного исследования были разработаны федеральные методические рекомендации «Профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях, осуществляющих наказание в виде лишения свободы».

Как известно, мероприятия должны быть направлены на три звена эпидемического процесса: 1) источник возбудителя инфекции; 2) механизм, пути и факторы передачи ВИЧ; 3) восприимчивый организм. Включение новых

компонентов, определенных и научно-обоснованных в ходе проведенной диссертационной работы, позволит повысить их эффективность.

6.1. Мероприятия, направленные на источник возбудителя инфекции

Проведение медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию рекомендуется всем лицам при поступлении и освобождении из МЛС, а также в соответствии с клиническими и эпидемиологическими показаниями. Все лица, доставленные в следственные изоляторы (СИЗО) или помещения, функционирующие в режиме следственного изолятора (ПФРСИ), кроме следующих транзитом, в срок не более трех рабочих дней со дня их прибытия должны быть осмотрены врачом-терапевтом (врачом общей практики) или фельдшером. Медицинское освидетельствование на ВИЧ-инфекцию является мероприятием по выявлению лиц, нуждающихся в медицинской помощи, таким образом, должно быть осуществлено в указанные сроки.

При обследовании на ВИЧ в ходе обязательного до- и послетестового консультирования по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции необходимо включить консультирование квалифицированными специалистами (психологом или врачом), что повышает приверженность к антиретровирусной терапии (*см. главу 5*).

Учитывая, что обеспечение 100%-ного охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ всех лиц, поступающих в УОНВЛС, как правило достичь не удаётся, фактически сохраняющееся действие факторов риска передачи ВИЧ и неблагоприятную эпидемическую обстановку по ВИЧ-инфекции в МЛС, осужденные, обращающиеся за оказанием медицинской помощи, также подлежат медицинскому освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию.

Проведение дотестового консультирования рекомендуется совмещать с анкетированием в соответствии с разработанной в рамках диссертационного исследования анкетой (приложение №1).

При проведении послетестового консультирования необходимо обеспечить конфиденциальность. Консультирование проводится индивидуально для каждого пациента, в отдельном помещении.

При организации медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию рекомендуется создание трёхуровневой системы входного контроля.



Рисунок 48 – Алгоритм медицинского освидетельствования на ВИЧ при поступлении в граждан в места лишения свободы

При выявлении ВИЧ-инфекции в группе потребителей инъекционных наркотиков.

При выявлении ВИЧ-инфекции в группе потребителей инъекционных наркотиков рекомендуется организация консультирования квалифицированными специалистами, в том числе нарколога, и генотипических исследований крови при вирусной нагрузке более 1000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы, с определением резистентности штаммов ВИЧ к антиретровирусным препаратам (см. главу 4).

Кроме того, в отряде проводятся мероприятия по изъятию/обезвреживанию объектов, способствующих передачи ВИЧ-инфекции.

Эпидемиологическое расследование случая ВИЧ-инфекции

Случаем заражением ВИЧ-инфекцией при нахождении в УОНВЛС является документально подтверждённая сероконверсия осужденного – выявление ВИЧ-инфекции в период отбывания наказания или при освобождении при наличии отрицательного результата тестирования на ВИЧ при поступлении в УОНВЛС.

Задачами эпидемиологического расследования случая ВИЧ-инфекции являются:

- выявление источника инфекции как в отряде, так и на всех этапах этапирования и временного содержания заражённого осужденного;

- выявление путей и факторов передачи ВИЧ с привлечением оперативных служб, а также в ходе анкетирования при дотестовом консультировании контактных лиц перед их освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию;

- определение границ эпидемических очагов ВИЧ-инфекции во времени и по основным организационным звеньям исправительных учреждений;

- выявление контактных, в первую очередь в отряде, где выявлен ВИЧ-инфицированный осужденный, их обследование и определение сроков их диспансеризации;

- обучение осужденных с ВИЧ-инфекцией и контактировавших лиц в очаге ВИЧ-инфекции противоэпидемическим и профилактическим мероприятиям, мотивация на недопустимость рискованного полового и наркотического поведения, к приверженности ВИЧ-инфицированных к антиретровирусной терапии.

При наличии у вновь выявленного ВИЧ-инфицированного длительных свиданий в период до последнего отрицательного теста на ВИЧ, к эпидемиологическому расследованию привлекаются врачи эпидемиологи территориального Центра СПИД.

Круг контактировавших лиц, подлежащих серологическому обследованию, определяется в зависимости от характера пути передачи возбудителя в очаге.

Контактировавшими считаются все осужденные из организационного звена исправительного учреждения и на этапах перемещения ВИЧ-инфицированного от СИЗО (ПФРСИ) до исправительной колонии, а также лица, присутствовавшие на длительных свиданиях с ВИЧ-инфицированным осужденным.

Комплекс мероприятий в отношении контактных лиц предусматривает выявление и учет контактных, обследование и консультирование о мерах профилактики ВИЧ-инфекции. Учёт контактных ведётся в «Листе наблюдения за контактировавшим» в карте эпидемиологического обследования. Обследование включает тестирование на ВИЧ через 3, 6, 12 месяцев после контакта. в внесении результатов в «Лист наблюдения за контактировавшим». В случае, если у контактировавшего лица в течение 1 года после контакта не выявлены антитела к ВИЧ или РНК ВИЧ производится снятие его с диспансерного учета.

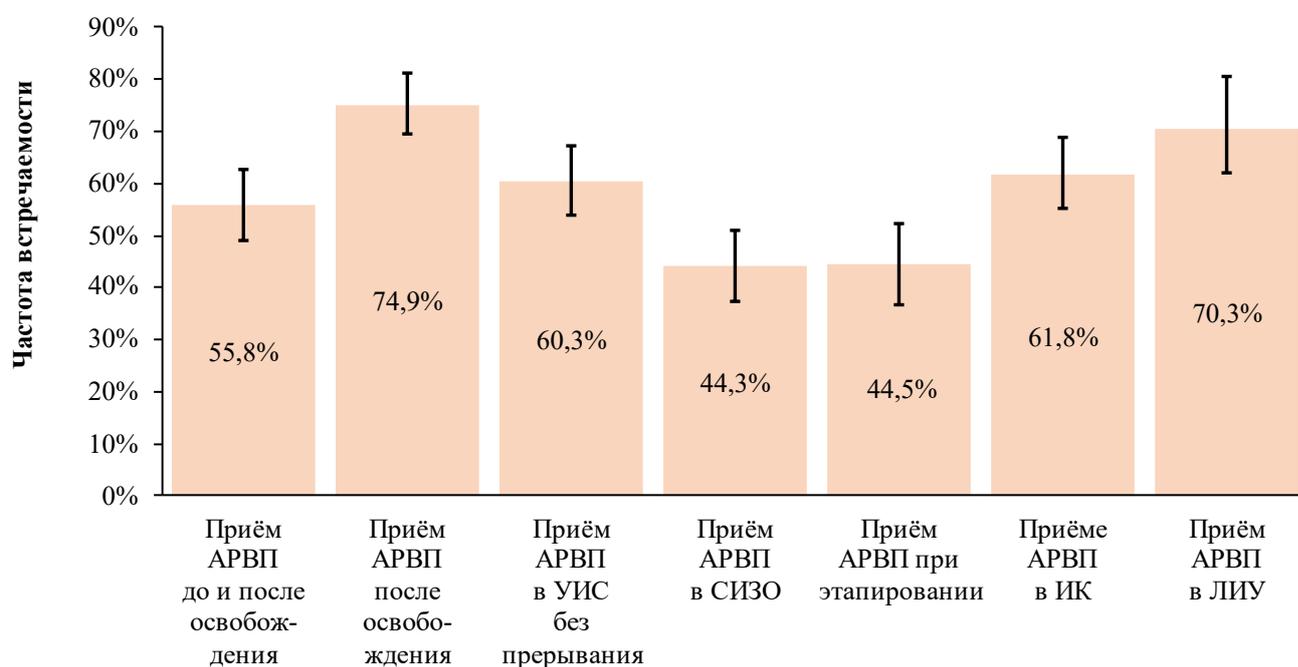
В случае выявления фактов парентерального употребления наркотиков или сексуальных контактов между осужденными мужчинами, в организационном звене исправительного учреждения, в котором присутствовал ВИЧ-инфицированный, все лица, подвергшиеся риску заражения ВИЧ, считаются контактными и подлежат диспансерному наблюдению.

В случае сообщения контактировавшим лицам о наличии у них риска заражения ВИЧ-инфекцией, имя источника инфекции не разглашается.

В части приема антиретровирусных препаратов

Согласно данным анкет, в период отбывания наказания не все ЛЖВ получали АРВП. Только 81,7% опрошенным (95% ДИ: 75,3 – 86,7) было предложено врачом начать или продолжить АРТ в местах лишения свободы. Не получали АРТ в учреждениях пенитенциарной системы Свердловской области или получали с перерывами более трети ЛЖВ – 38,7% (95% ДИ: 33,2 – 46,6). Таким образом, в МЛС охват АРТ среди ЛЖВ не превышал 60,3% (Рисунок 49), при этом наиболее низкий охват АРТ отмечался в СИЗО (44,3%) и в местах временного пребывания, этапирования (44,5%).

Рисунок 49 – Охват антиретровирусной терапией лиц, находившихся в местах лишения свободы, до и после освобождения



Вместе с тем, к АРТ респонденты с ВИЧ-инфекцией преимущественно относились положительно: 74,9% опрошенных (95% ДИ: 68,0 – 80,6) согласны с утверждением, что «Только АРВП помогают в лечении и увеличивают продолжительность жизни». Несколько опрошенных (4,5%; 95% ДИ: 2,3 – 8,6), причём все без опыта АРТ, крайне низко оценивали эффективность АРТ. Подавляющее большинство ЛЖВ 93,1% ЛЖВ (95% ДИ: 88,4 – 96) планировали принимать препараты пожизненно.

О перерывах в приёме АРВП в период нахождения в МЛС сообщили 59,1% ЛЖВ, получавших АРТ, (95 % ДИ: 51,2 – 66,5).

К факторам, отрицательно влияющими на формирование приверженности к АРТ у лиц, содержащихся в условиях УОНВЛС, являются:

- недостаточная информированность об имеющемся заболевании и существующих методиках лечения (симптомы, стадии ВИЧ-инфекции, влияние лечения на продолжительность и качество жизни, правила приема препаратов, побочные эффекты и меры по их снижению);

- недоверие к сотрудникам УОНВЛС, включая медицинских работников;

- личностные особенности осужденных, сформированные в условиях постоянной психологической нагрузки и предшествующего заключению образа жизни;

- социальная дезадаптированность;

- побочные эффекты от лекарственной терапии;

- высокий уровень лекарственной нагрузки (прием нескольких препаратов);

- недостаточное питание в период пребывания в исправительном учреждении

(см. главу 5);

- низкий образовательный уровень.

В этой связи с целью повышения приверженности к АРТ лиц, содержащихся в УОНВЛС, необходимо расширять рацион питания, привлекать к консультированию «равных» консультантов из некоммерческих организаций, обеспечить доступность лечения и диагностики ВИЧ-инфекции, своевременно выявлять медицинские противопоказания к приёму отдельных АРВП и заменять их на альтернативные схемы, осуществлять регулярный (не менее 1 раза в полгода) контроль подавления вирусной нагрузки.

6.2. Мероприятия, направленные на разрыв механизма и путей передачи

Консультирование и обучение безопасному поведению:

Необходимо осуществлять оценку уровня информированности осужденных, исследовать факторы риска инфицирования ВИЧ методом социологических исследований в форме анкетирования, в том числе с использованием в группе ВИЧ-инфицированных персонализированного подхода на основе разработанной и представленной математической модели оценки приверженности ВИЧ-инфицированных к приему АРВП *(см. главу 5)*, что поможет в дальнейшем определять приоритетные вопросы, которым необходимо уделять особое внимание при до- и послетестовом консультировании.

Сбор данных должен осуществляться одномоментно или в течение фиксированного короткого промежутка времени (до 3 месяцев). Следует

учитывать, что проведение такого анкетирования позволяет получить более объективные данные.

Помимо формы анкеты (приложение 1), оптимально адаптированной в соответствие со спецификой интервьюируемых (*см. главу 5*), осужденным вручается форма информированного согласия в 2-х экземплярах на каждого участника. Второй экземпляр отдается респонденту.

Работа со всеми респондентами должна начинаться с мотивирования на участие в исследовании. Мотивационное обращение повышает качество и точность информации, сообщенной респондентом. Важно сделать акцент на общественной значимости информации, сообщенной респондентом, для разработки эффективной профилактики ВИЧ-инфекции, а также на сохранении конфиденциальности сведений, сообщенных респондентами.

Необходимым условием проведения интервью является предварительное получение информированного согласия респондента. Следует подчеркнуть, что информация, сообщенная респондентами при анкетировании, не должна быть передана в администрацию УОНВЛС в том виде, который сдает осужденный; информация представляется в обобщенном и обезличенном виде, только после обработки всех анкет, полученных от участников исследования.

Респондент вправе отказаться от участия в исследовании, или от участия в каком-либо из его компонентов.

Всех участников исследования обеспечивают информационными материалами по профилактике ВИЧ-инфекции.

Индивидуальное консультирование при наличии квалифицированных кадров в период анкетирования является одним из наиболее эффективных методов профилактики ВИЧ-инфекции, позволяющим осуществить всестороннее информирование с учетом индивидуальных особенностей осужденного.

Семинары оптимальны для проведения обучения сотрудников УОНВЛС, включая медицинских работников, осуществляющих профилактику и лечение ВИЧ-инфекции в условиях мест лишения свободы. В отношении осужденных

сложность применения такой формы общения обусловлена главным образом, необходимостью соблюдения режимных требований.

Печатные издания – самый распространенный метод информирования. Текст печатного издания должен быть максимально доступен для восприятия осужденными, достаточно кратким и исчерпывающим по содержанию. Печатные издания могут поступать от некоммерческих социально-ориентированных организаций или Центров СПИД. Может осуществляться централизованная печать материалов по профилактике ВИЧ-инфекции и последующее их распространение силами сотрудников уголовно-исполнительной системы.

Обучение «равных» «равными» также относится к наиболее эффективным формам профилактики за счет доведения информации на языке понятном для осужденных и осуществляется представителями социально-ориентированных некоммерческих организаций.

Обучение вопросам профилактики ВИЧ-инфекции сотрудников УОНВЛС, включая медицинских работников, в том числе, при исполнении служебных обязанностей, должно быть включено в тематические планы занятий по служебно-боевой подготовке.

Мероприятия по изъятию/обезвреживанию объектов, способствующих передачи ВИЧ-инфекции

Выявление признаков незаконного оборота наркотиков в УОНВЛС, а также новые случаи ВИЧ среди наркопотребителей, отбывающих наказание являются показанием для проведения комплекса мероприятий по изъятию/обезвреживанию объектов, способствующих передачи ВИЧ-инфекции.

К объектам, способствующим передаче ВИЧ-инфекции относятся наркотические средства и психотропные вещества для использования осужденными в немедицинских целях, инъекционные шприцы, татуировочные машинки и принадлежности к ним, лезвия для безопасных бритв и т.д.

С целью пресечения поступления в УОНВЛС наркотических средств и психотропных веществ, используемых осужденными в немедицинских целях,

требуется проводить комплекс оперативно-розыскных режимных и профилактических мероприятий.

Запрещенные вещи и предметы изымают после проведения обысков осужденных и досмотра их личных вещей, о чем составляется акт. При этом необходимо учитывать потенциальный риск инфицирования ВИЧ при проведении данных мероприятий. Запрещенные предметы могут быть зашиты в одежду, приклеены под столами, спрятаны в кусках мыла, в книгах, воротниках, складках одежды, авторучках. С целью предупреждения повреждения кожи, слизистых оболочек разработан свод правил, описанных в МР «Профилактика ВИЧ в УОНВЛС».

6.3. Мероприятия, направленные на восприимчивый организм

Необходимость в мероприятиях, направленных на восприимчивый организм в условиях пенитенциарной системы, возникает при аварийных ситуациях, связанных с риском заражения ВИЧ. Специфическим отличием исправительных учреждений от гражданских является высокая вероятность возникновения аварийной ситуации не только при оказании медицинской помощи, но и при исполнении должностных обязанностей сотрудниками немедицинских специальностей. Риск инфицирования возникает в случае аварийной ситуации, происходящей при проведении обысков, досмотров личных вещей осужденных, нападении осужденных, при которых произошло ранение кожи или слизистых оболочек острыми предметами, загрязненными кровью, или прямое попадание инфицированной крови или других биологических жидкостей на слизистые оболочки или поврежденную кожу.

Ключевым элементом мероприятия по экстренной профилактике после аварийной ситуации с риском инфицирования ВИЧ-инфекцией является приём антиретровирусных препаратов. При создании запаса АРВП в медицинском подразделении, относящимся к УОНВЛС, должен быть определён специалист, ответственный за хранение АРВП, и место их хранения с обеспечением круглосуточного доступа.

Учитывая, что в большинстве исправительных учреждений отсутствует запас АРВП для аварийных ситуаций, необходима организация взаимодействия медицинской службы ФСИН и территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД.

В соответствии с требованиями пункта 6 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» необходимо в возможно короткие сроки, оптимально в течении 2 часов, после возникновения аварийной ситуации, организовать обследование на ВИЧ и вирусные гепатиты В и С как сотрудника исправительного учреждения, так и лицо, являющееся потенциальным источником инфекции.

В кратчайшие сроки (до 72 часов) лицу, подвергнутому риску инфицированию в результате аварийной ситуации, проводится постконтактная профилактика антиретровирусными препаратами (не менее 3 МНН). Своевременная постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции существенно минимизирует риск развития ВИЧ-инфекции. По данным мониторинга новых случаев ВИЧ-инфекции среди участников аварийных ситуаций (код в Форме 4: 125) в 2021 году выявляемость в Российской Федерации составила всего 0,09%, а в УФО – 0,12%, что является минимальным показателем из всех обследуемых на ВИЧ контингентов

В целях повышения информированности о ВИЧ-инфекции контактировавшему лицу должно быть обеспечено консультирование на тему профилактики ВИЧ-инфекции с участием квалифицированного специалиста врача или психолога.

6.4. Организация межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освобождающихся из мест лишения свободы, роль некоммерческих организаций

ВИЧ-инфицированным лицам, освобождающимся из мест лишения свободы, предоставляется информация о месторасположении, контактной информации

территориального (по месту жительства) Центра СПИД для продолжения диспансерного наблюдения и лечения.

УОНВЛС в территориальный Центр СПИД передаются сведения об освобождаемом ВИЧ-инфицированном лице с целью организации преемственности в диспансерном наблюдении.

Межведомственное взаимодействие реализуется путем заключения многосторонних соглашений, организации совещательных и координационных органов, включая коллегии, межведомственные комитеты, координационные советы, санитарно-противоэпидемические комиссии и пр.

С целью межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освобождающихся из УОНВЛС, необходимо также привлекать учреждения социального обслуживания (социальные работники, психологи, равные консультанты), центры занятости, социально-ориентированные некоммерческие организации, имеющие в своём составе так называемых «равных консультантов». Основным методом работы таких организаций должны быть социологические исследования (*см. главу 5*), предусматривающие анкетирование лиц из труднодоступных групп, совмещённое с экспресс-тестированием на ВИЧ. Указанная деятельность, должна строиться на научно-обоснованных данных с использованием принципов доказательной медицины, в том числе с привлечением квалифицированных специалистов медицинского профиля и психологов с использованием метода удаленного анкетирования с помощью современных IT-сервисов (например, на площадке Google-формы), что, помимо получения новых научных данных, имеет ценный профилактический и социальный эффект, так как оказывает влияние на отказ интервьюентов от рискованного поведения, имеет информационно-просветительскую составляющую.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 года в Российской Федерации направлена на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции, которая продолжает оставаться одной из важнейших задач здравоохранения в мире.

В этой связи эпидемиологический надзор и контроль за ВИЧ-инфекцией для РФ приобретает особое значение, их эффективность зависит от модели организации слежения за эпидемическим процессом и его основными детерминантами. Риск-ориентированный подход на основе современных методов математического моделирования и информационных технологий позволяет эффективно и качественно уделять внимание вопросам прогнозирования эпидемиологической ситуации с использованием ранних предикторов на территориях с высокими показателями заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, минимизировать риски распространения рекомбинантных и резистентных штаммов ВИЧ в общей популяции, оптимизировать комплекс мер в ключевых группах населения, в том числе для обеспечения дифференцированного подхода к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий среди ВИЧ-инфицированных лиц.

В связи с этим основная идея диссертационного исследования была направлена на разработку новых подходов к оценке заболеваемости ВИЧ-инфекцией на неблагополучных по заболеваемости территориях в ключевых группах населения с использованием новых программных продуктов и метода математического моделирования.

Диссертационная работа проводилась в рамках прикладных научных исследований в области эпидемиологии, диагностики и профилактики ВИЧ-инфекции по реализации отраслевых научно-исследовательских программ Роспотребнадзора 2016 – 2020 гг. и 2021 – 2025 гг. Число источников данных для ретроспективного эпидемиологического анализа составило 113 единиц, объем лабораторных исследований – 1153 единиц, число анкет, обработанных в рамках социологических исследований – 2057. Для филогенетического анализа

использованы 2681 нуклеотидная последовательность ВИЧ-1, в том числе – 223 из выборки, сформированной в ходе поперечного клинического исследования на территории УФО, и 2471 последовательность, найденная с помощью сервиса BLAST в GenBank и имеющая генетическую дистанцию не более 5% относительно изолятов из исходной выборки.

В работе применены общенаучные подходы и специальные методы: эпидемиологические, молекулярно-генетические, биоинформатические, социологические, математическое моделирование и статистическая обработка данных.

На первом этапе работы проведен анализ проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекцией на территории УФО, одного из неблагополучных регионов РФ за 23-летний период наблюдения (1999 – 2021 гг.). Выявлена общая тенденция к росту заболеваемости (тест Манна-Кендалла: $S = 107$, $p = 0,005$). Средний многолетний показатель за изучаемый период составил $89,43 \text{ ‰}$ и в 1,97 раза превысил среднероссийский ($45,48 \text{ ‰}$). Многолетний темп прироста $7,8\%$ (в РФ – $6,0\%$). При этом Свердловская ($111,51 \text{ ‰}$), Тюменская ($86,26 \text{ ‰}$), Челябинская ($79,47 \text{ ‰}$) области и Ханты-Мансийский автономный округ-Югра – ХМАО ($88,95 \text{ ‰}$) вошли в десятку самых неблагополучных регионов РФ. Показатели заболеваемости в Ямало-ненецком автономном округе – ЯНАО ($36,60 \text{ ‰}$) и Курганской области ($62,26 \text{ ‰}$) были ниже.

Известно, что скорость передачи ВИЧ (Rate transmission или RT) является показателем, учитывающим как заболеваемость, так и распространённость и является целевым показателем профилактических программ в мире. В 2015-2021 гг. имела место тенденция к снижению показателя во всех регионах УФО, в целом с $12,4\%$ до $5,2\%$.

Анализ основных показателей распространенности, заболеваемости, смертности при ВИЧ-инфекции в УФО (1999 по 2021 гг.) определил рейтинг территорий по уровню эпидемического неблагополучия. Полярные позиции в нем имели Свердловская область (1 место) и ЯНАО (6 место). К концу 2021 года разница в показателях СМУ заболеваемости составляла 3,0 раза (в Свердловской

области – 111,51 ‰ против ЯНАО – 36,60 ‰), смертности – в 11,5 раз (71,08 ‰ против 6,16 ‰), распространенности – в 2,8 раза (1899,38 ‰ против 679,02 ‰). Дальнейшая работа была нацелена на поиск причин такого их неравномерного распределения. В этой связи изучены показатели выявляемости ВИЧ-инфекции в отдельных группах населения, охват диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ/СПИД.

Группы населения, проходящие медицинское освидетельствование на ВИЧ-инфекцию, были разделены по уровню выявляемости на контингенты с высоким (выше 1%), средним и низким уровнем (ниже среднего показателя по УФО из кода 100 – граждане РФ) выявляемости. На основании данных за 14 лет (2008 – 2021 гг.) установлено, что риск-ориентированность скрининга на ВИЧ имела тенденцию к снижению (тест Манна-Кендалла: $S = -75$, $p < 0,001$ и $S = -43$, $p = 0,022$ соответственно), как и в целом по РФ. Однако, в ЯНАО наблюдалась противоположная тенденция и в 2021 году доля лиц со средним и высоким уровнем выявляемости в структуре обследуемых контингентов составляла 77,9%, в то время, как в Свердловской области лишь 48,5%, где общий охват освидетельствованием населения на ВИЧ был одним из самых низких, был ниже среднероссийского уровня и показателя Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р. В 2020 году он составил 20,5% (при плановых 29%), в 2021 году - 23,5% (при плановых 30%).

Таким образом, сравнительный анализ показателей, характеризующих качество оказания медицинской помощи населению на двух территориях с разной интенсивностью эпидемического процесса, а именно с высоким (Свердловская область) и низким (ЯНАО) уровнем заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции установил разницу в общем охвате освидетельствования населения на ВИЧ. К 2021 году в Свердловской области показатель составил 23,5% против 34,9% в ЯНАО при целевом значении в 30%. При этом в Свердловской области обследуемыми контингентами преимущественно явились «благополучные»

группы, низкого риска заражения – 51,5%, а именно лица, обследованные добровольно по инициативе пациента (код 101), доноры (код 108), беременные (код 109) и их мужья (половые партнёры) (код 110), лица при призыве на военную службу (код 111), медицинский персонал (код 115). В ЯНАО, напротив, 77,9% всех обследованных лиц были представители из групп высокого и среднего риска.

Важным результатом реализации профилактических программ по предотвращению распространения ВИЧ-инфекции среди населения является рост охвата диспансерным наблюдением пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако, по данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения, более точно характеризующих эпидемическую обстановку по ВИЧ инфекции, рост числа лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, отстаёт от роста числа лиц, живущих с ВИЧ: при увеличении числа ЛЖВ в УФО с 2013 по 2021 год на 60,39%, число лиц на диспансеризации увеличилось на 34,41%. Расчёты показывают, что достижения плановых показателей не происходит. В 2021 году охват диспансерным наблюдением в Свердловской области составил 65,3%, что ниже целевого показателя (82,5%) на 17,2%.

Одним из ключевых профилактических мероприятий, позволяющим снизить вирусную нагрузку и тем самым предотвратить передачу инфекции, является антиретровирусная терапия. По данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения охват АРТ ЛЖВС, состоящих под диспансерным наблюдением, в субъектах федерации на территории УФО в течение всего периода регистрации имел тенденцию к росту и к 2021 году составил 57,6%, обновив исторический максимум для УФО, но так и не достиг уровня целевого показателя, установленного в Государственной стратегии – 75,4%. Наибольший охват АРТ ЛЖВ, состоящих под диспансерным наблюдением, ежегодно регистрировался в Ямало-Ненецком автономном округе. При многолетнем темпе прироста в 11,5% показатель вырос с 27,3 % в 2013 году до 64,4 % в 2021 году. В Свердловской области показатель охвата антиретровирусной

терапией ВИЧ-инфицированных, состоящих под диспансерным наблюдением, к 2021 году составлял 55,7%.

Перечисленное выше свидетельствует о важности риск-ориентированного подхода в организации скрининговых обследований населения на ВИЧ-инфекцию и оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Как показали результаты проведенных нами исследований от этого во многом зависит эпидемическое благополучие на территории, включая показатели, характеризующие основные проявления эпидемического процесса, а именно заболеваемость и распространенность.

Существует ряд ранних предикторов заболеваемости, оказывающих долговременное и перспективное влияние на ее динамику. В их числе охват населения скринингом на ВИЧ; охват антиретровирусной терапией лиц, живущих ВИЧ/СПИД; доля ЛЖВ с вирусной супрессией. Однако, официальная регистрация этих предикторов началась только с 2008 – 2012 гг., что не позволяет использовать их значения в полноценных математических моделях, охватывающих период с 2000 года. Так, расчет корреляции между показателями заболеваемости ВИЧ-инфекцией и охвата населения освидетельствованием на ВИЧ (период 2008 – 2021 гг.) не позволил выявить их зависимость ($R = 0,171$; $p = 0,559$), в то же время обнаружена сильная отрицательная корреляционная связь ($R = -0,9$; $p = 0,002$) между показателями заболеваемости и охвата скринингом населения на ВИЧ-инфекцию с лагом в 5 лет (период 2013 – 2021 гг.). При этом период с 2013 по 2021 год охватывает только один локальный максимум из двух и ни одного локального минимума, что может негативно влиять на прогностические возможности любой математической модели, построенной с использованием такого временного ряда, и недостаточно для обучения и тестирования искусственной нейронной сети. В этой связи потребуется еще несколько лет, чтобы использовать эти данные для обучения нейронной сети.

Известно, что прогнозирование временных рядов с помощью искусственных нейронных сетей (ИНС) в настоящее время является одним из самых современных математических инструментов. ИНС могут выявлять и учитывать сложные

нелинейные связи между данными временного ряда, что сложно или невозможно сделать с использованием традиционных статистических методов. ИНС могут автоматически адаптироваться к изменениям в структуре и характере временных рядов, следовательно, быть более гибкими и надежными в прогнозировании.

Моделью для построения модели прогнозирования на основе нейронной сети была выбрана Свердловская область с наиболее выраженными показателями интенсивности эпидемического процесса. Использовали временной ряд заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 20 лет (2000 – 2020 гг.) При этом 2021 г., 2022 г, и 2023 г. взяты для кросс-проверки (данные о заболеваемости за 2021 и 2022 гг. – из Государственных докладов Свердловской области о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения за 2022 год, заболеваемость за 2023 год рассчитана, исходя из снижения на 5% за 10 месяцев 2023 года относительно 2022 года по данным публикации на сайте ГАУЗ СО «ЦСПИД»). Оптимальное число входных нейронов рассчитано на основе метода спектрального анализа Фурье. Наибольшие пики периодограммы составили 3,33 года (1923,7) и 6,67 лет (5503,0). Построение пула ИНС на основе сети типа радиально-базисной функции (RBF) выполнялось в автоматическом режиме с помощью модуля SANN – (STATISTICA Automated Neural Networks) приложения Statistica 12. Установлены 10 параметров для обучения RBF, включающие вид статистического анализа (регрессия временного ряда); стратегию создания предиктивной модели: автоматический поиск ИНС; начальное значение для генерации случайных выборок (1000); число входных нейронов (3); число выходных нейронов (1); число внутренних нейронов радиально-базисной функции (РБФ) от 4 до 14; число обучаемых ИНС (2000); функция ошибки (сумма квадратов); функция активации внутренних нейронов (функция активации Гаусса); функция активации выходных нейронов (тождественная). После обучения 2000 RBF-сетей автоматически отобраны 10 лучших. На основании паттерна из 3-х известных значений подряд, начинающихся за 5 лет до прогнозируемого года был сформирован прогноз, на основании которого сеть №3 (RBF 3-5-1), сеть №5 (RBF 3-9-1) и сеть №7 (RBF 3-9-1) исключены из анализа, как имеющие низкие показатели качества ($R < 0,9$).

Остальные 8 после кросс-проверки и экстраполяции прогнозных значений на временной ряд с 2005 по 2023 год позволили определить наиболее приемлемый вариант, которым оказалась ИНС №1 RBF 3-11-1. Критериями оценки служили коэффициент детерминации (R^2), среднее абсолютное отклонение (mean absolute deviation, MAD) и средняя абсолютная ошибка в процентах (mean absolute percentage error, MAPE). к 2030 году прогнозируемый уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Свердловской области, рассчитанный с использованием нейронной сети ИНС №1 RBF 3-11-1 составит 79,0 ‰.

Привлечение данных молекулярно-биологического мониторинга и социологических исследований позволяет на современном уровне изучить интенсивность эпидемического процесса, его основные предикторы и детерминанты.

Высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в УФО и значительный охват антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных лиц создает предпосылки к активному распространению резистентных популяций возбудителя. В целях изучения мутаций лекарственной устойчивости и эпидемиологических связей циркулирующих популяций вируса в период с 2016 по 2019 гг. обследовано 223 пациента на 3-4 стадии ВИЧ с вирусологической неэффективностью лечения, проживающих на территории Уральского федерального округа. Установлено, что ведущим геновариантом ВИЧ-1 явился суб-субтип А6 – 90,6% (95 % ДИ: 86,1 – 93,8), субтип В выявлен в 2,2% (95 % ДИ: 0,9 – 5,1).

До 2014 года отдельные исследования генотипического профиля штаммов ВИЧ, циркулирующих в УФО, также демонстрировали доминирования суб-субтипа А6, широко распространённого в странах бывшего СССР. Распространение суб-субтип А6, который назвался ранее FSU-A или IDU-A началось в середине 1990-х годов в Одессе (Украина) со вспышки среди ПИН, а уже в конце 90-х начале 2000-х данный геновариант активно циркулировал в среде наркопотребителей, вызывая эпидемический подъём заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России [77, 157, 178]. В настоящее время этот генетический вариант активно распространяется не только среди ПИН, но и в основной популяции [158].

Рекомбинантные формы обнаружены в 7,2% (95 % ДИ: 4,5 – 11,4) случаев. В их числе CRF03_AB – 4,0% (95 % ДИ: 2,1 – 7,4), CRF02_AG – 1,8% (95 % ДИ: 0,7 – 4,5), CRF63_02A – 1,3% (95 % ДИ: 0,4 – 3,8). По данным исследований, проведённым до 2015 года распространённость рекомбинантных штаммов в УФО также составляла 7,2% (95% ДИ 3,8–10,6), что говорит об отсутствии прогресса их распространения и является позитивным фактором, характеризующим ограниченные заносы из соседнего Сибирского федерального округа, где данный показатель составлял 33,2% (95% ДИ 12,2–54,1) [17, 53, 137]. Рекомбинантный штамм CRF63_02A6 известен своей широкой распространённостью в странах Центральной Азии [194] и Сибирском федеральном округе [138], однако, несмотря на высокую вероятность заноса в УФО оказался наиболее редким геновариантом в нашей выборке.

Среди родственных штаммов ВИЧ-1 с относительной идентичностью фрагмента гена *pol* не менее 95% установлена связь у 36,3% изолятов (95 % ДИ: 30,3 – 42,8) с геномами изолятов от пациентов стран ближнего зарубежья – Киргизия (26,0%), Беларусь (24,2%), Армения (22%), Литва (20,2%), Таджикистан (13,5%), Латвия (10,3%), Узбекистан (10,3%), Казахстан (9%) и др. и у 31,8% (95 % ДИ: 26 – 38,2) – из стран дальнего зарубежья – Испании (18,8%), Германии (17,5%), Чехии (11,2%), Республики Кипр (10,8%), Великобритании (9%), Польши (9%) и др. В ходе кластерного анализа выявлено 8 крупных ($n_{1.1} = 276$; $n_{1.2} = 84$; $n_{1.3} = 81$; $n_{1.4} = 71$; $n_{1.5} = 49$; $n_{1.6} = 176$; $n_{1.7} = 106$, $n_{1.8} = 88$) и 6 малых ($n_{2.1} = 16$; $n_{2.2} = 4$; $n_{2.3} = 9$; $n_{2.4} = 5$; $n_{2.5} = 7$; $n_{2.6} = 5$) – менее 20 последовательностей – кластеров, содержащих изоляты из исходной выборки. Генетическая близость штаммов ВИЧ-1, циркулировавших на территории УФО (2016 – 2019 гг.) со штаммами, выделенными от пациентов из других стран в более ранние годы, свидетельствует о многочисленных заносах инфекции в регион в результате международной трудовой и туристической миграции. Относительная гетерогенность генетической популяции штаммов ВИЧ-1 на территории УФО предполагает изучение распространённости мутаций лекарственной устойчивости.

Присутствие хотя бы одной МЛУ в группе пациентов с вирусологической неэффективностью лечения (n=223) обнаружено в 64,6% (95 % ДИ: 58,1 – 70,6). Присутствие хотя бы одной МЛУ в группе пациентов с вирусологической неэффективностью лечения (n=223) обнаружено в 64,6% (95 % ДИ: 58,1 – 70,6). По частоте выявляемости превалировали мутации одновременно к ННИОТ и НИОТ – в 35,4% случаев (95 % ДИ: 29,4 – 41,9). В структуре МЛУ (n=531) доля МЛУ, связанных с резистентностью к ННИОТ и НИОТ, оказалась примерно равной (43,2% и 42,4% соответственно). Статистически значимо реже ($p < 0,01$) выявляли МЛУ к АРВП из класса ингибиторов протеазы, их доля в структуре МЛУ составила 14,4%. При этом число МЛУ в одном образце оказалось в 2 раза больше среди мужчин, чем среди женщин (критерий Манна-Уитни $U=3702$, $Z=5,09$, $p<0,0001$, $n_1=124$, $n_2=99$), возраст лиц, от которых были выделены изоляты ВИЧ, содержащие комбинации МЛУ более чем к одному классу препаратов ($n = 102$), были на 40 месяцев старше лиц ($n = 83$), изоляты от которых не имели аминокислотных замен, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ($U=3156$, $p=0,0031$). Вероятно, это объясняется длительностью лечения и временным фактором, а именно возрастанием с годами шансов ко- или суперинфицирования. Нельзя исключить истощение функциональных возможностей иммунной системы организма на подавление определенных субпопуляций вируса.

Среди мажорных мутаций к ИП наиболее значимыми оказались замены M46I и I50L. Результаты проведенных исследований позволили сделать вывод, что наиболее часто встречаемые МЛУ у штаммов ВИЧ-1 среди лиц, живущих с ВИЧ/СПИД в УФО (M184V, G190S, L33F), соответствуют наиболее распространённым в РФ [5, 18, 34, 35, 39, 50, 52, 53].

Резистентность высокого уровня к АРВП была зарегистрирована у 56,1% (95 % ДИ: 49,5 – 62,5) пациентов с вирусологической неэффективностью лечения с медианой по числу МНН 4 (МКИ от 3 до 6, размах от 1 до 13). В большинстве случаев – 35,0% (95 % ДИ: 29 – 41,5) – резистентность имела место одновременно к ННИОТ и НИОТ. Наиболее часто (более 40% случаев) резистентность высокого уровня выявляли к Невирапину (ННИОТ) – 45,3% (95% ДИ: 38,9 – 51,9),

Эфавирензу (ННИОТ), Эмтрицитабину (НИОТ) и Ламивудину (НИОТ) по 43,0% (95% ДИ: 36,7 – 49,6).

Имел место случай обнаружения резистентности ко всем анализируемым 20 АРВП, при этом к 18 АРВП была выявлена резистентность высокого уровня. Широкая циркуляция штаммов ВИЧ-1 с резистентностью высокого уровня повышает риск их передачи и распространения на территории УФО.

Расширение охвата пациентов с ВИЧ АРТ в Российской Федерации АРТ, в отсутствие массового тестирования на генотипическую резистентность ВИЧ, может привести к увеличению распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ [124, 125]. Наиболее распространённые МЛУ ВИЧ чаще всего приводят к вирусологической неэффективности лечения АРВП первой линии [102, 103], что может способствовать дальнейшему распространению резистентных штаммов и увеличению смертности, заболеваемости ВИЧ и стоимости профилактических программ борьбы с эпидемией [124, 144, 211, 213].

Оценка метода мультилокусного секвенирования нуклеотидных последовательностей в регионе *pol*, при обработке первичных данных, формируемых генетическим анализатором Applied Biosystems 3500, выявила сложности в процессе построения консенсусных последовательностей.

Для оптимизации способа разработан новый программный продукт «ConSeqAssembler» представляющий консольную кроссплатформенную бета-версию, как базовое ядро для программы построения консенсусных последовательностей с использованием машинного обучения и анализа полученного генома ВИЧ-1. Разработанная на языке Python 3.7, программа с библиотеками для работы с нуклеотидными последовательностями из Biopython версии 1.75 (<https://biopython.org/>) с бесплатным свободно распространяемым ПО «Clustal W» версии 2.1 (<http://www.clustal.org/clustal2/>) имеет высокое качество и сопоставимо с программным продуктом «ДЕОНА» («Мед АйТи Групп», Россия), поставляемое фирмой «АмплиСенс HIV-Resist-Seq», производства «ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, что повысит качество

проведения филогенетического анализа штаммов ВИЧ, циркулирующих на территории, лабораторной диагностики ВИЧ-инфицированных лиц.

Угроза распространения штаммов ВИЧ, обладающих лекарственной устойчивостью, требует особого внимания к пациентам с рискованным инъекционным и половым поведением, обеспечивающим передачу вируса. К ним относятся пациенты из ключевых групп населения, в том числе лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы и секс-работницы.

В Свердловской области функционирует 23 исправительных учреждения. Общая численность специального контингента в них достигала по состоянию на 1 января 2021 г. 21653 человек [23]. По данным, предоставленным ФКУ МСЧ-66 ФСИН России в исправительных учреждениях Свердловской области у каждого пятого осужденного был установлен диагноз ВИЧ-инфекция. После освобождения лица, живущие с ВИЧ, создают тяжелое бремя распространения ВИЧ-инфекции среди населения.

В ходе поперечного социологического исследования лиц, в течение последнего года освободившихся из исправительных учреждений Свердловской области, по результатам анонимного анкетирования 302 мужчин и 28 женщин были определены ведущие факторы риска инфицирования среди мужчин и женщин в период отбывания наказания. На основании разработанных анкет (общая и для ЛЖВ) установлено, что среди наркозависимых мужчин 28,9% продолжили их принимать в местах лишения свободы, а 1,5% начали употребление впервые. Несмотря на все ограничительные мероприятия в условиях пенитенциарной системы сложности 42,0% опрошенных были свидетелями введения внутривенных наркотиков в МЛС. По данным общемировых исследований такая распространённость потребления внутривенных наркотиков в МЛС является умеренной [173]. Умеренная распространённость потребления наркотиков в МЛС, не превышающий 50%, по данным зарубежных авторов регистрировалась как в европейских странах в Сербии (38,2%) и Франции (24,2%) [187, 191], так и в азиатских – в Индонезии (56%) и Иране (40,1%) [116, 220]. Высокий уровень данного показателя был выявлен в таких странах как Мексиканские соединённые

штаты (61%), США (62,5%), Соединённое Королевство (64%), Австралия (82%) [86, 150, 188, 204], а также в одной из стран СНГ – в Кыргызстане (82,6%) [152].

В группе ЛЖВ шанс половых контактов с женщинами, заражёнными ВИЧ, был в 15,7 раза выше (ОШ = 15,7; 95% ДИ: 8,9 – 28,0), чем в группе сравнения – о таких контактах сообщили 79,3% ЛЖВ (95% ДИ: 72,8 – 84,6). При этом, 30,4% бывших заключенных никогда не использовали презерватив при половых контактах, а 55,3%, использовали их нерегулярно. До поступления в СИЗО не обследовались на ВИЧ-инфекцию 56,0%, из которых у 53,0% в МЛС ВИЧ был выявлен впервые. В группе ЛЖВ отмечен высокий уровень распространения сопутствующих заболеваний, в том числе туберкулезного инфицирования (39,7% (95% ДИ: 32,8 – 47) и хронических вирусных гепатитов 83,2% (95% ДИ: 77,1 – 88). При этом у 49,7% (95% ДИ: 41,7 – 57,6) коинфекция была обнаружена одновременно, у 38,9% (95% ДИ: 31,5 – 46,9) – раньше ВИЧ-инфекции, при среднем стаже хронического вирусного гепатита $12,3 \pm 6,6$ лет, что предполагает уделять особое внимание данной патологии в условиях пенитенциарной системы, прежде всего среди ВИЧ-инфицированных лиц, серонегативных к вирусному гепатиту.

Обращает внимание, что в местах лишения свободы остаются без лечения более 1/3 инфицированных (охват АРТ составляет лишь 63,1%), а шансы приема АРТ на свободе в 1,8 раза выше, чем в условиях пенитенциарной системы (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,1 – 2,8). Наиболее «критичными» структурами установлены следственные изоляторы (55,2%) и места временного пребывания, этапирования (57,1%).

Таким образом, проведенные исследования установили, что основным путем заражения ВИЧ-инфекцией лиц, попадающих в МЛС, является парентеральный путь, обусловленный введением психоактивных веществ внутривенно. Среди ВИЧ-положительных лиц шанс парентерального введения наркотиков был в 13,1 раза выше, чем в группе сравнения (ОШ = 13,1; 95% ДИ: 6,2 – 27,8). Гетеросексуальные половые контакты и нанесение в условиях МЛС татуировок среди ВИЧ-инфицированных имели второстепенное значение для заражения, но

создавали высокий риск передачи инфекции. Лица с ВИЧ-инфекцией практиковали половые контакты без использования презервативов в 1,5 раза чаще, чем лица из группы сравнения (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 0,8 – 2,9). Частая смена половых партнёров ВИЧ-положительными лицами из МЛС (10 и более партнёров в период половой активности) создаёт условия для активного распространения ВИЧ.

В целом, распространённость ВИЧ-инфекции среди респондентов мужского пола составила 59,9%, что безусловно подтверждает – пенитенциарная система является местом исключительно высокого риска ВИЧ-инфицирования и требует особого внимания в части организации комплекса профилактических мероприятий. Результаты социологических исследований в группе женщин и приверженность ВИЧ-инфицированных лиц к АРТ показали сопоставимые данные, однако в данной гендерной группе доля инфицированных ВИЧ составила 71,4% и оказалась на 11,8% выше относительно лиц мужского пола. Важно отметить, что после освобождения 96,4% женщин и имели половые контакты без использования барьерных средств контрацепции, среди мужчин только 22,7%. В этой связи ВИЧ-положительные бывшие заключенные и прежде всего женщины создают тяжелое бремя для основной популяции в регионе.

Областной центр Свердловской области – город Екатеринбург является одним из городов-миллионников РФ и крупным промышленным и культурным центром, где уровень жизни, доходы и возможности для трудоустройства населения существенно выше, чем в других городах и регионах России. Это вызывает особый интерес к городу, как к центру трудо- и бытоустройства, развлечений и туризма, в том числе со стороны лиц, не имеющих образования и значимого социального статуса, желающих устроиться на работу, не требующую специальных профессиональных навыков. Такие условия в крупных городах существуют в том числе в виде различных форм коммерческого секса.

В группе секс-работниц, оказывающих интимные услуги за вознаграждение, уровень ВИЧ-инфицированных лиц составил 4,1% и оказался в 2 раза выше, чем в общей популяции жителей на территории. При этом подавляющее большинство женщин с квазилегитимной формой занятости были хорошо информированы в

отношении ВИЧ-инфекции, 99,0% использовали механические средства защиты, 87,7% обследовались на ВИЧ и 84,6% знали свой инфекционный статус. Перечисленное выше свидетельствовало, что данная группа, включенная с 2020 года в форму статистического наблюдения и отнесенная к новому контингенту обследуемых – секс-работницы, или лица, занимающиеся оказанием коммерческих сексуальных услуг (код 105) безусловно требует наблюдения и организации эффективных профилактических мероприятий в отношении ВИЧ-инфекции, однако в меньшей степени, чем лица из пенитенциарной системы.

На основе метода логит-регрессии усовершенствована модель социологических исследований по оценке приверженности ВИЧ-инфицированных лиц к приему антиретровирусных препаратов, установлены предикторы рискованного поведения, способствующие нарушению приверженности к приему АРТ. В их числе употребление наркотиков ($\chi^2 = 15,03$, d.f. = 1, $p = 0,00012$), отсутствие квалифицированных специалистов при проведении послетестового консультирования ($\chi^2 = 7,87$, d.f. = 1, $p = 0,005025$), недостаточное финансовое положение ($\chi^2 = 32,88$, d.f. = 5, $p = 0,000004$). В последующем метод оптимизирован для персонализированной оценки. На модели кросс-секционного исследования с оценкой методом ROC-анализа построена математическая модель, позволяющая оценить вероятность приверженности респондента к АРТ с расчетным значением

$$y = \frac{\exp\left(1,22 - 2,43x_1 - 2,88\left(\frac{1}{x_2}\right) - 1,58x_3\right)}{1 + \exp\left(1,22 - 2,43x_1 - 2,88\left(\frac{1}{x_2}\right) - 1,58x_3\right)}$$

где y – приверженность к приему АРВП; x_1 – отсутствие дополнительного питания в период заключения (да – 1; нет – 0); x_2 – продолжительность периода жизни с ВИЧ-инфекцией (лет); x_3 – негативная оценка АРТ (да – 1; нет – 0).

При « y » равным или больше 0,45 (в соответствии с индексом Юдена), респондируемое лицо следует отнести в группу риска низкой приверженности к АРТ.

Выявленные нами значимые предикторы низкой приверженности к АРТ среди лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также разработанная

математическая модель для персонализированного подхода для ее оценки легли в основу новой информационной формы интервенции при проведении социологических исследований. Такие исследования необходимо осуществлять при тесном взаимодействии с некоммерческими социально-ориентированными организациями, оказывающими помощь лицам, живущим с ВИЧ/СПИД и категориям населения уязвимым в отношении ВИЧ-инфекции, что с дополнительным внедрением современных IT-технологий в виде удаленных интернет-платформ для проведения анкетирования, позволит получить достоверные сведения об эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в регионах и крупных городах с высокими показателями заболеваемости и распространенности ВИЧ, повысить возможности, доступность и эффективность современной антиретровирусной терапии.

Итогом представленной диссертационной работы по результатам проведенных исследований явились предложения, которые легли в основу федеральных методических рекомендаций «Профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях, исполняющих наказание в виде лишения свободы», 2024 года. В пенитенциарных учреждениях Российской Федерации каждый год продолжает выявляться значительное число ВИЧ-позитивных лиц. Среди лиц, попадающих под стражу и поступающих в СИЗО или ПФРСИ распространённость ВИЧ-инфекции варьирует от 3 до 6 процентов. Вместе с тем лиц, освобождающихся из мест лишения свободы, уже не относят к группе повышенного риска заражения ВИЧ-инфекцией. Указанная категория оказывается «за пределами» профилактических мероприятий, в том числе периодических скринингов, сохраняя рискованное поведение и высокую вероятность заражения. Учитывая большое количество лиц, освободившихся из исправительных учреждений, связанных с незаконным оборотом наркотиков (которые как их распространяют, так и продолжают употреблять), эта категория граждан становится не менее уязвимой, чем сами заключённые. В этой связи актуальным является организация профилактических мероприятия в отношении ВИЧ-инфекции в этой уязвимой группе, включая сами учреждения, осуществляющие наказание в виде лишения свободы, с

использованием новых научно-обоснованных подходов. В их числе мероприятия направленные:

- на источник возбудителя ВИЧ-инфекции (создание трёх уровневой системы входного контроля для выявления ВИЧ; анкетирование при проведении дотестового консультирования; мотивация на высокую приверженность лечению при послетестовом консультировании ВИЧ-положительных пациентов квалифицированным специалистом; при выявлении ВИЧ в группе потребителей инъекционных наркотиков – определение генотипической резистентности при вирусной нагрузке более 1000 вирусных частиц в 1 мл плазмы крови).

- на прерывание механизма и путей передачи (индивидуальное консультирование и обучение безопасному поведению, включая мотивирование на проведение социологических исследований, проведение анкетирования, а среди ВИЧ-инфицированных персонализированного подхода по оценке приверженности к приему АРВП на основе новой разработанной математической модели расчета);

- на восприимчивый организм (обеспечение постконтактной профилактики при аварийных ситуациях, возникающих как у медицинских работников, так и у сотрудников администрации УОНВЛС, обследование потенциального источника ВИЧ-инфекции и контактного лица на ВИЧ и ВГ, консультирование с участием квалифицированного специалиста, повышение приверженности к АРТ лиц, содержащихся в УОНВЛС и расширение их рациона питания)

Организация межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освободившихся из мест лишения свободы и активное привлечение социально-ориентированных некоммерческих организаций, основным методом работы которых являются социологические исследования с экспресс-тестированием на ВИЧ и анкетированием с использованием специально разработанных анкет и современных IT-сервисов, безусловно, будет иметь значимый социальный и профилактический эффект.

В ходе диссертационной работы разработано прикладное программное обеспечение для учреждений Роспотребнадзора, ФСИН, Минздрава и Минобрнауки России, внедрение которого в практическую деятельность системы

позволит снизить риск ошибок и минимизировать трудозатраты при проведении молекулярно-биологических исследований за резистентностью ВИЧ: программы для ЭВМ, предназначенной для анализа, обработки результатов секвенирования; автоматической записи схем антиретровирусной терапии; web-сервиса для проверки полученных консенсусных последовательностей на ошибки (стоп-кодоны, сдвиги рамки считывания, необычные аминокислотные замены).

ВЫВОДЫ

1. Средний многолетний показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией за период 1999 по 2021 гг. в Уральском федеральном округе в 1,97 раза превысил среднероссийский (в Уральском федеральном округе – 89,43 ‰, в среднем по РФ – 45,48 ‰). Выявлена существенная разница в показателях интенсивности эпидемического процесса между территориями Свердловской области и ЯНАО: по СМУ заболеваемости в 3,0 раза – 111,51 ‰ против 36,60 ‰, смертности в 11,5 раз – 71,08 ‰ против 6,16 ‰, распространенности в 2,8 раза – 1899,38 ‰ против 679,02 ‰, на фоне разницы в подходах к оказанию медицинской помощи, включая общий охват освидетельствованием на ВИЧ – 23,5% против 34,9%, долю обследованных контингентов среднего и высокого риска – 48,5% против 77,9%, охват антиретровирусной терапией лиц, состоящих под диспансерным наблюдением – 55,7% против 64,6%. По данным расчета искусственной нейронной сети к 2030 году прогнозируемый уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области составит 79,0 ‰.

2. Наиболее распространённым (90,6%) генотипом ВИЧ-1 на территории Уральского федерального округа является суб-субтип А6. Выявлена близкая (более 95% идентичности) генетическая связь штаммов, циркулирующих в УФО со штаммами из ближнего и дальнего зарубежья в 36,3% и 31,8% случаев соответственно. Установлено, что среди пациентов с неэффективностью АРТ в УФО широко распространена генотипическая резистентность высокого уровня, составляющая 56,1%, обусловленная наиболее значимыми мутациями M184V, G190S, K103N, K101E, формирующих устойчивость к Невирапину (45,3%), Эфавирензу (43,0%), Эмтрицитабину (43,0%) и Ламивудину (43,0%). Разработанные новые программные продукты «ConSeqAssembler» для обработки первичных данных секвенирования, web-сервис для контроля сборки контигов фрагментов гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, и программа для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии формируют основу для оптимизации и масштабирования молекулярно-

генетического мониторинга ВИЧ-1, позволяющего своевременно и качественно дать оценку биологическому фактору эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в формировании эпидемического неблагополучия на территории.

3. На основании разработанной новой формы социологических исследований в ключевых группах определены основные факторы риска заражения ВИЧ-инфекцией: среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы, – употребление инъекционных наркотиков (ОШ = 13,1) и рискованное половое поведение (ОШ= 1,5), в группе секс-работниц – отсутствие барьерных средств защиты (ОШ= 9,3) и не использование лубрикантов (ОШ = 3,2). Выявлены предикторы, способствующие снижению приверженности к приему антиретровирусных препаратов: употребление наркотиков ($\chi^2 = 15,03$; $p < 0,001$), отсутствие квалифицированных специалистов при проведении послетестового консультирования ($\chi^2 = 35,16$; $p < 0,001$), недостаточное финансовое положение ($\chi^2 = 32,28$; $p < 0,001$), а в период нахождения в местах лишения свободы: отсутствие дополнительного питания ($\chi^2 = 35,55$; $p < 0,001$), короткий период инфицирования ($U = 3290$; $p < 0,001$) и негативное отношение к АРТ ($\chi^2 = 12,84$; $p < 0,001$).

4. Оптимизирована система мер профилактики ВИЧ-инфекции в учреждениях, осуществляющих наказание в виде лишения свободы, направленная на раннее активное выявление и профилактику распространения ВИЧ-инфекции среди осужденных и сотрудников уголовно-исполнительной системы, организацию межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освобождающихся из УОНВЛС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Внедрить в практику региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД, территориальных Управлений Роспотребнадзора и Центров гигиены и эпидемиологии при проведении ретроспективного эпидемиологического анализа

заболеваемости ВИЧ-инфекцией использование в качестве прогностической модели искусственные нейронные сети с радиально-базисной функцией.

Увеличить масштабы исследований по определению резистентности изолятов ВИЧ от пациентов до начала АРТ. Снизить долю препаратов из групп НИОТ и ННИОТ 1-го поколения (Невирапин, Эфавиренз, Эмтрицитабин и Ламивудин) в структуре закупок медицинских организаций. При выявлении вирусологической неэффективности лечения в процессе применения схем, содержащих указанные препараты, производить их замену.

Расширить практику привлечения социально-ориентированных некоммерческих организаций к работе с труднодоступными группами населения: лицами, недавно освободившимися из мест лишения свободы, секс-работницами.

При анализе результатов социологических исследований использовать методы кластеризации (при формировании возрастных групп) и логит-регрессии (для определения связей и влияния на бинарный результат разнонаправленных факторов).

Рекомендовать ФСИН России организацию мероприятий по информированию осужденных лиц о проблеме ВИЧ-инфекции с привлечением «равных» консультантов, мотивированных на профилактику распространения, качественную диагностику и эффективное лечение ВИЧ-инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Накопление полученных данных об эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции и достаточная длина временных рядов данных, характеризующих факторы разнонаправленно влияющие на заболеваемость ВИЧ-инфекцией, в ближайшей перспективе, позволят использовать сложные нейросетевые модели прогнозирования, организуемые в виде общедоступных сервисов.

2. Разработанный в рамках диссертационного исследования базовый модуль консольной бета-версии автоматического ассемблирования и анализа фрагментов генома позволит создать на его основе отечественные web-сервисы для биоинформационной обработки данных, которые существенно оптимизируют, в части скорости, стандартизации и снижения трудозатрат, проведение молекулярно-генетического мониторинга за резистентными штаммами ВИЧ.

3. Описанная в исследовании информативность данных, получаемых при секвенировании фрагмента генома ВИЧ, требует разработки и внедрения новых тест-систем с меньшей стоимостью и с большей длиной прочтения генома для масштабирования исследований на лекарственную устойчивость ВИЧ.

4. Необходимы дальнейшие исследования по определению фенотипической резистентности штаммов ВИЧ-1 из имеющейся коллекции биологических образцов плазмы крови и их сопоставление с выявленными (секвенированием по Сенгеру) мутациями полиморфизма и мутациями лекарственной устойчивости.

5. Проведённое исследование продемонстрировало широкие возможности социально-ориентированных некоммерческих организаций и работающих в них «равных» консультантов по проведению социологических исследований в труднодоступных и эпидемиологически значимых группах населения, что диктует необходимость расширения географии социологических исследований как элемента эпидемиологического наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АРВП – антиретровирусные препараты
- АРТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека 1 типа
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГС – группа сравнения
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДИ – доверительный интервал
- ЕМИСС – единая межведомственная информационно-статистическая система
- ИК – исправительная колония
- ИП – ингибиторы протеазы
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путём
- ИНС – искусственная нейронная сеть
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
- ЛЖВС – люди, живущие с ВИЧ/СПИД
- ЛИУ – лечебное исправительное учреждение
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- МКИ – межквартильный интервал
- МЛС – места лишения свободы
- МЛУ – мутации лекарственной устойчивости
- МНН – международное непатентованное наименование
- МР – методические рекомендации
- МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами
- МУ – методические указания
- НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- НКО – некоммерческие организации
- ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ПИН – потребители инъекционных наркотиков
ПФРСИ – помещение, функционирующее в режиме следственного изолятора
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РВУ – резистентность высокого уровня
РНК – рибонуклеиновая кислота
РЭА – ретроспективный эпидемиологический анализ
СанПиН – санитарные правила и нормы
СИЗО – следственный изолятор
СМЖ – спинномозговая жидкость
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека
СР – секс-работницы
США – Соединённые Штаты Америки
УОНВЛС – учреждения, осуществляющие наказание в виде лишения свободы
УФО – Уральский федеральный округ
ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора – Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора
ФРВИЧ – Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека
ФРГ – Федеративная Республика Германия
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра
ЦНС – центральная нервная система
ЮНЭЙДС – объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД
ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ
ЗТС – Ламивудин
АВС – Абакавир

AN – accession number – уникальный номер последовательности, депонированной в GenBank

ATV – Атазанавир

AUC – area under the curve – площадь под кривой. Метрика качества бинарной математической модели, рассчитывается как площадь под ROC-кривой

BLAST – basic local alignment search – сервис поиска близкородственных нуклеотидных последовательностей

CD4 – Т-лимфоциты с рецептором CD4

d.f. – degrees of freedom – число степеней свободы

d4T – Ставудин

ddI – Диданозин

DOR – Доравирин

DRV – Дарунавир

EFV – Эфавиренз

ETR – Этравирин

F-критерий – критерий Фишера для экспериментальных данных, вычисляется как отношение среднего квадрата дисперсии, обусловленной изучаемым фактором, к среднему квадрату случайной дисперсии

FPV – Фосампренавир

FTC – Эмтрицитабин

IDV – Индинавир

IUPAC – обозначение нуклеиновых кислот формализованное Международным союзом теоретической и прикладной химии

LPV – Лопинавир

MAD – mean absolute deviation – среднее абсолютное отклонение

MAPE – mean absolute percentage error – средняя абсолютная ошибка в процентах

Me – медиана

MLP – искусственная нейронная сеть многослойный персептрон

NFV – Нелфинавир

NVP – Невирапин

RAL – Ралтегравир

RBF – искусственная нейронная сеть с радиальной базисной функцией

ROC – receiver operating characteristic – график, который показывает эффективность бинарной математической модели при решении задач классификации

RPV – Рилпивирин

RT – rate transmission – скорость передачи ВИЧ, рассчитывается как отношение заболеваемости к распространённости

U-критерий – критерий Манна-Уитни

SQV – Саквинавир

TDF – Тенофовир

TPV – Типранавир

ZDV – Зидовудин

UNAIDS – объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД

W-критерий – критерий Шапиро-Уилка, позволяющий определить нормальность распределения данных

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные процессы детерминации криминализации современного российского общества / Н.А. Вакуленко // Философия права. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 66-73.
2. Анализ заболеваемости туберкулёзом различных категорий граждан, состоящих на учёте в противотуберкулёзных учреждениях по поводу контакта с больными туберкулёзом, с использованием официальных статистических данных / Ю.А. Шкарпеткин, А.В. Владимиров, Л.Л. Тарасенко // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 140-143.
3. Анализ основных эпидемиологических показателей ВИЧ-инфекции и результатов многолетнего применения антиретровирусной терапии (по материалам Северо-Запада России) / Н.А. Беляков, С.В. Огурцова, О.В. Азовцева [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, № 1 (32). – С. 19-27.
4. Анализ особенностей развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Тюменской области / Е.Н. Мельникова, А.Н. Марченко, С.Е. Кондратова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020, № 4. – С. 101-104.
5. Анализ резистентности ВИЧ в Приволжском федеральном округе Российской Федерации / Е.В. Казеннова, И.А. Лаповок, А.В. Лебедев [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 56-66.
6. Биоповеденческие исследования в уязвимых группах по ВИЧ-инфекции в регионах Сибирского федерального округа / Г.А. Калачева, Л.И. Левахина, В.К. Ястребов // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – Т. 277, № 4 (277). – С. 45-47.
7. Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации / А.Н. Барина, А.А. Лебедева, Н.Н. Ладная [и др.] // Медицина. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 48-62.

8. ВИЧ-инфекция и наркомания: социальная значимость и распространенность на территории Воронежской области / Т.Н. Ситник, Ю.В. Чемодурова, С.В. Андрейас // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 101-106.

9. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №30 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, Е.В. Буравцова, А.В. Кравченко. – Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. – Вып. 30. – 32 с.

10. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №47 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова. – Москва: Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. – Вып. 47. – 82 с.

11. ВИЧ-инфекция на территории Уральского федерального округа. Информационный бюллетень за 2019 г. / А.В. Алимов, Ю.А. Захарова, М.В. Питерский, Р.О. Быков, О.В. Ладыгин. – Екатеринбург: ИД Юника, 2020. – 35 с.

12. ВИЧ-инфекция на территории Уральского федерального округа: информационный бюллетень за 2020 г. / Ю.А. Захарова, О.Я. Питерский М.В., О.Я. Яранцева, А.В. Семенов. – Екатеринбург, 2021. – 30 с.

13. ВИЧ-инфекция: характеристика эпидемического цикла / Ю.Ю. Гришина, Ю.В. Мартынов, Е.В. Кухтевич [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017, № 4 (21). – С. 108-112.

14. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 65-82.

15. Влияние употребления инъекционных наркотиков на распространение ВИЧ-инфекции в Свердловской области / С.И. Богданов, А.С. Подымова, О.Г. Прохорова [и др.]. – 2010. – Т. 74, № 9. – С. 103-109.

16. Возможности использования каскадной модели медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ / А.В. Покровская, В.В. Покровский, В.Г. Акимкин // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 71-76.

17. Генетические варианты ВИЧ-1 в азиатской части России (2005–2010) / Е.В. Казеннова, А.В. Васильев, И.А. Лаповок [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, № 4. – С. 28-35.
18. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Иркутской области / О.А. Пономарева, А.О. Ревизор, Е.А. Круглова [и др.] // Лабораторная служба. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 33-37.
19. Глобальная статистика по ВИЧ. Информационный бюллетень 2022 / ЮНЭЙДС. – ВОЗ, 2022. – 6 с.
20. Глобальное бремя ВИЧ/СПИД в России в аспекте общественного здоровья. Часть 1 / З.М. Загдын, Н.В. Кобесов, Е.В. Вербицкая [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 69-80.
21. Глубокие нейронные сети: зарождение, становление, современное состояние / А.В. Макаренко // Проблемы управления. – 2020, № 2. – С. 3-19.
22. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года. – утв. Распоряжением Правительства РФ от 21.12.2020 г. №3468-р. – 2020. – 14 с.
23. ГУФСИН России по Свердловской области. Статистика [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://66.fsin.gov.ru/statistika.php>. – Дата доступа: 01.09.2022.
24. Инфекционные социально значимые заболевания в местах лишения свободы / Ю.В. Михайлова, О.Б. Нечаева, Е.А. Самарина [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 29-35.
25. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России / В.В. Покровский // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 4-11.
26. Исполнение наказания в виде лишения свободы в отношении ВИЧ-инфицированных осужденных / А.К. Теохаров. – Москва: Издательство «Юрлитинформ», 2021. – 168 с.
27. Исследование среди секс-работников (ВИЧ, ИППП) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://stepsfund.ru/science-and-fund/research-among-sex-workers-hiv-stpp>. – Дата доступа: 18.06.2023.

28. Исследование эпидемиологических особенностей заболеваемости и организации медико-социального сопровождения ВИЧ-инфицированных осужденных / Т.В. Коньшева, Н.В. Ножкина, А.С. Подымова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012, № 1. – С. 14-18.

29. Старков, М. Каждый пятый заключенный в Свердловской области инфицирован ВИЧ [Электронный ресурс] / М. Старков. – Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Kajdyi-pyatyi-zakluchennyi-v-Sverdlovskoi-oblasti-inficirovan-VICH.html>. – Дата доступа: 04.09.2020.

30. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001, № 1. – С. 7-10.

31. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции / Е.Н. Ожмегова, М.Р. Бобкова // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 193-205.

32. Методы моделирования и прогнозирования динамики эпидемического процесса инфекционных болезней / А.А. Косова, В.И. Чалапа, О.П. Ковтун // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 102-112.

33. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции / Е.А. Носова // Математическая биология и биоинформатика. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 632-675.

34. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области / Ю.В. Останкова, А.Н. Щемелев, Е.Б. Зуева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 79-90.

35. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987—2015 гг. / И.А. Лаповок, А.Э. Лопатухин, Д.Е. Киреев [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 11. – С. 44-49.

36. Некоторые эпидемиологические и медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции в группах риска на примере осужденных / С.Е. Кондратова, А.Н. Марченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 196-200.

37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. / А.Ю. Попова. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

38. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад. / А.Ю. Попова. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 365 с.

39. Оптимизация профилактики развития мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусных препаратов / К.Е. Новак, А.О. Никифорова, Т. Ингабире [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2020. – Т. 119, № 3. – С. 47-51.

40. Организационные аспекты профилактики, лечения и предупреждения распространения ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях России / А.М. Туленков // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т. 36, № 2. – С. 1-11.

41. Организация медицинской помощи при инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека / В.В. Покровский, Г.Э. Улумбекова, И.В. Петрачков // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 108-130.

42. Основные причины и современные методы коррекции низкой приверженности к антиретровирусной терапии у трудных пациентов / В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев, Н.А. Чайка [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 37-56.

43. Основные тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции среди женщин в Челябинской области / М.В. Радзиховская, К.О. Батин, О.С. Анисимова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 3-8.

44. Оценка связей индивида в микросоциуме на основе методов анализа социальных сетей / Д.В. Лифинцев // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2013, № 5. – С. 77-84.

45. Пенитенциарная система: взгляд через столетие-1910-2010 годы / Н.Г. Шурухнов // Пробелы в российском законодательстве. Юридический журнал. – 2020, № 5. – С. 24-29.

46. Пораженность ВИЧ-инфекцией среди уязвимых групп населения в России-результаты интегрированного биоповеденческого исследования в 2017 г / С.Л. Плавинский, Н.Н. Ладная, Е.Е. Зайцева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018, № 6. – С. 10-18.

47. Потребности и возможности финансирования программ по ВИЧ-медицине / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова, В.Е. Жолобов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 85-92.

48. Правовые основы обеспечения инфекционной безопасности в исправительных учреждениях (на примере России и Монголии) / А.К. Теохаров, Б. Галбадрах // Сибирское юридическое обозрение. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 56-62.

49. Приказ Министерства юстиции Российской Федерации от 14.01.2019 № 6 «Об установлении лимитов наполнения исправительных учреждений, следственных изоляторов и утверждении перечня исправительных учреждений, на территориях которых созданы помещения, функционирующие в режиме следственных изоляторов, Управления федеральной службы исполнения наказаний по Удмуртской республике». – Москва: Министерство юстиции Российской Федерации, 2019. – 8 с.

50. Распространение мутаций резистентности и субтипов ВИЧ-1 как показатель динамики эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе в 2016-2018 гг. / О.В. Парфенова, О.Ю. Пекшева, Н.Н. Зайцева // Здоровье населения и среда обитания. – 2019, № 8. – С. 50-56.

51. Распространённость и молекулярно-генетическая характеристика вирусов парентеральных гепатитов В, С и D у ВИЧ-положительных лиц в

Новосибирской области / М.Ю. Карташов, К.А. Свирин, Е. Кривошеина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 423-438.

52. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае / В.С. Елисеева, С.П. Кругляк, Л.Ф. Скляр [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 49-54.

53. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран СНГ: систематический обзор и метаанализ / О.А. Пасечник, А.И. Блох // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 127-138.

54. Роль приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в реализации стратегии борьбы с эпидемией ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, В.Ю. Смоленский // Гигиена и санитария. – 2011, № 2. – С. 11-20.

55. Скрининг на антитела к ВИЧ и возможности его совершенствования для решения проблемы сдерживания распространения ВИЧ-инфекции / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, А.В. Алимов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 95-103.

56. Состояние заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре и организация противоэпидемических мероприятий (по состоянию на 31. 12. 2015г.) / А. Лукас // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016, № 2. – С. 24-26.

57. Состояние здоровья лиц, находящихся в пенитенциарных учреждениях: история и современность / А.С. Кононец, А.С. Кузнецова, И.И. Ларионова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021, № 3-4. – С. 32-39.

58. Социально-экономические преобразования в России и истоки российской бедности / В.П. Богданова, С.Д. Родионова // Фундаментальные исследования. – 2015, № 2-17. – С. 3865-3870.

59. Стратегии оценки приверженности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н.Д. Ющук, О.Н. Федяева, Н.А. Сирота // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 42-47.

60. Стратегия выживания / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015, № 1. – С. 4-9.
61. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке / А.М. Астрелин // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 82-107.
62. Тесты для выявления лекарственной устойчивости ВИЧ: настоящее и будущее / С.А. Лободанов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 55-60.
63. Тренды популяционных исследований: молекулярная и цифровая эпидемиология (обзор) / Н.С. Денисов, Е.М. Каменских, О.С. Федорова // Современные технологии в медицине. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 60-72.
64. Уязвимые к ВИЧ-инфекции группы населения: поведение и профилактика / И.Б. Назарова, Р.С. Нестеров // Здоровье населения и среда обитания. – 2023. – Т. 31, № 6. – С. 27-35.
65. Федеральная целевая программа «Развитие уголовно-исполнительной системы (2018 - 2030 годы)», утв. постановлением Правительства РФ от 06.04.2018 № 420. – 2018. – 167 с.
66. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, О.С. Левина, В.Ю. Рыбников // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 7-33.
67. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера / Л.Ю. Волова, Е.В. Родина // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 142, № 9.
68. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД / В.В. Покровский. – Медицина, 1996. – 249 с.
69. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 17-26.

70. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2022 / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Соколова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 13-26.

71. 1970s and ‘Patient 0’ HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America / M. Worobey, T.D. Watts, R.A. McKay [et al.] // Nature. – 2016. – Vol. 539, № 7627. – P. 98-101.

72. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 / A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein [et al.] // Topics in Antiviral Medicine. – 2022. – Vol. 30, № 4. – P. 559-574.

73. A comparative study on the prediction of the BP artificial neural network model and the ARIMA model in the incidence of AIDS / Z. Li, Y. Li // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 143.

74. A comparative study on the prediction of the BP artificial neural network model and the ARIMA model in the incidence of AIDS / Z. Li, Y. Li // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 143.

75. A comparison of the observed and expected prevalence of HIV in persons released from Ontario provincial prisons in 2010 / R. Meer, T. Antoniou, D. McCormack [et al.] // Canadian Journal of Public Health. – 2019. – Vol. 110, № 5. – P. 675-682.

76. A review of current trends in HIV epidemiology, surveillance, and control in Nigeria / A.E. Basse, G.D. Miteu // Annals of Medicine & Surgery. – 2023. – Vol. 85, № 5. – P. 1790-1795.

77. A Sudden Epidemic of HIV Type 1 among Injecting Drug Users in the Former Soviet Union: Identification of Subtype A, Subtype B, and Novel gagA/envB Recombinants / A. Bobkov, E. Kazennova, L. Selimova [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 1998. – Vol. 14, № 8. – P. 669-676.

78. A systematic review and meta-analyses on initiation, adherence and outcomes of antiretroviral therapy in incarcerated people / T.G. Fuge, G. Tsourtos, E.R. Miller // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233355.

79. A systematic review and meta-analyses on initiation, adherence and outcomes of antiretroviral therapy in incarcerated people / T.G. Fuge, G. Tsourtos, E.R. Miller // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233355.

80. A Theoretical Review of Socio-Economic Dynamics and Structural Transformation of Society: Traits and Constraints in Validating Response Processes Due to Unpredictable Factors / S.M. Vasin // Economies. – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 187.

81. Absence of Primary Integrase Resistance Mutations in HIV Type 1-Infected Patients in Venezuela / H.R. Rangel, D. Garzaro, R. Fabbro [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2010. – Vol. 26, № 8. – P. 923-926.

82. Acceptability of HIV Testing Among Jail Inmates When Combined With a Blood Test for Tuberculosis / A.E. Nijhawan, P.A. Iroh, E. Porsa // Journal of Correctional Health Care. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 120-126.

83. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS / L. Frescura, P. Godfrey-Faussett, A. Feizzadeh [и др.] // PLOS ONE. – 2022. – T. 17, № 8. – C. e0272405.

84. Aids and Social Networks: HIV Prevention Through Network Mobilization / D.D. Heckathorn, R.S. Broadhead, D.L. Anthony [et al.] // Sociological Focus. – 1999. – Vol. 32, № 2. – P. 159-179.

85. An efficient multilayer RBF neural network and its application to regression problems / Q. Jiang, L. Zhu, C. Shu [et al.] // Neural Computing and Applications. – 2022. – Vol. 34, № 6. – P. 4133-4150.

86. An exploratory study of mental health and HIV risk behavior among drug-using rural women in jail / M. Staton-Tindall, K.L.H. Harp, A. Minieri [et al.] // Psychiatric Rehabilitation Journal. – 2015. – Vol. 38, № 1.

87. Application of artificial neural networks to predict the COVID-19 outbreak / H.R. Niazkar, M. Niazkar // Global Health Research and Policy. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 50.

88. Artificial Intelligence-Based Ensemble Learning Model for Prediction of Hepatitis C Disease / M.O. Edeh, S. Dalal, I.B. Dhaou [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2022. – Vol. 10 – P. 892371.

89. Artificial Neural Networks Based Optimization Techniques: A Review / M.G.M. Abdolrasol, S.M.S. Hussain, T.S. Ustun [et al.] // *Electronics*. – 2021. – Vol. 10, № 21. – P. 2689.

90. Assessment of HIV transfusion transmission risk in South Africa: a 10-year analysis following implementation of individual donation nucleic acid amplification technology testing and donor demographics eligibility changes / M. Vermeulen, N. Lelie, C. Coleman [et al.] // *Transfusion*. – 2019. – Vol. 59, № 1. – P. 267-276.

91. Association between severe drought and HIV prevention and care behaviors in Lesotho: A population-based survey 2016–2017 / A.J. Low, K. Frederix, S. McCracken [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. e1002727.

92. Bio.Blast.NCBIWWW module - Biopython 1.75 documentation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://biopython.org/docs/dev/api/Bio.Blast.NCBIWWW.html>. – Дата доступа: 22.06.2022.

93. Characterization of HIV drug resistance mutations among patients failing first-line antiretroviral therapy from a tertiary referral center in Lusaka, Zambia. / L. Seu, L.B. Mulenga, M. Siwingwa [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2015. – Vol. 87, № 7. – P. 1149-57.

94. Combining molecular network analysis and field epidemiology to quantify local HIV transmission and highlight ongoing epidemics / J. Zhang, K. Xu, J. Jiang [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 128 – P. 187-193.

95. Combining traditional and molecular epidemiology methods to quantify local HIV transmission among foreign-born residents / D.M. Tordoff, S. Buskin, R. Lechtenberg [et al.] // *AIDS*. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. 655-664.

96. Comparison of Genotypic Resistance Mutations in Treatment-Naive HIV Type 1-Infected Patients in Korea and China / B.S. Chin, J.Y. Choi, Y. Han [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 217-221.

97. Confronting the HIV, Tuberculosis, Addiction, and Incarceration Syndemic in Southeast Asia: Lessons Learned from Malaysia / G.J. Culbert, V. Pillai, J. Bick [et al.]

// Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 446-455.

98. Consensual Sex Between Men and Sexual Violence in Australian Prisons / J. Richters, T. Butler, K. Schneider [et al.] // Archives of Sexual Behavior. – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 517-524.

99. Development of the Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017–2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255883>. – Дата доступа: 29.11.2021.

100. Dissolution of Primary Intimate Relationships During Incarceration and Implications for Post-Release HIV Transmission / M.R. Khan, L. Behrend, A.A. Adimora [et al.] // Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine. – 2011. – Vol. 88, № 2. – P. 365-375.

101. Distinct HIV Type 1 Strains in Different Risk Groups and the Absence of New Infections by Drug-Resistant Strains in Lithuania / S. Caplinskas, V.V. Loukachov, E.L. Gasich [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 732-737.

102. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study / R.L. Hamers, R. Schuurman, K.C. Sigaloff [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 307-317.

103. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study / L. Wittkop, H.F. Günthard, F. De Wolf [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 363-371.

104. Efficacy of Structured Organizational Change Intervention on HIV Testing in Correctional Facilities / S. Belenko, C. Visher, F. Pearson [et al.] // AIDS Education and Prevention. – 2017. – Vol. 29, № 3. – P. 241-255.

105. End inequalities. End AIDS. Global AIDS Strategy 2021 – 2026 / UNAIDS. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 164 p.

106. Epidemiology of HIV in the USA: epidemic burden, inequities, contexts, and responses / P.S. Sullivan, A. Satcher Johnson, E.S. Pembleton [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10279. – P. 1095-1106.

107. Exploring HIV infection in a UK vulnerable prisoner population in response to newly identified cases / S.E. Perrett, T.D. Waite // *International Journal of Prisoner Health*. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 244-249.

108. Factors affecting optimal adherence to antiretroviral therapy and viral suppression amongst HIV-infected prisoners in South Ethiopia: a comparative cross-sectional study / T.G. Fuge, G. Tsourtos, E.R. Miller // *AIDS Research and Therapy*. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 5.

109. Generalized Linear Models / C.E. McCulloch // *Journal of the American Statistical Association*. – 2000. – Vol. 95, № 452. – P. 1320-1324.

110. Genetic Analysis of HIV Type 1 Strains from Newly Infected Untreated Patients in Cyprus: High Genetic Diversity and Low Prevalence of Drug Resistance / I. Kousiappa, D.A.M.C. Vijver, I. Demetriades [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2009. – Vol. 25, № 1. – P. 23-35.

111. Global Burden of HIV, Viral Hepatitis, and Tuberculosis in Prisoners and Detainees / K. Dolan, A.L. Wirtz, B. Moazen [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10049. – P. 1089-1102.

112. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe / R.D. Govender, M.J. Hashim, M.A. Khan [et al.] // *Journal of Epidemiology and Global Health*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 296-301.

113. Global View of HIV Prevalence in Prisons: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Sayyah, F. Rahim, G.A. Kayedani [et al.] // *Iranian Journal of Public Health*. – 2019. – Vol. 48, № 2. – P. 217-226.

114. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: July 2017 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 84 p.

115. Health-related quality of life and tolerability in treatment-experienced HIV-1-infected patients on tipranavir versus comparator regimens / I.-C. Huang, A.W. Wu, H.W. Finnern [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 15-25.

116. Hepatitis C Virus and Associated Risk Factors Among Prison Inmates with History of Drug Injection in Isfahan, Iran / N. Kassaian, P. Adibi, A. Kafashaian [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2012, № 3. – P. S156-S161.

117. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lomé, Togo. / A.Y. Dagnra, N. Vidal, A. Mensah [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 30-30.

118. HIV & AIDS Trends and U.S. Statistics Overview [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics>. – Дата доступа: 10.06.2024.

119. HIV among persons incarcerated in the USA: A review of evolving concepts in testing, treatment, and linkage to community care / R.P. Westergaard, A.C. Spaulding, T.P. Flanigan // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 10-16.

120. HIV and Drug-Resistant Subtypes / B.M. Nastro, P. Pagliano, C. Zannella [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 1-15.

121. HIV and HCV prevalence and incarceration-related risks among injecting drug users in three West Bank governorates / A. Štulhofer, I. Jwehan, R. AbuRabie // *AIDS care*. – 2016. – T. 28, № 9. – C. 1159-1165.

122. HIV and incarceration in the caribbean: the experiences of Puerto Rico and Jamaica / C.E. Rodríguez-Díaz, K. Andrinopoulos // *Radiology*. – 2015. – Vol. 275, № 3. – P. 932-934.

123. HIV coping self-efficacy: a key to understanding stigma and HIV test acceptance among incarcerated men in Jamaica / K. Andrinopoulos, D. Kerrigan, J.P. Figueroa [et al.] // *AIDS Care*. – 2010. – Vol. 22, № 3. – P. 339-347.

124. HIV drug resistance report 2021 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 138 p.

125. HIV drug resistance surveillance guidance / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2016. – 20 p.
126. HIV epidemiology among female sex workers and their clients in the Middle East and North Africa: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions / H. Chemaitelly, H.A. Weiss, C. Calvert [et al.] // BMC Medicine. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 1-30.
127. HIV in prison in low-income and middle-income countries / K. Dolan, B. Kite, E. Black [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 32-41.
128. HIV Non-B Subtype Distribution: Emerging Trends and Risk Factors for Imported and Local Infections Newly Diagnosed in South Australia / K.G. Hawke, R.G. Waddell, D.L. Gordon [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 311-317.
129. HIV Populations Are Large and Accumulate High Genetic Diversity in a Nonlinear Fashion / F. Maldarelli, M. Kearney, S. Palmer [et al.] // Journal of Virology. – 2013. – Vol. 87, № 18. – P. 10313-10323.
130. HIV Prevalence and Correlations in Prisons in Different Regions of the World: A Review Article / Raheleh Golrokhi, B. Farhoudi, L. Taj [et al.] // The Open AIDS Journal. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 81-92.
131. HIV prevalence in recently incarcerated adult males in the Federal District, Brasilia, Brazil / R.J. Moura, G.A.S. Romero // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2020. – Vol. 53 – P. e20190117.
132. HIV prevention among drug users: Outcome of a network-oriented peer outreach intervention. / C.A. Latkin, S. Sherman, A. Knowlton // Health Psychology. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 332-339.
133. HIV testing and counselling in Estonian prisons, 2012 to 2013: aims, processes and impacts / K. Kivimets, A. Uuskula // European communicable disease bulletin. – 2014. – Vol. 19, № 47. – P. 31-37.
134. HIV testing barriers and intervention strategies among men, transgender women, female sex workers and incarcerated persons in the Caribbean: a systematic

review / A. Hamilton, S. Shin, T. Taggart [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2020. – Vol. 96, № 3. – P. 189-196.

135. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis / R.K. Gupta, J. Gregson, N. Parkin [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 346-355.

136. HIV-1 drug resistance in adults and adolescents on protease inhibitor-based antiretroviral treatment in KwaZulu-Natal Province, South Africa / B. Chimukangara, R.J. Lessells, B. Sartorius [et al.] // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. – 2021. – Vol. 29 – P. 468-475.

137. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia / N.M. Gashnikova, E.M. Astakhova, M.P. Gashnikova [et al.] // *BioMed Research International*. – 2016. – Vol. 2016 – P. 1-13.

138. HIV-1 Genetic Diversity in Russia: CRF63_02A1, a New HIV Type 1 Genetic Variant Spreading in Siberia / P.B. Baryshev, V.V. Bogachev, N.M. Gashnikova // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 592-597.

139. HIV/AIDS – the problem in Polish prisons / M. Łukaszek // *HIV & AIDS Review. International Journal of HIV-Related Problems*. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 199-206.

140. HIV/AIDS and HCV in prisons: A select annotated bibliography (part 2) / R. Jurgens // *International Journal of Prisoner Health*. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 131-149.

141. HIV/AIDS and the social determinants of health: a time series study / J.E. Werle, E.F. Teston, R.M. Rossi [et al.] // *Revista Brasileira de Enfermagem*. – 2022. – Vol. 75, № 4. – P. e20210499.

142. HIV-positive persons who inject drugs experience poor health outcomes and unmet needs for care services / S. Dasgupta, Y. Tie, A. Lemons-Lyn [et al.] // *AIDS Care*. – 2021. – Vol. 33, № 9. – P. 1146-1154.

143. Illicit substance use after release from prison among formerly incarcerated primary care patients: a cross-sectional study / A. Chamberlain, S. Nyamu, J. Aminawung [et al.] // *Addiction Science & Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 1-8.

144. Impact of HIV Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa / A.N. Phillips, J. Stover, V. Cambiano [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 215, № 9. – P. 1362-1365.

145. Implementing a Standardized Social Networks Testing Strategy in a Low HIV Prevalence Jurisdiction / C. Schumann, D. Kahn, M. Broaddus [et al.] // *AIDS and Behavior*. – 2019. – Vol. 23, № S1. – P. 41-47.

146. Implementing Opt-Out Programs at Los Angeles County Jail: A Gateway to Novel Research and Interventions / M. Malek, A.R. Bazazi, G. Cox [et al.] // *Journal of Correctional Health Care*. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 69-76.

147. Incarceration, HIV Risk-Related Behaviors, and Partner Characteristics Among Heterosexual Men at Increased Risk of HIV Infection, 20 US Cities / A. Wise, T. Finlayson, C. Sionean [et al.] // *Public Health Reports*. – 2019. – Vol. 134, № 1. – P. 63S-70S.

148. Income Shocks and HIV in Africa / M. Burke, E. Gong, K. Jones // *The Economic Journal*. – 2015. – Vol. 125, № 585. – P. 1157-1189.

149. India HIV Estimates 2021: Fact Sheet / National AIDS Control Organization, ICMR-National Institute of Medical Statistics. – New Delhi: National AIDS Control Organisation, 2022. – 27 p.

150. Injecting Drug Use in Prison: Prevalence and Implications for Needle Exchange Policy / N.M.J. Wright, C.N.E. Tompkins, T.M. Farragher // *International Journal of Prisoner Health*. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 17-29.

151. Integrating a Social Determinants of Health Approach into Public Health Practice: A Five-Year Perspective of Actions Implemented by CDC's National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention / H.D. Dean, K.A. Fenton // *Public Health Reports*. – 2013. – Vol. 128, № 6. – P. 5-11.

152. Intersecting epidemics of HIV, HCV, and syphilis among soon-to-be released prisoners in Kyrgyzstan: Implications for prevention and treatment / L. Azbel, M. Polonsky, M. Wegman [et al.] // *International Journal of Drug Policy*. – 2016. – Vol. 37 – P. 9-20.

153. Leveraging Computational Modeling to Understand Infectious Diseases / A.L. Jenner, R.A. Aogo, C.L. Davis [et al.] // *Current Pathobiology Reports*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 149-161.
154. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms / S. Kumar, G. Stecher, M. Li [et al.] // *Molecular Biology and Evolution*. – 2018. – Vol. 35, № 6. – P. 1547-1549.
155. Modeling the Impact of Social Determinants of Health on HIV / J.W. Hogan, N. Galai, W.W. Davis // *AIDS and Behavior*. – 2021. – Vol. 25, № S2. – P. 215-224.
156. MODELTEST: testing the model of DNA substitution / D. Posada, K.A. Crandall // *Bioinformatics (Oxford, England)*. – 1998. – Vol. 14, № 9. – P. 817-818.
157. Molecular Epidemiology of an HIV-1 Subtype A Subcluster among Injection Drug Users in the Southern Ukraine / V.A. Novitsky, M.A. Montano, M. Essex // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 1998. – Vol. 14, № 12. – P. 1079-1085.
158. Molecular Epidemiology of HIV-1 in Eastern Europe and Russia / M.A.A. Van De Klundert, A. Antonova, G. Di Teodoro [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. 2099.
159. Molecular Phylodynamics of the Heterosexual HIV Epidemic in the United Kingdom / G.J. Hughes, E. Fearnhill, D. Dunn [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2009. – Vol. 5, № 9. – P. e1000590.
160. Mozambique Population-based HIV Impact Assessment 2021 (INSIDA 2021): Final Report / E.S. Gudo. – Maputo: National Institute of Health Mozambique, 2023. – 229 p.
161. Multicentre analysis of second-line antiretroviral treatment in HIV-infected children: adolescents at high risk of failure / R.S. Boerma, T. Bunupuradah, D. Dow [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 21930.
162. Multi-centre study of the prevalence of infection from HIV and associated factors in Spanish prisons / A. Marco, P. Saiz de la Hoya, J. García-Guerrero [et al.] // *Revista española de sanidad penitenciaria*. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 19-27.

163. Multilevel model in the identification of behavioral and structural risk factors for HIV: integrative review / J.K.B.D. Silva, J.M.D. Santos, W.C. Moreira [et al.] // *Revista Brasileira de Enfermagem*. – 2023. – Vol. 76, № 1. – P. e20210853.

164. Mutational Correlates of Virological Failure in Individuals Receiving a WHO-Recommended Tenofovir-Containing First-Line Regimen: An International Collaboration / S.-Y. Rhee, V. Varghese, S.P. Holmes [et al.] // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 18 – P. 225-235.

165. National HIV/AIDS Strategy (2010) | The Center for HIV Law and Policy [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hivlawandpolicy.org/resources/national-hivaids-strategy-2010>. – Дата доступа: 30.04.2019.

166. People who inject drugs in prison: HIV prevalence, transmission and prevention / K. Dolan, B. Moazen, A. Noori [et al.] // *International Journal of Drug Policy*. – 2015. – Vol. 26 – P. S12-S15.

167. Phylodynamic Analysis Complements Partner Services by Identifying Acute and Unreported HIV Transmission / E.M. Campbell, A. Patala, A. Shankar [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 145.

168. Population-Level Immune-Mediated Adaptation in HIV-1 Polymerase during the North American Epidemic / N.N. Kinloch, D.R. MacMillan, A.Q. Le [et al.] // *Journal of Virology*. – 2016. – Vol. 90, № 3. – P. 1244-1258.

169. Prevalence and knowledge of sexual transmitted infections, drug abuse, and AIDS among male inmates in a Taiwan prison. / M.-C. Feng, J.-Y. Feng, Y.-H. Chen [et al.] // *The Kaohsiung journal of medical sciences*. – 2012. – Vol. 28, № 12. – P. 660-666.

170. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort / P. Machnowska, K. Meixenberger, D. Schmidt [et al.] // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. e0209605.

171. Prevalence and risk factors associated with HIV infection, hepatitis and syphilis in a state prison of São Paulo. / I. El Maerawi, H.B. Carvalho // *International journal of STD & AIDS*. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 120-127.

172. Prevalence and risk factors associated with infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, syphilis and bacillary pulmonary tuberculosis in prisons in Burkina Faso / E.A. Diendéré, H. Tiéno, R. Bognounou [et al.] // *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial*. – 2011. – Vol. 71, № 5. – P. 464-467.

173. Prevalence of Drug Injection, Sexual Activity, Tattooing, and Piercing Among Prison Inmates / B. Moazen, S. Saeedi Moghaddam, M.A. Silbernagl [et al.] // *Epidemiologic Reviews*. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 58-69.

174. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. / M. Karchava, W. Pulver, L. Smith [et al.] // *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 614-619.

175. Prevalence of HIV Among U.S. Female Sex Workers: Systematic Review and Meta-analysis / G. Paz-Bailey, M. Noble, K. Salo [et al.] // *AIDS and Behavior*. – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 2318-2331.

176. Prevalence of selected sexually and blood-borne infections in Injecting drug abuser inmates of bandar abbas and roodan correction facilities, Iran, 2002. / P. Davoodian, H. Dadvand, K. Mahoori [et al.] // *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 13, № 5. – P. 356-358.

177. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Botswana: lessons learned from the HIVDR-Threshold Survey conducted among women presenting for routine antenatal care as part of the 2007 national sentinel survey / H. Bussmann, F. de la Hoz Gomez, T.H. Roels [и др.] // *AIDS research and human retroviruses*. – 2011. – T. 27, № 4. – C. 365-372.

178. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review / B.T. Foley, T. Leitner, D. Paraskevis [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2016. – Vol. 46 – P. 150-158.

179. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference / E.B. Wilson // *Journal of the American Statistical Association*. – 1927. – Vol. 22, № 158. – P. 209-212.

180. Reaching the WHO target of testing persons in jails in prisons will need diverse efforts and resources / S. Abel, L. Cuzin, S. Da Cunha [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. e0202985.

181. Recent increased identification and transmission of HIV-1 unique recombinant forms in Sweden / U. Neogi, A.B. Siddik, P. Kalaghatgi [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 6371. – P. 1-9.

182. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment / D.E. Bennett, M. Myatt, S. Bertagnolio [et al.] // Antiviral Therapy. – 2008. – Vol. 13 Suppl 2 – P. 25-36.

183. Research Progress in the Epidemiology of HIV/AIDS in China / N. He // China CDC Weekly. – 2021. – Vol. 3, № 48. – P. 1022-1030.

184. Resistance to HIV protease inhibitors / C.A. Lee, C.M. Kessler, D. Varon [et al.] // Haemophilia. – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 610-615.

185. Results of a Randomized Controlled Trial of a Peer Mentor HIV/STI Prevention Intervention for Women Over an 18 Month Follow-Up / M.A. Davey-Rothwell, K. Tobin, C. Yang [et al.] // AIDS and Behavior. – 2011. – Vol. 15, № 8. – P. 1654-1663.

186. Risk and vulnerability of key populations to HIV infection in Iran; knowledge, attitude and practises of female sex workers, prison inmates and people who inject drugs / R. Khajehkazemi, A. Haghdoost, S. Navadeh [et al.] // Sexual Health. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 568-574.

187. Risk Behaviour and Risk Factors for HIV and other STI Among Prisoners in Serbia / M. Krstić, I. Ivanović, M. Vasić [et al.] // Sexually Transmitted Infections. – 2013. – Vol. 89 – P. A287-A287.

188. Safety and Effectiveness of a Nurse-Led Outreach Program for Assessment and Treatment of Chronic Hepatitis C in the Custodial Setting / A.R. Lloyd, J. Clegg, J. Lange [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 56, № 8. – P. 1078-1084.

189. Search and sequence analysis tools services from EMBL-EBI in 2022 / F. Madeira, M. Pearce, A.R.N. Tivey [и др.] // Nucleic Acids Research. – 2022. – T. 50, № W1. – C. W276-W279.

190. Secular trends in HIV/AIDS mortality in China from 1990 to 2016: Gender disparities / D. Gao, Z. Zou, B. Dong [et al.] // PLOS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. e0219689.

191. Self-reported Injection Practices Among People Who Use Drugs in French Prisons: Public Health Implications (ANRS-Coquelicot Survey 2011-2013): Injection Practices in Prisons / L. Michel, P. Trouiller, A. Chollet [et al.] // Drug and Alcohol Review. – 2018. – Vol. 37 – P. S268-S276.

192. Seroprevalence and associated factors of HIV and Hepatitis C in Brazilian high-security prisons: A state-wide epidemiological study / L.E. Defante Ferreto, S. Guedes, F. Braz Pauli [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. 1-13.

193. Social and Genetic Networks of HIV-1 Transmission in New York City / J.O. Wertheim, S.L. Kosakovsky Pond, L.A. Forgiione [et al.] // PLOS Pathogens. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. e1006000.

194. Spatiotemporal Characteristics of the HIV-1 CRF02_AG/CRF63_02A1 Epidemic in Russia and Central Asia / E.-G. Kostaki, T. Karamitros, M. Bobkova [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 415-420.

195. Status of HIV and hepatitis C virus infections among prisoners in the Middle East and North Africa: review and synthesis / M. Heijnen, G.R. Mumtaz, L.J. Abu-Raddad // Journal of the International AIDS Society. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 20873.

196. Structural determinants of stigma across health and social conditions: a rapid review and conceptual framework to guide future research and intervention / C. Bolster-Foucault, B. Ho Mi Fane, A. Blair // Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 85-115.

197. Structured Observations Reveal Slow HIV-1 CTL Escape / H.E. Roberts, J. Hurst, N. Robinson [et al.] // PLOS Genetics. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. e1004914.

198. Substance Use and HIV Among Female Sex Workers and Female Prisoners: Risk Environments and Implications for Prevention, Treatment, and Policies. / S.A. Strathdee, B.S. West, E. Reed [et al.] // Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). – 2015. – Vol. 69 Suppl 2 – P. S110-7.

199. Surveillance of HIV-1 drug resistance in Xinjiang: high prevalence of K103N in treatment-naïve individuals / Z. Shu, Y. Chen, A. Abudureyimu [et al.] // *Archives of Virology*. – 2018. – Vol. 163, № 8. – P. 2111-2119.
200. Surveillance of HIV-1 transmitted integrase strand transfer inhibitor resistance in the UK / J.L. Mbisa, J. Ledesma, P. Kirwan [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 3311-3318.
201. The blood DNA virome in 8,000 humans / A. Moustafa, C. Xie, E. Kirkness [et al.] // *PLOS Pathogens*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. e1006292.
202. The development of drug resistance mutations K103N Y181C and G190A in long term Nevirapine-containing antiviral therapy / Y. Wang, H. Xing, L. Liao [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 1-9.
203. The Global Epidemiology of Drug Use in Prison / C. Carpentier, L. Royuela, L. Montanari [et al.] // *Drug use in prisoners: Epidemiology, implications, and policy responses* / Kinner, S. A. and Rich, J. D. J. (eds.). – Oxford University Press, 2018. – P. 17-42.
204. The Harm Inside: Injection During Incarceration Among Male Injection Drug Users in Tijuana, Mexico / R.A. Pollini, J. Alvelais, M. Gallardo [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2009. – Vol. 103, № 1-2. – P. 52-58.
205. The HIV Epidemic in South Africa: Key Findings from 2017 National Population-Based Survey / K. Zuma, L. Simbayi, N. Zungu [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 13. – P. 8125.
206. The molecular epidemiology of HIV-1 in the Comunidad Valenciana (Spain): analysis of transmission clusters / J.Á. Patiño-Galindo, M. Torres-Puente, M.A. Bracho [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 11584.
207. The Place of protease inhibitors in antiretroviral treatment / S.B. Tenore, P.R.A. Ferreira // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 13, № 5. – P. 371-374.
208. The Prison and Transition Health (PATH) Cohort Study: Study Protocol and Baseline Characteristics of a Cohort of Men with a History of Injecting Drug Use Leaving

Prison in Australia / A. Kirwan, M. Curtis, P. Dietze [et al.] // Journal of Urban Health. – 2019. – Vol. 96, № 3. – P. 400-410.

209. Time series analysis: forecasting and control / G.E. Box, G.M. Jenkins, G.C. Reinsel, G.M. Ljung. – John Wiley & Sons, 2015. – 406 p.

210. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. / D.M. Tebit, E.J. Arts // The Lancet. Infectious diseases. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 45-56.

211. Transmission of Drug Resistant HIV and Its Potential Impact on Mortality and Treatment Outcomes in Resource-Limited Settings / V. Cambiano, S. Bertagnolio, M.R. Jordan [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 207, № suppl_2. – P. S57-S62.

212. Transmission of Drug-Resistant HIV-1 Is Stabilizing in Europe / J. Vercauteren, A.M.J. Wensing, D.A.M.C. van de Vijver [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 200, № 10. – P. 1503-1508.

213. Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe / L.M. Hofstra, N. Sauvageot, J. Albert [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 655-663.

214. Transmission of Risk-Group Specific HIV-1 Strains Among Dutch Drug Users for More Than 20 Years and Their Replacement by Nonspecific Strains After Switching to Low-Harm Drug Practices / V.V. Lukashov, S. Jurriaans, M. Bakker [et al.] // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 234-238.

215. Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance in a Large US Clinic Population / S.-Y. Rhee, D. Clutter, W.J. Fessel [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 68, № 2. – P. 213-221.

216. Undetectable does not equal untransmittable for HIV and blood transfusion / I.B. Gosbell, V.C. Hoad, C.E. Styles [et al.] // Vox Sanguinis. – 2019. – Vol. 114, № 6. – P. 628-630.

217. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit / K. Okonechnikov, O. Golosova, M. Fursov [et al.] // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 1166-1167.
218. Upward trends of acquired drug resistances in Ethiopian HIV-1C isolates: A decade longitudinal study / A. Mulu, M. Maier, U.G. Liebert // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0186619.
219. Web Resources for HIV Type 1 Genotypic-Resistance Test Interpretation / T.F. Liu, R.W. Shafer // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 42, № 11. – P. 1608-1618.
220. Within-prison Drug Injection Among HIV-Infected Male Prisoners in Indonesia: A Highly Constrained Choice / G.J. Culbert, A. Waluyo, M. Iriyanti [et al.] // *Drug and alcohol dependence*. – 2015. – Vol. 149 – P. 71-79.
221. Within-prison drug injection among HIV-infected Ukrainian prisoners: prevalence and correlates of an extremely high-risk behaviour / J.M. Izenberg, C. Bachireddy, J.A. Wickersham [et al.] // *The International Journal on Drug Policy*. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 845-852.
222. World Prison Population List (thirteenth edition) / H. Fair, R. Walmsley. – *World Prison Brief, Institute for Crime & Justice Policy Research*, 2021. – 18 p.

№ _____

Дата: ____ . ____ . ____

Анкета по выявлению факторов риска заражения ВИЧ среди лиц, освобождённых из-под стражи [для мужчин]

Укажите Ваш возраст: _____

Укажите срок нахождения в исправительных учреждениях по данной статье: _____

Сколько у Вас судимостей: _____

В каких исправительных учреждениях и сколько времени Вы отбывали последнюю судимость

(укажите название и количество лет): 1. _____ лет 2. _____ лет

3. _____ лет 4. _____ лет 5. _____ лет

доп. информация (при необходимости): _____.

Какое у Вас образование (укажите 1 вариант):

1. нет образования 2. начальное 3. неполное среднее

4. среднее, среднее специальное, незаконченное высшее 5. высшее

Укажите Ваше семейное положение (укажите 1 вариант):

1. холост 2. женат 3. незарегистрированный брак 4. в разводе 5. Вдовец

Есть ли у Вас дети?

1. да (указать сколько) _____ 2. нет

В Вашей семье у кого-нибудь выявлен ВИЧ? (можно указать несколько вариантов)

1. жена 2. мать/отец 3. братья/сестры 4. нет

5. другие родственники _____

С какого возраста Вы имеете половые контакты: _____ лет

Были ли у Вас половые контакты? (можно указать несколько вариантов)

1. В течение последнего месяца ; 2. От 1 до 6 месяцев назад ;
3. От 7 месяцев до 1 года назад ; 4. От 1 до 2 лет назад ; 5. Более 2 лет назад .

Используете ли Вы презерватив при половых контактах? (укажите 1 вариант)

1. Всегда с _____ лет 2. Иногда 3. Никогда .

Были ли у Вас инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, гонорея и прочие)? (укажите 1 вариант)

1. Была однажды до заключения 2. Бывали неоднократно до заключения
3. Выявили, когда отбывал срок 4. Никогда ими не болел

Укажите число всех Ваших половых партнёров (укажите 1 вариант):

1. Менее 5 2. От 5 до 10 3. Более 10 4. Свой вариант: _____

Были ли среди Ваших половых партнёров (можно указать несколько вариантов):

1. ВИЧ-инфицированные 2. Наркоманки 3. Проститутки
4. Гомосексуалисты 5. Больные гепатитом

Знаете ли Вы о половых контактах между заключёнными в местах, где Вы отбывали наказание?

(укажите 1 вариант)

1. У каждого бывают 2. У каждого второго бывают 3. У некоторых бывают
4. Свой ответ: _____

Есть ли у Вас опыт употребления внутривенных наркотиков до заключения?

1. да, мой стаж приёма наркотиков ___ лет 2. Нет

Вы употребляли внутривенные наркотики в период отбывания наказания? (укажите 1 вариант)

1. Да, продолжил употреблять 2. Да, впервые попробовал 3. Нет

Знаете ли Вы о случаях внутривенного употребления наркотиков в местах, где Вы отбывали наказание? (можно указать несколько вариантов)

1. Видел, что употребляют в колонии 2. Видел, что употребляют в СИЗО
3. Не видел таких случаев 4. Свой вариант: _____

Наносили ли Вам татуировки в период отбывания наказания?

1. Да 2. Нет

Проводилось ли Вам ранее (до отбывания наказания) обследование на ВИЧ:

1. Да (где, когда?) _____ 2. Нет

Знаете ли Вы, где нужно лечиться с ВИЧ-инфекцией после освобождения:

1. Да (вписать где) _____ 2. Нет

Каким был Ваш социальный статус до заключения под стражу? (укажите 1 вариант)

1. работник коммерческой сферы 2. работник бюджетной сферы
3. учащийся 4. безработный

Как по Вашему мнению можно заразиться ВИЧ? (можно указать несколько вариантов)

1. При внутривенном введении наркотиков 2. При половом контакте
3. При укусах комаров 4. При питании из одной посуды
5. При использовании общей одежды 6. При нанесении татуировок
7. При использовании общей зубной щётки 8. При кашле, чихании

Есть ли у Вас гепатит В, С или туберкулез?

1. Да 2. Нет

Есть ли у Вас ВИЧ-инфекция?

1. Да 2. Нет

№ _____

1

Дата: ____ . ____ . ____

**Анкета по выявлению факторов риска заражения среди осужденных
[для мужчин с ВИЧ-инфекцией]**

В каком году вы узнали о том, что у Вас есть ВИЧ-инфекция _____

Укажите наиболее вероятный путь, которым Вы заразились ВИЧ

1. внутривенное употребление наркотиков
2. незащищённый (без использования презерватива) половой контакт
3. нанесение татуировок
4. Совместное использование бритв, ножниц, зубных щеток
5. Свой ответ _____.

Как Вы считаете, в каком году Вы, скорее всего, заразились ВИЧ

Укажите год: _____

Укажите наиболее вероятный период заражения ВИЧ

1. До заключения под стражу
2. После заключения под стражу

Укажите, где, по Вашему мнению, произошло заражение ВИЧ

В случае если до заключения	В случае если после заключения под стражу
1. в населённом пункте постоянного проживания <input type="checkbox"/>	1. Камера предварительного заключения <input type="checkbox"/>
2. в другом городе в командировке, отпуске <input type="checkbox"/>	2. Следственный изолятор (СИЗО) <input type="checkbox"/>
укажите населённый пункт (город, деревня село, регион, страна), где произошло вероятное заражение:	3. Исправительная колония (ИК) <input type="checkbox"/>
_____	4. Помещение в ИК, функционирующее в режиме следственного изолятора (ПФРСИ) <input type="checkbox"/>
	5. Лечебно-исправительное учреждение (ЛИУ) <input type="checkbox"/>
	6. Свой вариант: _____

Как вы относитесь к лекарствам от ВИЧ-инфекции (противовирусным препаратам)?

(по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 балл означает «Не верю, что они помогают», а 5 баллов означают «Уверен, только они помогают»).

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

№ _____

Дата: _____

Анкета по выявлению факторов риска заражения ВИЧ среди секс-работниц

Укажите Ваш пол: _____

КОД: _____

Дата рождения: _____

Дата анкетирования: _____

Есть ли у Вас ВИЧ-инфекция?

1. Да

2. Нет

Укажите Ваш возраст, когда коммерческий сексуальный контакт произошел впервые:

Укажите, в течение скольких лет Вы являетесь коммерческим секс-работником:

Использовали ли вы презерватив при последнем сексуальном контакте?

1. Да

2. Нет

Чей презерватив Вы использовали?

1. Свой

2.

Партнера/Клиента

Где Вы обычно берете презервативы?

1. Покупаю сама

2. У партнера/клиента

3. У

сутенера

Сколько в среднем клиентов Вы имеете в день? _____

Сколько в среднем клиентов Вы имеете в неделю? _____

Сколько раз в неделю Вы занимаетесь секс-работой? _____

Какое количество презервативов Вы используете с одним клиентом? _____

Сколько презервативов Вы хотели бы получать от аутрич-работников в неделю?

Используете ли Вы лубриканты?

1. Да

2. Нет

Вы когда-либо в жизни проходили тестирование на ВИЧ?

1. Да

2. Нет

Вы когда-либо в жизни проходили тестирование на гепатиты В и С?

1. Да

2. Нет

Вы когда-либо в жизни проходили тестирование на ИППП?

1. Да

2. Нет

Знаете ли Вы свои результаты тестирования на ВИЧ?

1. Да

2. Нет

Знаете ли Вы свои результаты тестирования на гепатиты В и С?

1. Да

2. Нет

Знаете ли Вы свои результаты тестирования на гепатиты ИППП?

1. Да

2. Нет