

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

Захарова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Марченко Александр Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Точицкая Евгения Васильевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по эпидемиологическим вопросам Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Центр профилактики и борьбы со СПИД»

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространение ВИЧ-инфекции является одной из наиболее острых проблем современности, вследствие которой растет смертность, снижается численность трудоспособного населения, замедляются темпы экономического роста государства [Покровский В.В., 2022]. 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 лиц должны быть осведомлены о своем диагнозе, 95% ЛЖВ должны получать АРВП, у 95% пациентов на антиретровирусной терапии должна быть неопределяемая вирусная нагрузка [Frescura L., 2022; UNAIDS, 2021]. Эффективность борьбы с распространением ВИЧ-инфекции растёт, в большинстве стран достигнуты лучшие результаты за последние десять лет. Из 38,4 млн. ЛЖВ во всём мире в 2021 году 28,7 млн получили АРВП, что в 3,7 раза больше, чем в 2010 году (7,8 млн) [ЮНЭЙДС, 2022]. Борьба с эпидемией ВИЧ остаётся одной из важнейших задач здравоохранения РФ, что закреплено в Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 года [Покровская А.В., 2020]. 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.) [Покровский В.В., 2007] до 76,7% (2020 г.) от числа ЛЖВ, состоящих на диспансерном наблюдении [Попова А.Ю., 2021].

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжала 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 [Попова А.Ю., 2023].

Эпидемический процесс распространения ВИЧ-инфекции в 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 [Захарова Ю.А., 2021]. 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. В этой связи ретроспективный анализ многолетней динамики проявлений эпидемического процесса с внутренним ранжированием территорий и оценкой специфических для территорий факторов на них влияющих, представляет особую значимость.

Большой научно-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 лиц, живущих с ВИЧ; доли лиц на АРТ с вирусной супрессией [Беляков Н.А., 2020]. Однако официальная регистрация этих данных в современном виде началась лишь с 2006-2008 года [Онищенко Г.Г., 2011], что не позволяет их применять при построении математических моделей (основного инструмента при прогнозировании), которые преимущественно базируются на длительном периоде времени [Вох Г.Е., 2015]. В этой связи использование нейронных сетей, позволяющих автоматически адаптироваться к изменениям в структуре и характере временных рядов, следовательно, быть более гибкими и надежными при прогнозировании могли бы решить эту проблему.

Одно из основных направлений стратегии ЮНЭЙДС заключается в минимизации рисков распространения рекомбинантных и резистентных штаммов ВИЧ и является не только актуальной клинической, но и эпидемиологической задачей. Для определения лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ широко применяют метод секвенирования по

Сэнгеру (определение генотипической резистентности) [Ожмегова Е.Н., 2022]. Упрощение трудоемкости данной процедуры позволило бы повысить доступность технологии для расширения молекулярно-генетического мониторинга.

Риск-ориентированный подход, при организации профилактических мероприятий в уязвимых группах населения, остаётся наиболее эффективным средством противодействия распространению ВИЧ-инфекции. На современном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции в условиях преобладания заражения при гетеросексуальных контактах (до 65%) растет значимость таких социальных групп, как лица, находящиеся в местах лишения свободы, потребители психоактивных веществ не инъекционного введения, внутренние трудовые мигранты, секс-работницы (СР) и др. [Покровский В.В., 2023]. Отдельные исследования [Волова Л.Ю., 2016; Назарова И.Б., 2023; Теохаров А.К., 2021] демонстрируют высокий уровень поражённости ВИЧ, в таких относительно «новых» группах риска, однако эти наблюдения носят единичный и разрозненный характер, а сами группы не включены в формы Федерального статистического наблюдения. Прежде всего это относится к СР и лицам, освободившимся из МЛС. 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 выявить интенсивность действия факторов риска; сформулировать научно-обоснованные методические подходы к дальнейшей организации профилактических мероприятий, что позволит добиться снижения заболеваемости в данных группах и территориях риска, включая учреждения, осуществляющие наказание в виде лишения свободы. Перечисленное выше характеризует актуальность и своевременность проводимого диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации и за рубежом накоплен значительный опыт в изучении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Принимаются новые стратегии противодействия ВИЧ, с конкретными целевыми показателями. Предпринимаются попытки использования машинного обучения и современных математических моделей для более точного прогноза заболеваемости [Богдановский М.А., 2024; Денисов Н.С., 2022; Косова А.А., 2023; Jenner A.L., 2020; Li Z., 2020], разработки программ социологических исследований на основе риск-ориентированного подхода к определению актуальных контингентов и групп риска [Баринаева А.Н., 2021; Калачева Г.А., 2016; Плавинский С.Л., 2018; Ситник Т.Н., 2020]. 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, представленного диссертационного исследования, ориентированы на профилактику ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения (лица, освободившиеся из МЛС, и СР) на территории с высоким уровнем заболеваемости (УФО) 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 (ЯНАО) 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 на диспансерном наблюдении, 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_А6В, CRF02_АG, CRF63_02А6). Охарактеризованы 8 крупных и 6 малых кластеров изолятов ВИЧ-1, при этом для 36,3% изолятов выявлено близкое генетическое родство со штаммами ближнего зарубежья и для 31,8% изолятов – дальнего зарубежья. Среди изолятов, выделенных от лиц с вирусологической неэффективностью лечения, установлена высокая распространённость МЛУ ВИЧ-1 (64,6%), с преобладанием аминокислотных замен M184V, G190S, K103N, K101E. Распространённость генотипической резистентности высокого уровня составила 56,1% 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 МЛС – 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 СР – 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 ЛЖВ определены факторы, снижающие приверженность к АРТ: 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 трёхуровневой 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 МЛС и расширение их рациона питания, а также организация межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освободившихся из МЛС 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 группах риска и 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 (охват освидетельствованием на ВИЧ, обследование контингентов высокого риска, охват АРТ ЛЖВ, состоящих на диспансерном наблюдении) на одной из самых неблагополучных территорий РФ, в УФО 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, использованию 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 МЛС (употребление инъекционных наркотиков и рискованное половое поведение) и в группе СР (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 АРВП (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 АРВП, результатах количественного исследования на РНК ВИЧ-1 (ВН), CD4 (иммунном статусе), коинфекциях (парентеральные гепатиты, туберкулёз).

В ходе диссертационного исследования разработано прикладное программное обеспечение для учреждений Роспотребнадзора, Минобрнауки России 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 МЛС 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, разработанную 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 ИНС.

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 СМУ

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. Доминирующими 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 проект методического документа 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, 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 вирусных инфекций и индикации и диагностики вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора (протокол от 19.09.2024 года № 1).

Апробация диссертационной работы состоялась 17 декабря 2024 года, протокол № 92 на заседании апробационного совета ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» 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 3.2.2. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа проводилась в период с 2016 по 2024 гг. на базе Уральского окружного центра профилактики и борьбы со СПИД ФБУН Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора 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. Диссертационное исследование включало комплекс ретроспективных эпидемиологических, поперечных клинических и социологических исследований. В исследовании использованы эпидемиологические, молекулярно-биологические, биоинформатические и статистические методы.

Объем объектов наблюдения для анализа заболеваемости составил 113 форм статистического наблюдения, объем лабораторных исследований – 1153 единицы, число анкет, обработанных в рамках социологических исследований – 2057 единиц, для филогенетического анализа использованы 2681 нуклеотидная последовательность ВИЧ-1, в том числе – 223 из коллекции изолятов ВИЧ, выделенных, от пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, проживающих на территории Уральского федерального округа, и 2471 последовательность, найденная с помощью сервиса BLAST в GenBank и имеющая генетическую дистанцию не более 5% относительно изолятов из исходной коллекции.

Эпидемиологический метод. В ходе ретроспективного эпидемиологического анализа (РЭА) изучены показатели заболеваемости, распространённости ВИЧ-инфекции, смертности

среди ЛЖВ, охвата населения тестированием на ВИЧ, выявляемости в группах риска, данные медицинского освидетельствования различных контингентов населения, охват ЛЖВ диспансерным наблюдением и АРТ в разрезе регионов и в целом по УФО с учётом многолетней динамики. Обобщены данные из ежегодных информационных бюллетеней, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора (17 единиц), государственных докладов Главных государственных санитарных врачей регионов УФО и Российской Федерации (91 единица), данных ЕМИСС по 5 показателям (доля ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих на диспансерном учёте, из них доля лиц, получающих АРТ; число лиц, обследованных на антитела к ВИЧ-инфекции; численность постоянного населения – мужчин и женщин. Данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией получены из сведений, размещённых на сайте Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД.

Поперечное клинико-эпидемиологическое исследование приобретённой генотипической резистентности ВИЧ проведено в период 2016-2019 гг., в ходе репрезентативной выборки в исследование включены 223 пациента из 4 регионов УФО, направленных на обследование из территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и медико-санитарных частей ФСИН в возрасте 18 лет и старше; в стадии ВИЧ-инфекции (согласно классификации В.В. Покровского) не ниже 3; с вирусной нагрузкой не менее 500 копий/мл и надлежащим образом заполненной медицинской документацией. Медиана возраста пациентов составила 36 лет (МКИ: 21 – 64), доля в выборке лиц мужского пола: 55,6% (124 человека). Полученные данные о нуклеотидных последовательностях штаммов ВИЧ-1 (n=223) использованы для филогенетического анализа, и оценки распространенности генотипической резистентности.

Молекулярно-биологические методы исследования. Выделение нуклеиновых кислот из биологического материала выполняли методом экстракции на магнитной силке с помощью «Комплекта реагентов для экстракции РНК/ДНК «МАГНО-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), обратную транскрипцию – с использованием «Комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-L» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) в соответствии с инструкциями производителя. Определение РНК ВИЧ-1 в плазме крови определяли с помощью метода количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени с использованием «Набора реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT» (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).

Нуклеотидные последовательности определяли с помощью метода сенгеровского секвенирования с использованием набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (производитель ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), руководствуясь инструкцией производителя. Секвенирующую реакцию выполняли на ДНК-амплификаторе GeneAmp 2721 (Thermo Fisher Scientific, США), капиллярный электрофорез высокого разрешения проводили на секвенаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Прочтения генома, записанные в электрофореграммах собирали в консенсусную последовательность биоинформатическими методами.

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).

Социологические методы 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»).

В период с 2020 по 2022 гг. 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 в исправительных учреждениях Свердловской области. Исследование проводилось на базе РОФ ПРКН СО «Новая жизнь» путем анкетирования лиц, освободившихся из мест лишения свободы (МЛС). В исследовании приняли участие 334 бывших осужденных, в том числе 199 лиц с ВИЧ-инфекцией, освободившихся в течение последних 12 месяцев. Все респонденты проходили анкетирование по авторской анкете «Анкета по выявлению факторов риска заражения ВИЧ среди лиц, освобождённых из-под стражи» («общая анкета»), дополнительно лицам с ВИЧ-инфекцией было предложено ответить на вопросы из авторской анкеты «Анкета по выявлению факторов риска заражения среди осужденных при обследовании на ВИЧ» («анкета для ЛЖВ») (анкеты доступны по ссылке http://eniivi.niivirom.ru/?page_id=1574).

В период с 2016 по 2018 гг. анонимным анкетированием охвачено 707 СР в г. Екатеринбурге не позднее, чем через 30 суток после последнего оказания секс-услуги. Средний возраст участниц исследования составлял $27,3 \pm 6,5$ лет (размах от 18 до 49 лет). Для привлечения респондентов к анкетированию применяли мотивирующие программы (бесплатное, анонимное тестирование на ВИЧ, выдача презервативов). Все участницы прошли лабораторное экспресс-тестирование на ВИЧ-инфекцию.

В 2020 году методом удалённого анкетирования с использованием сервиса Google-формы проведена оценка информированности о ВИЧ-инфекции 173 женщин СР, в возрасте от 17 до 55 лет (в среднем $30,37 \pm 8,05$ лет).

Формирование выборок осуществляли по методу «снежного кома».

В 2022 году с целью изучения факторов, влияющих на приверженность к АРТ в исследование включено 648 человек из ключевых групп, живущих с ВИЧ. На долю мужчин приходилось 54,57% (95% ДИ: 50,72 – 58,38), средний возраст обследуемых составлял $39,3 \pm 5,6$ лет.

Биоинформатические методы исследования. Формирование консенсусных последовательностей осуществляли с помощью программного обеспечения «Деона» версии 1.2.3, 1.7.0 (АО «Компания РМБит»), Unipro UGENE и программного обеспечения собственной разработки. Определение МЛУ и их влияния на резистентность к АРТ препаратам производили при помощи сервиса Стэнфордского университета «HIVdb Program Genotypic Resistance Interpretation Algorithm». Для филогенетического анализа поиск ближайших родственных геномов ВИЧ проводили с помощью сервиса BLAST. Построение филогенетических деревьев выполняли методом максимального правдоподобия с общей реверсивной молекулярной моделью замены нуклеотидов с гамма распределением (GTR+G) с использованием программного обеспечения MEGA X.

Статистические методы исследования. При описании количественных характеристик использовали параметрические (при нормальном распределении) и непараметрические статистические показатели. Для определения нормальности распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Категориальные параметры трансформировали в бинарные с определением частоты встречаемости и расчётом доверительных интервалов (метод Уилсона для уровня ошибки 1-го типа 0,05). Для подтверждения статистически значимого различия использовали критерии непараметрической статистики (Хи-квадрат, критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). Наличие тренда подтверждали 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 использовали искусственную нейронную сеть по типу радиально-базисной функции (RBF). Для оценки взаимосвязи и влияния негативных факторов и рискованного поведения на приверженность к АРТ использовали 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. При подготовке аналитических таблиц для статистической обработки и визуализации данных использовался Microsoft Excel 2019 с Power Query, реализующим сложные запросы и обработку данных, алгоритмизируемых с помощью языка M.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие закономерности и региональные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе, прогноз заболеваемости на основе машинного обучения

За изучаемый период времени (1999 – 2021 гг.) на территории УФО выявлена общая тенденция заболеваемости ВИЧ-инфекцией к росту (тест тренда 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 1).

Согласно данным официальной статистики к 2021 году УФО продолжал относиться к числу неблагополучных территорий в РФ по ВИЧ-инфекции. СМУ составил $89,43\text{‰}$ и в $1,97$ раза превысил среднероссийский ($45,48\text{‰}$) с многолетним темпом прироста $7,8\%$ (в РФ – $6,0\%$). По среднемноголетним данным (1999 – 2021 гг.), самой неблагополучной территорией в УФО явилась Свердловская область ($111,51\text{‰}$), относительно благополучной – ЯНАО ($36,60\text{‰}$). Смертность ЛЖВ в УФО также имела устойчивый растущий тренд (тест Манна-Кендалла: $S = 241$, $p < 0,001$) и достигла к 2021 году максимума в $71,08\text{‰}$, что превысило показатель по РФ ($26,11\text{‰}$) в $2,5$ раза.

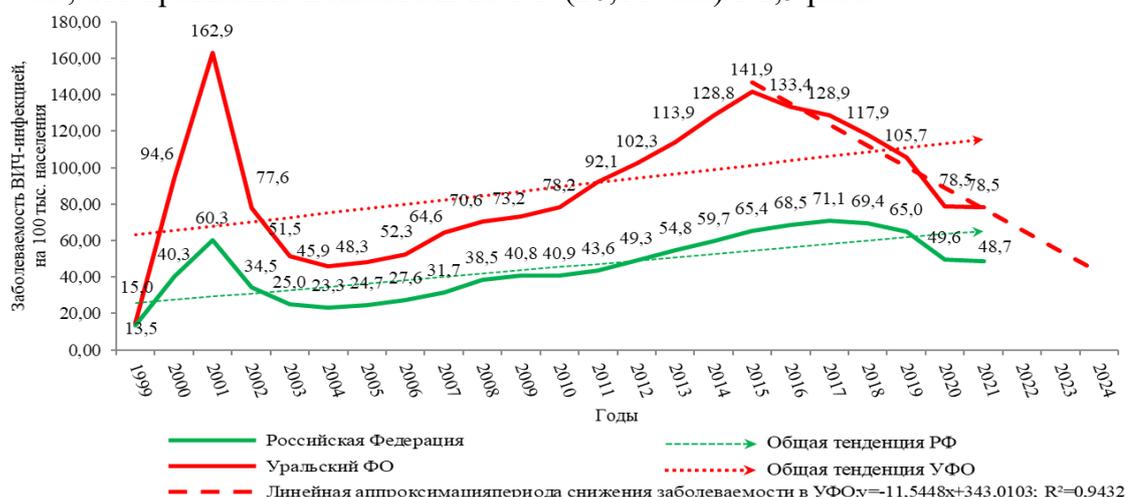


Рисунок 1 – Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в УФО и в РФ за период с 1999 по 2021 год (на 100 000 населения)

Анализируя общую динамику заболеваемости (1999 – 2021 гг.) отмечено формирование 2-х локальных максимумов: первый – в 2001 году ($162,94\text{‰}$), второй – в 2015 году ($141,86\text{‰}$). На территориях с высоким уровнем заболеваемости: в Свердловской (локальные максимумы в 2001 – $206,84\text{‰}$ и в 2015 – $170,59\text{‰}$), Челябинской (в 2001 – $141,08\text{‰}$ и в 2015 – $140,92\text{‰}$) областях, ХМАО (в 2001 – $211,63\text{‰}$ и в 2015 – $118,87\text{‰}$) имела место 15-ти летняя периодичность. На территориях с более низким уровнем заболеваемости: Курганской (в 2001 – $66,84\text{‰}$ и в 2017 – $133,68\text{‰}$) областях и ЯНАО (в 2001 – $57,84\text{‰}$ и в 2017 – $69,05\text{‰}$), – 17-ти летняя периодичность. В Тюменской области

несмотря на 17-ти летнюю периодичность (в 2000 – 152,82‰/0000 и в 2016 – 136,61‰/0000), как и в других регионах с высоким уровнем заболеваемости отмечалось снижение уровня локальных максимумов.

Выявлена существенная разница в показателях интенсивности эпидемического процесса между Свердловской областью и ЯНАО: по СМУ заболеваемости в 3,1 раза (111,51 ‰/0000 против 36,60 ‰/0000), распространенности в 2,8 раза – 1899,38 ‰/0000 против 679,02 ‰/0000, смертности в 11,5 раз – 71,08 ‰/0000 против 6,16 ‰/0000 (Рисунок 2).

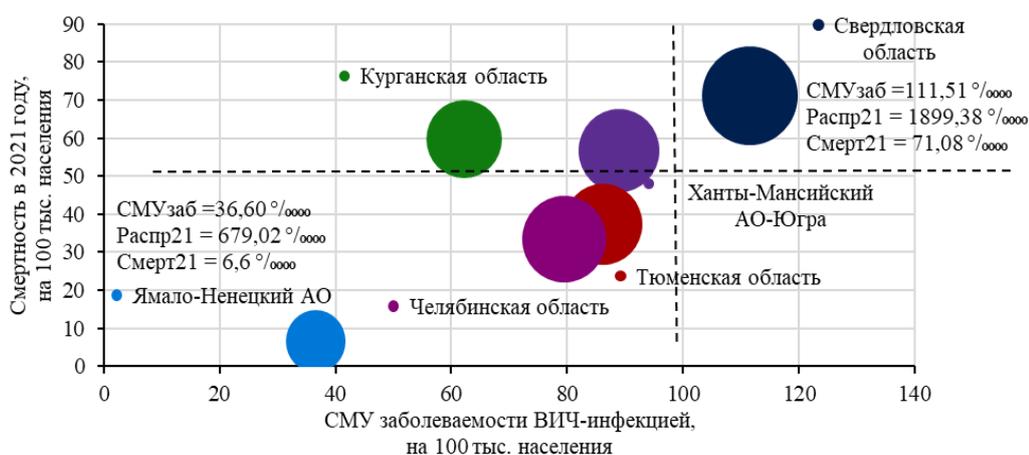


Рисунок 2 – Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции на административных территориях УФО к 2021 году

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

Все территории, входящие в УФО, распределились в соответствие с рейтингом от 1-го места (наиболее благополучная эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции) в ЯНАО, до 6-го места (самая неблагополучная эпидемическая обстановка) в Свердловской области.

В этой связи актуален поиск причин, способствующих такому неравномерному распределению, прежде всего характеризующих качество оказания медицинской помощи населению и ВИЧ-инфицированным лицам.

Охват освидетельствованием на ВИЧ в Свердловской области к 2021 году (23,6%) оставался ниже показателя, установленного в Государственной Стратегии (30%) и ниже среднероссийского показателя (27,9%). В ЯНАО, напротив, на протяжении всего периода наблюдений уровень охвата превышал целевые показатели и к 2021 году достиг максимальных значений по региону (34,9%).

На этом фоне в Свердловской области происходило снижение риск-ориентированности скрининга и в структуре обследованного населения доля контингентов с высоким (свыше 1%) и средним (выше, чем в среднем по УФО, но ниже 1%) уровнем выявляемости к 2021 году не превышала 48,5%, в то время как в ЯНАО выросла до 77,9%.

Охват АРТ лиц, состоящих на диспансерном наблюдении, в Свердловской области также был существенно ниже (55,7%) по сравнению с ЯНАО (64,4%).

Таким образом, на примере Свердловской области и ЯНАО установлено, что разницу в показателях интенсивности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции определяли разные подходы к оказанию медицинской помощи, а именно на высокие показатели заболеваемости оказывали влияние недостаточный охват освидетельствованием на ВИЧ, низкая доля обследованных лиц из контингентов среднего и высокого риска, недостаточный охват АРТ лиц, состоящих на диспансерном наблюдении. Эти показатели явились предикторами эпидемического неблагополучия.

Для создания нейросетевой модели прогноза заболеваемости ВИЧ-инфекцией была выбрана Свердловская область, как регион с наиболее выраженными негативными 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. В качестве модели выбрана ИНС с радиально-базисной функцией. После обучения 2000 RBF-сетей на случайно-формируемых наборах данных автоматически отобраны 3 лучших ИНС (Рисунок 3).

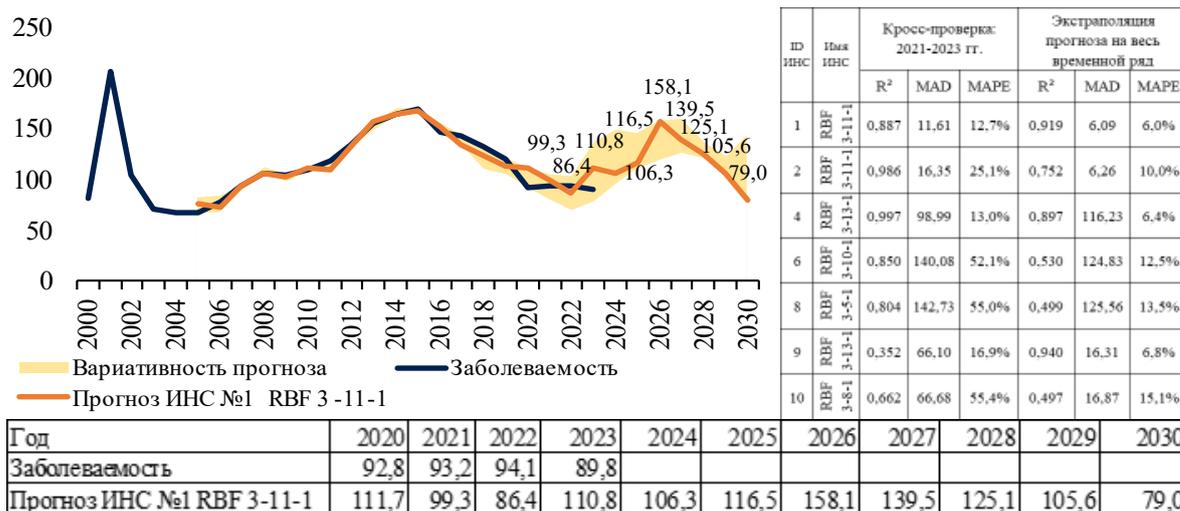


Рисунок 3 – Прогноз заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области до 2030 года, рассчитанный с помощью ИНС № 1 RBF 3-11-1 и результаты кросс-проверки

Оптимальные характеристики показала сеть № 1 RBF 3-11-1, имеющая при кросс-проверке и экстраполяции прогноза на весь временной ряд минимальную величину ошибок (MAD и MAPE). С помощью ИНС построен прогноз заболеваемости до 2030 года – 79,0‰, с подъёмом в 2026 году до 158‰.

Таким образом, ожидаемый рост заболеваемости, неравномерность интенсивности эпидемического процесса на территориях УФО свидетельствует о важности риск-ориентированного подхода к ее оценке. Важнейшим фактором, обеспечивающим снижение заболеваемости в последние годы, считается ежегодно увеличивающийся охват ЛЖВ АРТ. Достигалось это в основном за счёт наращивания объёмов АРВП из схем первой линии НИОТ и ННИОТ, что создавало предпосылки для возникновения и распространения штаммов ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью. Изучению данной проблемы был посвящён следующий этап диссертационной работы.

Филогенетический анализ, распространенность мутаций лекарственной устойчивости и генотипическая резистентность штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе, программные продукты для оптимизации молекулярно-генетического мониторинга

В период с 2016 по 2019 гг. молекулярно-генетические исследования проведены в группе из 223 пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, находящихся на диспансерном наблюдении в медицинских организациях УФО. Медиана ВН РНК ВИЧ-1 в плазме крови обследованных лиц составила 4,41 (МКИ: 3,76-5,00) lg копий/мл.

Преобладающим геновариантом ВИЧ-1 определен суб-субтип А6, выявленный в 90,6% случаев (95% ДИ: 86,1 – 93,8), субтип В – в 2,2% случаях (95% ДИ: 0,9 – 5,1). При генотипировании установлено 16 изолятов, относящихся к рекомбинантным формам, 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_02A6 – 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), выявлены близкородственные связи (генетическая дистанция менее 5%), со штаммами, полученными от пациентов из стран, с высоким потоком трудовой миграции в РФ из Киргизии (26,0%), Беларуси (24,2%), Армении (22%), Литвы (20,2%),

Таджикистана (13,5%) и др. Для 31,8% изолятов (95% ДИ: 26 – 38,2) были найдены близкородственные связи со штаммами, выделенными 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 4).

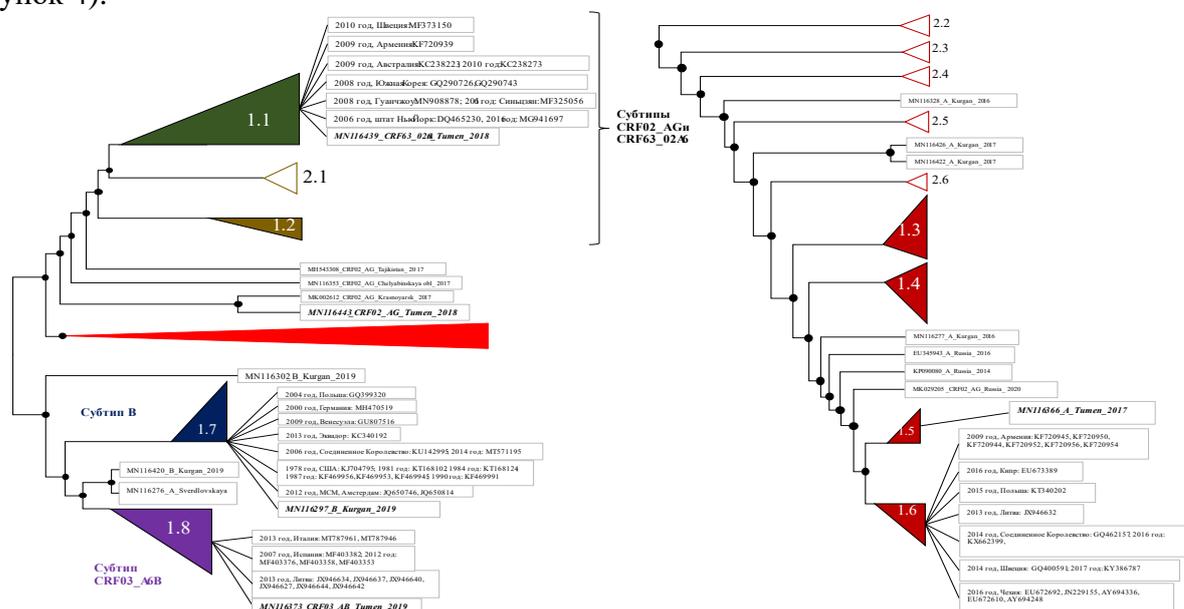


Рисунок 4 – Филогенетическое положение изолятов ВИЧ-1, циркулировавших на территории УФО в 2016 – 2019 гг., относительно изолятов ВИЧ-1 из данных GenBank. Филогенетическое дерево построено с помощью метода максимального правдоподобия с общей реверсивной молекулярной моделью замены нуклеотидов с гамма распределением

Кластер 1.1 ($n = 276$) был сформирован изолятами, относящимися к CRF63_02A6 и CRF02_AG, из России, Таджикистана, Киргизстана, Узбекистана, а также включал описанные в научных публикациях единичные изоляты из других стран. Наиболее крупный кластер суб-субтипа А6 (1.6; $n = 175$) был представлен преимущественно изолятами из России и ближнего зарубежья (Украина, Беларусь, Армения), а также изолятами, выделенными до 2016 года в Европе (Литва, Польша, Чехия, Кипр, Швеция, Великобритания). В состав кластера 1.7 ($n = 108$) кроме российских изолятов субтипа В вошли изоляты из США, в том числе изолят от «нулевого пациента» (1978 год), Великобритании (2004 – 2012 гг.), Эквадора (2004 год), Нидерландов (2012 год, МСМ) [214], Венесуэлы (2009 год) и Польши (2004 год).

Распространённость МЛУ среди пациентов с вирусологической неэффективностью лечения ($n=223$) составила 64,6% (95% ДИ: 58,1 – 70,6)¹. Среди всех МЛУ чаще других выявляли аминокислотную замену M184V – 39,5% (95% ДИ: 33,3 – 46,0). Аминокислотная замена G190S, достаточная для подавления активности Невирапина выявлена в 24,7% случаев (95% ДИ: 19,5 – 30,8). Среди мутаций к ИП наиболее распространённой оказалась аминокислотная замена L33F – 5,8% случаев (95% ДИ: 3,4 – 9,7). Резистентность высокого уровня хотя бы к одному из АРВП установлена в 56,1% образцов (95% ДИ: 49,5 – 62,5), максимальное число АРВП составило 13 из 20 возможных НИОТ, ННИОТ и ИП (бустированных Ритонавиром), чаще других обнаружена резистентность к Невирапину (45,3%), Эфавирензу (43,0%), Эмтрицитабину (43,0%) и Ламивудину (43,0%).

В настоящее время в системе молекулярно-генетического мониторинга за циркуляцией ВИЧ-1 наиболее распространённым методом определения генотипической резистентности

¹ При расчётах МЛУ была исключена аминокислотная замена A62V, являющаяся генотипической мутацией, связанной с наиболее распространённым суб-субтипом А6

является сенгеровское секвенирование гена pol. Путём автоматизации и стандартизации технологических процессов нами были разработаны и внедрены 3 новых программных продукта: консольная программа «ConSeqAssembler» для обработки первичных данных секвенирования; web-сервис для контроля сборки контигов фрагментов гена pol ВИЧ-1 и программа для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии. На программы «ConSeqAssembler» (авт. Ю.А. Захарова, М.В. Питерский, А.Г. Гусев), web-сервис (авт. М.В. Питерский, А.Г. Гусев) и «Программу для автоматического занесения схем антиретровирусной терапии» (авт. Питерский М.В.) получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Использование новых программных продуктов позволит значительно повысить объемы тестирования. Однако, для повышения эффективности данного мероприятия необходим риск-ориентированный подход к выбору групп пациентов, подлежащих первоочередному тестированию на ВИЧ, в их числе СР и лица, освободившиеся из МЛС как группы со склонностью к наркозависимости, рискованному половому поведению и наиболее уязвимые в отношении распространения резистентных штаммов ВИЧ.

Наиболее значимые факторы риска распространения ВИЧ-инфекции в группе лиц, освобожденных из мест лишения свободы и секс-работниц, новые подходы к проведению социологических исследований

С 2020 по 2022 гг. в рамках наблюдательного аналитического поперечного исследования проведено анонимное анкетирование (с использованием авторских анкет) в группах из 302 мужчин и 28 женщин после освобождения из МЛС и обратившихся в течение 12 месяцев в некоммерческую организацию – РОФ ПРКН СО «Новая жизнь».

Обобщая результаты полученных ответов респондентов, был сформирован социальный профиль осуждённого: безработный 58,6% (95% ДИ: 52,9–64,0), не состоящий в официальном браке (45,7% (95% ДИ: 40,2–51,3), в возрасте от 31 до 46 лет ($38,9 \pm 7,2$ года), имеющий среднее образование (64,2% (95% ДИ: 58,7–69,4), неоднократно судимый (МКИ: 2–4), потребитель инъекционных наркотиков 80,2% (95% ДИ 75,1 – 84,5). Доля ЛЖВ в общей выборке составила 59,9% (95% ДИ: 54,3–65,3). По признаку наличия ВИЧ-инфекции респонденты были разделены на 2 статистически сопоставимые ($p > 0,05$) группы: группа наблюдения ($n = 181$, ЛЖВ) и группа сравнения ($n = 121$). Среди ПИН распространённость ВИЧ оказалась статистически значимо выше ($\chi^2 = 59,6$, d.f. = 1, $p < 0,001$), в 13 раз выше был шанс инфицирования при внутривенном употреблении наркотиков (ОШ = 13,12; 95% ДИ: 6,2 – 27,8). Лица из группы наблюдения (ЛЖВ) наносили татуировки в МЛС в 1,6 раза чаще (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,0 – 2,6), однако никто из них не связывал с этим свое заражение ВИЧ-инфекцией. Стратифицированный анализ установил, что в группе наблюдения (ЛЖВ) было статистически значимо больше лиц, сообщивших о 20 и более половых партнёрах ($\chi^2 = 8,06$, d.f. = 1, $p = 0,005$). Также ЛЖВ признавались в полном отказе от использования презервативов чаще, чем лица из группы сравнения (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 0,8 – 2,9), а шанс половых контактов с женщинами, заражёнными ВИЧ, был среди них в 15,7 раза выше (ОШ = 15,7; 95% ДИ: 8,9 – 28,0). При этом 82,9% респондентов (95% ДИ: 76,7 – 87,7) сообщили, что имели половые контакты в течение последних 6 месяцев, из них 22,7% (95% ДИ: 17,2 – 29,3) не пользовались при этом презервативами.

Аналогичное поперечное исследование проведено среди 28 женщин, освобожденных из исправительных учреждений. По возрасту, уровню образования и вовлечённости в трудовую деятельность изучаемая выборка не имела статистически значимых отличий ($p > 0,05$) от мужчин. Распространённость употребления внутривенных наркотиков среди женщин оказалась на 5,5% выше, однако женщины продолжали употреблять наркотики в МЛС на 11,8% реже, чем мужчины. Из 20 женщин (71,4%, ДИ: 52,9 – 84,7) с ВИЧ-инфекцией 11 (55,0%; 95% ДИ: 34,2 – 74,2) связывали своё инфицирование с употреблением наркотиков, 8 (40,0%; 95% ДИ: 21,9 – 61,3) – с гетеросексуальными контактами. Имели половые контакты

в течение последних 6 месяцев 82,1% (95% ДИ: 64,4 – 92,1), при этом только одна (3,6%; 95% ДИ: 0,6 – 17,7) подтвердила, что всегда использует презерватив. Статистически значимых различий по охвату АРТ после освобождения и в МЛС между мужчинами и женщинами не 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 АРВП у женщин оказался чаще, чем у мужчин на 27,5% ($\chi^2 = 5,67$, d.f. = 1, $p = 0,017$). Таким образом, действие факторов риска передачи и заражения ВИЧ в условиях пенитенциарной системы по гендерному признаку является сопоставимым, как и приверженность к АРТ, однако перерывы в приёме АРВП у женщин происходят значительно чаще.

Изучение факторов риска у СР проведено в период с 2016 по 2018 гг. методом анонимного анкетирования. С помощью метода «снежного кома» к исследованию привлечено 707 женщин, средний возраст составил $27,3 \pm 6,5$ лет. Распространенность ВИЧ-инфекции соответствовала 4,1% (95% ДИ: 2,8 – 5,8). Установленный уровень превышал аналогичный показатель (1,64%) среди жительниц г. Екатеринбурга в возрасте от 18 до 49 лет в 2,5 раза. Распространённость ВИЧ-инфекции между возрастными группами (18-22 года, $n_1=180$; 23-27 года, $n_2=220$; 28-33 года, $n_3=183$; 34-49 лет $n_4 = 124$) находилась в диапазоне от 3,2% до 5,5% и не имела статистически значимых ($p > 0,05$) отличий, однако наблюдалась статистически значимая тенденция к росту поражённости ВИЧ-инфекцией с увеличением возраста – тест Манна-Кендалла: $S = 72$; $p = 0,013$. 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. Подавляющее большинство СР были информированы в отношении профилактики ВИЧ-инфекции: использовали презервативы (99,0%, 95% ДИ: 98 – 99,5), проходили тестирование на ВИЧ (87,7%, 95% ДИ: 85,1 – 89,9), знали свой ВИЧ-статус (84,6%, 95% ДИ: 81,7 – 87,1).

Дополнительные исследования 173 СР средний возраст которых составил $30,37 \pm 8,05$ лет ($W = 0,9588$, $p < 0,001$) проведены в 2020 году. Использован дистанционный метод анкетирования с помощью сервиса Google-формы. Установлено, что СР, считавшие проблему ВИЧ-инфекции актуальной для своего города, статистически значимо чаще проходили тестирование на ВИЧ ($\chi^2 = 14,19$, d.f. = 1, $p < 0,001$), при этом подавляющее большинство – 152 (87,9%, 95% ДИ: 82,2 – 91,1) получали информацию о ВИЧ-инфекции из социальных сетей.

С целью изучения приверженности к приёму АРВП проведено анонимное анкетирование 648 лиц с ВИЧ-инфекцией из ключевых групп. Методом логит-регрессии выявлена статистически значимая разница по приверженности к приёму АРВП между лицами, употребляющими наркотики и лицами, никогда их не принимавшими ($\chi^2 = 15,03$, d.f. = 1, $p = 0,00012$), а также лицами, прекратившими их употреблять ($\chi^2 = 22,14$, d.f. = 1, $p < 0,0001$). Установлена достоверная разница в показателях приверженности к приёму АРВП между лицами, получившими послетестовое консультирование от профильных специалистов (психологов и врачей) относительно лиц, не имевших такой консультации ($\chi^2 = 35,16$, d.f. = 1, $p < 0,0001$).

Для оценки влияния финансовой стабильности на приверженность к приёму АРВП (ответы на вопросы о финансовом положении и приёме АРВП дали 573 респондента, в том числе 80 (13,96%), не принимающих АРВП) построена модель логит-регрессии (1).

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

где y – положительный ответ на вопрос о приёме АРВП, ОП, Н, У, Х, О – уровни финансового положения (ОП – очень плохой, Н – неудовлетворительный, У – удовлетворительный, Х – хороший, О – отличный).

С использованием данной математической модели установлено существенное повышение приверженности к приёму АРВП с ростом уровня финансового положения ($\chi^2 = 32,88$; d.f. = 5; $p = 0,000004$). Разработанный подход к проведению социологических исследований на основе метода логит-регрессии был в дальнейшем оптимизирован с целью персонализированного подхода.

Метод, разработанный по результатам кросс-секционного исследования апробирован в группе из 199 лиц, освободившихся из МЛС (анонимное анкетирование). Выборка 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. На основе имеющихся данных 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 респондента 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 тестируемой модели составила 82,9%, специфичность – 62,5% (AUC = 0,784, ДИ 95%: 0,720 – 0,839). Остатки имели нормальное распределение ($W = 0,92$; $p < 0,001$). При «у» 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 на примере лиц, отбывавших наказание в МЛС, а также разработанная математическая модель для персонализированного подхода легли в основу новой эффективной формы эпидемиологического наблюдения. Такие исследования в труднодоступных группах населения необходимо осуществлять при тесном взаимодействии с социально-ориентированными некоммерческими организациями, что с дополнительным внедрением современных IT-технологий, позволит получить достоверные сведения о факторах риска и распространённости ВИЧ-инфекции среди СР и бывших осуждённых, а в группе лиц, живущих с ВИЧ, данные о факторах снижения приверженности к АРТ, которая является важнейшим профилактическим мероприятием по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции и снижению циркуляции резистентных штаммов. Итогом представленной диссертационной работы явились предложения, которые легли в основу федеральных методических рекомендаций «Профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях, исполняющих наказание в виде лишения свободы» (проект передан в Роспотребнадзор на утверждение в 2024 году).

Совершенствование мер профилактики ВИЧ-инфекции для учреждений, осуществляющих наказание в виде лишения свободы

В рамках комплекса мер, направленных на источник возбудителя инфекции (1-е звено эпидемического процесса) в исправительных учреждениях разработана трёхуровневая система входного контроля для выявления ВИЧ-инфицированных осуждённых (Рисунок 5).

При выявлении ВИЧ-инфекции в группе потребителей инъекционных наркотиков рекомендовано консультирование квалифицированными специалистами, включая нарколога и исследования генотипической резистентности ВИЧ к АРВП при вирусной нагрузке более 1000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови. Для ВИЧ-инфицированных осуждённых разработан персонализированный подход по оценке приверженности к приему АРВП на основе новой разработанной математической модели расчета.



Рисунок 5 – Алгоритм медицинского освидетельствования на ВИЧ при поступлении в граждан в места лишения свободы

В рамках мероприятий, направленных на разрыв механизма и путей передачи (2-е звено эпидемического процесса) предусмотрены: комплексный подход, включающий консультирование, обучение безопасному поведению, мероприятия по изъятию/обезвреживанию объектов, способствующих передачи ВИЧ, оценку уровня информированности осужденных, исследование факторов риска инфицирования методом социологических исследований в форме анкетирования при проведении дотестового консультирования с использованием разработанных анкет. Перечисленное выше поможет в дальнейшем определять приоритетные вопросы, которым необходимо уделять особое внимание при до- и послетестовом консультировании.

Мероприятия, направленные на восприимчивый организм (3-е звено эпидемического процесса), включают образовательные программы, направленные на отказ от рискованного полового и наркотического поведения, в том числе с привлечением работников социально-ориентированных некоммерческих организаций для консультирования по принципу «равный-равному», информирование лиц в МЛС о проблеме ВИЧ-инфекции с персонифицированным подходом, формируемым по результатам анкетирования при дотестовом консультировании, организация межведомственного взаимодействия для обеспечения преемственности программ профилактики после освобождения из МЛС, а также постконтактную профилактику для сотрудников исправительных учреждений после аварийных ситуаций, связанных с риском заражения ВИЧ в связи с высокой долей вероятности их возникновения при проведении обысков, досмотров вещей осужденных и пр.

Разработанный комплекс профилактических мероприятий адаптирован к специфике исправительных учреждений. Особенности размещения заключённых, строго регламентированные и контролируемые правила поведения и распорядка дня в МЛС с одной стороны создают дополнительные возможности для выявления ВИЧ-инфекции и для организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, с другой – требуют адаптации и оптимизации противоэпидемических мероприятий, регламентированных санитарным законодательством.

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 на диспансерном наблюдении – 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 УФО 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 АРВП: 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 (Невирепин, 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Питерский М. В.** Изучение возможности прогнозирования распространённости ВИЧ/СПИД с использованием искусственных нейронных сетей // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения». – 2019. – С. 382-386.
2. Сисин Е. И. Результаты биоповеденческого исследования среди лиц, находящихся в местах лишения свободы / Е.И. Сисин, В.И. Евсеева, Е.В. Леленкова, Н.Д. Конева, **М.В. Питерский**, С.А. Чебин // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии». – 2020. – С. 69-70.
3. **Питерский М.В.**, Сисин Е.И., Алимов А.В. Анализ резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у пациентов с вирусологической неудачей лечения в Уральском федеральном округе // Сборник трудов Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2020». – 2020. – С. 38-38.

4. Сисин Е.И. К вопросу распространенности рискованных поведенческих практик среди женщин с ВИЧ-инфекцией, оказывающих сексуслуги за вознаграждение / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, В.И. Евсеева, Н.Д. Конева, А.Г. Гусев, Е.В. Леленкова, **М.В. Питерский**, А.С. Чебин // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т.22. – №3-Тезисы. – С.127-127

5. **Сисин Е.И. Распространенность ВИЧ-инфекции среди лиц с квазилегитимной формой занятости и особенности их рискованного поведения / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, А.В. Алимов, В.И. Евсеева, Н.Д. Конева, А.Г. Гусев, Е.В. Леленкова, М.В. Питерский, А.С. Чебин // Медицинский алфавит. – 2020. – №18. – С. 20-22. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-18-20-22***

6. **Питерский М.В.**, Ходаков О.А. Оптимизация филогенетического анализа на примере кластеризации нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 // Тезисы докладов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – Т. 39. – №1-2. – С.41-41

7. **Питерский М.В.** Изучение информированности женщин секс-работниц Свердловской области в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции / М.В. Питерский, Ю.А. Захарова, Е.В. Сперанская, В.И. Евсеева, М.О. Грейсман, Е. Савватеев // Журнал инфектологии. – 2021.– Т. 13. – № 3 (приложение 1). – С. 157-158

8. **Питерский М.В.** Влияние охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию на заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Уральского федерального округа / М.В. Питерский, О.Я. Яранцева, Ю.А. Захарова, А.В. Семёнов // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка». – 2022.– С.157-158

9. **Питерский М.В.** Главный фактор заболеваемости СПИДом в Уральском федеральном округе / М.В. Питерский, О.Я. Яранцева, Ю.А. Захарова, А.В. Семёнов // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка». – 2022.– С.158-160

10. **Питерский М.В.** Разнообразие субтипов, филогенетический анализ и изучение лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе / М.В. Питерский, А.Г. Гусев, О.А. Ходаков, Ю.А. Захарова, А.В. Семенов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – №1. – С. 38-53. DOI: 10.36233/0372-9311-178*

11. **Питерский М.В.** Факторы риска заражения и распространения ВИЧ-инфекции среди женщин в местах лишения свободы / М.В. Питерский, О.Я. Яранцева, В.И. Евсеева, М.О. Грейсман // Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – 2023. – С. 175-176.

12. Kirichenko A. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 / A Kirichenko, D Kireev, I Lapovok, A Shlykova, A Lopatukhin, A Pokrovskaya, M Bobkova, A Antonova, A Kuznetsova, E Ozhmegova, S Shtrek, A Sannikov, N Zaytseva, O Peksheva, **M Piterskiy**, A Semenov, G Turbina, N Filoniuk, A Shemshura, V Kulagin, D Kolpakov, A Suladze, V Kotova, L Balakhontseva, V Pokrovsky, V. Akimkin // Viruses. – 2023. – Т. 15. – №4. – С. 991. DOI: 10.3390/v15040991

13. **Питерский М.В.** Ключевые факторы риска заражения для особо уязвимых в отношении ВИЧ-инфекции групп населения / М.В. Питерский, А.В. Семенов, Ю.А. Захарова, О.Я. Яранцева, О.А. Ходаков, В.И. Евсеева, М.О. Грейсман // Анализ риска здоровью. – 2023. – №4. – С. 104-115. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.10*

14. **Манаков П.М.** Разработка методики количественного определения Ритонавира и Лопинавира в плазме крови / П.М. Манаков, О.П. Колесов, И.Л. Тихонова, М.В.

Питерский // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22. – №6. – С.50-58. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-50-58*

15. Сторожев А.А. Выявляемость ДНК вируса гепатита В среди носителей HBsAg / А.А. Сторожев, **М.В. Питерский**, В.Н. Кухаркин, И.Л. Альбрехт // Сборник трудов IX Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: [Электронный ресурс]. –2024 – Т. 2. С. 75-78.

16. Яранцева О.Я., **Питерский М.В.** Предикторы низкой приверженности к антиретровирусной терапии для лиц из мест лишения свободы // Сборник трудов IX Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: [Электронный ресурс]. –2024 – Т. 2. С. 100-104.

17. **Питерский М.В.** Серопревалентность к вирусу гепатита В среди лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы, с учетом возраста, ВИЧ-статуса и потребления инъекционных наркотиков / **М.В. Питерский**, А.А. Сторожев, Ю.А. Захарова, И.А. Захаров, А.В. Семенов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2024. – Т. 23. – №1. – С. 14-20. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-14-20*

18. **Питерский М.В.** Филогенетическое положение и генетические особенности вируса иммунодефицита человека-1 в центральной нервной системе / **М.В. Питерский**, О.А. Ходаков, Т.В. Михеева, Н.В. Билалова, А.Б. Конькова-Рейдман, Ю.А. Захарова, А.В. Семенов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101. – №1. – С. 100-113. DOI: 10.36233/0372-9311-442*

* опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации по специальности 3.2.2. Эпидемиология

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВП – антиретровирусные препараты

АРТ – антиретровирусная терапия

ВН – вирусная нагрузка

ДИ – доверительный интервал

ЕМИСС – Единая межведомственная информационно-статистическая система

ИНС – искусственная нейронная сеть

ИП – ингибиторы протеазы

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

МЛС – места лишения свободы

МЛУ – мутации лекарственной устойчивости

МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

РФ – Российская Федерация

СМУ – средний многолетний уровень

СР – секс-работницы

УФО – Уральский федеральный округ

ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра

ЮНЭЙДС – объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД

ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ

MAD – mean absolute deviation – среднее абсолютное отклонение

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