

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НИЖЕГОРОДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА И.Н. БЛОХИНОЙ

На правах рукописи

Зайцева Наталья Николаевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ
СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВИЧ-
ИНФЕКЦИЕЙ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
МЕТОДОВ И ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

14.02.02 – Эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Е.И. Ефимов

Нижний Новгород - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	11
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ	
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	31
1.1 Современная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и Приволжском федеральном округе.....	31
1.2 Методы, компоненты и особенности системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России.....	35
1.3 Проблемы современного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и пути их решения.....	39
ГЛАВА 2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	
В НАДЗОРЕ ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	44
2.1 Молекулярно-генетические методы в надзоре за популяцией возбудителя (ВИЧ).....	49
2.1.1 ДНК-диагностика ВИЧ-инфекции.....	50
2.1.2 РНК-диагностика ВИЧ-инфекции.....	51
2.1.3 Определение субтиповой структуры ВИЧ-1.....	52
2.1.4 Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ.....	56
2.1.5 Мониторинг штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам.....	59
2.1.6 Исследование тропизма ВИЧ.....	63
2.2 Молекулярно-генетические методы в надзоре за ВИЧ-инфекцией (макроорганизменный уровень).....	66
2.2.1 Изучение распространенности мутантной аллели CCR5 Δ 32.....	67
2.2.2 Выявление аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B*5701).....	68

2.2.3 Определение уровня клеточных популяций CD4 ⁺ , CD8 ⁺ Т-лимфоцитов.....	71
ГЛАВА 3 ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ НАДЗОРЕ.....	75
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	79
ГЛАВА 4 ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	79
ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.....	92
5.1 Предэпидемический период в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО (1988-1995гг.).....	92
5.2 Период эпидемии в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО (1996-2015гг.).....	98
5.3 Мониторинг смертности и летальности ВИЧ-позитивных в различные периоды эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО.....	114
5.4 Оценка тенденций развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции по результатам сероэпидемиологического скрининга населения округа.....	124
ГЛАВА 6 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.....	145
6.1 Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.....	146
6.2 Анализ распространенности вторичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.....	149
6.3 Молекулярно-эпидемиологический мониторинг субтипов ВИЧ-1 в субъектах округа.....	171
6.4 Распространенность мутаций резистентности в различных	

субтипах ВИЧ-1 в ПФО.....	182
6.5 Частота носительства аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов в субъектах округа.....	185
6.6 Применение молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в изолированных коллективах (учреждения пенитенциарной системы).....	187
6.7 Оценка качества проведения преаналитического этапа исследований в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ Приволжского федерального округа.....	196
6.7.1 Особенности организации преаналитического этапа в проведении лабораторных исследований лекарственной устойчивости ВИЧ.....	197
6.7.2 Результаты реализации комплексной программы по оценке организации мероприятий преаналитического этапа исследований в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ в субъектах округа.....	201
ГЛАВА 7 РАССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ В ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГАХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ.....	213
7.1 Очаг №1. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи.....	215
7.2 Очаг №2. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного профессионального инфицирования ВИЧ.....	219
7.3 Очаг №3. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного профессионального инфицирования ВИЧ.....	223
7.4 Очаг №4. Молекулярно-генетическая экспертиза	

случая криминального заражения ВИЧ-инфекцией (в рамках уголовного дела).....	227
7.5 Очаг №5. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного инфицирования ВИЧ при бытовом гемоконтакте.....	230
ГЛАВА 8 ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ «ЭЛЕКТРОННЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА». РАЗДЕЛ «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ».....	233
8.1 Разработка электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	235
8.2 Раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	237
8.3 База данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	255
8.3.1 Структура информационных таблиц в базе данных раздела «ВИЧ-инфекции» электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	257
8.3.2 Алгоритм взаимосвязи информационных таблиц в базе данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	260
8.3.3 Содержание базы данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	261
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	269
ВЫВОДЫ.....	284
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	288
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	290
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	291
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	295
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	333
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 - Анкета «Особенности преаналитического этапа при выполнении молекулярно-генетических и иммунологических исследований».....	341

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 - Акт о внедрении результатов молекулярно-генетической экспертизы при подозрении на преднамеренное заражение ВИЧ, на заражение ВИЧ в предполагаемом эпидемическом очаге в практическую работу ГУЗ «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД».....	348
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 - Акт о внедрении результатов молекулярно-генетической экспертизы при подозрении на профессиональное заражение ВИЧ и заражение ВИЧ при оказании медицинской помощи в практическую работу ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».....	349
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 - Акт о внедрении результатов молекулярно-генетической экспертизы при подозрении на профессиональное заражение ВИЧ в практическую работу ГБУ РМЭ «РЦПБ СПИД и ИЗ».....	350
ПРИЛОЖЕНИЕ 5 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан.....	351
ПРИЛОЖЕНИЕ 6 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан».....	352
ПРИЛОЖЕНИЕ 7 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Республике Мордовия.....	353
ПРИЛОЖЕНИЕ 8 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО	

в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Республике Марий Эл.....	354
ПРИЛОЖЕНИЕ 9 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл».....	355
ПРИЛОЖЕНИЕ 10 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан (Татарстан).....	356
ПРИЛОЖЕНИЕ 11 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)».....	357
ПРИЛОЖЕНИЕ 12 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Удмуртской Республике.....	358
ПРИЛОЖЕНИЕ 13 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Удмуртской Республике».....	359
ПРИЛОЖЕНИЕ 14 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Чувашской Республике - Чувашии.....	360
ПРИЛОЖЕНИЕ 15 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике-Чувашии».....	361

ПРИЛОЖЕНИЕ 16 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Кировской области.....	362
ПРИЛОЖЕНИЕ 17 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кировской области».....	363
ПРИЛОЖЕНИЕ 18 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области.....	364
ПРИЛОЖЕНИЕ 19 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области».....	365
ПРИЛОЖЕНИЕ 20 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Оренбургской области.....	366
ПРИЛОЖЕНИЕ 21 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Пензенской области.....	367
ПРИЛОЖЕНИЕ 22 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пензенской области».....	368
ПРИЛОЖЕНИЕ 23 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО	

в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю.....	369
ПРИЛОЖЕНИЕ 24 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае».....	370
ПРИЛОЖЕНИЕ 25 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Самарской области	371
ПРИЛОЖЕНИЕ 26 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области».....	372
ПРИЛОЖЕНИЕ 27 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Саратовской области.....	373
ПРИЛОЖЕНИЕ 28 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области».....	374
ПРИЛОЖЕНИЕ 29 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора по Ульяновской области.....	375
ПРИЛОЖЕНИЕ 30 - Акт о внедрении материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области».....	376

ПРИЛОЖЕНИЕ 31 - Акт внедрения материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в работу аппарата полномочного представителя Президента РФ в ПФО.....	377
ПРИЛОЖЕНИЕ 32 - Акт внедрения диссертационной работы в учебный процесс ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).....	378

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) – актуальная инфекционная патология человека, являющаяся глобальной проблемой мирового здравоохранения, характеризуется пандемическим распространением и хроническим латентным течением. По экспертным оценкам Объединенной программы Организации Объединенных Наций (ООН) по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в конце 2014г. в мире насчитывалось до 41 млн. человек, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, из которых более 2 млн. были выявлены в 2014г. [317].

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (РФ) в настоящее время развивается самыми быстрыми темпами в мире [317]. Более 37% населения страны на начало 2015г. проживало на территориях с неблагоприятной эпидемической обстановкой и показателями пораженности свыше 0,5%. Число зарегистрированных ВИЧ-положительных российских граждан превысило 1 млн. человек, а количество смертей от всех причин среди инфицированных ВИЧ приблизилось к уровню в 200 000 [124]. Интенсификация эпидемического процесса ВИЧ-инфекции несет серьезные последствия для общественного здоровья населения, оказывает негативное влияние на демографические процессы и социально-экономическое развитие страны [94, 95, 96, 122, 123, 124].

Осуществление эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией - основа построения стратегии противодействия эпидемии и оценки эффективности мероприятий по профилактике, диагностике и лечению данного заболевания. Фундаментальные основы изучения характера и тенденций развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в контексте мероприятий, формирующих эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в РФ, заложены

В.В. Покровским [26, 27, 89, 122, 123, 124, 125, 126, 146, 148, 186]. Сложившаяся система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ имеет мультифакторный и разноплановый характер, отличающийся от других стран мира в плане большей информативности и объективности [147, 186]. Вместе с тем, современные условия развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции требуют оперативного получения ответов на все чаще возникающие важнейшие вопросы эпидемиологии: определение источника инфекции, предполагаемые сроки инфицирования, установление границ эпидемического очага [75, 159], особенности циркуляции резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ [14, 52, 63, 74, 84, 87, 91], выяснение причин неэффективности применяемой антиретровирусной терапии (АРВТ) [17, 103, 106, 107], развитие побочных эффектов терапии, непереносимости антиретровирусных препаратов (АРВП) [13, 109, 110].

Мощное развитие и укрепление материально-технической базы, в рамках государственных программ по модернизации и оснащению современным лабораторным оборудованием учреждений службы профилактики ВИЧ-инфекции/ синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), позволило расширить возможности эпидемиологического надзора, диагностики и мониторинга лечения ВИЧ-инфекции как в плане изучения генетических характеристик возбудителя, так и иммунобиологических особенностей человеческого организма [15, 17, 18, 51, 173]. Технологии, основанные на анализе генома вируса, нашли широкое распространение в инфектологии ВИЧ-инфекции и, как следствие, в работе специалистов, осуществляющих эпидемиологический надзор и диспансерное наблюдение за ВИЧ-позитивными пациентами. Последнее неразрывно связано с использованием генетических тестов. Существенный вклад в изучение вопросов применения методов молекулярной биологии в мониторинге ВИЧ-инфекции внесли ряд отечественных авторов: Бобков А.Ф., Бобкова М.Р., Богословская Е.В., Дементьева Н.Е., Зверев С.Я., Казеннова Е.В., Киреев Д.Е., Ладная Н.Н., Лопатухин А.Э., Мусатов В.Б., Носик М.Н., Саламов Г.Г., Сандырева Т.П., Троценко О.Е. и др. [6, 7, 16, 17, 18, 19, 21, 31, 51, 63, 74, 75, 76,

77, 82, 83, 84, 85, 87, 91, 93, 97, 103, 107, 112, 145, 153, 154, 157, 159, 168, 171, 173, 177].

Вместе с тем, современная политическая и социально-экономическая ситуация определенным образом влияет на ход эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, предполагая принятие ряда мер и проведение дополнительных мероприятий в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, в том числе: дальнейшее изучение особенностей циркуляции и распространения резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ в масштабах федеральных округов Российской Федерации, разработку методологических подходов для оптимизации алгоритма проведения преаналитического этапа исследований лекарственной устойчивости ВИЧ, определение роли современных лабораторных методов в надзоре за ВИЧ-инфекцией в изолированных коллективах, таких как учреждения пенитенциарной системы.

Существенно важным направлением надзора за ВИЧ-инфекцией следует считать использование методов генотипирования ВИЧ и филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома вируса как базовой составляющей алгоритма работы специалистов органов здравоохранения и учреждений Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) при расследовании сложных и спорных случаев заражения для определения наличия/отсутствия эпидемиологической связи между исследуемыми образцами в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции.

Применение современных молекулярно-генетических методов, обладающих высокой чувствительностью, информативностью и объективностью результатов, на модели одного из экономически развитых федеральных округов России – Приволжского, характеризующегося высокими уровнями пораженности и значительными показателями заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, превышающими с 2000г. среднероссийский уровень, в значительной мере может способствовать оптимизации и совершенствованию применяемой в настоящее

время системы методов и подходов к осуществлению всестороннего анализа и оценки эпидемиологической ситуации данной инфекционной патологии.

Вместе с тем, решением вопросов совершенствования системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с целью повышения качества, производительности, структурирования значительного объема многолетних данных, удобства практического применения может явиться включение в эпидемиологический мониторинг современных элементов информационного обеспечения, таких как ГИС-технологии. В настоящее время показано, что применение геоинформационных систем (ГИС) позволяет повысить уровень эпидемиологической диагностики, существенно увеличить эффективность эпидемиологического надзора, принимать обоснованные решения по управлению различными инфекциями [58, 115, 158, 169].

В этой связи, актуальным направлением научного обеспечения эпидемиологического надзора является разработка и внедрение в практику работы специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора и Министерства здравоохранения (МЗ) РФ программных продуктов и компьютерных технологий для расширения информационных потоков, эффективного мониторинга эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, упорядочения и систематизации статистических данных, усиления прогнозно-аналитического компонента в системе надзора за данной инфекционной нозологией.

Вышеизложенные обстоятельства определили необходимость модернизации и важность совершенствования системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с использованием комплексного подхода, включающего широкое использование современных молекулярно-генетических методов и компьютерных программных решений на основе геоинформационных технологий, что позволит научно обоснованно принимать управляющие стратегические решения по предупреждению дальнейшего распространения эпидемии ВИЧ-инфекции.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ (НИР) «Современные аспекты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Приволжском федеральном округе», (номер государственной регистрации

01201175716), в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2011-2015гг. «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Г.Г. Онищенко 21.12.2010г. и «Молекулярно-генетический мониторинг и социальные аспекты профилактической работы в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в ПФО», (номер государственной регистрации АААА-А16-116040810136-1), в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2016-2020гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой 13.01.2016г. №5.

Цель исследования

Научное обоснование и организационно-методическое обеспечение совершенствования и оптимизации эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе использования комплекса молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий.

Задачи исследования

1. Провести анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции на территории Приволжского федерального округа. Выявить тенденции и определить темпы динамики эпидемического процесса данной нозологии с оценкой качества мероприятий по организации сероэпидемиологического скрининга населения округа на ВИЧ-инфекцию за многолетний период (1988-2014гг.).

2. Осуществить молекулярно-генетический мониторинг штаммов ВИЧ, циркулирующих на административных территориях Приволжского федерального округа, включая надзор за популяцией возбудителя (ВИЧ) и генетическими свойствами организма человека. Оценить уровень распространенности первичной и вторичной резистентности ВИЧ к разным группам антиретровирусных препаратов и профиль лекарственной устойчивости вируса в субъектах округа.

3. Определить гендерные различия частоты встречаемости мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-позитивных лиц в Приволжском федеральном округе.

4. Выявить особенности циркуляции вирусов различных субтипов в субъектах Приволжского федерального округа в 2008-2014гг. На основе результатов филогенетического анализа в сравнительном порядке установить молекулярно-эпидемиологические связи между штаммами вирусов, выделенными от ВИЧ-инфицированных лиц в Приволжском федеральном округе, и референсными последовательностями, представленными в международной базе GenBank.

5. Оценить значение и перспективы использования генотипирования ВИЧ и филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома вируса при установлении причинно-следственных связей формирования эпидемического очага ВИЧ-инфекции.

6. Выявить основные группы нарушений преаналитического этапа в рамках проводимого мониторинга резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ в учреждениях службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД субъектов Приволжского федерального округа. Разработать основные методические подходы и оптимизировать алгоритм проведения мероприятий преаналитического этапа данного вида исследований.

7. Научно обосновать и разработать усовершенствованную систему надзора за развитием эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с использованием современных геоинформационных технологий на модели Приволжского федерального округа Российской Федерации.

Новизна исследования

Впервые научно обоснован и разработан комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с включением в информационную и диагностическую подсистему мониторинга современных молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий, реализованный на модели Приволжского федерального округа (ПФО) Российской Федерации.

На основе ретроспективного эпидемиологического анализа и данных сероэпидемиологического мониторинга впервые дана комплексная оценка динамики, тенденций и особенностей развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО за 27-летний период наблюдения (1988-2014гг.).

С использованием молекулярно-генетических методов получены новые знания о распространенности резистентных штаммов ВИЧ, структуре мутаций, определяющих вирусологическую и иммунологическую неэффективность применяемой терапии, особенностях циркуляции различных генетических вариантов вируса на административных территориях ПФО, генетических особенностях организма человека, инфицированного ВИЧ.

В международной базе данных GenBank и Российской базе данных резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам зарегистрированы 283 нуклеотидные последовательности фрагментов генома российских изолятов вируса иммунодефицита человека, выделенных от ВИЧ-позитивных пациентов, проживающих в субъектах округа.

Впервые в масштабе ПФО использованы молекулярно-генетические методы (генотипирование ВИЧ, филогенетический анализ) для определения наличия/отсутствия эпидемиологической связи между исследуемыми образцами при проведении расследований в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции.

Разработаны новые методические подходы к совершенствованию эпидемиологического мониторинга циркуляции лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ, оптимизирован алгоритм проведения преаналитического этапа исследований резистентности вируса к АРВП, обеспечивающий высокое качество

проводимого анализа, достоверность и информативность получаемых результатов.

Впервые на основе включения программных компьютерных решений в информационную подсистему эпидемиологического надзора и мониторинга актуальных инфекционных заболеваний, в т.ч. ВИЧ-инфекции, разработан и внедрен в практику работы специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора и МЗ РФ геоинформационный проект «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», включающий раздел «ВИЧ-инфекция», база данных которого является открытым государственным реестром по зарегистрированным объектам интеллектуальной собственности в РФ (№ 2015621143 от 24.07.2015г.).

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведенного исследования дано теоретическое обоснование и получено практическое подтверждение значимости и целесообразности использования комплекса молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией как дополнительных действенных инструментов мониторинга данной нозологии.

Полученные данные, характеризующие профиль устойчивости ВИЧ к АРВП, используются в практической работе специалистов территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО, медицинских отделов Главного управления Федеральной службы исполнения наказаний (ГУФСИН) РФ по субъектам Приволжского федерального округа в рамках стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Это позволяет контролировать приверженность терапии, оценивать вирусологические и иммунологические критерии ее эффективности с целью корректировки используемых схем лечения или замены на новые, совершенствовать критерии прогноза развития заболевания,

разрабатывать подходы для предупреждения возникновения и дальнейшего развития резистентности ВИЧ к АРВП, подавления репликативной способности вируса, что, в конечном итоге, снижает показатели смертности и летальности от ВИЧ-инфекции и уменьшает риск передачи вируса другим людям.

Результаты проведенных исследований явились основой для разработки федеральных клинических рекомендаций «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ», позволяющих дополнить имеющуюся нормативно-правовую базу, регламентирующую проведение преаналитического и постаналитического этапов генотипирования ВИЧ.

Выделенные в процессе работы последовательности участков генома российских изолятов вируса иммунодефицита человека депонированы в международную базу GenBank (мировой уровень внедрения), а также в Российскую базу данных резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, что повышает представленность российских вариантов вируса в базах данных, способствуя более эффективной реализации алгоритмов генотипирования и филогенетического анализа при проведении молекулярно-эпидемиологических экспертиз.

Материалы, полученные при проведении филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ, выделенных от инфицированных пациентов, явились важным дополнением и объективным доказательством установления возможного источника инфицирования в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции. Данный методологический подход используется для оказания практической помощи органам здравоохранения, учреждениям Роспотребнадзора, следственным органам Министерства внутренних дел (МВД) субъектов ПФО.

Разработанный электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа, включающий раздел «ВИЧ-инфекция», внедрен в практическую работу специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора, в учебный процесс кафедры эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Нижегородская

государственная медицинская академия (ФГБОУ ВО НижГМА) Минздрава России (в н.в. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Приволжский исследовательский медицинский университет (ФГБОУ ВО «ПИМУ») Минздрава России) при подготовке студентов медико-профилактического, лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов, интернов, клинических ординаторов, что позволило повысить уровень эпидемиологической диагностики, расширить методическую базу проведения мониторинга различных нозологий инфекционного генеза и, как следствие, осуществлять своевременное и эффективное проведение соответствующих профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости населения.

Материалы атласа используются аппаратом полномочного представителя Президента Российской Федерации по Приволжскому федеральному округу при осуществлении контроля мер, предпринимаемых регионами округа по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции, а также оценки угроз в данной сфере.

Разработанные подходы расширяют возможности классического мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяя совершенствовать систему эпидемиологического надзора данной нозологии в части, касающейся его диагностической и информационной составляющей.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужили труды отечественных и зарубежных специалистов, характеризующие проявления эпидемиологического процесса ВИЧ-инфекции в контексте применения современных лабораторных методов и компьютерных геоинформационных систем в мониторинге данной нозологии. При разработке методических подходов к биологической характеристике вируса приоритет был отдан методам, основанным на генотипировании ВИЧ.

Проанализированы эпидемиологические и генетические особенности взаимодействия возбудителя инфекции и организма человека, определившие частоту распространения резистентных штаммов и спектр циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1 в субъектах Приволжского федерального округа. Применение алгоритмов генотипирования и филогенетического анализа на основе нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ легли в основу выработанных подходов к проведению молекулярно-эпидемиологических экспертиз в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции.

В ходе выполнения исследования использованы данные международных баз, интегрирующих сведения о штаммах ВИЧ, циркулирующих в различных странах мира.

Ретроспективный анализ проводился с использованием данных официальных отчетных форм, применяемых в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией, на основе общепринятой методики, включающей анализ структуры и уровня инфекционной заболеваемости, многолетней динамики эпидемического процесса, анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией по факторам риска заражения. Итогом ретроспективного анализа явилась постановка эпидемиологического диагноза.

Для создания раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО использовались современные компьютерные технологии на основе геоинформационных систем.

В работе применены общенаучные подходы и специальные методы научного познания классической эпидемиологии (описательные, аналитические, эпидемиологические и статистические методы).

Положения, выносимые на защиту

1. Различная степень интенсивности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в субъектах ПФО обусловила значимые различия эпидемиологической обстановки и ее детерминант, в том числе в разные периоды развития эпидемии ВИЧ-инфекции в округе. Значительная напряженность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО в целом, и на ряде территорий в частности, определяется высоким социально-экономическим потенциалом округа.

2. Современные молекулярно-генетические методы служат основой для мониторинга лекарственной устойчивости штаммов вируса иммунодефицита человека, позволяя определять распространенность первичной и вторичной резистентности ВИЧ к АРВП, высокоинформативны и незаменимы при проведении эпидемиологических расследований сложных и спорных случаев заражения ВИЧ. Применение новейших лабораторных методов является дополнительным инструментом для разработки методологии оценки и мониторинга текущей эпидемиологической ситуации и прогнозирования эпидемиологических рисков.

3. Сравнительный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов ВИЧ, циркулирующих в регионах Приволжского федерального округа, и референсных образцов из международной базы GenBank позволяет выявить наличие молекулярных связей между ними, определяя территориальные особенности распространения генетически обособленных групп ВИЧ-1 субтипов А, В, С, AG, AB, CRF06_cpx, являющихся результатом единичных и множественных независимых заносов из различных стран мира и регионов России, подтвержденных результатами эпидемиологических расследований.

4. Использование электронного эпидемиологического атласа ПФО как дополнительного информационного элемента эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией повышает качество эпидемиологической диагностики, максимально объективизирует пространственную характеристику заболеваемости

ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО. Применение геоинформационных технологий в мониторинге ВИЧ-инфекции способствует оптимизации и совершенствует классический эпидемиологический надзор, расширяя его информационное наполнение и повышая его технологический уровень.

Степень достоверности и апробация работы

О достоверности результатов, полученных в ходе работы, свидетельствуют: анализ большого объема статистических данных по многолетней (27 лет) динамике заболеваемости ВИЧ-инфекцией, в том числе оценка данных сероэпидемиологического мониторинга населения ПФО в масштабе 14 его субъектов; использование современных лабораторных методов исследования, характеризующихся высокой чувствительностью, специфичностью и объективностью, поддерживаемых форматом программного обеспечения используемого оборудования; проведение молекулярно-генетического мониторинга резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ с использованием значительного количества первичного материала, репрезентативных выборок, углубленного статистического анализа полученных результатов.

Результаты работы представлены в заключительных отчетах о выполнении НИР, зарегистрированных в Федеральном государственном автономном научном учреждении «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» (ФГАНУ ЦИТиС): №01201175716 (2011-2015гг.), №01201175707 (2011-2015гг.).

В результате проведенной работы депонировано 283 нуклеотидные последовательности участков генома изолятов вируса иммунодефицита человека в международной базе GenBank (JX 141197-JX 141233; KF257850-KF257884; KJ722070 - KJ722139; KP090065-KP090099; KT121451-121464; KY052009-KY052023; MG063795- MG063809) и Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (№№ 344, 447, 452, 456, 459, 461, 462, 466, 467-

469, 471, 478, 485, 488, 490-492, 494, 624, 632, 633, 639, 667, 680, 683-687, 689, 693, 694, 696, 697, 700, 702-706, 717, 724, 726, 728, 731-733, 736, 745-746, 741, 742, 774, 810, 854, 1195, 1196, 1198, 1214, 1217).

Основные положения работы и полученные данные доложены на заседании коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и включены в решение коллегии «О деятельности ФБУН «Нижегородский научно исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора за 2012-2014гг. (протокол №2 от 06.03.2015г.); на заседаниях Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» (ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной) Роспотребнадзора (2011-2017гг.).

Материалы диссертации используются при подготовке ежеквартальных информационных эпидемиологических бюллетеней Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, направляемых в Федеральный научно-методический центр и окружные центры по профилактике и борьбе со СПИД, территориальные центры по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (ИЗ) ПФО, управление Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков по Приволжскому федеральному округу (2006-2016гг.).

Результаты проведенных исследований использованы при разработке федеральных клинических рекомендаций «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ», информационно-методического письма «Совершенствование преаналитического этапа молекулярной диагностики в надзоре за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам»; аналитического обзора «Современные молекулярно-генетические методы исследования в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией» (2012-2017гг.); внедрены в практическую работу Управлений Роспотребнадзора по субъектам ПФО и Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения «Центры гигиены и эпидемиологии» (ФБУЗ ЦГиЭ) в субъектах ПФО (Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Башкортостан, Удмуртская Республика,

Чувашская Республика, Нижегородская, Кировская, Пензенская, Саратовская, Самарская, Оренбургская, Ульяновская области, Пермский край) (26 актов внедрения за 2016г.); территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО (Самарская, Саратовская области, Республика Марий Эл) (2 акта внедрения за 2015г., акт внедрения за 2016г.); используются в учебном процессе кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) (акт внедрения от 04.04.2017г.).

Материалы диссертации используются аппаратом полномочного представителя Президента Российской Федерации в Приволжском федеральном округе при осуществлении контроля мер, предпринимаемых субъектами округа, по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции, а также для оценки угроз в данной сфере и принятия соответствующих управленческих решений (акт внедрения № А53-2207 от 31.03.2017г.).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на ряде научных форумов, совещаний и конференций: I Научно-практической конференции ПФО «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции/ СПИДа в ПФО» (Ижевск, 2003); семинаре «Разработка и внедрение в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией дозорных сероэпидемиологических и поведенческих исследований в группах лиц с рискованным поведением» (Санкт-Петербург, 2003); семинаре-тренинге «Методы проведения оценки распространенности и прогнозирования развития эпидемии ВИЧ/СПИДа» (Санкт-Петербург, 2003, 2006); Международной Российско-Канадской конференции «Российская сеть по борьбе с ВИЧ-инфекцией» (Москва, 2004); окружной научно-практической конференции «Проблемы диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов в ПФО и пути их решения» (Киров, 2004); рабочем совещании главных врачей территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД ПФО «Результаты и перспективы реализации государственной политики по противодействию распространения ВИЧ/СПИД и гепатитов В и С» (Н. Новгород, 2009); научно-практической конференции «Межведомственное взаимодействие и

социальное партнерство в профилактике ВИЧ-инфекции» (Киров, 2011); Всероссийском совещании «Эпидемиологический надзор за распространенностью и резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам и предупреждение ее развития» (Ярославль, 2011); Всероссийском совещании «Совершенствование надзора за эффективностью противоэпидемических мероприятий, осуществляемых в рамках противодействия распространения ВИЧ-инфекции» (Суздаль, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Передовые технологии в профилактике инфекционных и неинфекционных болезней» в рамках XII Международного медицинского форума (Н. Новгород, 2011); Региональной научно-практической конференции «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения» в рамках XIII Международного медицинского форума «Стандарты и порядки медицинской помощи, как основа повышения эффективности здравоохранения» (Н. Новгород, 2012); Областной конференции «ВИЧ-инфекция. Современные вызовы и перспективы» (Киров, 2012); VII Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье-основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения» (Санкт-Петербург, 2012); Всероссийском совещании «Эпидемиологический мониторинг, итоги реализации мероприятий, направленных на профилактику, выявление и лечение ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С в рамках приоритетного национального проекта» (Суздаль, 2013); Всероссийском совещании «Выявление источников ВИЧ-инфекции и организация противоэпидемических мероприятий» (Суздаль, 2013); Всероссийском совещании «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией, в т.ч. за сочетанными формами ВИЧ-инфекции и туберкулеза и предупреждение их возникновения» (Суздаль, 2014); рабочем совещании специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД ПФО «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции» (Н. Новгород, 2014); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора «Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения» в рамках XV Международного

медицинского форума «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Н. Новгород, 2014); межрегиональной научно-практической конференции эпидемиологов ПФО «Профилактика актуальных инфекционных и неинфекционных болезней в условиях оптимизации здравоохранения» в рамках XVI Международного медицинского форума «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Н. Новгород, 2015); региональном совещании «Изучение положительного опыта использования электронного эпидемиологического атласа ПФО в организации и проведении эпиднадзора за актуальными инфекциями» (Н. Новгород, 2015); Республиканской конференции «Вопросы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции» (Уфа, 2015); Всероссийском совещании «О дополнительных мерах по реализации поручений Правительственной комиссии по охране здоровья граждан по вопросу предупреждения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» (Суздаль, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с сессией молодых ученых «Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями» в рамках XVII Международного медицинского форума «Качество и безопасность медицинской помощи» (Н. Новгород, 2016); II Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2016), Всероссийском совещании «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Профилактика ВИЧ-инфекции (Суздаль, 2017); VII межрегиональной научно-практической конференции специалистов лабораторной службы Приволжского федерального округа «Лабораторная медицина - взгляд в будущее» и окружной научно-практической конференции «Эпидемиологическая безопасность медицинской помощи и противоэпидемическое обеспечение населения» в рамках XVIII Международного медицинского форума «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Н. Новгород, 2017); VIII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра» (Н. Новгород, 2017); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и других инфекционных заболеваний» (Киров, 2017); Всероссийском совещании «Разработка комплексных подходов по

эпидемиологическому надзору и противоэпидемическим мероприятиям по ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитам В и С» (Суздаль, 2017).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании Ученого совета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора (протокол № 5 от 30 мая 2017г.).

По материалам диссертации опубликовано 47 печатных работ, в том числе 18 статей в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, одна статья в зарубежном журнале. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» (№ 2015621143 от 24.07.2015г.). Подготовлено одно издание федеральных клинических рекомендаций, одно информационно-методическое письмо.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 61 рисунком и 27 таблицами, изложена на 378 страницах машинописного текста. Библиографический указатель включает 318 источников литературы (189 отечественных и 129 иностранных).

Личный вклад автора

Автор является руководителем и ответственным исполнителем научно-исследовательских работ «Современные аспекты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Приволжском федеральном округе» (номер государственной регистрации 01201175716), выполняемой в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Федеральной службы по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека на 2011-2015гг. «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» на 2011-2015 гг., утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Г.Г. Онищенко 21.12.2010г. и «Молекулярно-генетический мониторинг и социальные аспекты профилактической работы в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в ПФО» (номер государственной регистрации АААА-А16-116040810136-1), выполняемой в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2016-2020гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой 13.01.2016г. №5, в рамках которых выполнено настоящее исследование.

Все разделы диссертации, включая идею работы, постановку цели, определение задач, разработку методических подходов к объему и структуре проводимых исследований, сбор, анализ и обработку полученных результатов, их обобщение и интерпретацию для написания рукописи, формулирование научной новизны, выводов, внедрение в практику выполнены автором лично.

Автор является непосредственным разработчиком раздела «ВИЧ-инфекция» геоинформационного проекта «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», созданного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ субъектов ПФО, управлений

Роспотребнадзора в субъектах ПФО и ФБУЗ ЦГиЭ по субъектам ПФО за помощь в проведении данного исследования и внедрении полученных результатов.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

1.1 Современная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и Приволжском федеральном округе

Современная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ характеризуется продолжающимся ростом показателей заболеваемости, пораженности, смертности и летальности, распространением эпидемического процесса за пределы уязвимых групп в общую популяцию населения (генерализация эпидемии), появления новой волны распространения ВИЧ-инфекции в ряде регионов страны [13, 57, 96, 124]. По данным ВОЗ, эпидемия ВИЧ-инфекции в России в настоящее время развивается самыми быстрыми темпами в мире. На РФ приходится около 80% всех ВИЧ-позитивных, официально зарегистрированных в странах Восточной Европы и Центральной Азии [317], составляя более 900 000 человек на начало 2015г. [57, 124]. Проведенный анализ показал, что 37,3% населения страны проживает на территориях с пораженностью свыше 0,5%, а более 175 000 ВИЧ-инфицированных лиц умерли от разных причин. Наиболее пораженной группой являются 30-34 летние граждане (2,08%), а пораженность возрастной категории 15-49 лет (0,98%) превышает общую пораженность населения РФ (0,51%) в 1,92 раза [57]. В большинстве регионов России отмечается сохранение имеющейся в последние годы тенденции роста доли лиц, инфицированных при употреблении психоактивных веществ парентерально (56,2% в 2014г.) [57].

По данным ВОЗ число потребителей инъекционных наркотиков в РФ достигает 1,5 млн. человек, что, несомненно, определяет значимую и ведущую роль данной категории населения в поддержании развития эпидемии ВИЧ-

инфекции в стране, способствуя интенсификации искусственного пути передачи вируса. Результаты исследований, представленные в докладе ВОЗ, показали, что в некоторых крупных городах России (Абакан, Барнаул, Волгоград, Набережные Челны, Пермь) в 2015 году каждый третий внутривенный наркопотребитель был инфицирован ВИЧ [317]. Следует отметить, что прием наркотических препаратов, особенно синтетического ряда («соли»), активно распространяемых в последние годы, вызывает быстрое привыкание и значительную сексуальную активность, в результате которой возрастает риск передачи вируса половым путем, способствуя «выходу» ВИЧ за пределы данной уязвимой группы в общую популяцию населения [125, 126]. В этой связи, актуальной остается и проблема перинатальной передачи вируса, не смотря на успехи, достигнутые профилактикой передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) [57, 114]. Кроме того, одной из особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в последние годы является ежегодный рост числа заражений ВИЧ, связанных с оказанием медицинской помощи [57, 118, 119, 124, 134].

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в ПФО имеет сходные признаки развития эпидемического процесса, что и в целом по России [47, 48, 49, 54, 55, 56, 69, 70, 92, 167, 188]. Округ является территорией с очень высоким уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией, на 31.12.2014г. в субъектах ПФО зарегистрировано 201906 случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека, составляя около четверти от всех ВИЧ-позитивных жителей РФ. Показатель пораженности (516,7 на 100 тыс. населения) превысил среднероссийский показатель (512,8), а в трех субъектах округа (Самарская и Оренбургская области, Пермский край) поражено до 1% населения [56, 57].

По показателю инцидентности регионы ПФО так же имеют значительные отличия. Шесть субъектов (Самарская, Оренбургская, Ульяновская, Нижегородская области, Пермский край и Республика Башкортостан) на 31.12.2014г. имели заболеваемость выше среднего по ПФО (62,7) [56]. В целом, начиная с 2000г., среднеокружные значения инцидентности, смертности и

пораженности населения ВИЧ-инфекцией превышали среднероссийский уровень [47, 48, 54, 55, 56].

Значительная напряженность эпидемического процесса в ПФО в целом, и на ряде территорий в частности, связана с высоким социально-экономическим потенциалом округа как одного из наиболее развитых промышленных и сельскохозяйственных регионов России. Субъекты округа формируют мощный промышленно-аграрный комплекс, содержащий объекты машиностроительной, автомобилестроительной, химической, нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей и сельскохозяйственной промышленности, электроэнергетики и металлургии, определяя наивысший показатель доли промышленного производства региона в экономике России [47]. Кроме того, ряд факторов, а именно: значительный уровень «урбанизации» населения (свыше 70%); соседство с наиболее экономически развитыми и «ресурсными» регионами страны (Центральный федеральный округ, европейский север и Уральский федеральный округ); географическое расположение на пересечении крупнейшей речной артерии страны – реки Волги; наличие протяженных и грузонапряженных железнодорожных и автомобильных магистралей, соединяющих субъекты округа с государствами Европы, Сибирью и Дальним Востоком, а также странами Восточной и Средней Азии; расположение части территорий округа на маршрутах транзита наркотиков - все это обуславливает определенную «привлекательность» для наркоиндустрии и, как следствие, обеспечивает высокие показатели распространенности ВИЧ-инфекции в субъектах округа [47].

Вместе с тем, национально-этнические традиции коренного населения в республиках Марий Эл, Мордовия, Чувашия являются фактором некоторого «сдерживания» эпидемии ВИЧ-инфекции на данных территориях, что подтверждается низкими и средними уровнями пораженности населения (до 151 на 100 000) на протяжении всего анализируемого периода [47, 48, 54, 55, 56].

Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в ПФО на современном этапе характеризуется: продолжающимся ростом заболеваемости на всех территориях округа с распространением эпидемического процесса за пределы уязвимых групп

в общую популяцию населения с признаками генерализации эпидемии в ряде регионов округа; ростом полового пути передачи ВИЧ, реализуемого при гетеросексуальных контактах, а также интенсификацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в среде мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ); ростом числа вновь выявленных больных на поздних стадиях заболевания; выраженной тенденцией роста показателя смертности среди ВИЧ-позитивных и значительным приростом числа смертей вследствие ВИЧ-инфекции; тенденцией роста выявленных инфицированных в возрастной категории старше 30 лет; широкомасштабным применением АРВТ; значительным процентом пациентов с низкой приверженностью лечению; увеличением числа случаев инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи; значительной миграционной нагрузкой и ростом международного туризма, способствующим расширению спектра генетических вариантов ВИЧ, циркулирующих в субъектах ПФО; ростом числа ВИЧ-позитивных детей и проблемами по их интеграции в образовательную среду и др.

Таким образом, ВИЧ-инфекция в РФ в целом и в Приволжском округе, в частности, продолжает свое развитие, что предполагает усиление действующих мер и разработку новых методических подходов по противодействию эпидемии. Основным инструментом, позволяющим многоаспектно и адекватно определять тенденции развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, динамически отслеживать охват населения профилактикой, диспансерным наблюдением, лечением; оценивать исходы и тяжесть течения заболевания и эффективность проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, формируя на основе всей имеющейся информации ряд управленческих решений для снижения заболеваемости населения, является эпидемиологический надзор [8, 147, 186].

1.2 Методы, компоненты и особенности системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России

В РФ существует система мер по борьбе с ВИЧ-инфекцией/СПИД, построенная на принципах взаимодействия заинтересованных учреждений, министерств и ведомств. Тестирование населения, в том числе на анонимной основе, мониторинг, диспансерное наблюдение больных и лечение (этиотропное и симптоматическое) осуществляется в специализированных медицинских учреждениях: центрах по профилактике и борьбе со СПИД, системе инфекционной, дерматовенерологической, противотуберкулезной, наркологической, акушерско-гинекологической, педиатрической служб, учреждениях общего профиля (государственные медицинские организации (МО) и коммерческие медицинские центры) и др. в соответствии с нормативно-правовыми документами [38, 135, 147, 176, 186].

Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в РФ проводится органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, имеет мультифакторный и разноплановый характер, отличающийся от других стран мира в плане большей информативности и объективности. Он основан на едином персонифицированном учете всех выявленных случаев ВИЧ-инфекции, массовом обследовании населения страны и обязательном проведении эпидемиологического расследования каждого случая заражения ВИЧ [8, 38, 125, 135, 147, 176, 186].

Система эпидемиологического надзора ВИЧ-инфекции, как и других инфекционных заболеваний, традиционно включает в себя взаимосвязанные подсистемы: информационную, диагностическую и управленческую [23].

Информационная и диагностическая подсистемы являются базовыми разделами эпидемиологического надзора, представляют собой информационное и диагностическое обеспечение слежения за уровнем, структурой и динамикой заболеваемости ВИЧ-инфекцией на основе проведения ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа. Основой является учет и сбор

информации о выявлении новых случаев ВИЧ-инфекции и обмена данными между заинтересованными учреждениями и ведомствами [26, 147, 186].

Кроме того, российская система надзора за ВИЧ-инфекцией включает в себя данные по мониторингу показателей смертности и летальности; полноты охвата медицинской помощью инфицированных ВИЧ пациентов в рамках диспансерного наблюдения, в частности, получаемой АРВТ и степени ее эффективности; надзору за распространением лекарственно устойчивых штаммов вируса; оценке проводимых мероприятий по профилактике инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи, при перинатальном контакте с ВИЧ; мероприятиям и работе с группами населения повышенного риска инфицирования ВИЧ и пр. [8, 37, 38, 80, 89, 135, 146, 147, 148, 186, 187]. Разрабатываются и внедряются в практику работы специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД новые методы в оценке эффективности организаций медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ) (каскадная модель медицинской помощи), проводимые, в том числе, и как элемент эпидемиологического надзора [64].

Важными составляющими данных подсистем надзора является оценка пораженности ВИЧ-инфекцией различных контингентов населения на основе проведения серо-эпидемиологического мониторинга и соответствующих биоповеденческих исследований, а также слежения в части, касающейся диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-позитивных пациентов и мониторинга коморбидных состояний. Социально-экономическая значимость ВИЧ-инфекции обусловила включение в информационный блок надзора социально-демографический мониторинг.

Принятая в нашей стране система надзора регламентирована следующими основными законодательными актами: Федеральный закон №38-ФЗ от 30.03.1995г. «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)»; Федеральный закон №52-ФЗ от 30.03.1999г. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»; санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»; Постановление Главного государственного

санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2016г. №95 «О внесении изменений в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» и другими нормативно-правовыми документами [89, 97, 98, 118, 119, 134, 135, 147, 148, 176, 186, 187].

В рамках надзора используется ряд методов, позволяющих получать полную и исчерпывающую информацию: биологические (серологический скрининг, молекулярно-генетический мониторинг, иммунологические исследования и др.); прикладные (регистрация случаев ВИЧ-инфекции, СПИДа, смертности, летальности, мониторинг эпидемиологической ситуации сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний (парентеральные вирусные гепатиты, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), наркомания, туберкулез) и др.); поведенческие (демографические показатели, доступность медицинского обслуживания, оценка знаний населения в области ВИЧ и др.) [8, 38, 89, 97, 98, 103, 135, 147, 186, 187]. В 2000г. ВОЗ и ЮНЭЙДС было предложено расширение рамок надзора и усиление методики сбора эпидемиологической информации поведенческими исследованиями в формате дозорных групп (эпиднадзор второго поколения), для этих целей была создана трехстадийная классификация эпидемического процесса ВИЧ-инфекции (начальная, концентрированная, генерализованная), предполагающая проведение того или иного комплекса мероприятий, в зависимости от стадии эпидемии. С 2003г. ВОЗ рекомендует в рамках эпиднадзора третьего поколения проводить универсальную регистрацию случаев ВИЧ/СПИД/ИППП, мониторинг лечения, исходов заболевания, качества получаемой помощи, надзор за резистентностью вируса к применяемым препаратам [79, 234, 298].

Следует отметить, что принятая в нашей стране система надзора за ВИЧ-инфекцией ориентирована на проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении всех трех звеньев эпидемического процесса, включающих в себя ряд действий по отношению к источнику инфекции (своевременное выявление и установление диагноза, применение АРВТ, депортация и ограничение въезда ВИЧ-инфицированных в

страну и др.), путям передачи вируса («защищенные» половые контакты, дезинфекционные мероприятия в МО, мероприятия по ППМР, постконтактная химиопрофилактика, контроль безопасности донорства и др.) и восприимчивому контингенту (обучающие просветительские программы среди различных контингентов населения, в т.ч. среди уязвимых групп, и др.) [118, 119, 125, 135, 138, 139, 140, 147, 148, 176].

Одним из важнейших элементов надзора и наиболее эффективным направлением в предупреждении распространения ВИЧ-инфекции является гигиеническое обучение и просвещение различных групп населения посредством информационно-образовательных программ. Основой последних являются вопросы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД, целью которых является формирование формата поведения, менее опасного в отношении заражения ВИЧ, в том числе: ответственное сексуальное поведение, профилактика наркопотребления, безопасность медицинских манипуляций и парентеральных процедур, профилактика профессионального заражения и др. [134, 147, 186].

В целом, система мероприятий в рамках эпидемиологического надзора, обеспечивает выработку научно обоснованного комплекса стратегических решений по управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции для уменьшения темпов роста заболеваемости и стабилизации эпидемиологической обстановки.

Вместе с тем, следует отметить, что современная политическая и социально-экономическая ситуация как в мировом, так и в страновом масштабе, определенным образом влияет на ход эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, предполагая принятие ряда мер и проведение перечня дополнительных мероприятий в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Так, в октябре 2016г. Правительством Российской Федерации была утверждена Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020г. и дальнейшую перспективу (Стратегия), на основе которых органам государственной власти субъектов РФ предлагалось разработать и утвердить региональные программы по

борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции [151]. Стратегия предусматривает различные направления деятельности по решению ее основных задач, а целевыми показателями, по которым планируется оценивать ход реализации Стратегии являются: увеличение охвата медицинским освидетельствованием населения, увеличение доли инфицированных ВИЧ лиц, находящихся на диспансерном наблюдении и получающих АРВТ, увеличение охвата 3-х этапной химиопрофилактикой (ХП) перинатальной передачи ВИЧ; повышение уровня информированности населения по вопросам ВИЧ-инфекции и внедрение межведомственных программ по снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди потребителей психоактивных веществ (ПАВ) [151]. Стратегия является основой для проведения мероприятий по ее реализации для органов государственной власти РФ, субъектов РФ и органов местного самоуправления, тематически ориентированных некоммерческих организаций и пр.

Привлечение внимания к проблеме ВИЧ-инфекции со стороны государства является важным индикатором, определяющим актуальность и социально-экономическую значимость данной инфекционной патологии.

1.3 Проблемы современного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и пути их решения

С момента старта антиретровирусной терапии (1996г.) в РФ к концу 2014г. лечение получали более 170 000 человек, в ПФО – свыше 65 000 [56, 124]. Вместе с тем, остается актуальной проблема в недостаточном охвате терапией ВИЧ-позитивных пациентов, одной из причин которой является значительно завышенная стоимость АРВП в России, по сравнению с другими странами мира [317]. Сложившаяся ситуация препятствует выполнению принятых ЮНЭЙДС к 2020г. целей «90×90×90» (повышение до 90% количества инфицированных ВИЧ лиц, знающих свой ВИЧ-статус, из них 90% имеющих доступ к лечению, в

результате которого у 90% пациентов будет достигнут неопределяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ) [317].

Максимальный охват лечением ВИЧ-положительных пациентов, в том числе в формате стратегии «Лечение как профилактика», предусматривает значительную финансовую нагрузку на федеральный бюджет для закупки АРВП, реагентов и тест-систем, модернизацию и инженерное обслуживание лабораторного оборудования, необходимость в увеличении штатов квалифицированных кадров, осуществляющих диспансерное наблюдение и контроль эффективности принимаемой терапии и пр. Кроме того, прием АРВП неизбежно влечет за собой необходимость мониторингирования результатов лечения, в том числе надзор за возникновением резистентных штаммов вируса и минимизацию их воздействия на организм пациента [17, 72, 89, 91, 97, 103, 124, 134, 141, 142, 143, 186, 235, 236, 312, 316].

Одной из проблем современного эпидемиологического надзора является рост числа случаев заражения ВИЧ-инфекцией при оказании медицинской помощи, в том числе при переливании крови и профессиональном инфицировании ВИЧ [57, 118, 119]. В этом случае, при решении эпидемиологических задач по реализации механизма передачи в очагах ВИЧ-инфекции неопределимо использование методов генотипирования и филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ, расширяя, таким образом, возможности эпидемиологической диагностики при расследовании эпидемически сложных и спорных случаев заражения ВИЧ-инфекцией [100, 101, 134, 135, 159, 165, 177, 186].

Современная мировая политическая ситуация характеризуется расширением социально-экономических связей между странами, значительной активизацией миграционных процессов и ростом международного туризма. Эти факты оказывают непосредственное влияние на ход эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, способствуя увеличению показателей заболеваемости с появлением множественных заносов отдаленных генетических вариантов вируса с различных стран мира в регионы России [7, 14, 35, 52, 63, 74, 84, 125, 163, 171, 173, 174]. В

этой связи, актуальным направлением в проведении эпидемиологического надзора является молекулярно-генетический мониторинг субтипов ВИЧ и особенностей их циркуляции в субъектах страны, а также необходимость в проведении обучающих и профилактических программ среди мигрантов (трудовых, по гуманитарным обстоятельствам и пр.), прибывших в РФ.

Высокие показатели пораженности ВИЧ-инфекцией населения трудоспособного возраста 25-60 лет (до 0,91%) в РФ [57], имеющаяся тенденция роста числа инфицированных ВИЧ «старших» возрастных групп в последние годы [48, 54, 55, 56, 57, 122, 123, 134, 135] предопределили важность и необходимость проведения обучающих программ в трудовых коллективах в рамках надзора за ВИЧ-инфекцией.

Остается актуальной проблема проведения профилактических программ в таких, достаточно закрытых уязвимых группах, как потребители инъекционных наркотиков (ПИН), МСМ, работники коммерческого секса (РКС) и их клиенты, лиц, находящихся в учреждениях пенитенциарной системы, и др. [22, 26, 28, 60, 124, 134, 135]. В этом случае на первый план выступает необходимость проведения дозорных поведенческих исследований, в том числе с привлечением неправительственных организаций. Кроме того, с одной стороны отмечается необходимость расширения доступности программ тестирования населения на ВИЧ-инфекцию в целом, с другой - в оптимизации и корректировке обследуемых контингентов в частности [57, 124, 134, 135, 151, 186].

Дискутабельными и до конца нерешенными остаются вопросы включения в систему эпидемиологического надзора мероприятий, связанных со снижением вреда и последствий от употребления наркотиков; внедрении уроков сексуального воспитания и образования в среднеобразовательных учреждениях; необходимости обязательного лицензирования производства АРВП и снижения их стоимости; оптимизации алгоритма формирования закупок лекарств и диагностических средств; увеличения расходов на проведение профилактических программ; предпринимаемых мер по снижению стигмы и дискриминации в отношении ЛЖВ; вопросы маршрутизации информации между заинтересованными

учреждениями (органы записи актов гражданского состояния (ЗАГС), бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ), патологоанатомическая служба, центры профилактики и борьбы со СПИД) в случае смерти ВИЧ-инфицированного лица; целесообразность сохранения обязательного тестирования на ВИЧ-инфекцию в стандартах оказания медицинской помощи по некоторым видам нозологических форм; необходимость в корректировке и оптимизации тематических нормативно-методических документов; вопросы оказания высокотехнологичной помощи инфицированным ВИЧ людям, в том числе вспомогательных репродуктивных технологий и пр. Несомненно, актуальной является проблема разработки и создания вакцины от ВИЧ-инфекции.

Таким образом, проблема проведения надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ носит многоплановый и разноуровневый характер и должна решаться при участии всех заинтересованных министерств и ведомств (Роспотребнадзор, Министерства здравоохранения, финансов, экономического развития, образования и науки, внутренних дел, труда и социальной защиты, Федеральная миграционная служба и т.д.) с обязательной государственной поддержкой на уровне Правительства Российской Федерации для осуществления эффективной стратегии по борьбе с ВИЧ-инфекцией/СПИД.

В целом, современные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в РФ (продолжительное развитие эпидемии во времени, увеличение «тяжести» эпидемии, активное применение АРВТ, низкая приверженность лечению пациентов, рост случаев инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи, значительная миграционная нагрузка и рост международного туризма, активные научные разработки для создания вакцины, новых диагностикумов и антиретровирусных препаратов и др.) диктуют необходимость усовершенствования системы эпидемиологического надзора и дополнения классических методик мониторинга ВИЧ-инфекции современными молекулярно-генетическими методами. Последние позволяют изучать генетические и биологические характеристики, как вируса иммунодефицита человека, так и организма человека, их взаимодействие на уровне геномов,

увеличивая возможности управления эпидемическим процессом для стабилизации эпидемии.

Включение программных компьютерных методик в информационную подсистему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией дает возможность создания единого информационного пространства в масштабе ПФО для проведения всестороннего эпидемиологического анализа, оценки особенностей и тенденций развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в различных субъектах округа для принятия обоснованных организационных и управленческих решений и проведения соответствующих профилактических и противоэпидемических мероприятий.

ГЛАВА 2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В НАДЗОРЕ ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Постановка лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция» осуществляется на основании стандартных лабораторных исследований для определения наличия антител и вирусных антигенов ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА), с помощью сертифицированных диагностических тест-систем (наборов), разрешенных к использованию в установленном порядке в РФ [26, 37, 97, 136, 144, 147]. В отдельных случаях диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается на основании выявления провирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ [26, 147, 186]. Вместе с тем, применение данных тестов позволяет установить факт заражения вирусом в целом, но не дает дополнительной информации, необходимой, в частности, для установления интервала времени, прошедшего после инфицирования, при серологическом тестировании пациентов в период сероконверсии, с агаммаглобулинемией и пр. [26, 75]. Вместе с тем, развитие эпидемического процесса во времени, определяющей «тяжесть» эпидемии, рост числа ЛЖВ, применяющих АРВТ, увеличение регистрации случаев инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи и «сложных», с точки зрения установления источника инфекции, случаев заражения определяют необходимость включения в диагностическую составляющую эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией современных молекулярно-генетических методов, характеризующихся высокой чувствительностью, специфичностью, обладающих рядом дополнительных преимуществ для проведения полной и объективной диагностики ВИЧ-инфекции, ее лечения, слежения за течением данного заболевания [18, 19, 21, 26, 51, 165, 186]. Информация о наиболее значимых из них представлена ниже.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Универсальность, высокая чувствительность и относительная простота исполнения определили полимеразную цепную реакцию как основополагающую для решения различных задач клинической диагностики. Полимеразная цепная реакция как метод в целом, и как этап секвенирования, в частности, является неотъемлемой частью лабораторного, эпидемиологического и клинического мониторинга ВИЧ-инфекции.

Полимеразная цепная реакция - метод избирательного синтеза нуклеиновых кислот *in vitro*, с помощью которого можно получить искомую последовательность ДНК в количестве, превышающем исходное, в несколько миллионов раз. В отличие от других методов, которые выявляют в исследуемой пробе то количество генного материала, которое имеется изначально, ПЦР позволяет за счет повторяющихся циклов синтеза увеличить количество нуклеиновых кислот выявляемого патогена, после чего проводится их детекция [20, 25, 26, 102, 181]. Этот факт является несомненным достоинством полимеразной цепной реакции.

Существуют различные модификации метода ПЦР, различающиеся по способу детекции продуктов амплификации. В настоящее время предпочтение отдается ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (Real-Time PCR) [20, 102, 144, 181]. Технология «ПЦР в реальном времени» имеет следующие преимущества: - в данном варианте возможна количественная оценка возбудителя в анализируемом субстрате, так как существует связь между характером кривой нарастания оптического сигнала и исходным количеством копий ДНК; - из-за отсутствия стадии детекции пробирки с ампликонами (фрагментами ДНК) не открываются, в результате чего сводится практически к нулю возможность контаминации продуктами ПЦР исследуемого материала и реактивов, что уменьшает вероятность получения ложно-положительного результата; - значительно снижена трудоемкость и уменьшена продолжительность исследования (6-8 часов); - существенно повышена

достоверность исследования, объективность оценки качества результатов, так как флуоресцентные методы детекции результатов ПЦР полностью автоматизированы, учет и обработку данных проводит компьютерное программное обеспечение, что исключает субъективные ошибки при анализе результатов.

Простота, высокая чувствительность и специфичность метода ПЦР позволили ему получить широкое распространение, как в научных исследованиях, так и в лабораторной и клинической практике [181], в том числе, применительно к ВИЧ-инфекции [16, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 51, 89, 147]. В настоящее время ПЦР используется для диагностики ВИЧ-инфекции у детей и взрослых, при оценке активности инфекционного процесса и прогнозе его развития, фармакогенетических исследованиях, типа течения заболевания и скорости развития иммунодефицита, диагностики оппортунистических инфекций и пр. [17, 19, 20, 26, 36, 37, 142, 143, 144, 146, 157, 170].

Так же методом ПЦР (один из этапов метода секвенирования) производят амплификацию участка ДНК, последовательность которой требуется определить в дальнейшем [17, 26, 186].

Секвенирование

Секвенирование (от англ. sequence – последовательность) – метод, дающий возможность определять точную нуклеотидную последовательность интересующих участков генома для дальнейшего сравнения с референсной последовательностью «дикого»/чувствительного ко всем препаратам вируса и получения информации обо всех нуклеотидных заменах, в том числе и о мутациях, вызывающих устойчивость к АРВП (генотипирование ВИЧ) [10, 17, 26, 89, 97].

В России для генотипирования ВИЧ используют три вида тестов: Viroseq HIV-1 (Abbot Laboratoties, США), TruGene HIV-1 genotyping assay (Siemens

Diagnostics) и АмплиСенс HIV-Resist-Seq (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), каждое из которых имеет собственное программное обеспечение для интерпретации полученных данных [17, 26, 89].

Необходимо отметить, что чувствительность современных тест-систем, применяемых для генотипирования ВИЧ, находится на уровне 500-1000 коп/мл, в отдельных случаях удается получать результат и при уровне РНК ВИЧ от 100 коп/мл, добавляя в алгоритм проведения анализа этап концентрации вирусных частиц, однако это используется крайне редко и не гарантирует получение корректного результата [17, 89]. Вместе с тем, достаточно часто в практике работы специалистов лабораторной службы встречаются случаи, когда именно это условие не соблюдается.

Развитие современной науки предопределило и появление новейших технологий, таких как массовое параллельное секвенирование (NGS), позволяющее анализировать большой объем данных и способное расшифровать большее число различных последовательностей ДНК в одной реакции (то есть параллельно) [17, 73, 128, 198, 255, 256, 280]. Однако, высокая себестоимость данного метода является некоторым ограничением его массового применения в рутинных исследованиях по надзору за резистентными штаммами ВИЧ в РФ [89].

На основе методов ПЦР и секвенирования разработана методика, позволяющая определить тропность вируса иммунодефицита человека к клеточным корецепторам CCR5 и CXCR4 и, соответственно, разработать соответствующее и адекватное назначение лечения или смену терапии пациенту [26, 77]. В отличие от определения резистентности ВИЧ к АРВП, где уровень устойчивости определяется отдельными мутациями, при определении тропизма вируса используют анализ аминокислотной последовательности петли V3 оболочечного гена Env, конформация которой и определяет тропизм вирусной популяции.

Метод проточной цитометрии

Проточная цитофлюорометрия – метод, позволяющий определять уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов для контроля за патогенетической иммунной дисфункцией и степенью развившегося иммунодефицита в организме пациента, инфицированного ВИЧ. Это стандартное исследование, проводимое для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции, как на этапе приема терапии, так и до начала ее применения [10, 25, 26, 142, 143, 146, 147].

Первые проточные цитометры имели один лазер, позволяя определять положение клеточных популяций на основе гомогенного гейтинга. Для подсчета абсолютного количества CD4-клеток использовалось общее количество лейкоцитов, процент лимфоцитов, полученных на гематологическом анализаторе, и данные проточного цитометра - по относительному содержанию CD4 (двухплатформенный метод). В дальнейшем, внедрение новых подходов к идентификации субпопуляций лейкоцитов и проведению иммунологического мониторинга на основе гетерогенного гейтинга, позволило определять как процентное, так и абсолютное содержание клеточных субпопуляций без использования данных гематологического анализатора (одноплатформенный метод) [26].

В настоящее время стандартной методикой для определения клеточных популяций лимфоцитов у ВИЧ-позитивных лиц в странах Северной Америки и Европы, в том числе и в России, является 4-цветный анализ с гейтированием по CD45 и одноплатформенным методом. Для стран Южной Африки предложена более простая и дешевая технология определения CD4 – PLG (Panleukogating) [25, 144].

В целом, проточная цитометрия заняла ведущие позиции в диагностике различных нарушений функционирования иммунной системы, в том числе и при ВИЧ-инфекции, являясь одним из наиболее высокочувствительных и объективных методов определения различных субпопуляций лимфоцитов [26, 142, 143, 144, 178].

2.1 Молекулярно-генетические методы в надзоре за популяцией возбудителя (ВИЧ)

Современные молекулярно-генетические методы исследования нашли широкое применение в изучении генома вируса иммунодефицита человека, результаты которых отражают важнейшие особенности патогенеза заболевания, основанного на взаимодействии микро - и макроорганизма. Решение практических вопросов в работе специалистов, осуществляющих эпидемиологический надзор и диспансерное наблюдение за ВИЧ-позитивными пациентами, в настоящее время невозможно без исследований, основанных на молекулярных тестах.

Результаты, полученные в ходе изучения генетических свойств вируса, являются важным инструментом получения знаний о циркуляции различных генетических вариантов и резистентных штаммов ВИЧ-1, определяя их влияние на эффективность применяемой АРВТ [21, 89, 97, 103], служат диагностической основой для лабораторного подтверждения/опровержения диагноза «ВИЧ-инфекция», в том числе определяя давность заражения [26, 75, 101], являются важным дополнением и, зачастую, единственным объективным доказательством установления источника инфекции при проведении расследований в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции [159, 177, 186]. Данные молекулярно-генетических исследований используются для предварительного отбора инфицированных ВИЧ пациентов перед назначением АРВТ, содержащей препараты класса CCR5-антагонистов [26, 146, 217, 229, 248], определяют ряд генетических особенностей вируса, влияющих на эффективность его передачи от больного человека здоровому [242, 245, 277, 294].

2.1.1 ДНК-диагностика ВИЧ-инфекции

ДНК-диагностика ВИЧ-инфекции основана на идентификации ДНК провируса ВИЧ методом ПЦР. Одним из показаний к проведению данного теста является выявление ВИЧ в инкубационном периоде. Провирусная ДНК ВИЧ может быть выявлена на 7-11 день от момента инфицирования, что очень важно в ряде ситуаций, требующих постановки диагноза и принятия соответствующих решений именно в этот период времени [16, 25]. Кроме того, данный тест, наряду с определением РНК ВИЧ, показан при ранней постановке диагноза у детей, рожденных инфицированными матерями, в связи с циркуляцией материнских антител к вирусу иммунодефицита человека до 18 месяцев жизни [19, 21, 26, 125, 146, 147]. По данным Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой в первые сутки жизни ДНК ВИЧ выявляется у 40% зараженных детей, в двухнедельном возрасте – у 76-97%, к концу второго месяца жизни практически у всех инфицированных ВИЧ детей [25]. Следует отметить, что наличие провирусной ДНК ВИЧ в клетках не зависит от скорости репликации вируса и, соответственно, уровня вирусной нагрузки, поэтому данный анализ более предпочтителен при дифференциации диагноза в случаях применения профилактической АРВТ у беременных и детей с перинатальным контактом по ВИЧ, когда существует вероятность получения ложноотрицательного результата определения РНК вируса [26].

Вместе с тем, результаты идентификации ДНК ВИЧ у детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, не используются без подтверждающих серологических тестов, на основании которых дается окончательное заключение о наличии/отсутствии ВИЧ-инфекции у ребенка в возрасте старше 18 мес. [147].

Определение ДНК ВИЧ применяется также в случае получения сомнительного результата в иммунном блоттинге (ИБ) [25, 37, 144, 147], имея особую диагностическую ценность в случаях неопределяемой концентрации вируса у пациентов, находящихся на начальных стадиях заболевания [25].

2.1.2 РНК-диагностика ВИЧ-инфекции

РНК-диагностика ВИЧ-инфекции используется для определения концентрации вируса в крови [10, 25, 26, 37, 144, 147]. Наибольшее распространение в РФ для определения количества РНК ВИЧ получил метод Real-Time ПЦР, вместе с тем, существует еще ряд методик проведения данного исследования (bDNA, NASBA, ГИФА и др.) [26, 144]. Чувствительность большинства применяемых тест-систем позволяет определить уровень РНК вируса менее чем 50 коп/мл, что особенно актуально в связи с мониторингом вирусной репликации в процессе применяемого лечения, позволяющего снизить концентрацию ВИЧ до минимального (неопределяемого) уровня. Максимальный противовирусный эффект АРВТ обычно наступает через 4-6 месяцев от начала приема препаратов, поэтому уровень вирусной нагрузки (наряду с определением количества лимфоцитов CD4) является важным «барометром» эффективности терапии. В этой связи, частота определения концентрации РНК ВИЧ регламентирована протоколами и стандартами оказания первичной медико-санитарной помощи ЛЖВ [37, 97, 142, 143, 144, 146, 147]. Вирусную нагрузку следует определять регулярно во время лечения через каждые 3 месяца для контроля вирусологической эффективности применяемой терапии [97, 146], поскольку проведенными исследованиями установлено, что при уровне менее 50 копий/мл нет активной репликации вируса и не происходит формирования резистентных штаммов [17, 37, 97]. Незначительные подъемы вирусной нагрузки могут наблюдаться и без развития устойчивых штаммов вируса, но, тем не менее, в случае таких «всплесков» следует убедиться в приверженности пациента терапии, а увеличение уровня РНК вируса до 1000 коп/мл при двукратном определении с интервалом не менее 4 недель требует назначения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ [37, 89].

Динамика ВН у детей, инфицированных перинатально, отличается от взрослых. Так, выявлено, что у детей, имеющих при рождении низкий уровень

РНК ВИЧ ($\leq 10\,000$ копий/мл), к двум месяцам жизни наблюдается резкий рост вирусной нагрузки. В целом, у детей, в отличие от взрослых, высокий уровень виремии сохраняется в течение длительного периода времени [16, 25].

Определение РНК ВИЧ проводят в следующих случаях [19, 25, 26, 37, 142, 143, 144, 146, 147]:

- для диагностики ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ в возрасте до 12 месяцев;
- для принятия решения о проведении кесарева сечения у ВИЧ-инфицированных беременных за 4 недели до предполагаемых родов;
- для верификации при неопределенном/сомнительном результате ИБ;
- у ЛЖВ, получающих и не получающих АРВТ, согласно стандартам и протоколам.

Кроме того, исследованиями Г.Г. Саламова и соавторов установлено, что исходно высокий уровень РНК ВИЧ у пациентов с агрессивным типом течения болезни является прогностически неблагоприятным маркером прогрессирования заболевания, быстрого уменьшения числа $CD4^+$ -лимфоцитов, предполагающего раннее начало АРВТ для профилактики развития оппортунистических заболеваний, продления и улучшения качества жизни больного [157]. Таким образом, определение уровня РНК ВИЧ используется не только для оценки вирусологической эффективности терапии, но и является ведущим фактором при прогнозе развития болезни, типа течения заболевания, что определило его как своеобразный «водитель ритма» скорости развития иммунодефицита.

2.1.3 Определение субтиповой структуры ВИЧ-1

Современные лабораторные технологии, применяемые в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией, позволяют осуществлять

молекулярно-эпидемиологический мониторинг генетических вариантов вируса с помощью различных методик [18, 21, 51, 62, 97].

В 1999г. проведенный филогенетический анализ генома вируса иммунодефицита человека определил три его независимые группы – М (main), О (outlier) и N (non-V/non O) [14, 26, 201]. В настоящее время наибольшее количество изолятов вируса принадлежит к группе М, в которой выделяют как минимум 11 субтипов (А1, А2, В, С, D, F1, F2, G, H, J, K) [14, 26, 82, 171]. Другие группы (О и N) встречаются значительно реже и выявляются в своем большинстве в образцах ВИЧ-положительных пациентов из стран Западной Африки [26, 261].

Территориальное распределение субтипов ВИЧ-1 группы М в мире значительно отличается друг от друга, в различных странах мира доминируют разные генетические варианты ВИЧ [125, 261, 262], в том числе и циркулирующие «рекомбинантные формы» (CRF), представляющие собой вирусы с мозаичной структурой генома, получаемые в результате рекомбинационных процессов, присущих вирусу иммунодефицита человека [14, 26, 93, 201, 265, 282]. Широко распространенными субтипами ВИЧ-1 группы М являются - А, В, С, в меньшей степени, D, F, G. Субтипы H, J, K, по данным литературы, встречаются существенно реже. Вместе с тем, лидирующее положение в мировом масштабе остается за вирусами субтипов А и С [215, 261].

Проведенные ранее исследования позволили обнаружить «представителей» всех субтипов ВИЧ-1 в странах Африканского континента [17, 26, 261]. Согласно данным различных авторов, в странах Западной Европы и Америки, в Австралии и Японии преобладает субтип В, в странах Юго-Восточной Азии и Таиланде наибольшее распространение получила рекомбинантная форма CRF01_AG, в Западной Африке - CRF02_AG, в Центральной Африке и Индии - подтип С [14, 26, 230, 246, 264].

Следует предположить, что теоретически обнаружение различных субтипов ВИЧ-1 возможно в любой стране, вместе с тем практически, в части регионов мира вирусы некоторых вариантов не были выделены. Данный факт можно

связать не только с определенными закономерностями генетической изменчивости вирусов группы М, но и с эпидемиологическими особенностями пандемии ВИЧ-инфекции [31, 35, 63, 179, 189, 207].

Изучение циркуляции субтипов ВИЧ-1 в России проводилось различными исследователями [21, 24, 31, 52, 63, 66, 74, 81, 82, 85, 145, 171, 173, 174]. Было показано, что в середине 90-ых годов 20 века в стране циркулировали варианты ВИЧ-1 субтипов А-Н с доминированием варианта В среди группы МСМ и субтипа G, выделенного из образцов биоматериала инфицированных ВИЧ детей из нозокомиального очага юга России [63, 82, 125]. Вспышка ВИЧ-инфекции, произошедшая в середине 1996г. среди лиц, практикующих внутривенное употребление психотропных препаратов, была вызвана вирусом субтипа А (вариант IDU-A), привнесенного на территорию России из Украины, который, впоследствии, вышел за пределы данной уязвимой группы населения и стал распространяться среди половых партнеров ПИН, а также среди детей с перинатальным контактом по ВИЧ, занимая доминирующее положение в РФ и по настоящее время [14, 31, 52, 74, 87, 171].

Известно, что значительный вклад в развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в целом, и «заносы» новых субтипов вируса в географическую популяцию, в частности, вносят миграционные процессы и международный туризм [63, 174]. Эти факты, по-видимому, явились одной из причин появления и широкого распространения в субъектах РФ рекомбинантных форм ВИЧ, возникших в результате обмена генетическим материалом различных вариантов вируса, циркулирующих как на территории России, так и привнесенных с территорий других стран [17, 26, 39, 74, 86, 87, 93, 152, 171, 173]. Политическая и экономическая ситуация настоящего времени предопределяет дальнейшее увеличение разнообразия генетических вариантов вируса и расширение географических границ и ареалов их распространения.

В масштабе Приволжского округа в целом анализ циркуляции субтипов ВИЧ-1 ранее не проводился, хотя имеется некоторый опыт проведения подобных исследований в отдельных регионах ПФО [5, 51, 83, 207].

Информация о вариантах ВИЧ-1, доминирующих в различных регионах и уязвимых группах населения, имеет большое значение для понимания закономерностей развития эпидемического процесса, что, в свою очередь, необходимо для разработки технологии создания вакцинных препаратов [21, 31, 82, 97]. Кроме этого, информация, полученная в результате молекулярно-эпидемиологического мониторинга субтипов ВИЧ-1 в РФ, должна быть принята во внимание при разработке новых версий диагностических тестов и антиретровирусных препаратов, а также при осуществлении долгосрочного прогноза развития эпидемии [17, 62].

Несомненный интерес представляют исследования, направленные на изучение распространенности мутаций резистентности ВИЧ в циркулирующих в субъектах страны генетических вариантах вируса. Полученные сведения необходимы для осуществления контроля за назначением и эффективностью применяемых антиретровирусных препаратов, что, соответственно, имеет определенное влияние на иммунологический ответ от применяемой терапии и клинический исход заболевания [14, 40, 231].

Данные мониторинга генетических вариантов ВИЧ-1 широко используются в практической эпидемиологии при проведении расследований случаев заражения ВИЧ-инфекцией, что, с некоторой степенью уверенности, позволяет определить возможный источник инфицирования и наличие/отсутствие молекулярно-генетических связей в эпидемическом очаге [51, 90]. Однако, определение субтипа ВИЧ в эпидемиологической цепочке эпидемического очага ВИЧ-инфекции при установлении источника инфицирования является очень ограниченным моментом, в связи с доминирующим положением субтипа А, выделенного из образцов значительной части (более 80%) ВИЧ-инфицированных лиц России [24, 52, 63, 81, 145, 174]. В этой связи, дополнительным элементом надзора в современной практике эпидемиологического расследования, в том числе сложных и спорных случаев заражения ВИЧ-инфекцией все чаще стал применяться филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома вируса иммунодефицита человека.

2.1.4 Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ

Филогенетический анализ позволяет изучать близкие по структуре или функциям геномы вирусов путем сравнения их нуклеотидных последовательностей и расчета генетической дистанции между ними, что находит отражение в виде филогенетического дерева, дендрограммы [18, 186]. В результате филогенетического исследования определяется, в том числе, и генетическое различие между вариантами вируса внутри одного субтипа, что особенно важно и актуально именно для российской практики, в частности при проведении эпидемиологических расследований с целью определения наличия/отсутствия взаимосвязи между «контактными» лицами в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции. Это связано с тем, что доминирующая позиция субтипа А в структуре генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в субъектах страны, в том числе и в ПФО, значительным образом ограничивает проведение исследований, основанных только на определении субтипа ВИЧ у участников эпидемиологической цепочки в очаге, не позволяя сделать корректные и объективные выводы. Применение же филогенетического анализа позволяет рассчитывать генетическую дистанцию и определять генетическую близость между нуклеотидными последовательностями генома в рамках одного варианта вируса [177].

С помощью данного метода, обладающего высокой разрешающей способностью, возможно с высокой степенью вероятности подтвердить или опровергнуть генетическую связь между образцами предполагаемого донора и реципиента в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции, что используется как объективное дополнение при проведении расследований спорных случаев инфицирования ВИЧ, в том числе при оказании медицинской помощи, при криминалистическом расследовании случаев заражения ВИЧ и пр. [76, 135, 186]. Кроме того, с помощью данного метода решается задача, позволяющая сузить

круг поиска предполагаемых источников инфицирования (особенно ценным это является при недостатке эпидемиологических данных), выявляя наиболее вероятный из них при наличии нескольких вариантов.

Впервые филогенетический анализ ВИЧ был использован в 1990г. при расследовании американским центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) нозокомиального случая передачи ВИЧ, известного под названием «дело дантиста из Флориды» [Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report]. В дальнейшем, применение данного метода становилось все более актуальным и его использование значительно расширилось во многих странах мира [189, 256, 262, 297].

В РФ в настоящее время данный вид исследования не имеет рутинного характера и не является скрининговым. Существует небольшая практика применения данного метода в нашей стране и, соответственно, публикаций, касающихся этой темы, немного [101, 159, 177].

Вместе с тем, в последнее время в РФ все чаще наблюдается острая необходимость применения филогенетического анализа при «сложных», неоднозначных расследованиях случаев заражения вирусом иммунодефицита человека в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции, в том числе при инфицировании ВИЧ при оказании медицинской помощи, когда необходимо выявить наиболее вероятный источник заражения при наличии нескольких вариантов и/или при недостатке эпидемиологических данных [135, 186]. Это позволяет получать максимально объективные результаты и существенно сократить сроки проведения эпидемиологического расследования.

Необходимо отметить, что полученная на филогенетическом древе генетическая близость сравниваемых образцов не может быть рассмотрена как окончательное заявление о подтвержденной передаче ВИЧ и 100% доказательство факта инфицирования, то есть не может быть окончательным выводом в заключении. Полученная информация должна быть использована в контексте всех проведенных исследований, мероприятий и доказательств, поскольку филогенетический анализ является составной частью, одним из этапов

эпидемиологического расследования и, таким образом, не может проводиться отдельно от него. При этом всегда следует учитывать наличие третьей (неизвестной) стороны [299].

Важным и неперенным условием проведения филогенетического анализа является корректный отбор исследуемых образцов и контрольной группы сравнения [76, 186]. Особые требования, в плане имеющих профессиональных навыков, предъявляются и медицинскому персоналу лаборатории, четкому соблюдению методологии проведения анализа, стандартизации этапов исследования и пр. [159].

Кроме того, в работах Т.П. Сандыревой отмечена крайняя необходимость в разработке нормативно-методических документов по алгоритму проведения, интерпретации и использования результатов филогенетического анализа в практической работе специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД при эпидемиологическом расследовании случаев инфицирования в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции [159, 177]. Важным моментом, касающимся расширения группы сравнения, является необходимость регулярного пополнения информационной составляющей Российской базы данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам [68, 76, 89].

В целом, применение данного метода позволит совершенствовать эпидемиологический надзор, способствуя проведению качественного эпидемиологического расследования для объективного определения молекулярных связей между предполагаемыми участниками цепи передачи вируса, сокращению числа нерасшифрованных очагов инфицирования ВИЧ [118, 119, 135, 186].

Кроме того, применение филогенетического анализа используется при установлении филогенетического родства и подтверждения эпидемиологических связей между нуклеотидными последовательностями генома вирусов иммунодефицита человека, выделенных из биоматериала ВИЧ-позитивных лиц, и последовательностей, взятых в качестве референсных из международных баз

данных при проведении молекулярно-эпидемиологического мониторинга циркуляции субтипов ВИЧ в том или ином регионе страны [86].

2.1.5 Мониторинг штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам

Высокая репликативная способность вируса иммунодефицита человека с одновременным возникновением большого числа ошибок репликации, масштабное применение АРВТ с необходимостью пожизненного ее приема, низкая приверженностью терапии значительной части инфицированных ВИЧ людей предопределили возникновение штаммов вируса, устойчивых к действию лекарственных препаратов [14, 15, 17, 25, 26, 97, 175, 247, 312]. Данный факт обусловил появление новой эпидемиологической задачи – надзор за распространением резистентных штаммов, выделенных от пациентов, принимающих АРВТ (вторичная или приобретенная резистентность), и от лиц без опыта приема терапии, которым резистентные штаммы передаются от ЛЖВ с имеющейся устойчивостью (первичная, передаваемая резистентность) [17, 26, 89, 91, 97, 312]. Этот факт способствовал созданию нового направления в лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции и новой точки приложения молекулярно-генетических тестов [73, 240, 308].

Наибольшее распространение и практическое применение получили молекулярно-генетические тесты, основанные на секвенировании ДНК (генотипирование). Данный метод позволяет получить и проанализировать нуклеотидные последовательности генома вируса, идентифицировать специфические мутации или замены в области обратной транскриптазы, протеазы, интегразы ВИЧ, являющихся мишенями для современных АРВП, определяя, таким образом, лекарственно устойчивые штаммы вируса [10, 25, 26,

89, 97, 130, 214]. В практике российских специалистов используется три вида тестов для генотипирования ВИЧ [17, 26, 89].

Альтернативой генотипированию является методика фенотипирования, позволяющая изучать чувствительность ВИЧ [10, 17, 26, 89, 91]. С помощью фенотипических тестов оценивают способность вируса размножаться в присутствии различных противовирусных препаратов *in vitro*, определяя уровень функциональной устойчивости вируса к препарату, однако ввиду ее высокой сложности, трудоемкости, стоимости и длительности анализа в РФ ее применение ограничено [17, 26, 89, 97].

Основным недостатком молекулярно-генетических тестов, основанных на генотипировании ВИЧ, является сложная расшифровка получаемых результатов. Имеется большое количество различных программ, позволяющих сопоставлять и интерпретировать результаты генотипирования вирусов с различными международными и российской базами данных генотипов и фенотипов мутаций устойчивости ВИЧ к АРВП (<http://hivdb.stanford.edu/>; <http://eurosis.org/>; <http://geno2pheno.org/>; <http://comet.retrovirology.lu/>; <http://hiv.lanl.gov/content/sequence/RESDB/>; <http://hivresist.pcr.ru/>) [68, 89, 97, 281]. В РФ сотрудниками ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) создана Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам, являющаяся аналогом Стэнфордской базы по анализу мутаций ВИЧ [68, 89].

Определение лекарственной устойчивости ВИЧ является важным ориентиром при назначении терапии, позволяет объяснить причину ее вирусологической и иммунологической неэффективности, предлагает варианты замены действующей схемы лечения, представляет информацию для выбора схем химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку и схем постконтактной профилактики [26, 89, 103, 199, 200, 218, 238]. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между появлением штаммов ВИЧ, устойчивых к действию АРВП, прогрессированием заболевания и повышением риска гибели пациентов в

два раза [222], что также определяет актуальность и необходимость мониторинга резистентных штаммов вируса.

Согласно рекомендациям ВОЗ, при осуществлении надзора за частотой передачи штаммов, имеющих мутации лекарственной устойчивости, необходимо проведение анализа индикаторов раннего предупреждения появления резистентности ВИЧ к АРВП, подсчет случаев обнаружения мутаций, значимых для надзора за передаваемой резистентностью ВИЧ, в популяции лиц, зараженных в течение последнего года, и у лиц, применяющих терапию, при ее неэффективности [18, 97, 235, 236, 316].

Для оценки вероятности заражения первично устойчивым штаммом ВИЧ в различных странах мира проводились эпидемиологические исследования, позволяющие оценить степень распространенности мутаций резистентности среди естественно циркулирующих штаммов вируса иммунодефицита человека. Полученные результаты определили частоту первичной устойчивости ВИЧ к АРВП в странах Западной Европы и США в диапазоне от 2% до 23% [206, 232, 239, 244, 253, 272, 275, 286, 293, 301, 303, 304, 305, 306, 312].

В РФ проведено множество исследований по изучению уровня распространенности первичной лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП, в значительной части из них выявлен низкий уровень последней [107, 112, 116, 117, 127, 145, 153, 154, 156, 166]. В работе, представленной коллективом европейских и российских авторов, по изучению частоты и характера мутаций резистентности у нелеченых пациентов из различных стран бывшего Советского Союза, общая распространенность мутаций резистентности ВИЧ составила 13,3% [3].

В России, в отличие от других стран мира, не рекомендуется проведение массовых скрининговых тестирований на первичную резистентность ВИЧ к АРВП всех впервые выявленных и/или планирующих начать лечение ВИЧ-позитивных лиц [203]. Целесообразным считается проведение кросс-секционных исследований в данном направлении в регионах России с опытом применения АРВТ более трех лет [89, 103].

ВОЗ определила три уровня распространенности первичной резистентности ВИЧ к АРВП:

Низкая распространенность <5%

Средняя распространенность 5-15%

Высокая распространенность >15%

Каждый уровень предусматривает проведение комплекса мер и организационных мероприятий для ограничения последствий негативного влияния устойчивости вируса на организм пациента, включающий следующее: при уровне менее 5% - проведение оценки индикаторов раннего предупреждения и повторение данных исследований через два года; при среднем уровне (5%-15%) - принятие срочных мер по профилактике распространения резистентных штаммов ВИЧ и проведение исследований в популяции больных, начинающих прием АРВТ; при уровне более 15% - включение теста на лекарственную устойчивость ВИЧ в стандарты оказания медицинской помощи и обследования ВИЧ-позитивных, пересмотр рекомендуемых и применяемых схем АРВТ, исключая препараты, к которым наиболее часто встречается устойчивость ВИЧ, принятие срочных организационных мер [89, 316].

Система индикаторов раннего предупреждения, рекомендованная к проведению ВОЗ, при низком уровне первичной резистентности (русская практика) включает в себя пять пунктов, по которым оценивается качество лечения в связи с профилактикой развития резистентности ВИЧ к АРВП. В нее входят: своевременность получения препаратов пациентами, адекватность выбора схем, бесперебойность обеспечения лекарственными препаратами, удержание пациента в системе оказания медицинской помощи, подавление репликации вируса через 12 месяцев после начала лечения. Данные показатели необходимо рассчитывать ежегодно во всех МО субъектов РФ, предоставляющих лечение ВИЧ-инфицированным, аккумулируя полученную информацию на уровне территориального центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, в дальнейшем - с расчетом средних показателей по субъекту и страны в целом. Анализ полученных данных необходим для отслеживания опасных тенденций

формирования лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП и негативного влияния на организм пациента [89].

Мониторинг приобретенной резистентности ВИЧ к АРВП среди пациентов, получающих АРВТ первой линии, является неперенным компонентом надзора за циркуляцией резистентных штаммов ВИЧ и рекомендуется для проведения в форме выборочного кросс-секционного исследования среди пациентов с неэффективной АРВТ [103, 316]. Имеется большой опыт проведения подобных исследований, как за рубежом, так и в РФ [40, 61, 88, 99, 106, 155, 221, 224, 227, 237, 241, 244, 253, 254, 270, 271, 274, 287, 293, 296, 297, 302, 308, 313].

Информация, полученная в результате проведения вышеперечисленных мероприятий, является необходимым элементом знаний о циркуляции резистентных штаммов вируса, их влияния на эффективность антиретровирусной терапии, результативность проведения постконтактной профилактики и химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ. Все это формирует общенациональный подход к профилактике развития лекарственной устойчивости ВИЧ для принятия организационных решений и проведения комплекса мероприятий по снижению негативных последствий устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам для здоровья пациента [26, 89, 103].

2.1.6 Исследование тропизма ВИЧ

Известно, что в зависимости от наличия на мембране клетки-мишени (Т-клетки и макрофаги) специфических ко-рецепторов (CCR5 или CXCR4) существуют отличающиеся по тропности к ним соответствующие популяции вируса иммунодефицита человека [2, 26, 195, 204, 211, 217, 252, 276, 291, 314]. Различают CCR5-тропные (или R5-тропные); CXCR4-тропные (или X4-тропные), популяции двойного тропизма с обоими типами вируса и смешанные, состоящие из смеси R5-тропных, X4-тропных и/или вирусов с двойным тропизмом [26, 133,

182, 209, 210, 229, 258, 267, 292]. Чаще всего у большинства пациентов с недавним сроком инфицирования выделяют R5-тропные вирусы, в дальнейшем при развитии болезни происходит изменение тропности вируса на X4-тропные и/или двойной тропизм, причем данная замена возможна в любой момент времени в течение заболевания [17, 26, 204, 211, 217]. Этот факт свидетельствует о том, что при назначении пациенту препаратов из группы антагонистов рецепторов хемокинов, наиболее распространенным представителем которого является маравирок (MVC), необходимо проведение тестирования тропизма ВИЧ, поскольку данный препарат ингибирует проникновение вируса посредством блокировки ко-рецептора CCR5 и показан для лечения пациентов, инфицированных только CCR5-тропным ВИЧ. X4-тропные, двойные или смешанные популяции вируса будут устойчивы к этому препарату, прием которого, соответственно, будет неэффективен [17, 26, 146, 204, 217, 229, 248, 311].

Существует несколько вариантов определения тропизма вируса иммунодефицита человека. Фенотипические методики, такие как Trofail assay (Monogram Biosciences) и Phenoscript assay (Eurofins VIRalliance Inc) и пр. характеризуются высокой чувствительностью, но, вместе с тем, достаточной длительностью исследования (около двух недель), его высокой стоимостью и необходимым для проведения анализа условием, когда уровень РНК ВИЧ должен превышать 1000 коп/мл. С помощью данной методики из фрагментов геномов вирусов исследуемого образца пациента и лабораторного штамма вируса создается рекомбинантный псевдовирус, которым инфицируют клеточные линии, имеющие на своей поверхности различные ко-рецепторы, определяя, таким образом, тропность вируса [26, 77].

Наиболее доступным является генотипический метод, получивший широкое распространение в различных странах мира, в том числе и в РФ [17, 26, 77, 225, 310]. Он основан на двухстадийной амплификации и последующем секвенировании фрагмента гена *env*, кодирующего петлю V3 как основную детерминанту клеточного тропизма, строение которой определяет тропность к ко-

рецепторам. Полученная последовательность анализируется с помощью различных алгоритмов интерпретации, в частности geno2pheno (<http://coreceptor.geno2pheno.org/>) [26, 243].

Следует отметить, что чувствительность фенотипического метода значительно превышает таковую при генотипическом подходе. Вместе с тем, данное различие в чувствительности метода при принятии решения о назначении препаратов группы ингибиторов CCR5 не имеет принципиального значения, а результаты тестов при определении тропизма ВИЧ, основанные на генотипировании, являются корректными [26].

В РФ для тестирования тропизма ВИЧ зарегистрирован набор "АмплиСенс HIV-Resist-Seq" (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва), позволяющий проведение данного анализа всеми лабораториями, имеющими соответствующее оборудование (амплификатор, генетический анализатор/секвенатор). Кроме того, в данном случае исследования могут проводиться пациентам с уровнем РНК ВИЧ ниже 1000 коп/мл, значительно расширяя возможности и доступность анализа. При использовании данного теста, в различных регионах России был проведен ряд исследований как по определению тропизма ВИЧ в целом, так и по изучению взаимосвязи тропности вируса и пола пациента, этнической принадлежности, давности инфицирования, клинических проявлений ВИЧ-инфекции в частности [30, 33, 77, 78, 113, 180].

Применение данного метода в практике работы специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД позволит определять тропизм доминирующей популяции ВИЧ в организме больного для предварительного отбора пациентов перед назначением терапии, содержащей препараты класса CCR5-антагонистов, расширить спектр применяемых препаратов при возникновении мутаций резистентности к длительно используемым АРВП.

Таким образом, использование современных молекулярно-генетических методов, как диагностической составляющей эпидемиологического надзора, позволяет избежать ненужных затрат и дополнительных рисков для ВИЧ-

позитивных лиц, повысить приверженность терапии и, в конечном итоге, снизить риск передачи вируса другим людям.

2.2 Молекулярно-генетические методы в надзоре за ВИЧ-инфекцией (макроорганизменный уровень)

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют также получать знания о геноме человека и об особенностях его иммунной системы, являясь неотъемлемой частью, в том числе фармакогенетических исследований. Это является шагом к развитию персонализированной медицины, позволяющей изучить уникальные особенности организма и генома каждого конкретного человека, осуществляя персонифицированный подход, в том числе и к проведению АРВТ [108]. Так, молекулярно-эпидемиологические исследования установили значимую связь аллели HLA-B*5701 главного комплекса гистосовместимости с реакцией гиперчувствительности замедленного типа (РГЧЗТ) к препарату группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ абакавиру (АВС) [190, 192, 279]. Ряд других исследований подтвердили важную роль «второго рецептора» ВИЧ - CCR5 не только как «помощника» ВИЧ при проникновении в клетку, но, также, влияние его генетических мутаций на устойчивость к заражению ВИЧ, патогенность вируса, естественное течение заболевания [18, 51, 133, 182, 278, 288, 295]. Кроме этого, определение уровня CD4⁺-лимфоцитов является неотъемлемой частью стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-позитивным лицам, отражая иммунологические критерии эффективности АРВТ [37, 142, 143, 144, 146].

2.2.1 Изучение распространенности мутантной аллели CCR5 Δ 32

Рядом авторов было показано, что к мутациям, способным в гомозиготном состоянии определять устойчивость к инфицированию ВИЧ, в частности, относится делеция в гене, направляющем синтез хемокинового рецептора CCR5, обозначаемая Δ 32 [18, 32, 182, 213, 278, 295]. У лиц, имеющих гетерозиготный вариант мутации Δ 32, инфицирование ВИЧ происходит, но стадии болезни с выраженными клиническими проявлениями развиваются гораздо позднее, заболевание имеет менее выраженную клиническую картину и более легкое течение [51, 133, 288]. Кроме Δ 32, в гене CCR5 и прочих генах семейства хемокинов (CCR2, SDF1) с помощью современных лабораторных методов обнаружены и другие мутации. Некоторые из них тоже снижают темпы развития болезни, но в существенно меньшей степени, чем CCR5 Δ 32 [204].

Изучение распространенности мутантной аллели CCR5 Δ 32 показало значительную ее вариабельность среди народов мира. В Европе в гетерозиготном состоянии данный вариант мутации встречается с частотой 5—14 % [251]. За пределами Европы частота обнаружения CCR5 Δ 32 гораздо ниже, во многих неевропейских этнических группах она полностью отсутствует или встречается в единичных случаях [289, 290]. Так, у афроамериканцев в гетерозиготном состоянии аллель Δ 32 встречается с частотой около 2%. В Тайланде, среди обследованных 860 потребителей ПАВ, лишь шестеро оказались гетерозиготными, гомозиготных вариантов выявлено не было. У коренного населения Японии, Центральной Африки, Венесуэлы не было выявлено лиц, гомозиготных по данной аллели [229, 261].

В России мутация CCR5 Δ 32 распространена достаточно широко. Среди русского населения гетерозиготный генотип встречается с частотой 17-24%, гомозиготный - 1-2% [18]. В работе М.Р. Бобковой показано, что встречаемость гетерозиготного варианта мутации CCR5 Δ 32 среди ВИЧ-инфицированных лиц и

здоровых доноров крови на территории России определяется с одинаковой частотой (около 9,5%), а частота обнаружения гомозигот CCR5Δ32 в контрольной группе здоровых доноров составила 0,6% [18]. Результаты работ И.А. Кофиади показали наличие достаточно высоких частот встречаемости CCR5Δ32 у русских и украинцев (до 21 %) [53, 67].

Исследования, проведенные при изучении географического распространения аллели CCR5Δ32, выявили снижение частоты встречаемости данной мутации с севера на юго-восток и наибольшей представленности последней в популяции народов Северной Европы [18, 67, 196, 213, 290]. Работы S. Wooding, определившие высокую вариабельность этого региона генома у человека, по сравнению с геномом шимпанзе, позволили сделать вывод о значительно более продолжительном времени формирования данной генетической мутации у человека, чем у обезьян, что свидетельствует, по мнению авторов, о первоначальном возникновении ВИЧ именно в человеческом организме [208]. А исследования В.П. Сергиева по изучению уровня распространенности мутации CCR5Δ32 в различных странах мира позволили автору сделать предположения о несостоятельности гипотезы происхождения ВИЧ из стран африканского континента и первичном происхождении ВИЧ на севере Европы 5-7 тысяч лет назад [160, 161].

2.2.2 Выявление аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B*5701)

Современные молекулярно-генетические методы являются неотъемлемой частью фармакогенетических исследований, изучающих и устанавливающих причины атипичных реакций организма человека на лекарственные средства, которые, чаще всего, являются генетически обусловленными энзимопатиями. Определение прогностических генетических маркеров, которые обуславливают

наличие той или иной патологической реакции на прием лекарственных препаратов, скорость течения заболевания и пр. все чаще находят свое применение в работе врачей различных специальностей. Так, в практике специалистов службы профилактики ВИЧ/СПИД достаточно часто встречаются жалобы ВИЧ-инфицированных пациентов на побочные явления от приема абакавира. АВС – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (reverse transcriptase - RT) ВИЧ, являющийся эффективным антиретровирусным препаратом, в России широко используется и как моновариант, и в комбинированном составе (кивекса и тризивир) [142, 143].

Значительным недостатком использования АВС в разных вариантах является развитие аллергической РГЧЗТ. РГЧЗТ к АВС – клинический синдром характеризуется множественными проявлениями и осложнениями (лихорадка, кожная сыпь, апатия, желудочно-кишечные расстройства, боли в мышцах и суставах, затруднение дыхания). При прекращении приема препарата все симптомы реакции гиперчувствительности обычно исчезают в течение нескольких дней, однако, при повторном применении, есть вероятность развития острого тяжелого приступа РГЧЗТ, который в некоторых случаях может закончиться смертельным исходом [26, 190]. В связи с этим, существует необходимость изучения частоты встречаемости данной генетической особенности у ЛЖВ для исключения побочных эффектов и возможных летальных исходов при назначении АВС, как АРВТ-наивным пациентам, так и пациентам, принимающим ранее терапию, при переходе на новые схемы лечения [26, 212].

В работах, проведенных ранее рядом авторов, показано, что гиперчувствительность к АВС коррелирует с гаплотипом главного комплекса гистосовместимости, а именно с наличием аллели HLA-B*5701, которая отвечает за генетическую (врожденную) непереносимость АВС, вызывая РГЧЗТ [190, 192].

Существует ряд методик определения данного генетического маркера (метод специфических олигонуклеидов, метод специфических праймеров, серологические методы и т.д.), применяемых в различных странах мира, характеризующихся сложностью проведения, дороговизной и, в ряде случаев,

низкой специфичностью [26]. В РФ HLA-типирование локуса В осуществляется методом ПЦР в режиме реального времени с использованием зарегистрированного набора реагентов «Амплисенс Геноскрин HLA В*5701-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) [26, 183].

Исследования, проведенные в Австралии и США, показали, что на гиперчувствительность к АВС может влиять этническое происхождение пациента. Частота встречаемости HLA-B*5701 варьирует в разных популяциях: 5%-8% у латиноамериканцев, 4%-7% у азиатов, менее 1% у африканцев [191]. Результаты анализа, проведенного российскими учеными [109, 110, 120, 168] показали, что частота встречаемости аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных разных субъектов РФ находилась в диапазоне 3,3%-5,18%, что коррелирует с данными ряда авторов о распространенности последней среди жителей европейских стран [191]. По данным литературы абакавиробусловленная РГЧЗТ регистрируется в течение первых шести недель у 5-8% ЛЖВ, начавших терапию [279], поэтому если пациент имеет положительный опыт приема АВС более двух месяцев, нет необходимости в проведении данного теста. Вместе с тем, следует помнить, что наличие HLA-B*5701 у ВИЧ-позитивного пациента не всегда приводит к развитию клинически выраженной гиперчувствительности, у части таких больных реакция на препарат может отсутствовать [26, 190, 191]. Вместе с тем, обнаружение генетического маркера HLA-B*5701 является основанием к не назначению или отмене в используемых схемах лечения пациента абакавирсодержащих препаратов.

Необходимо отметить, что исследования по определению уровня распространенности генетической аллели, обуславливающей РГЧЗТ к АВС, будут востребованы и в дальнейшем, в связи с все чаще возникающей необходимостью перехода на новые/другие схемы лечения ЛЖВ при возникновении лекарственной устойчивости вируса к ряду АРВП.

2.2.3 Определение уровня клеточных популяций CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов

Проведение иммунологического мониторинга является неотъемлемым плановым лабораторным исследованием у пациентов как получающих, так и не получающих АРВТ, входящим в стандарты оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным [26, 37, 142, 143, 144, 147]. Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов – это объективный показатель скорости развития болезни у пациента, критерий для принятия решения в отношении начала этиотропного лечения, а впоследствии – иммунологической эффективности принимаемой терапии [10, 25, 26, 142, 143, 144, 146, 162].

Ведущее иммунологическое нарушение в патогенезе ВИЧ-инфекции – резкое снижение хелперной функции, осуществляемой CD4-позитивными лимфоцитами, в организме больного [25, 26, 144]. Именно уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов, являющихся основным рецептором для проникновения вируса в организм человека, предопределяет развитие иммунного дефицита при ВИЧ-инфекции. Степень поражения клеток, несущих CD4⁺ рецепторы, зависит от их плотности на мембране клетки. Наиболее высока их плотность на Т-хелперах, что определяет патогенез и развитие болезни в целом [15, 25, 26].

У взрослых пациентов в латентной (3) стадии заболевания, уровень CD4⁺-лимфоцитов обычно превышает $0,5 \times 10^9$ (500 клеток в мкл). Падение CD4⁺ ниже этого уровня является причиной перехода в стадию 4А, а дальнейшее снижение до $0,35 \times 10^9$ (350 клеток в мкл) и $0,2 \times 10^9$ (200 клеток в мкл) – в стадию 4Б и 4В соответственно. Последующее прогрессирование иммунодефицита характеризуется уменьшением данного показателя ниже $0,05 \times 10^9$ (50 клеток в мкл) [15, 25].

При интерпретации иммунологических показателей у детей младше 6 лет следует учитывать возрастные особенности. В этой связи, с учетом возраста ребенка, была разработана шкала клинических и иммунологических показателей для определения стадии ВИЧ-инфекции. Так же как у взрослых, количество CD4⁺

клеток у ВИЧ-инфицированных детей уменьшается по мере развития болезни, и их уровень определяет серьезность прогноза заболевания [25, 26, 143].

Известно, что абсолютные показатели $CD4^+$ Т-лимфоцитов, определяющие уровень иммуносупрессии, могут изменяться, однако, относительное содержание $CD4^+$ клеток является более постоянной величиной, достоверно отражающей степень прогрессирования заболевания [15, 25].

Количество лимфоцитов $CD4^+$ следует определять каждые полгода, если АРВТ не проводится на 3 стадии болезни и уровне выше 500 кл/мкл и каждые 3 месяца на других стадиях и уровне менее 500 кл/мкл. На фоне лечения данный тест проводится через 1 месяц и 3 месяца после начала лечения и каждые 3 месяца в течение первого года. В дальнейшем, при стабилизации показателя (более 500 кл/мкл) и отсутствии клинических проявлений болезни исследования можно проводить с интервалом в 6 месяцев [37, 146]. Значимым считается изменение абсолютного количества лимфоцитов $CD4^+$ на 30% и изменение их процентного содержания на 3% [37, 144]. Чаще всего через 4-8 недель после максимальной нагрузки на фоне терапии количество лимфоцитов $CD4^+$ увеличивается на 50 кл/мкл, а затем повышается еще на 50-100 клеток в течение года. После прекращения АРВТ количество лимфоцитов $CD4^+$ обычно начинает постепенно снижаться, через 3-4 месяца оно может уменьшиться на 100-150 клеток/мкл. Отмечено, что у инфицированных потребителей психоактивных веществ регистрируется более высокая скорость снижения уровня клеток, по сравнению с лицами, заразившимися при половых контактах [25].

Для патогенеза ВИЧ-инфекции характерна, так называемая, системная активация иммунной системы, обуславливающая гиперактивацию цитотоксических клеток $CD8^+$, разрушающих инфицированные вирусом иммунодефицита человека клетки [10, 15, 17, 25, 27, 257]. Следствием этого является постепенная инверсия иммунорегуляторного индекса $CD4/CD8$ до порогового значения менее единицы, характеризующая напрямую степень прогрессирования заболевания [226]. Определение числа $CD8^+$ Т-лимфоцитов, так же как и $CD4^+$ - клеток, входит в обязательный перечень обследований,

регламентированный стандартом оказания первичной медико-санитарной помощи больным при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией) и являются необходимым стандартным исследованием для определения стадии болезни, лабораторного контроля вероятности прогрессирования болезни, эффективности терапии, медикаментозной профилактики оппортунистических инфекций [26, 37, 142, 143, 144, 146].

В целом, следует отметить, что молекулярно-генетические методы исследования создают основу для формирования и функционирования диагностической составляющей эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, являясь дополнительными источниками информации. Это позволяет получать более полные характеристики (в том числе на уровне геномов) взаимодействия популяций вируса иммунодефицита человека и макроорганизма, осуществлять динамическое слежение за циркулирующими вариантами ВИЧ и уровнем их изменчивости, определять наличие различных особенностей генома вируса, формирующих патогенез заболевания и пр.

Поскольку постулат «Лечение как профилактика» находит все большее подтверждение и практическое применение в плане значительного снижения риска инфицирования от ВИЧ-позитивного человека, принимающего АРВТ [124], применение современных лабораторных методов, позволяющих оценивать вирусологические и иммунологические критерии эффективности принимаемой терапии, контролировать приверженность АРВТ, снижать риск развития побочных эффектов и/или непереносимости АРВП, вносит значительный вклад в систему мониторинга ВИЧ-инфекции.

Кроме того, использование современных молекулярных методов в надзоре за ВИЧ-инфекцией позволило не только изучать генетические особенности организма человека в контексте взаимодействия с вирусом на уровне геномов, но и явилось основой проведения дискутабельных экспериментальных исследований по оценке эффективности и целесообразности раннего начала терапии и дальнейшего контролируемого ее прерывания [65, 205, 220, 268, 283, 285], а также послужило основанием для возникновения дискуссий и различных гипотез

относительно первоначального места, времени возникновения и происхождения вируса иммунодефицита человека [160, 161, 208, 223].

ГЛАВА 3 ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ НАДЗОРЕ

Одной из задач современной эпидемиологии является создание эффективной системы мониторинга уровня и динамики развития инфекционной заболеваемости. Вопросы и задачи, стоящие перед системой эпидемиологической диагностики, требуют повышения качества, удобства и производительности в работе со значительным объемом многолетних данных. А важнейшей составляющей эпидемиологического надзора инфекционных нозологий, в свою очередь, является изучение закономерностей развития эпидемического процесса [23], определение его количественных и качественных характеристик, в том числе в многолетней динамике, среди различных групп населения (возрастных, профессиональных и т. д.), с привязкой к географическим объектам и пр. Немаловажным является и аналитико-прогностический компонент в оценке развития изучаемого заболевания [1].

Одним из вариантов решения указанных задач является использование электронных эпидемиологических атласов, как сборников графической справочной информации (карт, таблиц, диаграмм, графиков и т. п.), издаваемых с некоторой периодичностью. Возможности электронного атласа позволяют систематизировать информационные потоки и формировать из гетерогенного и разрозненного набора исходных данных (табличных и пространственных) некоторую единую систему хранения и представления материала [29, 58].

В настоящее время в РФ существует ряд эпидемиологических атласов в виде печатных изданий, таких как: «Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации», «Атлас природно-очаговых инфекций Сахалинской области», «Атлас природно-очаговых инфекций Иркутской области» и др. [9].

Следует отметить, что при таком подходе существует некоторый набор фундаментальных ограничений, которые обусловлены самим методом представления материала:

1. Информация, содержащаяся в атласе, устаревает ещё до момента выхода в печать. Так, издание 2015 года будет содержать в себе данные максимум 2014 года (в связи с тем, что после передачи атласа в печать все изменения и дополнения невозможны).
2. Фактологическое наполнение атласа (глубина и детальность представленных данных, варианты представления) лимитированы объёмом издания.

Важно отметить, что основой данных выступает табличный материал, а различные графики, диаграммы и карты являются лишь средством визуализации, упрощающие анализ, но не служат самостоятельным его объектом. Таким образом, такие издания обладают рядом существенных недостатков и, прежде всего, значительной долей статичности и ограничением представляемой информации временем издания. Решением существующих проблем мог стать переход от традиционных бумажных атласов к электронным. В этой связи, возможность и необходимость применения геоинформационных технологий, совместно с инструментом математического моделирования, имела некоторый опыт применения ещё в конце 80-90-ых годов 20 столетия [1, 11, 12, 192].

В настоящее время геоинформационные системы (ГИС) становятся все более важными и необходимыми современными инструментами проведения прогнозно-аналитических исследований [115, 158, 169], предлагая различные функциональные возможности для решения прикладных задач, связанных с оперативным анализом и прогнозом эпидемий, особенно в части визуализации результатов анализа. Данное решение является эффективным и наиболее информативным способом отображения и хранения эпидемиологической информации в виде отчетных документов, графиков, таблиц, фотографий с применением современных мультимедийных средств [71].

Рядом исследователей, с помощью ГИС-технологий, предприняты попытки выявить закономерности распространения некоторых зоонозных и особо-опасных инфекций, на основе сопряженного пространственного анализа возникновения и распределения санитарно-неблагополучных пунктов, исходя из определенных ландшафтных зон, преобладающих типов почв и пр. [42, 50, 58, 59, 129, 131, 132, 184]. Результаты исследований показали высокую значимость компьютерных информационных систем в практической работе специалистов, осуществляющих мониторинг данных нозологий, и, вместе с тем, необходимость дальнейших разработок и совершенствования алгоритмов применения геоинформационных компьютерных технологий в надзоре за инфекционными заболеваниями.

Одним из примеров практического применения инструментов геоинформатики для решения прикладных задач эпидемиологии стало использование созданного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа. Данный проект предлагает ряд методических подходов к систематизации и оптимизации получения, обработки, переработке и хранения информации о заболеваемости населения Приволжского округа актуальными инфекциями, включающими в себя 123 нозологии, среди которых: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты А, В, С (ВГА, ВГВ, ВГС), острые кишечные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, дифтерия, менингококковая инфекция, ряд природно-очаговых инфекций, туберкулез и пр. Атлас позволяет принять к обработке и исследованию огромные массивы эпидемиологических данных, получаемых с различных территорий округа [29, 41, 185].

В целом, создание атласа позволило решить задачу по совершенствованию системы мониторинга целого спектра нозологий инфекционного генеза, в том числе, и ВИЧ-инфекции, создать максимально полную и периодически пополняемую базу данных по заболеваемости населения Приволжского федерального округа, иметь возможность по теоретическому изучению и сравнению эпидемиологической обстановки в разноплановых, иногда резко

отличающихся по многим показателям, субъектах округа. Информация, содержащаяся в атласе, позволяет удовлетворить нужды и запросы практических специалистов в быстром получении значительного объема информации, оценивать ретроспективные данные, сопоставляя их с оперативной информацией и данными по соседним территориям округа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 4 ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора на базе Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД в соответствии с отраслевыми научно-исследовательскими программами 2011-2015гг.: «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» (техническое задание от 11.01.2011г.) и 2016-2020гг.: «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», (утв. приказом Роспотребнадзора от 13.01.2016г. №5) в рамках НИР «Современные аспекты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Приволжском федеральном округе» (номер государственной регистрации 01201175716) и «Молекулярно-генетический мониторинг и социальные аспекты профилактической работы в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в ПФО» (номер государственной регистрации АААА-А16-116040810136-1).

В работе использованы эпидемиологические, серологические, молекулярно-генетические, иммунологические и статистические методы исследования.

Изучены закономерности развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции за период с 1988г. по 2014г. в 14 субъектах ПФО: республиках Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Татарстан; Кировской, Нижегородской, Оренбургской, Пензенской, Самарской, Саратовской, Ульяновской областях; Удмуртской Республике, Чувашской Республике; Пермском крае. Наблюдением охвачено 201906 ВИЧ-инфицированных лиц, выявленных за 27-летний период эпидемии, и 30774 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ.

Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО включала проведение ретроспективного эпидемиологического анализа многолетней (1988-2014гг.) заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Проанализированы данные, полученные из 14 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа о качественных и количественных показателях эпидемического процесса: инцидентность, пораженность, распространенность, смертность, летальность, темп прироста новых случаев ВИЧ-инфекции, удельный вес путей инфицирования ВИЧ-позитивных лиц, поло-возрастная и социальная структура ВИЧ-инфицированных, число детей с перинатальным контактом по ВИЧ с расчетом экстенсивных (доля в структуре путей передачи, возрастной структуре и пр.) и интенсивных (частота реализации) показателей.

Для установления эпидемических тенденций в динамике многолетней заболеваемости ВИЧ-инфекцией, использовался метод наименьших квадратов, расчет показателей прямолинейной тенденции проводился по формуле ($y=a+bx$) (1).

Для оценки интенсивности эпидемического процесса анализировались данные территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа о структуре обследований населения на маркеры ВИЧ-инфекции. Выявление ВИЧ-инфицированных среди населения ПФО осуществлялись с помощью традиционного серологического скрининга с использованием метода ИФА для выявления антител к ВИЧ и вирусных антигенов, а также провирусной ДНК ВИЧ и вирусной РНК ВИЧ методом ПЦР. Все исследования проводились с использованием тест-систем, официально разрешенных к применению в РФ.

В работе использовались материалы официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации, Роспотребнадзора, данные, представленные территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО: оперативные донесения о выявленных ВИЧ-инфицированных лицах (форма 266/у-88), карты эпидемиологического расследования случаев ВИЧ-инфекции, медицинские карты амбулаторного больного, форма Федерального государственного статистического наблюдения

№61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденная Постановлением Госкомстата России от 29.06.1999г. №49, форма № 4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», утвержденная Постановлением Госкомстата России №30 от 05.05.1999г., форма Приоритетного национального проекта (ПНП) «Здоровье» «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», ежемесячные отчеты о выявленных ВИЧ-инфицированных лицах на территориях округа.

Для сравнительной характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО и РФ использовались материалы, изложенные в информационных бюллетенях Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

В целом, молекулярно-генетические, иммунологические исследования и филогенетический анализ проводились с 951 образцом биоматериала от ВИЧ-инфицированных лиц, как получающих терапию, так и АРВТ-«наивных», из 17 субъектов РФ и двух стран Содружества Независимых Государств (СНГ) за период 2008-2015гг. Исследования осуществлялись на базе лаборатории молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Качество исследований лаборатории по разделам ИФА, ПЦР, проточной цитофлюорометрии ежегодно подтверждалось участием в программах внешнего контроля качества исследований: VQC, VQC Acrometrics – Нидерланды (2004-2006гг.); Федеральной системой внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) (2007-2016гг.).

Исследования по идентификации генетических мутаций, ассоциированных с резистентностью ВИЧ к АРВП, включали определение нуклеотидных последовательностей генома вируса иммунодефицита человека при помощи тест-систем ViroSeqTM HIV-1 Genotyping System (Celera Diagnostic, Abbott Laboratories,

США) и «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol* ВИЧ-1, с использованием семи праймеров, включенных в комплект с терминатором сиквенсовой реакции BigDye (Sequencing Module - BigDye v.3.1), на генетическом анализаторе ABI Prism 3100 «Applied Biosystems», США. Обработку данных секвенирования, получение консенсусной последовательности и дальнейший анализ осуществляли с помощью аналитического программного обеспечения «ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software» v.2.8 (Celera, США) и «ДЕОНА» (ООО «МедАйТи Групп», Россия) и базы данных Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>) для определения профиля мутаций устойчивости ВИЧ к различным АРВП.

Для определения генетического разнообразия субтипов ВИЧ-1, циркулирующих в субъектах ПФО, применялось программное обеспечение «COMET HIV-1/2 and HCV» и «REGA HIV-1 Sybtyping Tool v.2.0».

Филогенетический анализ и расчет генетических дистанций при проведении лабораторного этапа эпидемиологического расследования и определения наличия/отсутствия генетической связи между исследуемыми образцами в пяти эпидемических очагах ВИЧ-инфекции выполнялся с помощью программы MEGA 5.2 с использованием статистического метода Maximum Likelihood analysis, 2-х параметрической модели Kimura (bootstrap level 1000). Исследования включали определение субтипа ВИЧ-1, проведение филогенетического анализа и расчет генетической дистанции для исследуемых образцов. Анализ проводился на основании нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 по участку гена протеазы (*pro*) и обратной транскриптазы (*rev*). В качестве группы сравнения использовались нуклеотидные последовательности вирусных штаммов, выделенные из образцов плазмы крови инфицированных ВИЧ пациентов субъектов ПФО, хранящиеся в рабочей коллекции лаборатории молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора и из международной базы данных GenBank. Для

идентификации близкородственных штаммов ВИЧ-1 полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>].

Оценка иммунного статуса у обследуемых групп ВИЧ-инфицированных пациентов включала количественный анализ (относительное и абсолютное содержание) субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови, индекса CD4/CD8. Исследования выполнялись методом проточной цитометрии на цитофлуориметре «Becton Dickinson» FACS Canto II с использованием набора «Multitest CD3/CD8/CD45/CD4w Trucount Ce», содержащим пробирки с моноклональными антителами и референсными частицами известной концентрации. При добавлении в пробирку цельной крови, последующей инкубации и добавлении фиксирующего вещества программное обеспечение цитометра идентифицирует имеющуюся в исследуемом образце популяцию Т-лимфоцитов с последующим формированием результирующего отчета.

Для выявления РНК ВИЧ использовалась тест-система «АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Принцип метода основывается на экстракции РНК из плазмы крови, проведении реакции обратной транскрипции РНК и амплификации кДНК с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» (формат FRT). При помощи калибровочных образцов с известной концентрацией (ДНК-калибраторов) и калибровочной прямой определялась концентрация РНК ВИЧ в исследуемых образцах.

Для выявления аллели HLA-B*5701 использовалась цельная кровь ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в пяти регионах ПФО. Принцип тестирования основывался на выделении тотальной ДНК человека, проведении амплификации участка локуса В главного комплекса гистосовместимости и участка гена β -глобина человека методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Для выделения ДНК из лейкоцитов крови использовался комплект реагентов «Рибо-преп вариант 100» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва),

для выявления аллели HLA-B*5701 в клиническом материале - набор реагентов «АмплиСенс Геноскрин HLA B5701-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва), с аналитической чувствительностью - 10^3 клеток/мл. Положительный результат тестирования определялся в случае обнаружения аллели HLA-B*5701 как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии.

Для анализа мероприятий по организации преаналитического этапа в исследованиях по надзору за лекарственной устойчивостью ВИЧ в субъектах Приволжского федерального округа осуществлена комплексная программа, разработанная при участии автора, совместно с сотрудниками Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Программа состояла из теоретической и практической части.

Теоретическая часть представляла собой дистанционное несвязанное анонимное тестирование уровня знаний сотрудников 14 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО с помощью анкеты «Особенности преаналитического этапа при выполнении молекулярно-генетических и иммунологических исследований», разработанной при участии автора. Анкета содержала 29 вопросов и варианты ответов к ним, касающихся организации как долабораторного, так и лабораторного разделов преаналитического этапа молекулярно-генетических и иммунологических исследований ВИЧ-инфекции. Результаты анкетирования были подвергнуты статистическому анализу.

Практическая часть программы заключалась в анализе направлений на исследование лекарственной устойчивости ВИЧ и медицинских карт амбулаторных больных с целью выяснения полноты охвата, корректности назначения теста на резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам, соблюдения кратности лабораторных обследований пациентов в рамках выполнения стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Данная часть программы осуществлялась непосредственно при выезде в субъекты ПФО (Удмуртская и Чувашская

республики, Мордовия, Башкортостан, Кировская, Оренбургская, Самарская, Пензенская, Ульяновская области).

Геоинформационный проект «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» разработан во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора при непосредственном участии автора. Проект выполнялся в соответствии с отраслевыми научно-исследовательскими программами «Научные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации на 2006-2010 годы», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 23.09.2006г., «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» на 2011-2015 гг., утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21.12.2010г., «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 13.01.2016г.

Для создания, функционирования и пополнения базы данных электронного эпидемиологического атласа ПФО использовались данные статистической отчетности территориальных управлений Роспотребнадзора по субъектам ПФО и ФБУЗ «ЦГиЭ в субъектах ПФО», территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ на уровне 14 субъектов округа. Атлас реализован в виде веб-сервиса, динамически формирующего результирующую информацию в ответ на запрос пользователя. Основу атласа составляет база данных, в которой, в виде связанных таблиц, содержится информация по пространственной и временной динамике заболеваемости различных актуальных инфекционных заболеваний, в том числе и ВИЧ-инфекции. С помощью языка РНР (от англ. Hypertext Preprocessor — «РНР: препроцессор гипертекста») данные извлекаются и формируются сводные таблицы, графики временной динамики и

картографические формы, используемые для практического использования в работе как средство наглядного динамического представления эпидемиологических данных и результатов их аналитико-прогностической проработки.

Раздел электронного эпидемиологического атласа ПФО «ВИЧ-инфекция» включает статистические материалы, полученные от территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа за период с 1996 по 2015гг., на основании которых были сформированы базы данных. На электронных картах атласа в цветовой градации (общей для всего картографического материала данного раздела) представлены уровни заболеваемости, пораженности, смертности и летальности от ВИЧ-инфекции, результаты молекулярно-генетического мониторинга штаммов ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-инфицированных лиц округа. Графически отражены качественные характеристики эпидемии и многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО.

Полученные в работе результаты подвергались статистической обработке на базе интегрированного пакета прикладной программы «Microsoft Office Excel 2010» с использованием методов вариационной статистики, корреляционно-регрессионного анализа, вычислением средней ошибки (m). Оценка степени различия двух выборок проводилась с помощью критерия Стьюдента (t). Выявленные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные направления проводимого анализа, объекты, объемы, характер исследования и периоды наблюдения, применяемые и использованные в данной работе, отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика проведенных исследований

Характер исследования	Направление анализа	Объект исследования	Объем исследования	Период наблюдения
Ретроспективный эпидемиологический анализ	Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией	Выявленные ВИЧ-инфицированные лица из 14 субъектов ПФО	Данные по 201906 ВИЧ-инфицированным лицам, 30774 ребенку с перинатальным контактом по ВИЧ	1988-2014гг.
	Распространенность, пораженность, смертность, летальность от ВИЧ-инфекции			
	Анализ путей передачи ВИЧ			
	Анализ поло-возрастной и социальной структуры инфицированных ВИЧ			
Серозидемиологический скрининг населения ПФО на ВИЧ-инфекцию	Оценка интенсивности эпидемического процесса и циркуляции штаммов ВИЧ среди различных групп населения ПФО	Население ПФО, протестированное на ВИЧ-инфекцию	135556972 исследований на маркеры ВИЧ-инфекции	1988-2014гг.

Продолжение таблицы 1

Характер исследования	Направление анализа	Объект исследования	Объем исследования	Период наблюдения
Надзор за резистентными штаммами ВИЧ к АРВП	Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП с распространенностью первичных и вторичных резистентных штаммов ВИЧ-1	Штаммы ВИЧ-1, выделенные от инфицированных лиц из 12 субъектов ПФО	808 образцов плазмы крови	2008-2015гг.
		Штаммы ВИЧ-1, выделенные от инфицированных лиц, содержащихся в учреждениях пенитенциарной системы ГУФСИН РФ по субъектам ПФО из шести регионов РФ и двух стран СНГ	143 образца плазмы крови	2012-2013гг.
Субтипová характеристика ВИЧ-1 в ПФО	Циркуляция различных генетических вариантов ВИЧ-1 в субъектах ПФО	Штаммы ВИЧ-1, выделенные от инфицированных лиц из 12 субъектов ПФО	808 образцов плазмы крови	2008-2015гг.
		Штаммы ВИЧ-1, выделенные от инфицированных лиц, содержащихся в учреждениях пенитенциарной системы ГУФСИН РФ по субъектам ПФО из шести регионов РФ и двух стран СНГ	143 образца плазмы крови	2012-2013гг.

Продолжение таблицы 1

Характер исследования	Направление анализа	Объект исследования	Объем исследования	Период наблюдения
Иммунологические исследования	Определение количества CD4 ⁺ , CD8 ⁺ Т-лимфоцитов, коэффициента CD4/CD8	ВИЧ-инфицированные лица, содержащиеся в учреждениях пенитенциарной системы ГУФСИН РФ по субъектам ПФО из шести регионов РФ и двух стран СНГ	143 образца цельной крови	2012-2013гг.
Вирусная нагрузка	Определение РНК ВИЧ (количественный анализ)	ВИЧ-инфицированные лица, содержащиеся в учреждениях пенитенциарной системы ГУФСИН РФ по субъектам ПФО из шести регионов РФ и двух стран СНГ	143 образца плазмы крови	2012-2013гг.
Фармакогенетические исследования	Распространенность аллели HLA-B*5701 среди ВИЧ-инфицированных ПФО	ВИЧ-инфицированные лица из пяти субъектов ПФО	309 образцов цельной крови	2011-2013гг.
Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ	Установление генетического родства между штаммами ВИЧ, выделенными из образцов лиц из эпидемических очагов ВИЧ-инфекции	Предполагаемые доноры и реципиенты, группы сравнения из пяти эпидемических очагов ВИЧ-инфекции в трех субъектах ПФО	12 образцов плазмы крови исследуемых групп; 151 образец плазмы крови групп сравнения	2013-2016гг.

Продолжение таблицы 1

Характер исследования	Направление анализа	Объект исследования	Объем исследования	Период наблюдения
Оценка качества организации преаналитического этапа при проведении исследований лекарственной устойчивости ВИЧ	Теоретическая часть	Уровень знаний сотрудников территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО	112 анкет «Особенности преаналитического этапа при выполнении молекулярно-генетических и иммунологических исследований»	2012-2015гг.
	Практическая часть	Направления на исследования лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП, присланные из 12 субъектов ПФО	948 направлений	2012-2015гг.
		Медицинские карты амбулаторных больных, получающих АРВТ, из девяти субъектов ПФО	285 карт	

Продолжение таблицы 1

Характер исследования	Направление анализа	Объект исследования	Объем исследования	Период наблюдения
Электронный эпидемиологический атлас ПФО	Создание раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО	Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции на территории ПФО	Данные по 201 906 ВИЧ-инфицированным лицам, 30774 ребенку с перинатальным контактом по ВИЧ	1988-2015гг.
	Регистрация базы данных «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа»	Таблицы, содержащие информацию по пространственной и временной динамике заболеваемости актуальных инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции	Статистическая информация, полученная от территориальных управлений Роспотребнадзора по субъектам ПФО и ФБУЗ «ЦГиЭ в субъектах ПФО», территориальных центров профилактики и борьбы со СПИД и ИЗ ПФО за 1996-2015гг.	2015г.

ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости, проведенный за весь период выявления и регистрации случаев инфицирования ВИЧ в субъектах ПФО (1988-2014гг.), позволил условно выделить два периода в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции: предэпидемический (1988-1995гг.) и период эпидемии (1996-2014гг.).

5.1 Предэпидемический период в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО (1988-1995гг.)

Восемь лет предэпидемического периода (1988-1995гг.) в ПФО характеризовались спорадической заболеваемостью с выявлением единичных случаев инфицирования ВИЧ [47, 48, 49], что соответствовало начальной стадии эпидемии (по классификации ВОЗ) [79].

Первые ВИЧ-инфицированные лица в округе были зарегистрированы в 1988-1989гг. в Самарской, Пензенской, Кировской, Пермской областях, все случаи заражения были связаны с половым путем передачи вируса. В Ульяновской и Пермской областях и Республике Башкортостан в 1989г. диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен детям, зараженным ВИЧ в нозокомиальном очаге юга России [125].

На части территорий округа (Нижегородская область, Чувашская Республика) первые случаи ВИЧ-инфекции были зарегистрированы у иностранных граждан, которые впоследствии, согласно директивным актам и нормативным документам, были депортированы из страны.

Показатели инцидентности предэпидемического периода регистрировались на уровне 0,01-0,03 на 100 000 населения, не превышая среднероссийские показатели (Рисунок 1). Кумулятивное число выявленных ВИЧ-инфицированных к концу 1995г. в субъектах ПФО составляло 47 человек, показатель пораженности – 0,1 на 100 000 населения.

Исходные материалы для расчета прямолинейной тенденции многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией в округе в предэпидемический период представлены в таблице 2. Расчеты показывают, что при выравнивании динамического ряда методом наименьших квадратов и расчете среднего темпа прироста ($T_{пр.ср.} = -0,125\%$) получены данные о стабильно низком характере заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Приволжском округе в период 1988-1995гг.

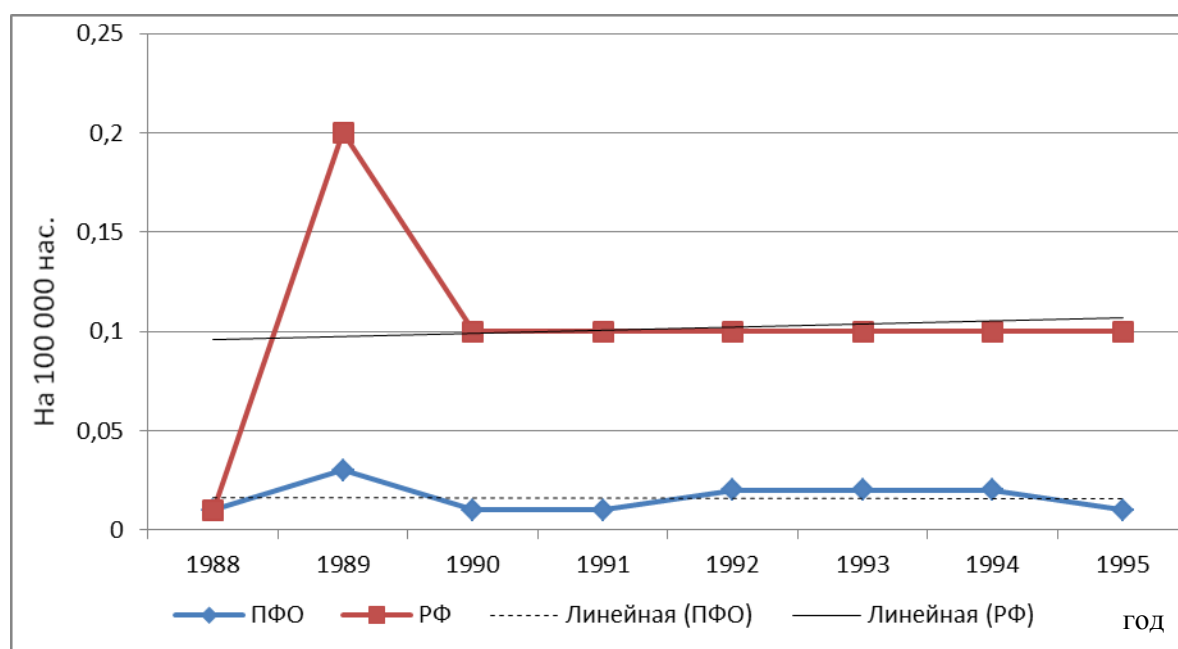


Рисунок 1 - Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ПФО и РФ в предэпидемический период 1988-1995гг.

Таблица 2 - Расчет показателей прямолинейной тенденции заболеваемости ВИЧ-инфекцией в предэпидемический период (1988-1995 гг.) методом наименьших квадратов ($y=a+bx$) (2)

Годы	Показатели заболеваемости	Отклонение показателя заболеваемости от среднеголетнего уровня	Квадрат отклонений	Условная нумерация периодов	Условная нумерация периодов в квадрате	Произведение показателя заболеваемости каждого года ($y'x$)	Величина, характеризующая прямолинейную тенденцию	Показатели прямолинейной тенденции
	y'	$y' - y_{\text{ср}}$	$(y' - y_{\text{ср}})^2$	x	x^2	$y'x$	bx	$A+bx$
1988	0,009	-0,011	0,0001	-7	49	-0,063	0,00014	0,016
1989	0,03	0,01	0,0001	-5	25	-0,15	0,0001	0,016
1990	0,01	-0,01	0,0001	-3	16	-0,03	0,00006	0,016
1991	0,01	-0,01	0,0001	-1	1	-0,01	0,00002	0,016
1992	0,02	0	0	1	1	0,02	-0,00002	0,0159
1993	0,02	0	0	3	9	0,06	-0,00006	0,0159
1994	0,02	0	0	5	25	0,1	-0,0001	0,0159
1995	0,01	-0,01	0,0001	7	49	0,07	-0,00014	0,0159
N=8	$\Sigma=0,129$		$\Sigma=0,0004$		$\Sigma=168$	$\Sigma=-0,003$		

Пути передачи ВИЧ-инфекции в ПФО в 1988-1995гг.

Основным путем передачи вируса в предэпидемический период был половой ($74,3 \pm 8,9\%$), гетеросексуальный вариант инфицирования составлял $44,4 \pm 7,3\%$. Случаи ВИЧ-инфекции, связанные с передачей вируса среди мужчин с гомосексуальной идентичностью, регистрировались в эти годы в Республике Татарстан, Чувашской Республике и Нижегородской области, их доля в общей структуре путей передачи ВИЧ составила $28,9 \pm 6,6\%$ (Рисунок 2). Следует отметить, что именно в когорте MSM регистрировались первые случаи заражения ВИЧ в субъектах округа, впоследствии данная группа населения явилась неким «мостом» для перехода инфекции в гетеросексуальную популяцию населения посредством бисексуальных контактов [125]. Значительную долю ВИЧ-позитивных ($15,6 \pm 5,1\%$) составляли дети, инфицированные в 1988-1989гг. в нозокомиальных очагах при оказании медицинской помощи в медицинских организациях юга России (Элиста, Ростов на Дону, Волгоград). Передача инфекции в среде потребителей инъекционных наркотиков регистрировалась в единичных случаях и составляла $4,4 \pm 1,3\%$.

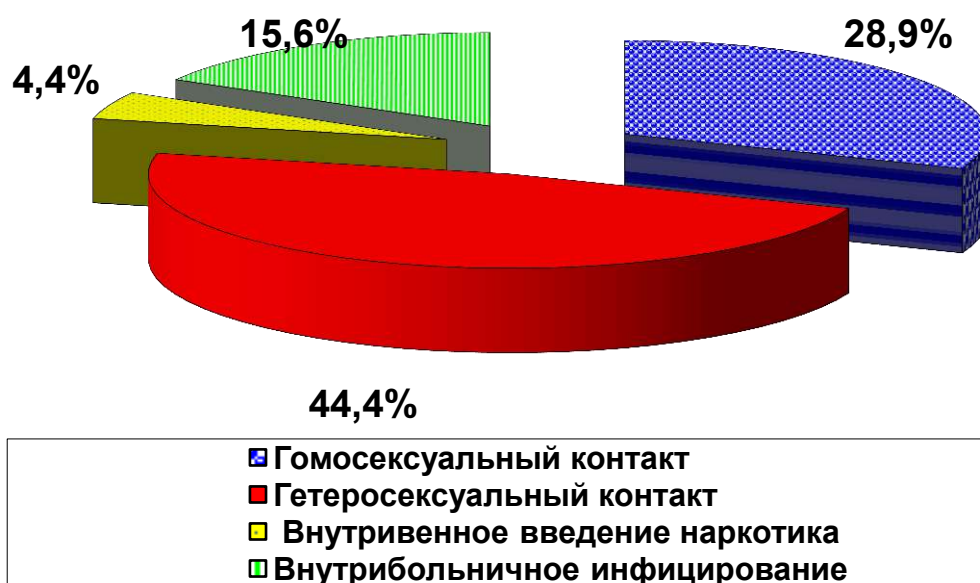


Рисунок 2 - Основные факторы риска заражения ВИЧ в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.

Следует отметить, что все случаи заражения ВИЧ-инфекцией лиц в субъектах ПФО, употребляющих ПАВ парентерально, датированы 1995г.

Возрастная и социальная структуры ВИЧ-инфицированных в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.

В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных основную долю ($58,3 \pm 7,2\%$) составляли 31-40-летние ЛЖВ, $18,8 \pm 5,5\%$ и $9,7 \pm 3,1\%$ - инфицированные в возрасте 21-30 лет и 41-50 лет, соответственно (Рисунок 3).

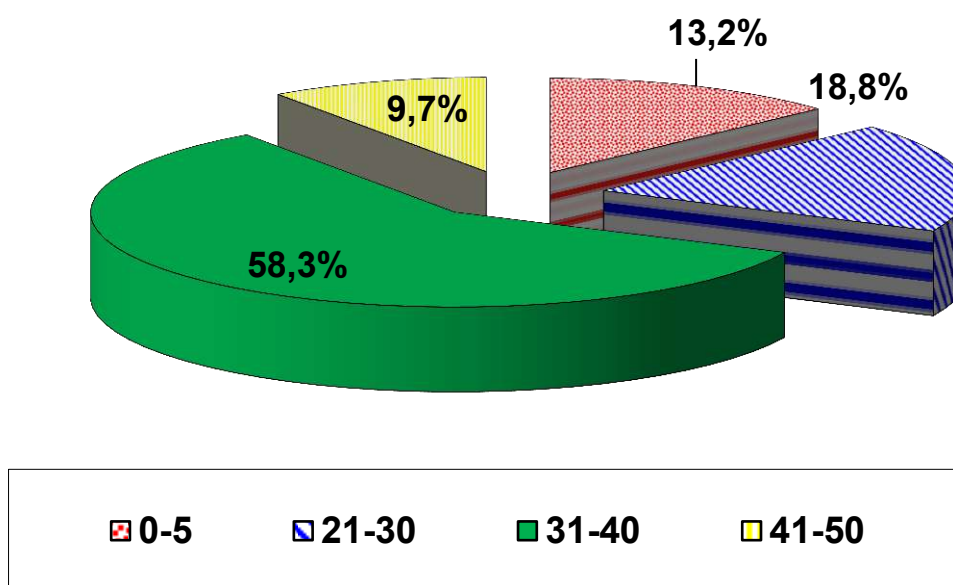


Рисунок 3 - Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.

Преобладание доли инфицированных в старших возрастных группах объясняется доминированием на тот период времени полового пути передачи ВИЧ. Регистрация в возрастной структуре ВИЧ-позитивных значительной доли детей 0-5 лет ($13,2 \pm 2,9\%$) обусловлена заражением последних в нозокомиальных очагах юга России [125]. В 1988-1995гг. другие возрастные группы в эпидемическом процессе не участвовали [47, 48].

В предэпидемический период ВИЧ-инфекция, в основном, регистрировалась среди социально-адаптированных категорий населения:

рабочие - $32,9 \pm 6,8\%$; служащие - $22,1 \pm 5,9\%$ (Рисунок 4). $4,5 \pm 0,5\%$ инфицированных являлись студентами высших учебных заведений (ВУЗов). Доля безработных составляла $23,5 \pm 6,2\%$.

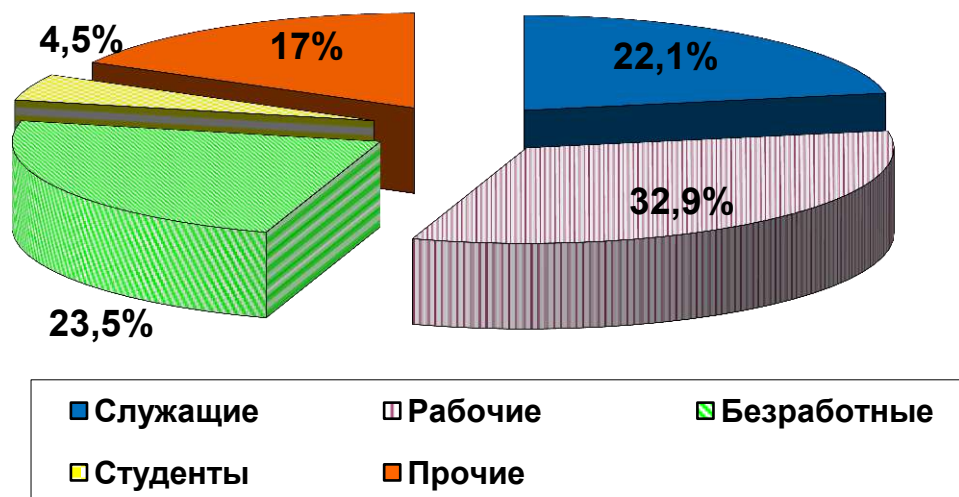


Рисунок 4 - Социальная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.

В половой структуре ВИЧ-инфицированных предэпидемического периода лидирующая роль сохранялась за мужчинами, на долю женщин приходилось от $20,0 \pm 5,8\%$ в 1989г. до $40,0 \pm 7,2\%$ в 1995г.

В целом, предэпидемический период в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в ПФО характеризовался стабильно низкими показателями заболеваемости ($T_{пр.ср.} = -0,125\%$), с преобладанием полового пути передачи инфекции, в том числе в среде мужчин с гомосексуальной идентичностью, регистрацией случаев ВИЧ-инфекции среди пациентов в возрастной категории старше 30 лет, преимущественно мужчин, социально-адаптированных.

5.2 Период эпидемии в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО (1996-2014гг.)

Резкий подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ПФО, как и в целом по России, был зарегистрирован в 1996г., когда в эпидемический процесс были вовлечены потребители инъекционных наркотиков, использующие нестерильный инструментарий для введения психоактивных веществ и готовый раствор наркотика, чаще всего уже контаминированный вирусом [26, 47, 48, 125, 126].

Саратовская и Нижегородская области ПФО были одними из первых субъектов и в масштабе страны в целом, где была зарегистрирована вспышечная заболеваемость ВИЧ-инфекции среди ПИН. В 1996г. показатель инцидентности по округу превысил уровень предыдущего года в 108 раз ($p < 0,001$) именно за счет роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией на данных территориях. В последующие годы в эпидемический процесс вовлекаются республики Татарстан, Башкортостан и Пермская область (1997г.), Оренбургская и Ульяновская области (1999г.), Самарская, Пензенская области, Удмуртская Республика (2000г.) [47, 48].

Начиная с 2000г., новые случаи ВИЧ-инфекции регистрируются во всех субъектах ПФО, показатели заболеваемости достигают своего максимума в 2001г. (82,8 на 100 000 населения), когда было выявлено рекордное для округа число новых случаев инфицирования ВИЧ (26832 человека). В целом, начиная с 2000г., показатели частоты вновь выявленных случаев заражения ВИЧ в субъектах округа превышают среднероссийские значения ($p < 0,05$) (Рисунок 5). В 2002-2004гг. в ПФО отмечается некоторое снижение числа вновь выявленных инфицированных, темпы прироста имеют отрицательное значение: 2002г. - 46,9%; 2003г. - 32,3%; 2004г. - 16,1%. Однако, с 2005г. вновь наблюдается тенденция роста числа новых случаев заражения ВИЧ, продолжающаяся до настоящего времени (Рисунок 5).

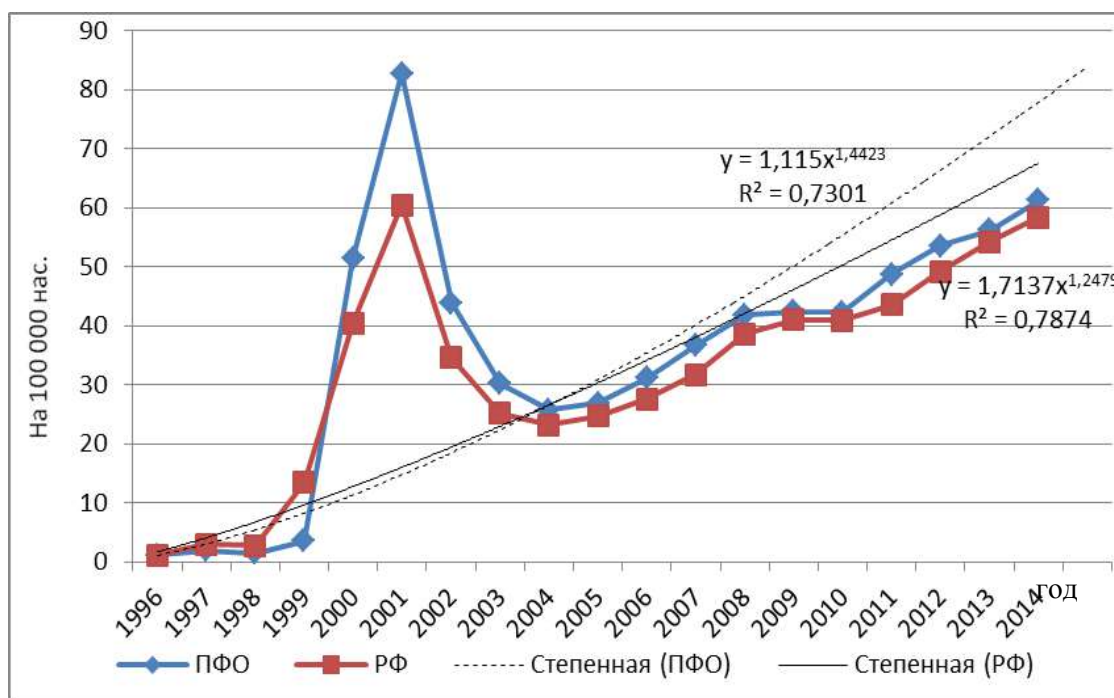


Рисунок 5 - Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ПФО и РФ в период эпидемии 1996-2014гг.

ПФО является территорией с очень высоким уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией (516,7 на 100 тыс. населения на 31.12.2014г.), превышающий таковой по РФ (512,8). Три субъекта округа (Самарская и Оренбургская области, Пермский край) имеют к концу анализируемого периода пораженность населения свыше 1% [56, 57]. Территориальная неравномерность заболеваемости населения представлена превышением среднеокружного показателя инцидентности к 2015г. в шести субъектах ПФО (Самарская, Оренбургская, Ульяновская, Нижегородская области, Пермский край, Республика Башкортостан) [56].

Исходные материалы для расчета прямолинейной тенденции многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией в округе в период эпидемии представлены в таблице 3. Расчетами установлено, что при выравнивании динамического ряда методом наименьших квадратов и расчете среднего темпа прироста получены данные о выраженной тенденции ($T_{пр.ср.} = +7,0\%$) роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией (линейный восходящий тренд) в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг. (Рисунок 5).

Таблица 3 - Расчет показателей прямолинейной тенденции заболеваемости ВИЧ-инфекцией в период эпидемии (1996-2014гг.) методом наименьших квадратов ($y=a+bx$) (3)

Годы	Показатели заболеваемости	Отклонение показателя заболеваемости от среднеголетнего уровня	Квадрат отклонений	Условная нумерация периодов	Условная нумерация периодов в квадрате	Произведение показателя заболеваемости каждого года ($y \times x$)	Величина, характеризующая прямолинейную тенденцию	Показатели прямолинейной тенденции
	y'	$y' - y_{\text{ср}}$	$(y' - y_{\text{ср}})^2$	x	x^2	$y'x$	bx	$a+bx$
1996	1,1	-34,8	1211,04	-9	81	-9,9	-22,5	13,4
1997	2	-33,9	1149,21	-8	64	-16	-20	15,9
1998	1,5	-34,4	1183,36	-7	49	-10,5	-17,5	18,4
1999	3,5	-32,4	1049,76	-6	36	-21,0	-15	20,9
2000	51,5	15,6	243,36	-5	25	-257,5	-12,5	23,4
2001	82,8	46,9	2199,61	-4	16	-331,2	-10	25,9
2002	43,9	8,0	64	-3	9	-131,7	-7,5	28,4
2003	30,2	-5,7	32,49	-2	4	-60,4	-5	30,9

Продолжение таблицы 3

Годы	Показатели заболеваемости	Отклонение показателя заболеваемости от среднемноголетнего уровня	Квадрат отклонений	Условная нумерация периодов	Условная нумерация периодов в квадрате	Произведение показателя заболеваемости каждого года ($y \times x$)	Величина, характеризующая прямолинейную тенденцию	Показатели прямолинейной тенденции
	y'	$y' - y_{\text{ср}}$	$(y' - y_{\text{ср}})^2$	x	x^2	$y'x$	bx	$a + bx$
2004	25,7	-10,2	104,04	-1	1	-25,7	-2,5	33,4
2005	26,9	-9,0	81	0	0	0	0	35,9
2006	31,1	-4,8	23,04	1	1	31,1	2,5	38,4
2007	36,7	0,8	0,64	2	4	73,4	5	40,9
2008	41,8	5,9	34,81	3	9	125,4	7,5	43,4
2009	42,4	6,5	42,25	4	16	169,6	10	45,9
2010	42,3	6,4	40,96	5	25	211,5	12,5	48,4
2011	48,7	12,8	163,84	6	36	292,2	15	50,9
2012	53,6	17,7	313,29	7	49	375,2	17,5	53,4
2013	56,2	20,3	412,09	8	64	449,6	20	55,9
2014	62,1	26,2	686,44	9	81	558,9	22,5	58,4
N=19	$\Sigma=683,1$		$\Sigma=9035,23$	19	$\Sigma=570$	$\Sigma=1423$		

Пути передачи ВИЧ-инфекции в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.

Многолетний формат периода эпидемии (1996-2014гг.) в ПФО представлен сменой доминирующих позиций искусственного и полового (реализуемого посредством гетеросексуальных контактов) путей передачи вируса иммунодефицита человека (Рисунок 6).

Доля искусственного пути, регистрируемого в среде ПИН, в период эпидемии значительно варьирует от максимальных значений в $91,7 \pm 1,5\%$ в 1996г. до минимальных ($45,7 \pm 2,3\%$) в 2005г. В последующие годы показатели доли инфицированных потребителей ПАВ вновь возрастали, достигая 51,2% в 2011г., имея, вместе с тем, тенденцию к снижению в последующие годы наблюдения.

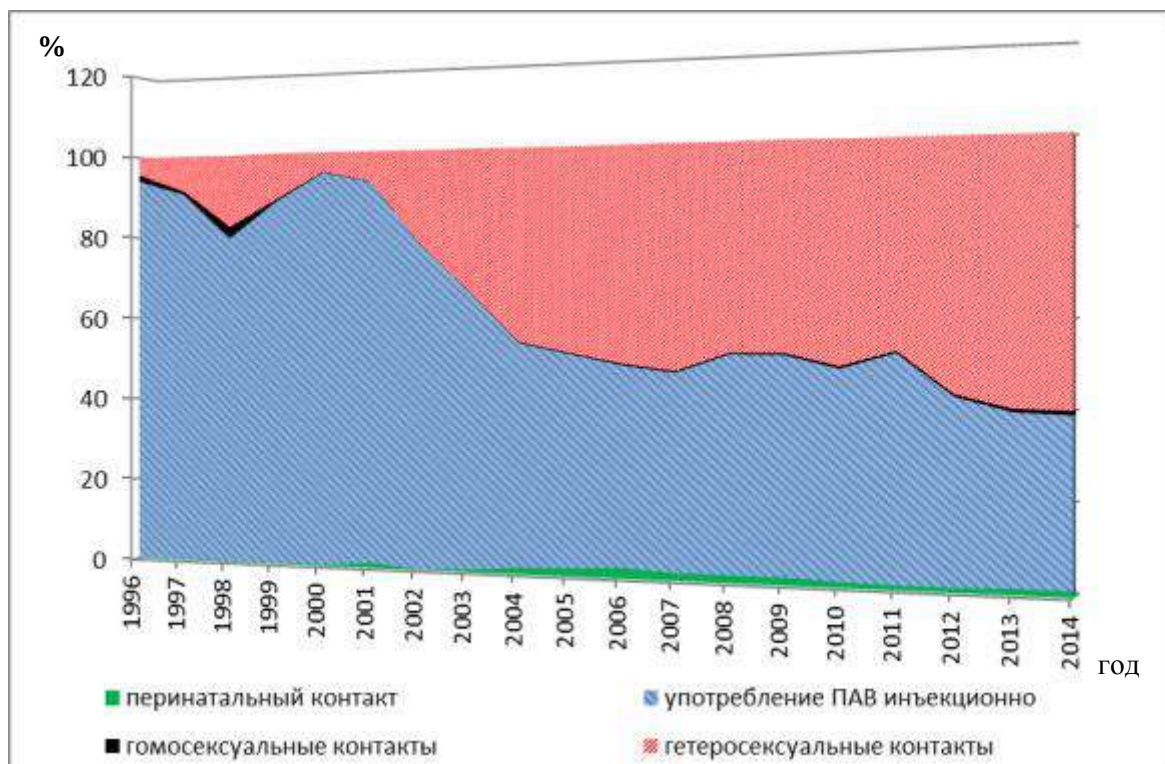


Рисунок 6 - Основные факторы риска заражения ВИЧ в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.

В целом, доминирование искусственного пути передачи ВИЧ в период эпидемии определяет развитие эпидемического процесса в целом, его интенсивность, направленность, социальные, экономические и демографические последствия. Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в

большинстве субъектов ПФО соответствует концентрированной стадии эпидемии в соответствии с показателями пораженности ВИЧ группы ПИН, превышающими 5% [47, 48, 54, 55, 56, 79, 150, 188]. Кроме того, данный уязвимый контингент послужил неким «мостом» для распространения инфекции в общую популяцию населения посредством гетеросексуальных контактов и, впоследствии, и перинатальной передачи вируса [26, 48, 125].

Так, начиная с 2002г., в округе, имея незначительные колебания, наблюдается тенденция к росту доли лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах. Данный показатель колеблется от минимального значения 3,7% в 2000г., до максимальных цифр 59,8% в 2014г., определяя его практически доминирующее положение в округе в настоящее время. Вместе с тем, в течение последних лет на отдельных территориях ПФО наблюдаются некоторые региональные особенности течения эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, где интенсивность передачи вируса в среде потребителей психоактивных веществ наиболее выражена и сохраняется на достаточно высоком уровне (Нижегородская область, Пермский край) [54, 55].

На начало 2015г. в округе доминирование полового пути передачи ВИЧ отмечено на всех территориях ПФО, кроме Нижегородской области, где ведущим продолжает оставаться искусственный путь [57].

Усиление потенциала гетеросексуальной передачи инфекции явилось причиной роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией женщин, преимущественно фертильного возраста. Соотношение выявленных мужчин и женщин изменяется в сторону увеличения последних и составляет 5,1:1 в 1996г.; 4,0:1 в 2000г.; 1,7:1 в 2003г.; и, начиная с 2005г. до настоящего времени, - 1,3:1. Как следствие, на территориях округа регистрируется неуклонный рост числа детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями. На рисунке 7 показаны практически параллельные гистограммы, подтвержденные высокой степенью корреляционной связи - $r_{xy} = +0,87$ между числом выявленных

инфицированных женщин и детей с перинатальным контактом по ВИЧ ($p < 0,05$).

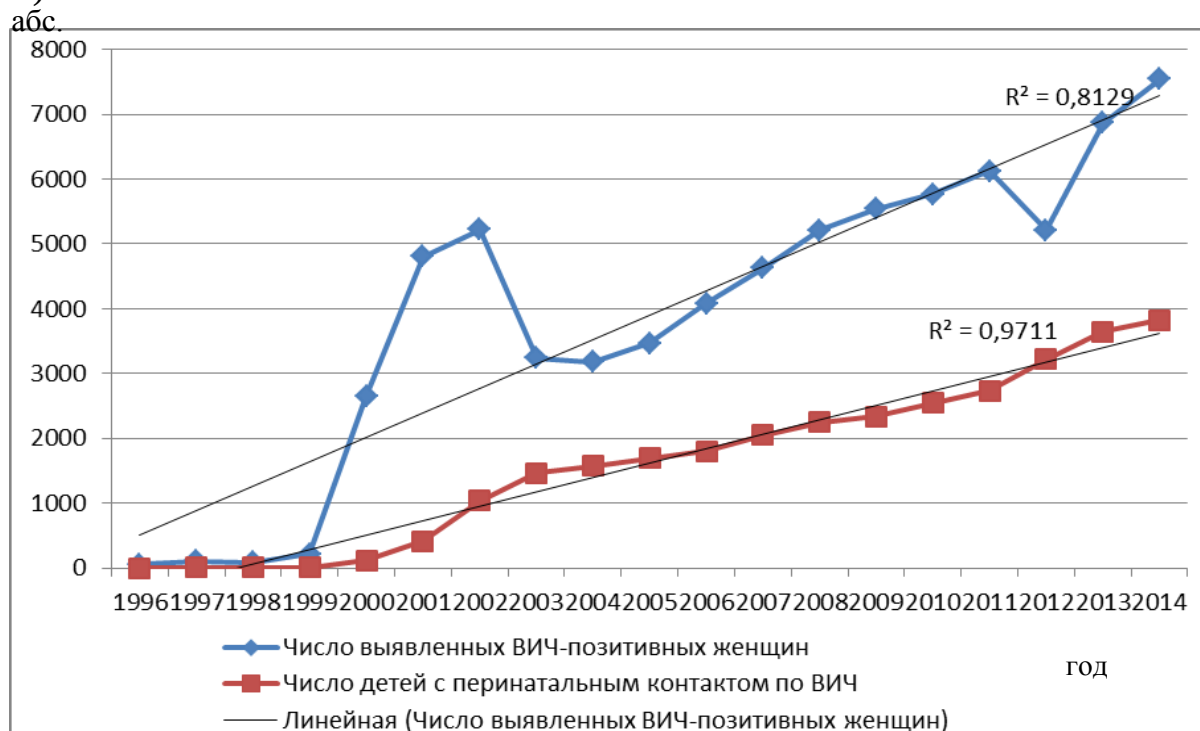


Рисунок 7 - Сравнительная динамика числа случаев ВИЧ-инфекции среди женщин и детей, рожденных от ВИЧ-положительных матерей, в ПФО

Первый случай рождения ребенка от ВИЧ-положительной матери в ПФО зарегистрирован в 1996г., а с 1997г. ежегодно в субъектах округа регистрируются случаи перинатального инфицирования ВИЧ детей [47, 48, 149, 150, 167, 188].

Анализ исходов беременностей у ВИЧ-положительных женщин в течение последних девяти лет (2006-2014гг.) по данным статистической отчетной формы № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» показал, что в субъектах Приволжского округа, согласно таблице 4, отмечается тенденция роста числа ВИЧ-положительных женщин, сохраняющих беременность.

Таблица 4 - Удельный вес числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин ПФО

Годы наблюдения	Удельный вес беременностей, завершившихся родами, %
2006	46,5±1,8
2007	55,4±2,9
2008	60,7±3,2
2009	59,1±2,6
2010	60,5±2,7
2011	62,7±3,4
2012	65,2±3,1
2013	66,0±1,2
2014	67,6±2,5

Всего на 31.12.2014г. в субъектах ПФО от ВИЧ-инфицированных матерей рождено 30774 человек, из них у 6426 детей имеется неокончательный лабораторный результат на ВИЧ-инфекцию. Инфицировано при перинатальном контакте с ВИЧ 1664 ребенка, наибольшее количество которых проживает на территории Самарской области (493/29,6%), Оренбургской области (280/16,8%), Республики Башкортостан (162/9,7%), Нижегородской (141/8,4%), Ульяновской (136/8,1%) и Саратовской (134/8,1%) областей [56]. Заражение детей от ВИЧ-позитивных матерей происходило преимущественно вследствие позднего обращения женщин в женскую консультацию при постановке на учет по беременности и, соответственно, несвоевременного назначения ХП перинатальной передачи ВИЧ, низкого социального статуса женщин, нередко сочетающегося с асоциальным поведением и низкой приверженностью приему АРВП [167].

На рисунке 8 отражена динамика доли детей, инфицированных при перинатальном контакте с ВИЧ, в общей структуре путей передачи в ПФО.

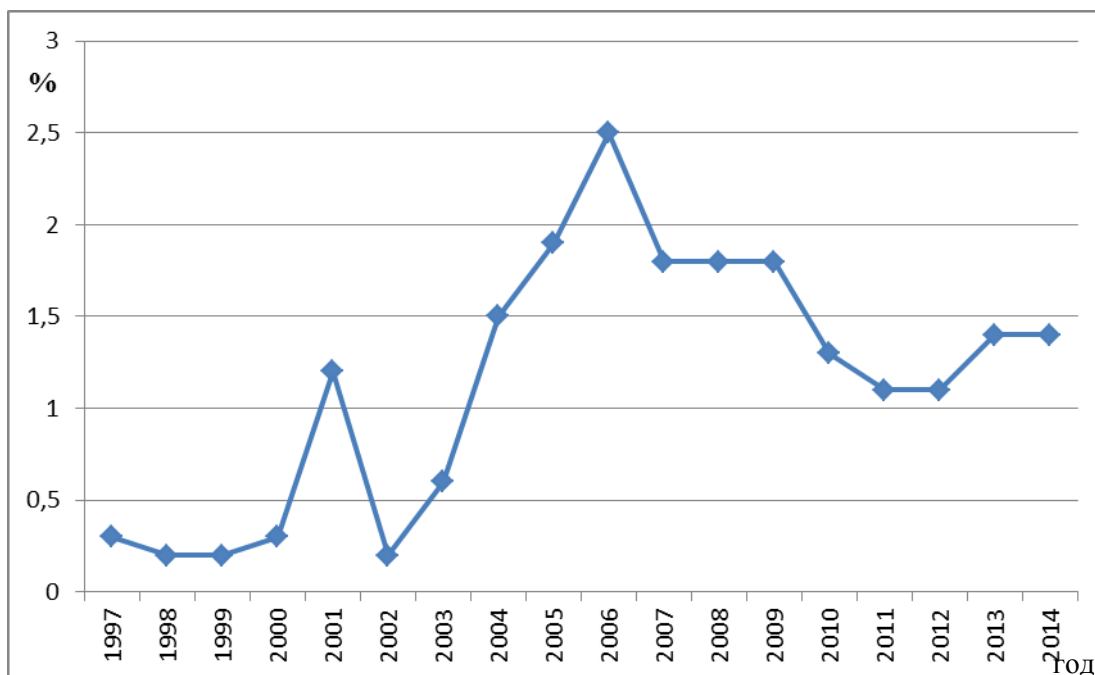


Рисунок 8 - Динамика доли перинатальной передачи ВИЧ в общей структуре путей передачи в ПФО в 1997-2014гг.

Необходимо отметить, что интенсификация эпидемического процесса в среде ПИН в 1997-2000гг. соответствовала небольшому числу детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, и уровню перинатальной трансмиссии ВИЧ в пределах 0,03%-0,3%. В последующие годы выход вируса в гетеросексуальную популяцию населения и рост доли полового пути передачи ВИЧ способствовали увеличению числа детей, заразившихся от своих матерей [47, 149, 150, 188]. Внедрение протоколов химиопрофилактики позволило существенно повлиять на ситуацию по ППМР, однако использование монотерапии азидотимидином (AZT) в качестве средства химиопрофилактики до 2006г. определяло все еще достаточно высокие показатели перинатальной передачи ВИЧ в округе (Рисунок 8).

В последующие годы широкое применение высокоактивной АРВТ терапии и оптимизация схем химиопрофилактики позволили в значительной

степени снизить уровень перинатальной трансмиссии. Так, доля ВИЧ-инфицированных женщин, закончивших беременность родами, которым проводилась ХП или АРВТ в ПФО, и охват трехэтапной химиопрофилактикой пар «мать-ребенок» в 2008-2014гг. в ПФО имеют тенденцию к росту, в то же время частота перинатальной передачи ВИЧ, являющаяся одним из ключевых национальных индикаторов в стратегии борьбы с ВИЧ-инфекцией, - устойчивую тенденцию к снижению ($r_{xy}=-0,94$) (Рисунок 9).

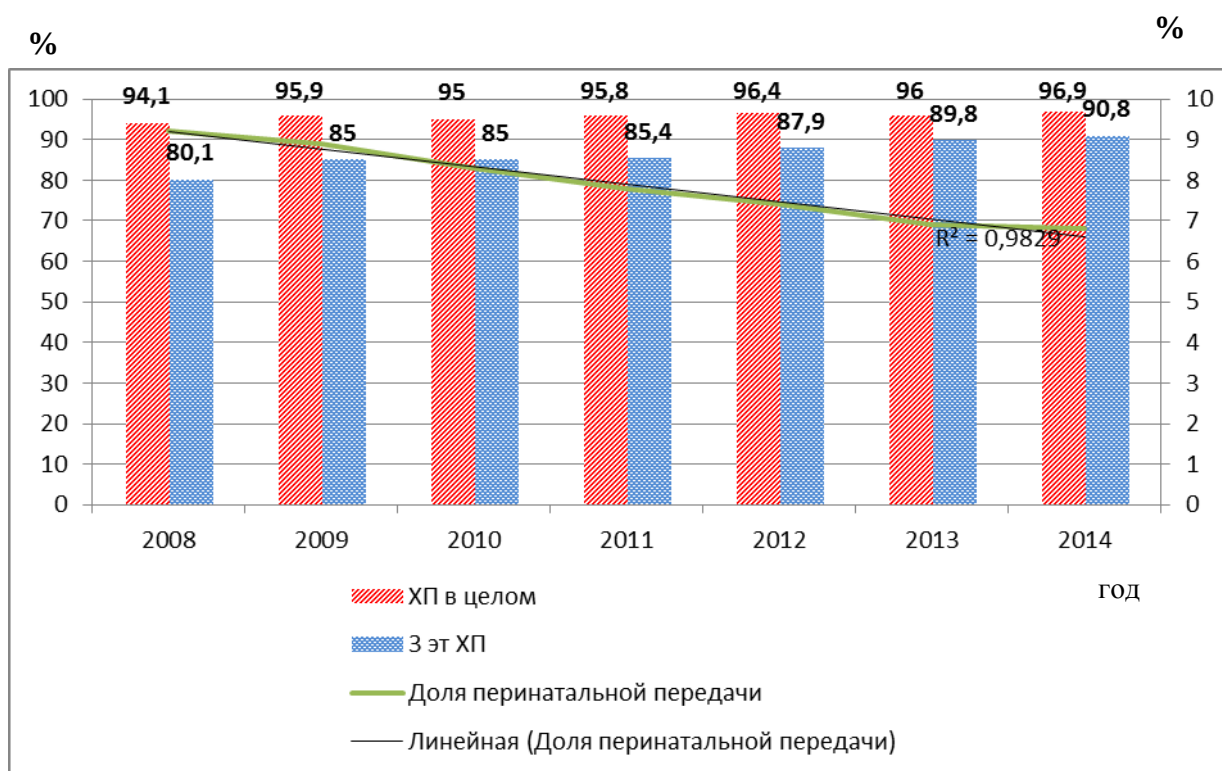


Рисунок 9 - Охват перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции в парах «мать-ребенок» в ПФО в 2008-2014гг. (по данным отчетных форм ПНП)

В настоящее время, структура организации помощи ВИЧ-позитивным беременным и детям с перинатальным контактом по ВИЧ в ПФО представлена службой профилактики и борьбы со СПИД, инфекционной, акушерско-гинекологической и педиатрической служб, в основе которой лежит проведение трехэтапной химиопрофилактики. Практически на всех территориях округа медицинская помощь данным категориям пациентов

оказывается децентрализовано, по месту жительства женщины и ребенка, что, безусловно, положительно влияет на ситуацию в профилактике перинатальной передачи ВИЧ [149, 167]. Кроме этого, включение в перечень для добровольного обследования на ВИЧ-инфекцию мужей и половых партнеров всех женщин, поставленных на учет по беременности, также будет иметь определенное профилактическое влияние на снижение риска перинатального инфицирования ВИЧ ребенка от матери [135, 186].

В субъектах ПФО, начиная с 2002г., регистрируются случаи инфицирования детей от матерей при грудном вскармливании, всего на 01.01.2015г. зарегистрировано 18 случаев заражения, в РФ – 153. Анализ медицинских карт амбулаторных больных, карт эпидемиологического расследования, проведенный при выездах в субъекты ПФО, выявил, что основной причиной заражения детей в 2/3 случаев явилась поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у матери в связи с инфицированием во втором-третьем триместре беременности и наличием отрицательного результата (нахождение в период «серонегативного окна») при исследовании в декретированные сроки. Как следствие, женщины находились в острой стадии ВИЧ-инфекции, с высоким уровнем вирусной нагрузки, определяющим значительный риск передачи вируса ребенку. Оставшаяся часть (около 1/3 случаев) заражения детей была обусловлена решением матери о естественном вскармливании ребенка в связи с ее асоциальным статусом, употреблением психоактивных веществ, низким уровнем дохода семьи. Полученные нами результаты сопоставимы с данными авторов, проводивших исследования в масштабе РФ в целом [114].

Эпидемия ВИЧ-инфекции ставит перед обществом и социальные проблемы, одна из которых – «отказные» дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей. Удельный вес детей, оставшихся без попечения родителей, от общего числа детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, составляет в среднем по округу 4,5%, имея тенденцию к росту (Рисунок 10).

Данный факт определяет проблему ВИЧ-инфекции как остро социальную и требующую межведомственных решений и подходов [149].

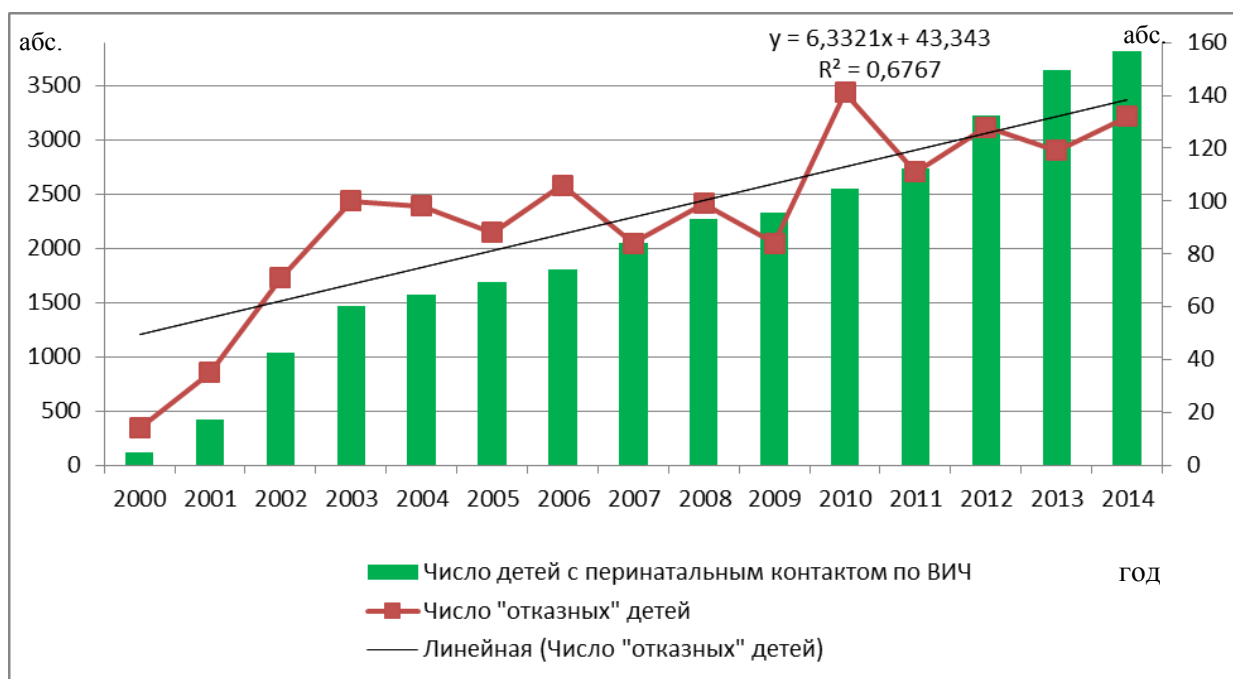


Рисунок 10 - Динамика роста числа «отказных детей», рожденных от ВИЧ-позитивных матерей (по данным территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО)

Следует отметить, что, несмотря на определенные успехи в профилактике перинатальной передачи ВИЧ, меры, предпринимаемые в отношении профилактики ППМР недостаточны. В округе регистрируется значительное число беременных, не получивших ХП или АРВТ во время беременности (2013г. – 142 женщины, 2014г. – 118 женщин, 2015г. – 172 женщины). Существуют отдельные случаи, когда отсутствует II и III этапы ХП исключительно по причине халатности медицинских работников. В ряде регионов ПФО не налажен обмен информацией по диспансерному наблюдению за детьми с перинатальным контактом по ВИЧ, выбывшими за пределы территории проживания, продолжают регистрироваться случаи заражения ВИЧ детей при грудном вскармливании [48, 49, 149, 167].

Интенсификация искусственного пути передачи вируса в период эпидемии определила более низкие значения доли инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами в структуре путей передачи ВИЧ в округе (от 0,2% до 1,0%), по сравнению с предэпидемическим периодом ($p < 0,05$). Вместе с тем, мониторинг эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО во все годы наблюдения показал непрерывную циркуляцию вируса в когорте мужчин с гомосексуальной идентичностью [47, 48, 150, 188]. Так, и в период 1996-2014 гг. продолжают регистрироваться случаи заражения MSM, как одной из эпидемически значимых категорий населения, с наличием выраженной ($>5\%$) тенденции к росту показателей выявляемости и заболеваемости ВИЧ-инфекцией в этой группе за последние 10 лет (Рисунок 11). В этой связи актуальным направлением в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией остается необходимость проведения углубленных дозорных сероэпидемиологических и поведенческих исследований и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий среди группы MSM [98].



Рисунок 11 - Динамика выявления ВИЧ-инфекции в группе MSM в ПФО

Наибольшая доля полового (реализуемого в среде MSM) пути в структуре основных путей передачи ВИЧ, превышающая среднеокружной показатель, в 2014г., традиционно, как и во все предыдущие годы, регистрировалась в Чувашской Республике (3,6%), в Мордовии (2,8%) и Татарстане (1,8%); Кировской (4,5%), Нижегородской (2,3%) и Саратовской (1,7%) областях [54, 55, 56].

Второй период эпидемического процесса характеризуется появлением «новых» путей передачи вируса, которые ранее не регистрировались в 1988-1995гг. Так, за период 2000-2006гг. и в 2010г. в Приволжском федеральном округе зарегистрировано 16 случаев заражения ВИЧ при переливании донорской крови и кровепродуктов от инфицированных ВИЧ доноров, находящихся в серонегативном периоде. Кроме того, с 2003г. на административных территориях ПФО зарегистрирован 21 случай инфицирования ВИЧ посредством, так называемых, бытовых «гемоконтактов». Установлено, что заражение происходило при совместном использовании с ВИЧ-инфицированными родственниками бритвенных приборов, изделий медицинского назначения, при оказании медицинской помощи ВИЧ-позитивным в домашних условиях и прочее.

В период эпидемии в ПФО зарегистрировано три случая профессионального заражения ВИЧ-инфекцией медицинских работников при исполнении ими служебных обязанностей (2000, 2015, 2016гг.).

Следует отметить, что в округе в разные годы наблюдения процент лиц, остающихся недоступными для проведения эпидемиологического расследования от числа выявленных ВИЧ-позитивных, составляет от 10,9% до 31,8% [54, 55, 56]. Данный факт свидетельствует о недостаточной противоэпидемической работе на административных территориях ПФО по выявлению источников инфекции, направленной на первое звено эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

Возрастная и социальная структуры ВИЧ-инфицированных в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.

Изменение доминирующих позиций путей передачи вируса в период эпидемии ВИЧ-инфекции, повлекло за собой изменения в возрастной структуре ЛЖВ, по сравнению с предэпидемическим периодом 1988-1995гг. В 1996-2014гг. в эпидемический процесс вовлекаются следующие возрастные группы: дети до шести лет, инфицированные при перинатальном контакте с ВИЧ; подростки 11-14 лет, заразившиеся при инъекционном употреблении наркотиков, 15-20-летние лица, инфицированные при половых контактах и употреблении ПАВ парентерально [47, 48, 150, 188]. Следует отметить, что в динамике эпидемического процесса (1996г., 2000г., 2005г., 2010г., 2014г.) среди впервые выявленных ВИЧ-позитивных отмечается снижение доли молодых людей 15-20 и 21-30 лет и рост числа лиц в возрасте 31-40 и старше ($p < 0,05$), что обусловлено сменой доминирующих позиций искусственного и полового (гетеросексуального) путей передачи ВИЧ (Рисунок 12).

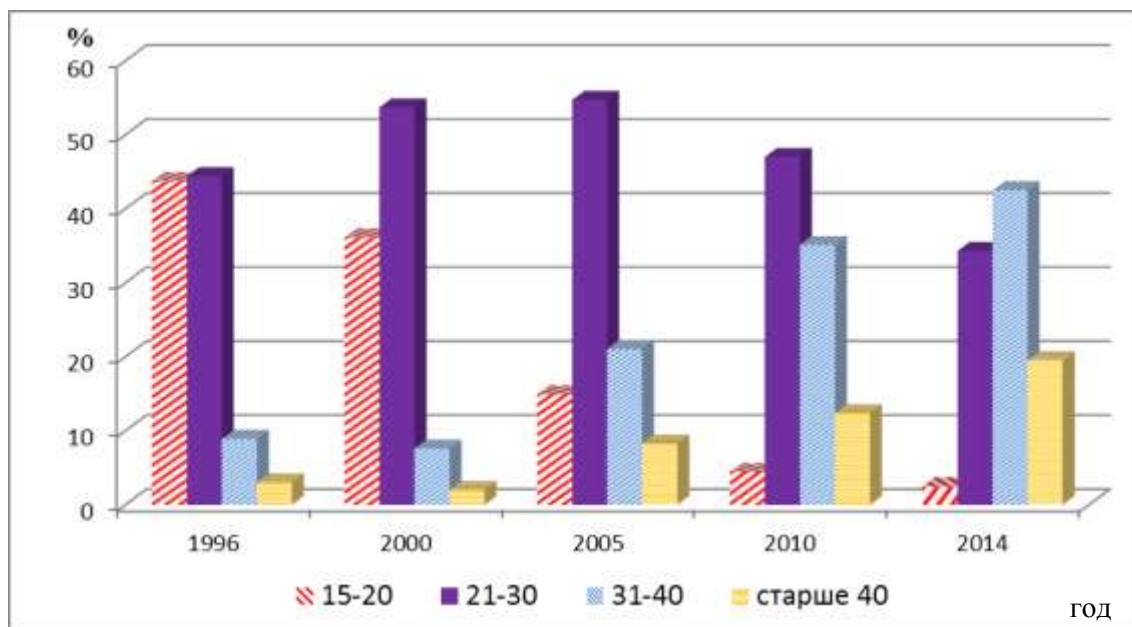


Рисунок 12 - Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.

Число ВИЧ-позитивных детей до 14 лет в ПФО на начало 2015г. составило 2073 человека (1,0%), основной причиной заражения которых в

80,3% случаев явилась перинатальная трансмиссия ВИЧ.

Социальная структура ЛЖВ в период эпидемии, по сравнению с предэпидемическим периодом, также меняется [47, 48, 150, 188]. Высокая пораженность ВИЧ группы потребителей инъекционных наркотиков в значительной степени обусловила вовлечение в эпидемический процесс учащихся средних и средне-специальных учебных заведений, студентов ВУЗов, а также социально не востребованных лиц - неработающих граждан, которые и составили основную массу ВИЧ-позитивных в субъектах ПФО в этот период. Появление и дальнейший рост вертикального пути передачи ВИЧ в период 1996-2014гг., обусловило появление социальной категории «Дети». Вместе с тем, следует отметить, что в динамике в период эпидемии социальная структура ЛЖВ претерпевает изменения в связи с перераспределением ведущих путей передачи вируса. Рост полового пути после 2002г. обусловил увеличение числа социально-адаптированных категорий населения: рабочих, служащих и, соответственно, снижение числа безработных, учащихся и студентов (Рисунок 13).

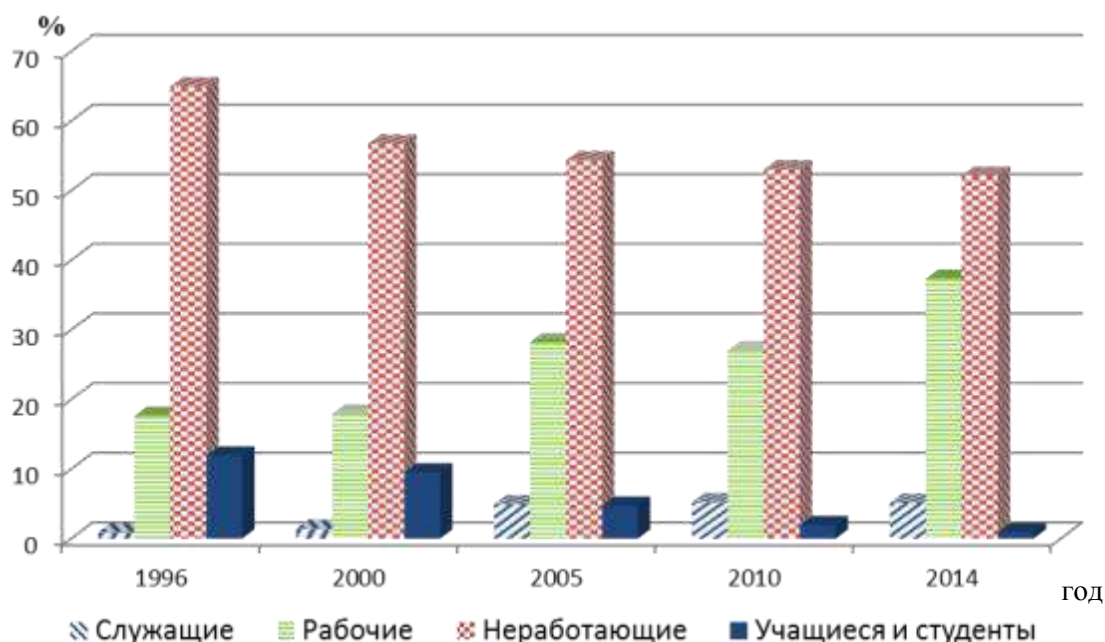


Рисунок 13 - Социальная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.

5.3 Мониторинг смертности и летальности ВИЧ-положительных в различные периоды эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО

Анализ и оценка сведений, касающихся смертности и летальности среди ВИЧ-инфицированных, являются важными критериями для получения эпидемиологической информации, позволяющей объективно характеризовать течение заболевания, его тяжесть, степень интенсивности эпидемического процесса, эффективность мероприятий по диспансерному наблюдению, лечению, своевременной диагностике оппортунистических заболеваний. Показатели смертности характеризуют убыль популяции ВИЧ-инфицированных за счет смертей от разных причин и важны как для оперативной оценки пораженности населения территорий, так и для прогнозирования развития эпидемии [8, 26, 72, 186].

За восемь лет предэпидемического периода (1988-1995гг.) по данным территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО в субъектах округа от всех причин умерло 14 ВИЧ-положительных лиц. Число умерших от СПИД-ассоциированных инфекций в тот период времени, вполне ожидаемо, было незначительным и составило в целом по округу четыре человека.

Значительный рост числа смертей среди инфицированных ВИЧ пациентов регистрируется в период эпидемии 1996-2014гг. Особенно выраженным он становится, начиная с 2000г., когда произошло увеличение количества умерших от всех причин, по сравнению с предыдущим, 1999г. в 4,5 раза ($p < 0,05$). В дальнейшем, начиная с 2005-2006гг., в субъектах ПФО регистрируется значительный рост числа смертей, в том числе и непосредственно вследствие ВИЧ-инфекции, что показано на рисунке 14.

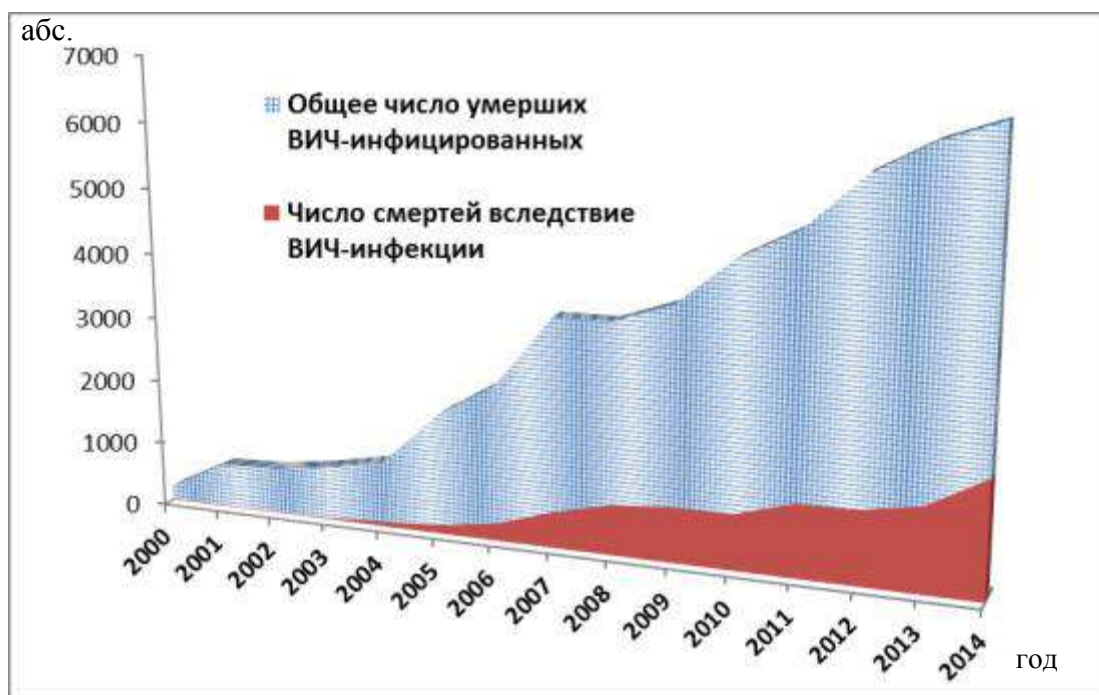


Рисунок 14 - Динамика роста числа смертей ВИЧ-инфицированных в ПФО

Имеющаяся тенденция роста общего количества смертей в ПФО, и, в том числе, от ВИЧ-инфекции, обусловлена значительным периодом развития эпидемии во времени, высокими уровнями пораженности населения на большинстве территорий округа, низкой приверженностью терапии пациентов, особенно среди стажированных наркопотребителей, увеличением числа больных, выявленных в поздних стадиях болезни с выраженным иммунодефицитным состоянием и прочими причинами.

По данным В.В. Покровского на начало 2015г. общее число случаев смертей среди ВИЧ-инфицированных в целом по РФ превысило 175000 [124]. В ПФО кумулятивное число смертей среди ВИЧ-позитивных на 01.01.2015г. составило 48245 человек, в том числе, вследствие ВИЧ-инфекции – 9502 человека. Наибольшее число умерших ВИЧ-инфицированных проживали в Самарской и Оренбургской областях, Республике Башкортостан (33,8%; 11,8% и 11,3%, соответственно) [56].

Благодаря широкому внедрению АРВТ выживаемость ВИЧ-позитивных пациентов в целом увеличилась [26, 72]. Вместе с тем, согласно нашим исследованиям, летальные исходы в субъектах ПФО

регистрировались и среди лиц, получающих АРВТ. Данный показатель, в среднем, ежегодно регистрируется на уровне $5,3 \pm 1,1\%$, (в 2010г. – 8,1%). Полученные результаты представлены на рисунке 15.

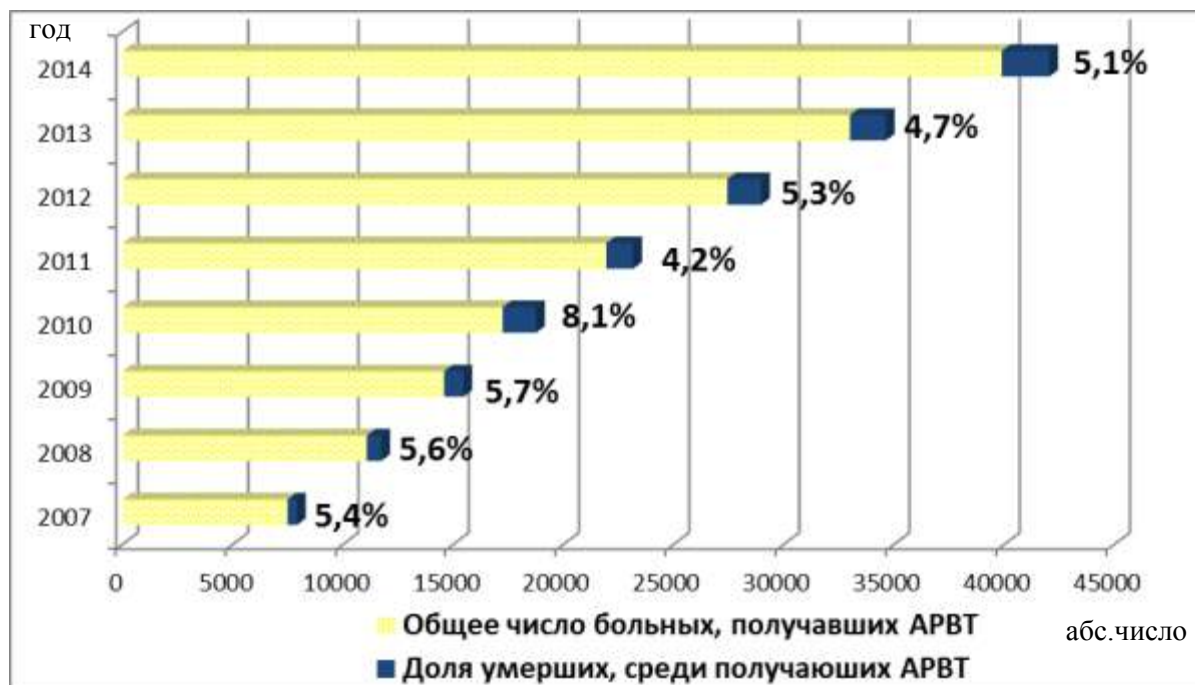


Рисунок 15 - Динамика показателей доли умерших среди больных, получающих АРВТ в ПФО

Наиболее важным фактором, обусловившим неэффективность лечения у умерших больных, является, в том числе, и позднее начало антиретровирусной терапии при наличии у пациентов уже выраженного иммунодефицита и клинических проявлений заболевания. Это подтверждается значительной долей вновь выявленных ЛЖВ, находящихся в поздних стадиях болезни, от числа взятых под наблюдение в округе (до 28,4% в 2014г.). Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что среди пациентов, взятых на диспансерное наблюдение в поздних сроках заболевания, 50%-60% начали прием АРВП с числом CD4+ клеток менее 200 и даже менее 50 в мкл [46, 69, 70].

Кроме того, одним из показателей, характеризующим тяжесть эпидемии ВИЧ-инфекции в ПФО и одной из причин роста числа смертей, в

частности от ВИЧ-инфекции, является увеличение числа ЛЖВ, имеющих вторичные заболевания [25]. В структуре последних в ПФО, согласно нашим исследованиям, в 2014г. преобладали инфекционные и паразитарные болезни – 39148 случаев (90,5%). Наиболее распространенными из них являлись, согласно таблице 5: кандидоз (31,3% из числа случаев инфекционных заболеваний); другие бактериальные инфекции, не включая микобактериоз - 22,5%; микобактериальная инфекция (17,7%), в 77,3% случаях которой составил туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в стадиях 4Б, 4В и 5, что согласуется с данными, полученными в исследовании В.И. Шахгильдян и соавт. (2015) [170]. Болезни вирусной этиологии регистрировались у 15,6% ЛЖВ округа, среди которых основная масса приходилась на клинические проявления, связанные с инфицированием пациента вирусом простого герпеса.

Таблица 5 - Вторичные заболевания у ЛЖВ ПФО, проявляющиеся в виде инфекционных и паразитарных болезней

Наименование заболевания	Число ЛЖВ с имеющимися проявлениями болезни	%
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции	6933	17,7±2,3
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций	8807	22,5±1,9
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций	6122	15,6±1,3
из них простым герпесом	4398	-
из них с проявлениями цитомегаловирусной инфекции	413	-
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза	12239	31,3±3,5
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов	1083	2,7±0,8
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями <i>Pneumocystis carinii</i>	244	0,6±0,02

Продолжение таблицы 5

Наименование заболевания	Число ЛЖВ с имеющимися проявлениями болезни	%
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций	3132	8,0±0,7
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней	365	0,9±0,06
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней	223	0,6±0,03

По данным статистической отчетной формы №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», стадии болезни с наличием вторичных заболеваний имели к 2014г. 33,2% лиц, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО, а в целом доля таких пациентов в последние годы, согласно рисунку 16, имела тенденцию к росту.

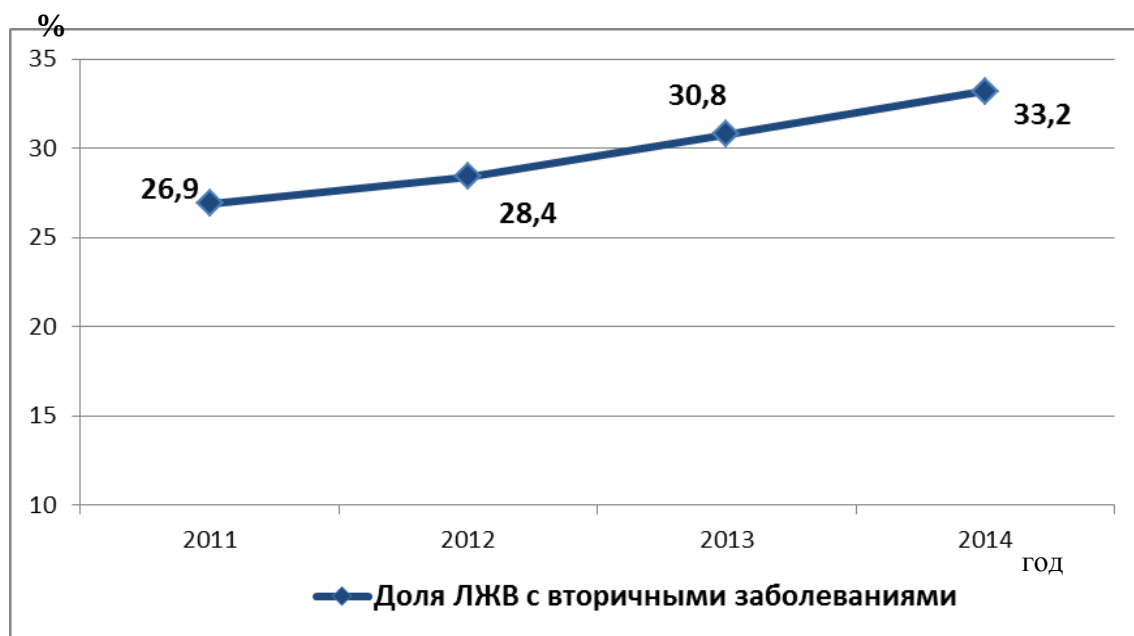


Рисунок 16 - Динамика показателей доли ЛЖВ в ПФО, имеющих вторичные заболевания

Сложившаяся ситуация предполагает необходимость более активного выявления и постановки на диспансерный учет ВИЧ-положительных лиц, своевременного назначения АРВТ с контролем ее эффективности, тщательного мониторинга приверженности лечению и проведения надзора за развитием лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП. Данные направления мониторинга соответствуют мероприятиям по достижению целевых показателей реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ [151].

Проведенными исследованиями установлено, что показатель смертности ВИЧ-положительных на протяжении всего периода развития эпидемии в округе достоверно превышал таковой по РФ ($p < 0,05$) [57] и имел выраженную тенденцию к росту, что представлено на рисунке 17.

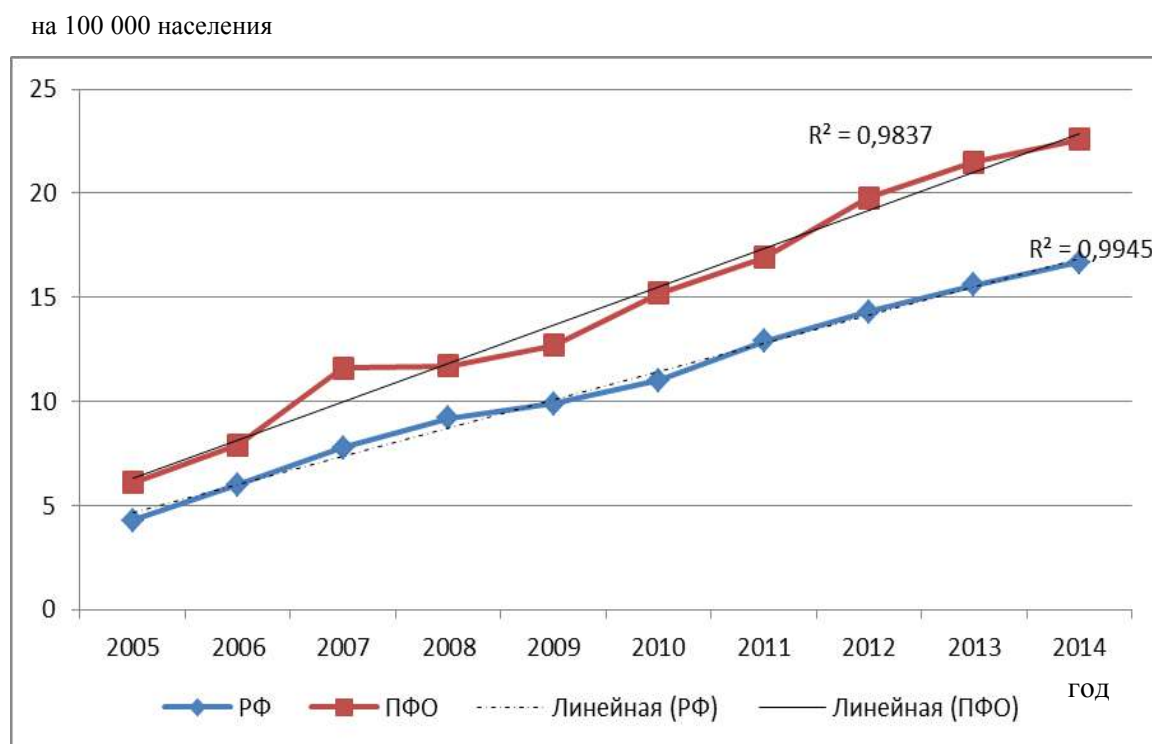


Рисунок 17 - Динамика показателя смертности ВИЧ-инфицированных ПФО и РФ

Согласно рисунку 18, территориальное распределение показателя смертности ВИЧ-положительных лиц во всех субъектах округа также

характеризуется выраженной тенденцией к росту, особенно заметной в последние годы.

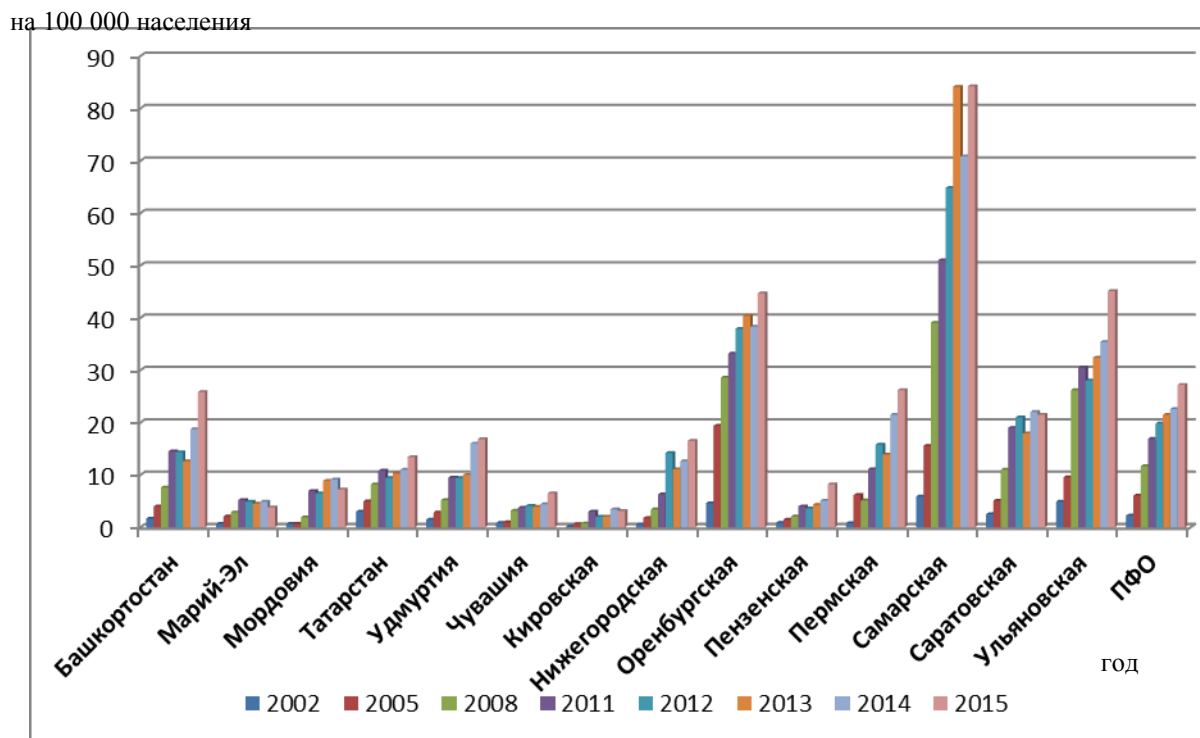


Рисунок 18 - Территориальная динамика показателей смертности ВИЧ-инфицированных в субъектах ПФО

Три территории ПФО (Самарская, Ульяновская и Оренбургская области), характеризующиеся значительными показателями заболеваемости и очень высокой пораженностью населения, имели уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных, значительно превышающий средний по округу во все годы наблюдения. Показатели смертности среди ВИЧ-инфицированных в Пермском крае, Саратовской области и Республике Башкортостан в 2014-2015 гг. находились на уровне, близком к среднеокружному.

Проведенный анализ сведений, представленных в статистических отчетных формах №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» и форме ПНП «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» позволил оценить динамику доли умерших от ВИЧ-инфекции в общей структуре смертности ВИЧ-позитивных лиц в ПФО в период эпидемии (Таблица 6).

Таблица 6 - Динамика показателей доли летальных исходов от ВИЧ-инфекции от общего числа умерших ВИЧ-инфицированных в ПФО в 2005-2014гг.

Годы	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Доля умерших от ВИЧ-инфекции (%)	17,8 ±1,1	19,6 ±3,2	23,6 ±2,7	21,9 ±1,9	22,1 ±2,1	18,6 ±2,4	22,1 ±3,0	19,3 ±0,7	20,3 ±1,8	26,9 ±2,8

Было установлено, что данный показатель характеризуется незначительными колебаниями роста-снижения, находясь в пределах 18-23% в течение периода наблюдения, достигая максимального значения (26,9±2,8%) в 2014г. В дальнейшем, учитывая значительный период времени развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, увеличение числа ЛЖВ, имеющих вторичные заболевания, низкую приверженность терапии у значительного числа ЛЖВ, в частности относящихся к маргинальным, асоциальным группам населения, доля летальных исходов от ВИЧ-инфекции будет иметь дальнейшую тенденцию к росту.

Это нашло подтверждение в полученных результатах анализа летальности от ВИЧ-инфекции в субъектах ПФО. Так, по данным статистической отчетной формы ПНП «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» показатели летальности от ВИЧ-инфекции в округе в 2008-2014гг. имели тенденцию к росту, превышая общероссийские показатели, начиная с 2010г., что представлено на рисунке 19.

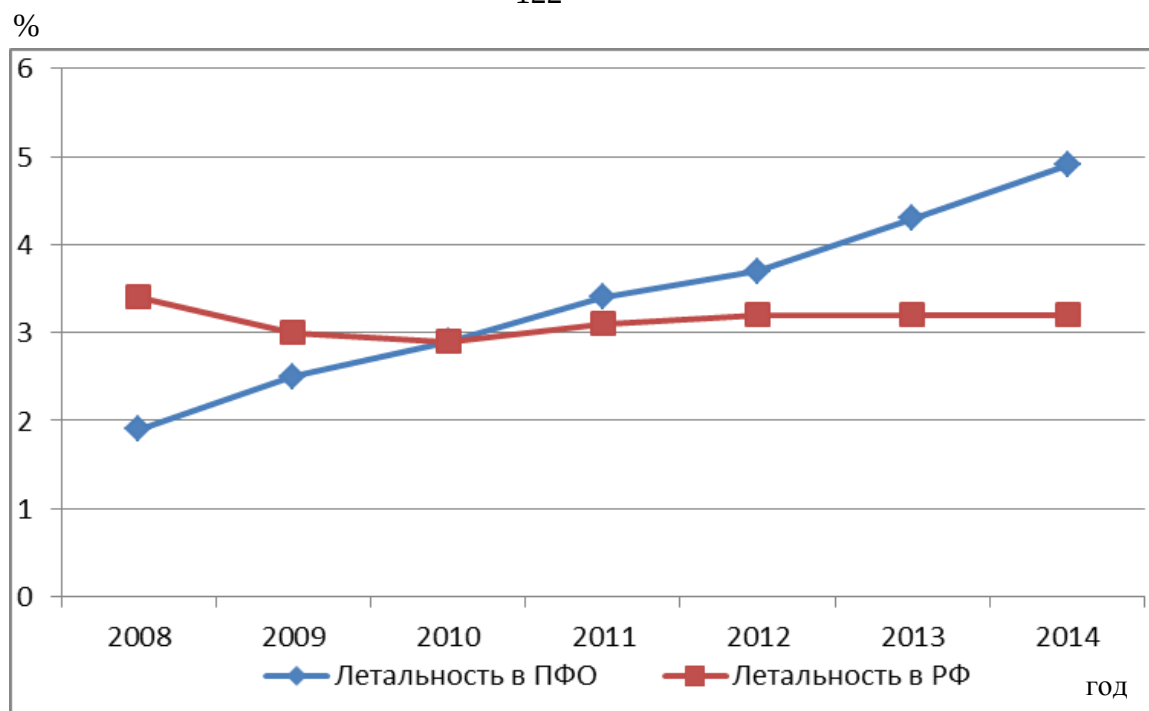


Рисунок 19 - Динамика роста показателя летальности от ВИЧ-инфекции в ПФО в 2008-2014гг., по сравнению с РФ

ВИЧ-инфицированные пациенты в субъектах ПФО умирали от различных причин, находясь на разных стадиях заболевания, однако, вполне очевидно, что смерти непосредственно вследствие ВИЧ-инфекции наблюдались в поздних стадиях болезни, преимущественно в стадии 4В, имея тенденцию к росту в течение 2007-2014гг. (Таблица 7).

Таблица 7 - Доля умерших от ВИЧ-инфекции в зависимости от стадии заболевания в 2007-2014гг. в ПФО

Годы/Стадии заболевания	4А	4Б	4В	5
2007	4,6±0,1	19,7±2,3	45,3±3,8	25,7±2,9
2008	1,9±0,07	37,1±2,8	50,5±3,2	10,4±1,5
2009	1,8±0,06	30,4±1,3	48,8±1,9	18,8±2,1
2010	0,8±0,03	33,1±0,9	51,9±3,2	14,1±2,4

Продолжение таблицы 7

Годы/Стадии заболевания	4А	4Б	4В	5
2011	2,3±0,7	37,9±2,5	54,1±4,3	5,7±0,8
2012	9,5±2,2	33,6±3,6	51,8±3,7	4,9±1,1
2013	10,2±1,8	35,0±2,7	64,0±2,8	4,0±1,2
2014	10,7±1,9	31,3±1,1	55,8±5,9	1,9±0,09

Из данных, представленных в таблице 7, следует, что динамика числа смертей в ПФО вследствие ВИЧ-инфекции среди пациентов, находящихся в терминальной стадии заболевания, имела значительную (более, чем в 10 раз) ($p < 0,05$) тенденцию к снижению. Таким образом, случаи регистрации смертей пациентов, находящихся в терминальной стадии заболевания, в последние годы наблюдения практически не регистрируются.

В целом, с учетом продолжающегося развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции во времени и, соответственно, увеличения «тяжести» эпидемии, тенденции роста доли лиц, имеющих вторичные заболевания с выраженной клинической картиной болезни, позднего начала АРВТ и низкой приверженности ей у значительной части ЛЖВ, следует ожидать дальнейшего роста показателей смертности и летальности от ВИЧ-инфекции в субъектах ПФО.

5.4 Оценка тенденций развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции по результатам сероэпидемиологического скрининга населения округа

Сероэпидемиологический мониторинг и оценка тестирования населения на ВИЧ-инфекцию являются неотъемлемой частью и одним из основных параметров эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. В РФ он основан на массовых плановых обследованиях населения и направлен, в том числе, и на выявление ВИЧ-позитивных среди лиц, относящихся к уязвимым группам. Данный аспект работы является важным стратегическим направлением противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции и одним из разделов противоэпидемических мероприятий [26, 38, 148, 186].

Анализ данных, полученных при тестировании на ВИЧ-инфекцию, позволяет осуществлять многолетнее наблюдение за циркуляцией вируса иммунодефицита человека среди определенных контингентов населения, прогнозировать дальнейшее развитие эпидемического процесса, определять наиболее пораженные ВИЧ группы населения. Это необходимо для проведения соответствующих профилактических мероприятий, что определяет актуальность и значимость надзора в данном направлении.

Ежегодно на ВИЧ-инфекцию в ПФО, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ» обследуется от $11,7 \pm 0,02\%$ до $18,0 \pm 0,01\%$ населения. Традиционно выше среднеокружного уровня показатели охвата тестированием населения на ВИЧ-инфекцию регистрируются в республиках Татарстан и Башкортостан, Кировской, Нижегородской и Пензенской областях. Ниже среднеокружного - в Саратовской области и в Удмуртской Республике [54, 55, 56].

До 1995г. показатель выявляемости ВИЧ-инфекции в ПФО не превышал 0,1 на 100 000 тестированных. В последующие годы он увеличился

до 8,5 в 1996г., достигая максимального значения в 2001г. (490,1 на 100 000 обследованных). В дальнейшем, число серопозитивных на 100 000 обследованных в ПФО находилось на уровне 237,3-320,1, имея в последние пять лет тенденцию к росту [47] (Рисунок 20).

На 100 000 обследованных



Рисунок 20 - Динамика показателей выявляемости ВИЧ-инфекции в ПФО в 1989-2014гг.

Потребители инъекционных наркотиков

Первые случаи выявления ВИЧ-позитивных среди ПИН в ПФО датированы 1996г., когда начался резкий рост числа инфицированных, именно среди этой уязвимой группы. В последующие годы продолжался рост выявляемости ПИН, обследованных по коду 102, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», достигая максимальных цифр (8012,6 на 100 000 тестируемых) в 2001г. [47, 48]. Вместе с тем, с этого же (2001г.) года на административных территориях ПФО отмечалась тенденция к снижению доли обследованных ПИН (Рисунок 21).

Следует сказать, что выявляемость ВИЧ-инфекции среди данного уязвимого контингента в последние шесть лет продолжает уверенно расти и находится на достаточно высоком уровне (3815,7-5498,2 на 100 000 тестированных), уступая в числовом выражении лишь показателю выявляемости среди лиц, обследованных при эпидемиологическом расследовании, определяя высокую эпидемиологическую значимость данной группы населения в эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции в ПФО.

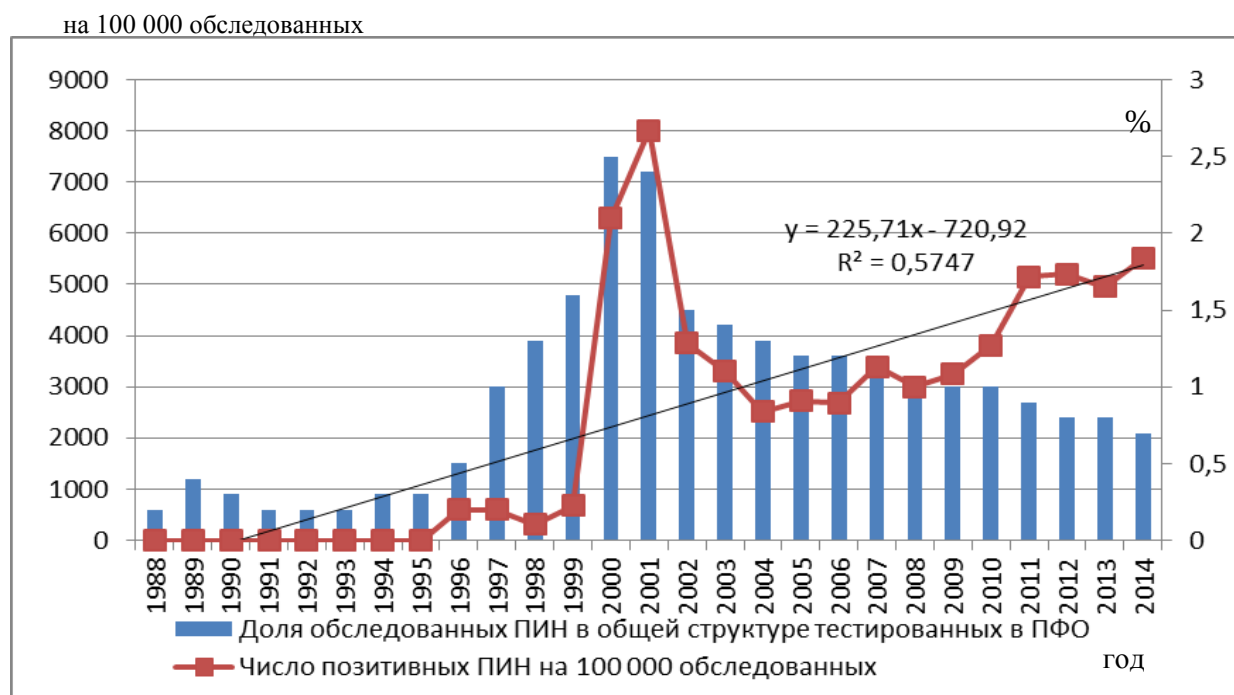


Рисунок 21 - Динамика частоты выявления ВИЧ-инфекции в группе ПИН в ПФО в 1988-2014гг.

Наибольшие показатели выявляемости среди инъекционных потребителей ПАВ отмечаются в Пермском крае, Ульяновской, Нижегородской областях, Удмуртской Республике. В Кировской области, традиционно характеризующейся низкими показателями пораженности населения ВИЧ-инфекцией и наименьшим уровнем выявляемости среди наркопотребителей среди всех территорий округа, последняя, начиная с 2012г., возросла в восемь раз (2011г. – 0,3%; 2012г. - 0,9%; 2013г. – 2,0%; 2014г. – 2,5%) [54, 55, 56].

Таким образом, анализ результатов серологического мониторинга ПИН на ВИЧ-инфекцию в ПФО показал, что данный контингент является наиболее пораженной группой населения ВИЧ-инфекцией. Показатели распространенности ВИЧ среди потребителей ПАВ находятся на высоком уровне, свидетельствуя о нахождении значительной части территорий округа в концентрированной стадии эпидемического процесса с интенсификацией искусственного пути передачи ВИЧ [79]. В этой связи, установленный факт снижения охвата тестированием на ВИЧ-инфекцию наркопотребителей с одновременным ростом выявляемости инфицированных ПИН в округе (Таблица 8, Рисунок 21), является основанием, определяющим необходимость внедрения дифференциального подхода и приоритета в практике тестирования на ВИЧ лиц из уязвимых групп, и важнейшим направлением в совершенствовании и оптимизации сероэпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции [186].

Аналогичная картина отмечается и среди другой группы высокого риска инфицирования ВИЧ – больные ИППП (код обследования, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ» - 104) (Таблица 8): охват тестированием последних имеет динамику к снижению при ежегодном росте выявляемости среди данной группы населения [54, 55, 56]. Первый случай выявления серопозитивных лиц, обследованных в связи с наличием в анамнезе ИППП, датирован 1993г., до 1995г. выявляемость ВИЧ-инфекции в округе по коду 104 находилась в пределах 0,3-0,5 на 100 000 протестированных [47]. Начиная с 1996г., данные показатели начали увеличиваться и в период до 1999г. включительно составляли 4,9-9,7 на 100 000 обследованных. С 2000г. наблюдается резкий рост пораженности данной категории населения, окружные показатели возросли в 5-8 раз ($p < 0,05$) и в последние годы наблюдения находятся в пределах 380-500 на 100 000 тестированных.

Данный факт свидетельствует как об интенсификации полового пути передачи вируса в общей популяции населения, так и о гиперконцентрации

ВИЧ в уязвимых группах, в частности РКС и их половых партнеров. Это обуславливает необходимость проведения в рамках эпидемиологического надзора био-поведенческих и дозорных сероэпидемиологических исследований, позволяющих дать объективную оценку пораженности ВИЧ-инфекцией данных категорий высокого риска инфицирования ВИЧ [98, 186].

Мужчины, имеющие секс с мужчинами

В ПФО на протяжении всех 27 лет (1988-2014гг.) серологического скрининга населения на ВИЧ-инфекцию, кроме 1996г., отмечены случаи инфицирования по коду 103 среди обследованных гомо- и бисексуалов, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ».

В 1988г. зарегистрированы наивысшие показатели выявляемости ВИЧ-инфекции в этой категории протестированного населения округа (1,2 на 100 000 населения), поскольку представители данной группы риска в то время были наиболее поражены ВИЧ [47, 48, 150]. В 1989г. выявляемость снизилась до 170,4 на 100 000 тестированных и в последующие годы имела более низкие значения, не превышающие этот уровень. Начиная с 2007г., в округе отмечается неуклонный рост выявляемости ВИЧ-инфекции в данной категории населения, с практически одновременным снижением охвата тестированием на маркеры ВИЧ-инфекции мужчин с гомосексуальной идентичностью (Таблица 8), что отражено на рисунке 22 в виде разнонаправленных линий тренда. Следует отметить, что пораженность ВИЧ данной группы населения, вероятнее всего, недооценена, в связи с боязнью стигмы и дискриминации и нежеланием раскрытия своей сексуальной ориентации при обращении за медицинской помощью [28]. Данный факт предопределяет необходимость более пристального внимания со стороны специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД к данной уязвимой группе, проведения профилактических, противоэпидемических мероприятий и дозорных био-поведенческих исследований среди мужчин с

гомосексуальной идентичностью, как одного из актуальных направлений эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией [98, 186].

на 100 000 обследованных

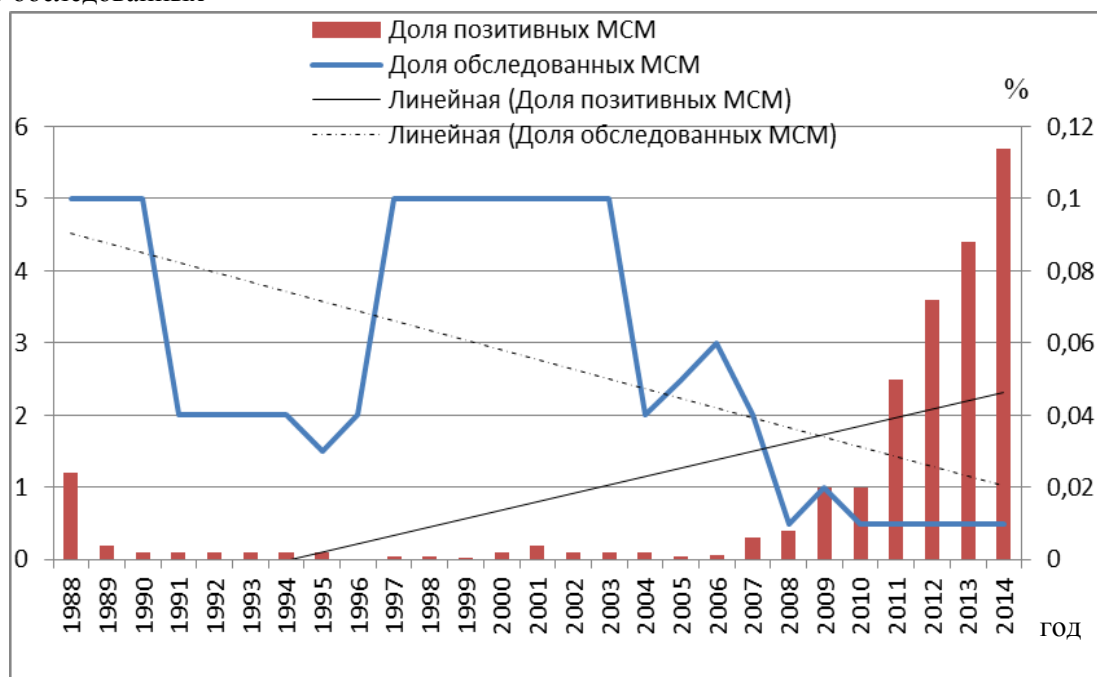


Рисунок 22 - Динамика частоты выявления ВИЧ-инфекции в группе МСМ в 1988-2014гг.

Необходимо отметить, что в ПФО традиционно должное внимание к данной группе населения отмечается в Республике Татарстан и Нижегородской области. Так, ежегодно в течение последних пяти лет доля МСМ, прошедших тестирование в этих регионах, из общего числа обследованных по коду 103 в ПФО, составляет по 26%-33% в каждом.

Таблица 8 - Результаты обследования на ВИЧ-инфекцию ПИН (код 102), гомо- и бисексуалистов (код 103), лиц с ИППП (код 104) в ПФО в 1988-2014гг.

Годы	Код 102		Код 103		Код 104	
	Доля обследован. (%)	Доля положительных (%)	Доля обследован. (%)	Доля положительных (%)	Доля обследован. (%)	Доля положительных (%)
1988	0,2	-	0,1	1,2	0,3	-
1989	0,4	-	0,1	0,2	2,4	-

Продолжение таблицы 8

Годы	Код 102		Код 103		Код 104	
	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)
1990	0,3	-	0,1	0,1	1,9	-
1991	0,2	-	0,04	0,1	1,8	-
1992	0,2	-	0,04	0,1	2,5	-
1993	0,2	-	0,04	0,1	3,8	0,001
1994	0,3	-	0,04	0,1	4,9	0,0003
1995	0,3	-	0,03	0,1	6,3	0,0003
1996	0,5	0,6	0,04	-	8,1	0,01
1997	1,0	0,6	0,1	0,04	11,1	0,01
1998	1,3	0,3	0,1	0,04	9,9	0,01
1999	1,6	0,7	0,1	0,03	9,7	0,01
2000	2,5	6,2	0,1	0,1	9,5	0,2
2001	2,4	8,0	0,1	0,2	8,1	0,4
2002	1,5	3,4	0,1	0,1	7,2	0,3
2003	1,4	3,3	0,1	0,1	6,6	0,4
2004	1,3	2,5	0,04	0,1	6,4	0,3
2005	1,3	2,7	0,04	0,1	6,0	0,3
2006	1,3	2,7	0,04	0,1	5,5	0,3
2007	1,2	3,4	0,04	0,5	4,8	0,3
2008	1,0	4,0	0,01	1,4	5,3	0,3
2009	1,0	4,2	0,02	0,9	4,3	0,3
2010	1,0	3,3	0,01	1,0	4,5	0,3
2011	0,9	4,1	0,01	2,5	4,0	0,4
2012	0,8	4,5	0,01	3,6	3,7	0,4
2013	0,7	4,7	0,01	4,4	3,2	0,5
2014	0,7	5,5	0,01	5,7	2,9	0,6

Беременные

Выявляемость ВИЧ-инфицированных на 100 000 обследованных беременных в 1988г. в субъектах ПФО составила 4,1, в 1989г. – 0,1. Этот показатель был обусловлен регистрацией случаев ВИЧ-инфекции среди женщин, заражение которых происходило в результате сексуальных контактов с мужчинами-бисексуалами, что явилось неким «мостом» для

проникновения вируса в гетеросексуальную популяцию населения [125]. В последующие годы (1990-1995гг.), по данным статистических форм №4, в ПФО случаи выявления ВИЧ-инфекции среди беременных не регистрировались (Таблица 9). Новая волна заражения беременных началась с 1996г., показатель на 100 000 обследованных составил 1,0. В дальнейшем наблюдается лавинообразный рост числа серопозитивных беременных: от 2,2 на 100 000 тестированных в 1997г. до максимального значения 207,7 в 2003г. ($p < 0,05$), что обусловлено активизацией полового пути передачи ВИЧ в ПФО [47, 149]. Впоследствии наблюдается некоторое снижение показателей выявляемости ВИЧ среди беременных, обследованных по коду 109, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», процент серопозитивных беременных регистрируется в пределах 0,1%-0,2% (140-180 на 100 000 тестированных) (Таблица 8).

Наибольшая частота выявления ВИЧ-инфицированных беременных (0,2%-0,3%), превышающая среднеокружные значения на протяжении последних трех лет (2012-2014гг.), регистрируется в Пермском крае, Самарской, Ульяновской, Саратовской, Оренбургской и Нижегородской областях – территориях с высокими и очень высокими показателями пораженности населения округа [54, 55, 56]. Минимальные значения (0,03%-0,04%) - в Кировской области и Чувашской Республике, являющихся наименее пораженными территориями среди субъектов ПФО. Вместе с тем, следует учитывать, что определенная часть беременных может относиться к уязвимым группам населения (ПИН, РКС). В этой связи, для более точного определения распространенности ВИЧ-инфекции среди этой группы населения необходимо ориентироваться на данные дозорных социологических и био-поведенческих исследований [26, 98, 186].

Высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных (свыше 1%) свидетельствует о «выходе» вируса из уязвимых групп в общую популяцию населения и рассматривается, по рекомендациям

ВОЗ, как генерализация эпидемического процесса на территории [79]. К таковым, согласно данным, представленным Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИД, относятся три территории ПФО (Самарская и Ульяновская области, Пермский край) [57].

Доноры

Эта декретированная группа населения проходит тестирование на ВИЧ-инфекцию в обязательном порядке [135, 147, 176, 186]. На протяжении многих лет удельный вес «доноров» в общей структуре окружного скрининга находится в пределах от 14% до 24%. Впервые ВИЧ-положительные доноры были выявлены в субъектах ПФО в 1996г., в период 1996-1999гг. показатели выявляемости по данному коду находились в пределах 1,0-1,9 на 100 000 обследованных. Начиная с 2000г., наблюдается резкий рост регистрации случаев ВИЧ-инфекции среди доноров, число серопозитивных доноров на 100 000 тестированных по коду 108, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», возросло в 10,3 раза, по сравнению с 1999г. ($p < 0,001$). В 2000г. были зарегистрированы первые два случая заражения ВИЧ-инфекцией в округе реципиентов донорской крови и ее препаратов [47].

В 2001г. показатель выявленных на 100 000 обследованных доноров Приволжья за все годы регистрации ВИЧ-инфекции был самым наибольшим – 44,1, в дальнейшем отмечается снижение данного показателя, находящегося на протяжении последних пяти лет на уровне 25,0 -30,0, что вероятно, является результатом принятых мер по карантинизации плазмы в стране [80, 139, 140]. Предпосылкой к необходимости организации карантинного хранения свежемороженой плазмы послужила возможность дачи крови или плазмы лицами без клинических и лабораторных признаков гемотрансмиссивных инфекций, в том числе и ВИЧ-инфекции.

В целом, за все годы наблюдения в округе зарегистрировано 16 случаев заражения ВИЧ при переливании донорской крови и препаратов крови, в том

числе и от кадровых доноров, находящихся в серонегативном периоде. В этой связи, важным моментом в профилактике передачи ВИЧ при гемотрансфузиях является повышение качества этапа отбора доноров и дальнейшая работа с ними. Так, установлено, что в ПФО случай заражения ВИЧ реципиента в 2010г. был связан с переливанием эритроцитарной массы, которая, по определению, не подлежит длительной карантинизации, от донора, находящегося в серонегативном периоде, сдававшего кровь впервые в жизни и имевшего большое количество половых партнеров.

В РФ существует ряд мероприятий, регламентированных различными методическими документами и нормативными актами [80, 135, 139, 140, 147], соблюдение которых способствует профилактике заражения ВИЧ при гемотрансфузиях:

- Четкое соблюдение нормативной документации, предусматривающей комплекс мероприятий по профилактике передачи ВИЧ при гемотрансфузиях, в том числе сотрудниками лабораторной службы станций переливания крови.
- Четкое ограничение показаний к переливанию крови, переливание только по жизненным показаниям, в том числе запрет прямого переливания крови.
- Улучшение кадровой работы по отбору доноров крови, особенно доноров компонентов крови, не подлежащих длительному хранению, просветительская и мотивационная работа с донорами, качественное проведение до и после тестового консультирования при обследовании доноров на ВИЧ-инфекцию, преимущественное использование безвозмездного донорства.
- Тотальный лабораторный скрининг доноров, улучшение лабораторной диагностики донорского материала, в том числе применение дополнительных методов исследования для компонентов крови с малым сроком годности.
- Качество диагностических тест-систем для проведения скрининговых и референсных исследований для службы крови.
- Более широкое использование аутодонорства, реинфузии крови.

- Соблюдение сроков карантинизации.
- Инактивация компонентов крови посредством тепловой обработки или другим способом.
- Внедрение новых технологий заготовки и фракционирования крови.
- Внедрение геоинформационных технологий в создании единой информационной базы службы крови.

Данные задачи считаются первоочередными в профилактике инфицирования ВИЧ реципиентов крови и кровепродуктов и должны решаться при взаимодействии службы переливания крови и службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД [135, 138, 147].

Лица, находящиеся в местах лишения свободы

Согласно данным таблицы 9, первые ЛЖВ в учреждениях пенитенциарной системы ПФО стали появляться, начиная с 1996г. Данная ситуация явилась следствием интенсификации эпидемического процесса в среде ПИН и, соответственно, появлением последних в местах лишения свободы (МЛС), что обусловлено маргинальным образом жизни и асоциальным поведением большинства из них [22, 26, 172]. Показатели выявляемости ВИЧ среди обследованных заключенных составляли от 24,8 в 1996г. до 124,6 на 100 000 тестированных в 1999г. В 2000г., в связи с резким ростом числа инфицированных на ряде территорий округа (Самарская, Оренбургская, Ульяновская области), которые и до настоящего времени являются территориями - «лидерами» по общему числу зараженных ВИЧ, произошло 10-кратное увеличение количества ВИЧ-позитивных заключенных, что, естественным образом, отразилось и на среднеокружных показателях (1217,5 на 100 000 тестированных). В 2001г. выявляемость по коду 112, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», была одной из самых высоких (2610,0 на 100 000 обследованных), уступая лишь показателям обследованных ПИН и лиц, выявленных при эпидемиологическом

расследовании. Данный факт был обусловлен вспышкой ВИЧ-инфекции среди заключенных Нижнекамской колонии №4 Республики Татарстан [47]. В дальнейшем, пораженность ВИЧ-инфекцией данной уязвимой группы немного снизилась, вместе с тем продолжая сохраняться на достаточно высоком уровне (1500-2000 на 100 000 тестируемых). Ежегодно в ПФО число серопозитивных заключенных, согласно статистической отчетной формы №4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», составляет около 2000-2500 человек [54, 55, 56], определяя проблему ВИЧ-инфекции в учреждениях пенитенциарной системы как одну из наиболее актуальных [22, 26].

Таблица 9 - Результаты обследования на ВИЧ-инфекцию беременных (код 109), доноров (код 108), заключенных (код 112) в ПФО в 1988-2014гг.

Годы	Код 109		Код 108		Код 112	
	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)
1988	8,3	0,004	91,5	-	0,3	-
1989	38,1	0,0001	35,6	-	2,1	-
1990	36,1	-	29,7	-	1,7	-
1991	26,2	-	24,6	-	1,7	-
1992	23,7	-	21,3	-	1,7	-
1993	19,5	-	22,7	-	2,2	-
1994	18,0	-	20,9	-	2,6	-
1995	17,2	-	24,2	-	2,7	-
1996	14,5	0,001	23,5	0,001	3,1	0,02
1997	12,5	0,002	24,6	0,001	4,3	0,04
1998	9,6	0,002	21,9	0,002	4,6	0,04
1999	8,0	0,1	19,4	0,002	4,7	0,1
2000	6,6	0,1	17,7	0,02	4,1	1,2
2001	6,8	0,1	16,9	0,04	4,2	2,6
2002	8,2	0,2	15,6	0,04	3,3	1,6
2003	11,3	0,2	16,4	0,03	3,1	1,6
2004	14,2	0,2	17,5	0,03	3,2	1,4
2005	15,3	0,2	17,5	0,03	3,2	1,2
2006	22,6	0,1	16,2	0,02	3,4	1,2
2007	16,6	0,2	16,1	0,03	3,1	1,6
2008	21,6	0,2	18,9	0,03	2,6	2,4

Продолжение таблицы 9

Годы	Код 109		Код 108		Код 112	
	Доля обсле- дован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обсле- дован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обсле- дован. (%)	Доля позитивных (%)
2009	18,8	0,2	17,2	0,03	2,5	2,6
2010	21,0	0,2	17,6	0,1	21,0	1,8
2011	21,6	0,1	16,4	0,04	2,3	2,6
2012	21,5	0,1	15,7	0,04	2,1	2,3
2013	21,4	0,1	15,0	0,03	2,2	3,0
2014	20,5	0,1	14,4	0,03	2,0	3,1

Лица, тестируемые по клиническим показаниям

Доля населения ПФО, тестируемого на ВИЧ-инфекцию по клиническим показаниям, за период 1988-2014гг. была одной из самых высоких среди всего контингента обследованных и составила, в среднем по округу, 20,6%. Следует отметить, что этот процент не характеризует объективность сложившейся ситуации и в большинстве своем эпидемиологически не обоснован. Данная кодировка часто используется медицинскими работниками при проведении до-тестового консультирования лиц, обследованных на ВИЧ в рамках Федеральных стандартов оказания медицинской помощи при различных нозологиях, никаким образом не связанных с ВИЧ-инфекцией и не являющихся СПИД-индикаторными (язва двенадцатиперстной кишки, дивертикул мочевого пузыря, острый холецистит и пр.). Вместе с тем, среди обследованных по коду 113, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», начиная с 1993г. (Таблица 10), были выявлены первые ВИЧ-инфицированные на многих территориях округа (Удмуртская Республика, Саратовская, Кировская, Нижегородская области) [47]. До настоящего времени эта группа имеет показатели выявляемости, превышающие таковые среди беременных, доноров, иностранных граждан,

«прочих» лиц с тенденцией к росту в последние несколько лет наблюдения [54, 55, 56]. Данная ситуация может быть обусловлена «старением» эпидемии и тем, что значительная часть вновь выявленных ВИЧ-положительных пациентов в ПФО в последние годы находилась в поздних стадиях болезни (4-5 по Российской классификации ВИЧ-инфекции, 2001г.), составляя практически треть от числа взятых под наблюдение, и имея тенденцию к росту (Рисунок 23).

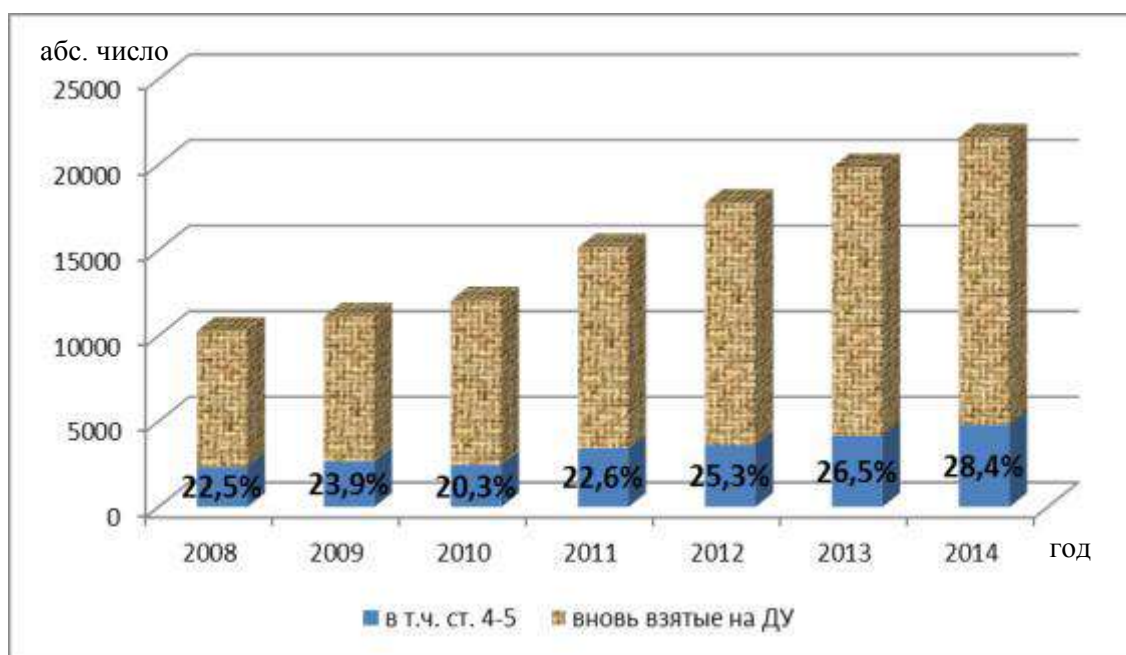


Рисунок 23 - Доля ЛЖВ, находящихся в поздних стадиях болезни, от числа взятых под наблюдение в ПФО, в 2008-2014гг.

Подобная ситуация представлена в исследовании, проведенном сотрудниками Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД. Так, согласно данным В.И. Шахгильдяна и соавт. доля больных ВИЧ/СПИД от общего числа стационарных больных в инфекционной клинической больнице №2 г. Москвы увеличилась с 12% в 2004г. до 40% в 2013г. [170]. Данные факты предполагают дальнейший рост числа инфицированных ВИЧ, имеющих вторичные заболевания, и, в связи с этим, увеличение количества серопозитивных лиц, протестированных по клиническим показаниям, среди впервые обратившихся в МО с уже

имеющейся развернутой клинической картиной оппортунистических инфекций.

Иностранные граждане

По информации, представленной территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО, и данным статистической отчетной формы №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», первый ВИЧ-инфицированный иностранный гражданин, прошедший тестирование на ВИЧ-инфекцию под кодом 200, зарегистрирован в 1991г. в Республике Татарстан (Таблица 10). В 1992-1994гг. случаи выявления ВИЧ-инфекции у иностранцев носили единичный характер, но, начиная с 1995г., в округе ежегодно регистрируются ВИЧ-позитивные иностранные граждане.

На 100 000 обследованных

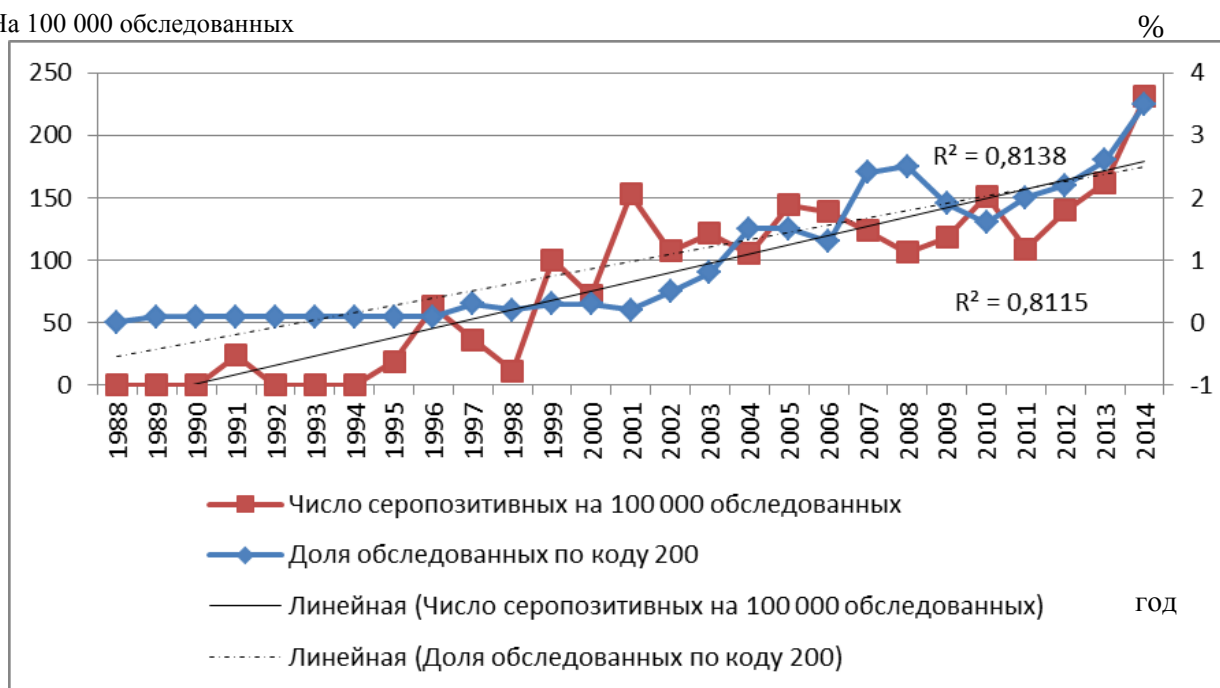


Рисунок 24 - Динамика выявления ВИЧ-инфекции в группе иностранных граждан в 1988-2014гг.

Доли обследованных и выявленных иностранных граждан имеют тенденцию к росту во весь период наблюдения (Рисунок 24, Таблица 10), что предполагает активное проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий (тестирование, принятие решений о

нежелательности пребывания (проживания), депортация) среди данной категории населения.

Следует отметить, что основную массу инфицированных иностранных граждан в 2000-2013гг. составляли выходцы из бывших республик Советского Союза, приезжающие на временные работы в субъекты ПФО. В 2014г. ситуация несколько изменилась: в округе отмечен значительный рост как доли протестированных по коду 200 (в 1,4 раза), так и доли выявленных (в 2,5 раза) среди лиц, прибывших по гуманитарным обстоятельствам из Украины на административные территории ПФО [56]. Указанные обстоятельства, несомненно, будут вносить определенный вклад в развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в округе, в том числе в плане интенсификации эпидемиологического процесса, большего разнообразия субтиповой структуры вируса, спектра выявляемых мутаций резистентности ВИЧ к АРВП и т.д.

Таблица 10 - Результаты обследования на ВИЧ-инфекцию лиц с клиническими показаниями (код 113), лиц, выявленных при эпидемиологическом расследовании (код 120), иностранных граждан (код 200) в ПФО в 1988-2014гг.

Годы	Код 113		Код 120		Код 200	
	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обследован. (%)	Доля позитивных (%)
1988	4,1	-	0,0003	-	0,004	-
1989	17,1	-	0,001	-	0,1	-
1990	13,5	-	0,002	-	0,1	-
1991	14,4	-	0,02	-	0,1	0,02
1992	20,4	-	0,02	-	0,1	-
1993	26,5	0,0001	0,01	-	0,1	-
1994	25,1	0,0001	0,01	-	0,1	-
1995	27,2	0,0001	0,01	-	0,1	0,02
1996	25,5	0,004	0,1	2,6	0,1	0,1
1997	28,7	0,01	0,1	1,3	0,3	0,04
1998	25,9	0,01	0,1	1,5	0,2	0,1
1999	25,5	0,01	0,1	3,6	0,3	0,1
2000	24,9	0,2	0,2	8,0	0,3	0,1

Продолжение таблицы 10

Годы	Код 113		Код 120		Код 200	
	Доля обсле- дован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обсле- дован. (%)	Доля позитивных (%)	Доля обсле- дован. (%)	Доля позитивных (%)
2001	23,5	0,3	0,4	8,6	0,2	0,2
2002	23,3	0,2	0,4	8,3	0,5	0,1
2003	20,2	0,3	0,4	9,2	0,8	0,1
2004	18,7	0,2	0,4	9,0	1,5	0,1
2005	18,7	0,3	0,4	10,0	1,7	0,1
2006	19,5	0,3	0,4	11,5	1,5	0,1
2007	17,8	0,3	0,5	11,0	2,6	0,2
2008	17,7	0,4	0,5	12,0	2,5	0,1
2009	18,2	0,4	0,5	11,1	2,1	0,2
2010	18,8	0,3	0,5	10,5	1,6	0,2
2011	18,8	0,4	0,6	7,6	2,0	0,1
2012	19,4	0,4	0,6	8,7	2,2	0,2
2013	21,4	0,4	0,7	7,7	2,6	0,12
2014	20,5	0,4	0,7	8,2	3,5	0,3

Лица, выявленные при эпидемиологическом расследовании

Показатель серопозитивных лиц, контактных с ВИЧ-инфицированными, за весь период наблюдения характеризуется самыми высокими значениями среди обследованного населения ПФО, достигая 9000 на 100 000 тестированных в 2004-2005гг. [47]. В этот же период в Самарской области отмечен наивысший процент положительных находок ($44,6\% \pm 1,1\%$) среди обследованных «контактных», тестированных по коду 120, согласно статистической отчетной формы №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ».

В последние шесть лет наблюдения показатель серопозитивности среди данного контингента находится в пределах 1013,8-5241,5 на 100 000 обследованных, процент положительных находок не превышает 19,9% (Таблица 10), достигая максимальных значений в Оренбургской, Ульяновской областях и Республике Марий Эл. Традиционно низкие

значения этого показателя (3,2-5,4%) отмечаются в Республике Татарстан, Удмуртской и Чувашской республиках и в Кировской области [54, 55, 56].

Особое внимание обращает на себя группа населения, тестируемая в категории «Прочие», доля которого в структуре обследованных лиц на антитела/антиген ВИЧ на протяжении всех лет наблюдения самая наибольшая (в среднем по ПФО, 28,8%). При этом, во все годы регистрации отмечается неизменно невысокая (0,20%-0,25%) частота выявления серопозитивных лиц из группы «Прочих», обследованных по коду 118, по сравнению с другими уязвимыми группами (ПИН, лица с ИППП, MSM и пр.). Данная ситуация характерна не только для субъектов ПФО, но и для Российской Федерации в целом [57, 124].

Наибольшее число обследованных «прочих» граждан традиционно регистрируется в республиках Татарстан (до 76,8% в 2007г.), Марий Эл (до 46,8% в 2014г.) и Пензенской области (до 42,8% в 2014г.). Таким образом, значительная часть объемов тестирования в этих регионах отнесены к группе «недифференцированного» населения, что может свидетельствовать, в том числе, о формальной процедуре проведения до-тестового консультирования. Неверное кодирование вводит в заблуждение специалистов, приводит к искажению медицинской статистики и ошибочным оценкам и выводам в отношении пораженности ВИЧ-инфекцией отдельных групп населения и, соответственно, хода эпидемического процесса в целом. В связи с этим, необходимыми мерами по совершенствованию эпидемиологического надзора в части снижения числа необоснованных обследований на ВИЧ по коду «прочие» следует считать полное и корректное проведение до-тестового консультирования с целью дифференциации статуса обследуемого лица и установления более точного кода обследования.

Вместе с тем, в регионах с генерализованной стадией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, согласно принятых изменений и дополнений в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» [135] следует ожидать увеличения доли тестируемых на ВИЧ по коду 118 при обращении за

медицинской помощью, в том числе при прохождении диспансеризации и проведении профилактических кампаний, в том числе среди работающего населения.

Небольшая доля (1,2%-2,4%) в структуре обследованного населения приходится на еще одну группу лиц, имеющих обязательные показания для тестирования на ВИЧ - медицинские работники [147, 176, 186]. Число выявленных ВИЧ-позитивных медицинских работников, прошедших обследование по коду 115 в субъектах ПФО, имеет значительный размах в разные годы наблюдения (от двух в 2007г. до 42 в 2013г.). Подавляющее большинство всех эпизодов выявления ВИЧ-инфекции у медицинского персонала не связано с их профессиональной деятельностью, кроме трех официально подтвержденных и зарегистрированных случаев профессионального инфицирования ВИЧ медицинских работников в следующих субъектах ПФО: Оренбургская (2000г.), Самарская (2015г.) и Нижегородская (2016г.) области.

В целом, анализируя динамику охвата тестированием на ВИЧ-инфекцию лиц, относящихся к уязвимым группам, в которые входят потребители инъекционных наркотиков, мужчины с нетрадиционной сексуальной ориентацией, заключенные, больные ИППП, лица, тестированные в ходе проведения эпидемиологического расследования, следует отметить значительное снижение (в 2,6 раза) ($p < 0,05$) доли данных лиц в структуре общего объема тестирования населения округа в течение 14 лет наблюдения (Рисунок 25, Таблицы 8, 9, 10).

Данный факт свидетельствует о том, что, несмотря на значительное количество протестированного населения округа на ВИЧ-инфекцию и сохраняющиеся объемы тестирования, имеют место серьезные недостатки в организации проведения диагностических исследований и структуре обследованного контингента.

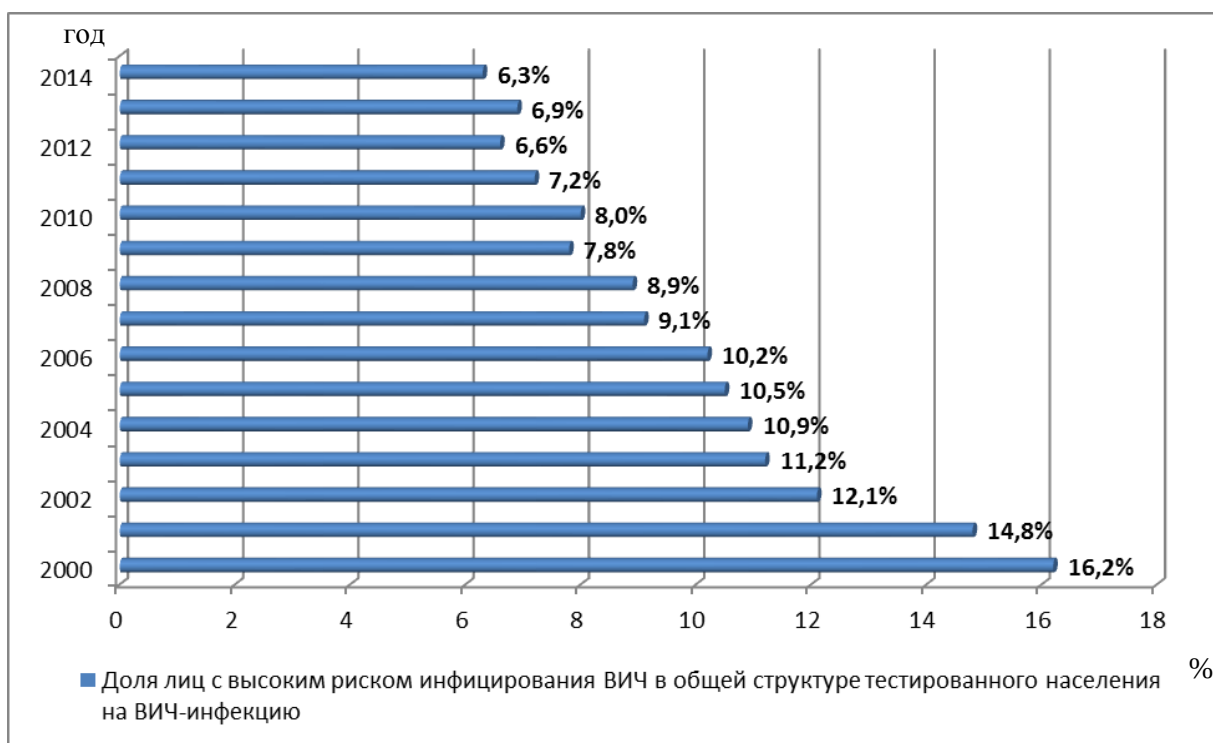


Рисунок 25 - Динамика снижения охвата тестированием групп высокого риска инфицирования ВИЧ в ПФО

Большинство обследований проводится среди мало значимых, с эпидемиологической точки зрения, контингентов населения, при наличии постоянной тенденции снижения количества тестирований лиц из уязвимых групп.

Такой подход, несомненно, препятствует объективному анализу эпидемиологической ситуации и предполагает принятие незамедлительных мер по дифференцированному подходу к тестированию населения, оптимизации структуры обследований на ВИЧ-инфекцию и обеспечение доступности населения к проводимым тестам. Все это является мерами дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора в части сероэпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции [57, 186].

В целом, в результате проведенного в главе 5 работы эпидемиологического анализа нами установлено, что эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в ПФО можно рассматривать как двухэтапный: предэпидемический (1988-1995гг.) и период эпидемии (1996-2014гг.), длящийся по настоящее время. В течение развития эпидемии ВИЧ-инфекции

в Приволжском федеральном округе в эпидемический процесс вовлечены всех возрастные и социальные категории населения, всех субъектов ПФО, все характерные для данной инфекции механизмы и пути передачи вируса.

Показано, что социальные и политические аспекты, как на уровне страны, так и в мировом масштабе, имеют непосредственное влияние на развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Проведенный анализ результатов сероэпидемиологического скрининга населения ПФО на ВИЧ-инфекцию выявил особенности циркуляции вируса иммунодефицита человека среди различных контингентов населения, а также позволил обнаружить серьезные недостатки в организации диагностических исследований на ВИЧ-инфекцию и структуре обследованного контингента.

Показано, что в ходе эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО показатели смертности и летальности пациентов на протяжении всего периода развития эпидемии в округе имели выраженную тенденцию к росту. Проведенный анализ определил значимость данной проблемы в течение всего периода развития эпидемии и необходимость более широкого охвата диспансерным наблюдением ЛЖВ, своевременного назначения АРВТ с постоянным контролем приверженности, осуществления надзора за возникновением резистентности вируса к АРВП с целью минимизации негативного воздействия на организм пациента лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ.

Данные, полученные в ходе выполнения исследования, явились основой для создания подразделов «Временная динамика», «Структура ВИЧ-инфицированных», «Смертность среди ВИЧ-инфицированных» раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО, позволяющих характеризовать качественные и количественные показатели эпидемии, оценивать динамику и развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции во временном и пространственном измерениях, как на любой из 14 территорий ПФО, так и в округе в целом.

ГЛАВА 6 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Современный подход к проведению эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией включает в себя, в том числе применение лабораторных методов, являющихся инструментом для анализа и изучения на генетическом уровне особенностей как микро-, так и макроорганизма, их взаимодействие между собой. Это позволяет оптимизировать эпидемиологическую диагностику данного заболевания, более точно характеризовать все три звена эпидемического процесса, в том числе при расследовании случаев заражения ВИЧ в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции, а также выявлять причину неэффективности применяемой антиретровирусной терапии и т.д. [18, 51, 91].

В данной главе исследования с помощью молекулярно-генетических методов, как дополнительных диагностических элементов эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, изучены некоторые аспекты, касающиеся распространенности мутаций, определяющих устойчивость ВИЧ к АРВП, как первичнорезистентных, так и на фоне приема терапии; циркуляции субтипов вируса иммунодефицита человека в субъектах ПФО с анализом «заноса» нетипичных для округа вариантов вируса из других регионов РФ и стран мира; частоты носительства аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных ПФО, определяющей РГЧЗТ к одному из препаратов группы НИОТ – абакавиру. Кроме того в главе 6 работы представлена молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса, выделенных из образцов плазмы крови пациентов, находящихся в изолированных коллективах (учреждения пенитенциарной системы ПФО).

6.1 Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам

Изучение частоты встречаемости первичной резистентности ВИЧ необходимо для оценки уровня передаваемой лекарственной устойчивости вируса от пациента к пациенту, для минимизации ее возникновения и распространения, своевременного планирования и принятия мер, предупреждающих распространение резистентных штаммов вируса [89, 91, 316].

По данным экспертного бюро ВОЗ имеется три уровня распространенности первичной резистентности ВИЧ к АРВП [316]. Проведенные в 2006-2010гг. исследования в 18 регионах РФ определили уровень передающейся лекарственной устойчивости ВИЧ, не превышающий 5% [103], что, согласно данным ВОЗ, соответствует низкой частоте распространения.

В настоящей работе осуществлено одномоментное кросс-секционное исследование по изучению распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов из 12 регионов Приволжского федерального округа за семилетний период (2008-2014гг.). Проанализированы 114 образцов плазмы крови ВИЧ-положительных пациентов, никогда не получавших АРВТ, в направлении на исследование у которых значилось «определение первичной резистентности ВИЧ к АРВП». Следует отметить, что, согласно МР 3.1.1.0075/1-13 [89], в указанной группе пациентов лишь 49 человек соответствовали критериям включения в исследование по изучению распространенности первичной (передаваемой) резистентности ВИЧ. У остальных пациентов (65 человек) присутствовали критерии исключения, связанные со сроками заражения, превышающими один год до момента исследования, и с числом клеток CD4⁺

менее 500 кл/мкл на момент исследования. В этой связи, образцы от этих пациентов были исключены из данной целевой группы.

Проведенный генетический анализ показал, что нуклеотидные последовательности штаммов ВИЧ, выделенных из 49 образцов плазмы крови обследуемых ЛЖВ, относящихся к целевой группе наблюдения по распространенности первичной резистентности ВИЧ, не содержали мутаций в генах RT или протеазы (protease - PR) ВИЧ, ассоциированных с клинически значимой резистентностью вируса к АРВП. Среди выявленных замен ни одна не входила в перечень мутаций, определяющих передаваемую лекарственную устойчивость вируса [89].

Структура вторичных мутаций, выявленных в гене RT ВИЧ у данной группы пациентов, представлена высокой частотой встречаемости полиморфизма A62V ($40,8 \pm 7,0\%$), как известно не формирующей фармакологическую резистентность вируса [40], и значительно меньшей ($p < 0,05$) распространенностью мутаций T69N ($2,0 \pm 0,1\%$) и V108I ($4,1 \pm 0,2\%$). В гене PR ВИЧ спектр мутаций был представлен следующими позициями: M36I ($8,2 \pm 0,4\%$), V77I ($4,1 \pm 0,2\%$), L10I ($4,1 \pm 0,2\%$), A71T ($2,0 \pm 0,1\%$). Необходимо отметить, что по данным литературы, замена M36I, возникшая в геноме вирусного штамма у пациентов, не получавших ранее терапию, является предиктором мутации L90M, определяющей резистентность к нелфинавиру (NFV) и саквинавиру (SQV) [307, 309]. Таким образом, выявление вторичных мутаций и мутаций полиморфизма в геноме значительного количества АРВТ-«наивных» пациентов свидетельствует о возможности потенциального воздействия выявленных замен на снижение эффективности терапии в дальнейшем при ее применении, что обуславливает необходимость систематического проведения подобных исследований и пристальный анализ полученных результатов.

В целом, полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, определивших низкий уровень первичной резистентности ВИЧ к АРВП в РФ, [107, 112, 116, 117, 127, 145, 153, 154, 156, 166] что, согласно материалов

ВОЗ и российских рекомендаций, предполагает проведение оценки индикаторов раннего предупреждения появления резистентности ВИЧ к АРВП, которые должны проводиться всеми МО, предоставляющими лечение ВИЧ-инфицированным, с расчетом средних по субъекту и повторением данного исследования через два года [89, 103, 316].

Оставшаяся часть АРВТ-«наивных» пациентов (65 человек), не вошедших в целевую группу для определения уровня передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ, была обследована с целью оценки распространенности устойчивости вируса среди нелеченых ЛЖВ, независимо от давности заражения. Полученные результаты такого анализа потенциально могут иметь некоторую неточность и погрешность, в сравнении с определением передающейся лекарственной устойчивости вируса в целевых группах, поскольку имеют критерии исключения, не позволившие включить их в данную когорту ЛЖВ, о чем было сказано выше. Тем не менее, проведенный анализ позволит иметь ценную практическую и научную информацию об особенностях циркуляции мутантных штаммов ВИЧ среди «наивных» пациентов, планирующих начало АРВТ [89]. Так, нашими исследованиями показано, что у одного пациента ($1,5 \pm 0,3\%$) была выявлена замена G190S, определяющая высокий уровень устойчивости вируса к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) – невирапину (NVP) и эфавиренцу (EFV). Подобный анализ, проведенный автором, совместно с коллективом соавторов в другом исследовании, позволил выявить распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ среди нелеченых ЛЖВ в ПФО на уровне 3,1% [6]. Таким образом, факты выявления устойчивых к АРВП штаммов ВИЧ у нелеченых пациентов свидетельствуют об актуальности и необходимости дальнейшего мониторинга резистентности вируса к препаратам среди АРВТ-«наивных» пациентов, независимо от сроков заражения. Полученные результаты следует учитывать в практике врачей клинического профиля при планировании и назначении антиретровирусной

терапии пациенту, в том числе при проведении постконтактной химиопрофилактики и химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ. Это связано с тем, что, наличие мутаций устойчивости может значительно ограничивать ожидаемый эффект от применения лечебных препаратов первой линии АРВТ. Кроме того, полученные данные необходимо использовать в эпидемиологическом мониторинге и надзоре за распространенностью резистентных штаммов вируса иммунодефицита человека, циркулирующих на территории округа.

6.2 Анализ распространенности вторичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам

Исследование, представленное в разделе 6.2. главы 6, посвящено изучению распространенности резистентных штаммов вируса к АРВП и анализу территориальных особенностей их циркуляции в период 2008-2014гг. (спустя два года от начала масштабного применения АРВТ в ПФО).

На 01.01.2015г., согласно данным статистических отчетных форм: «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», поступивших из 14 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ Приволжского федерального округа, общее количество ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ, составило 65912 человек, или 34,3% от общего числа ВИЧ-позитивных лиц и 97,7% от числа нуждавшихся [56]. Результаты исследований показали, что на начало 2015г. 24343 ЛЖВ ($36,9 \pm 0,2\%$), получающих терапию, прерывали ее по разным причинам, из них 40,7% – по причине смерти. Оставшаяся, значительная часть таких пациентов, является угрожаемой по развитию лекарственной устойчивости ВИЧ. Так, на рисунке 26 представлена

динамика роста числа ЛЖВ, получавших терапию, и, в том числе, прерывавших ее. В целом, в ПФО в течение 2008-2014гг. количество ВИЧ-позитивных пациентов, у которых в анамнезе отмечены эпизоды прерывания АРВТ по разным причинам, возросло в 6,35 раза ($p < 0,05$).

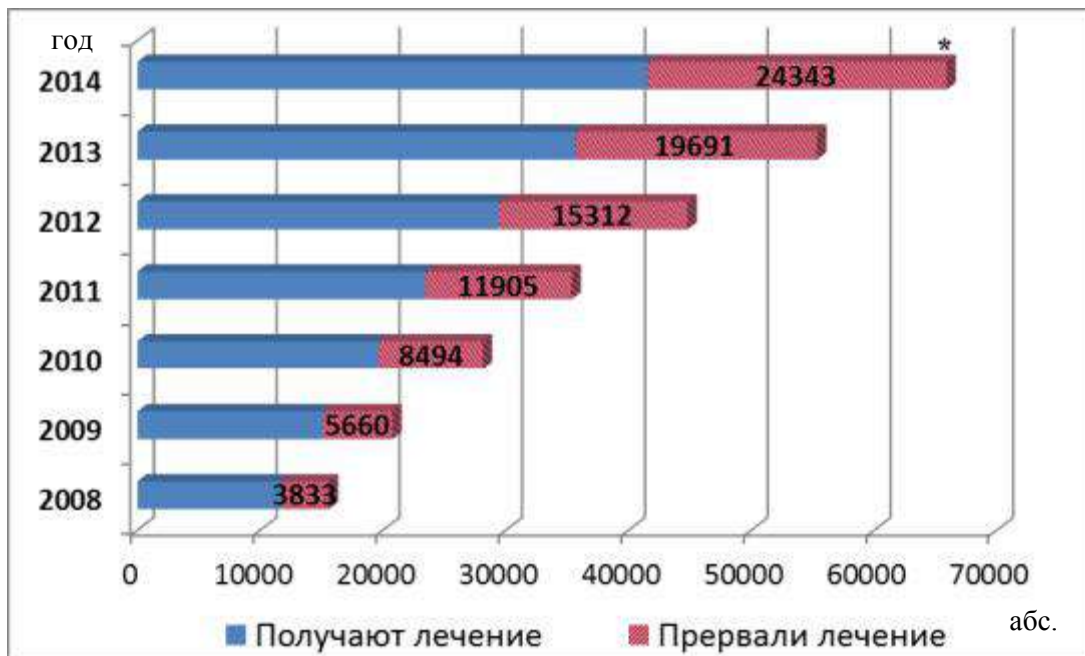


Рисунок 26 - Динамика количества инфицированных ВИЧ, получающих и прерывавших АРВТ, в ПФО по годам (*-статистически значимые различия показателя, по сравнению с 2008г.)

Кроме того, результаты наших исследований показали, что ежегодно в ПФО от 1,5% до 3,6 % ВИЧ-позитивным пациентам, принимающих лекарственные препараты, заменяется схема терапии ввиду ее неэффективности, что так же является одной из возможных причин развития лекарственной устойчивости вируса у данных лиц. Все вышеизложенное, несомненно, свидетельствует об актуализации исследований по определению распространенности резистентности ВИЧ к АРВП. В этой связи, в данной работе было проведено кросс-секционное исследование по определению уровня распространенности мутаций, вызывающих устойчивость вируса, в ответ на применение АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов из 12 регионов округа за семилетний период (2008-2014гг.). Исследованию

подлежали образцы плазмы крови взрослых ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРВТ первой линии не менее 12 месяцев, с вирусной нагрузкой более 1000 коп/мл, имеющих в анамнезе неэффективность лечения в связи с ухудшением вирусологического и иммунологического ответа [26, 89, 142, 146].

Проведенный анализ показал, что в структуре генетических мутаций, определяющих высокую и среднюю степень устойчивости ВИЧ к разным группам АРВП, в ПФО во все годы наблюдения доминируют ($56,3 \pm 1,2\%$) замены, связанные с иммунологической и вирусологической неэффективностью препаратов группы НИОТ, что представлено на рисунке 27. Мутации, вызывающие устойчивость вируса к группе ННИОТ ВИЧ, встречались с частотой от 27,4% до 41,8% в разные периоды наблюдения, составляя, в среднем по округу, $33,1 \pm 1,8\%$. Частота встречаемости мутаций высокого уровня устойчивости к ИП ВИЧ была значительно меньше, чем к предыдущим двум классам препаратов, и составила в среднем $10,5 \pm 1,2\%$.

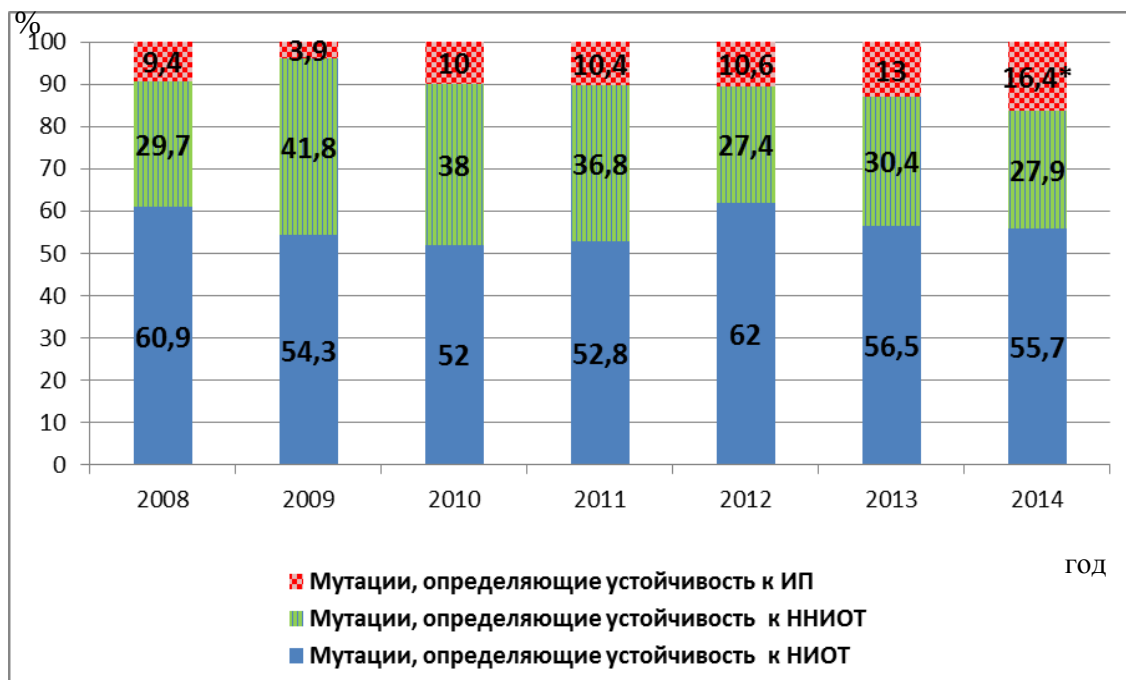


Рисунок 27 - Структура мутаций, обуславливающих высокую степень устойчивости или снижение чувствительности ВИЧ к различным группам АРВП, в ПФО (* - статистически значимые различия показателя, по сравнению с 2008г.)

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, представивших результаты о меньшей вероятности развития резистентности вируса при использовании ингибиторов РР ВИЧ, по сравнению с НИОТ и ННИОТ, в качестве основного препарата первой схемы АРВТ. Это может быть связано, в том числе, и с относительно поздним, по сравнению с ингибиторами РТ, применением данных препаратов в схемах лечения [7, 39, 66, 99, 152], а также, как известно, наличием более высокого генетического барьера для развития устойчивых штаммов у ингибиторов РР вируса [17, 155]. Вместе с тем, по данным литературы, происходящий при приеме ингибиторов протеазы (ИП) ВИЧ процесс накопления мутаций резистентности, сохраняющийся во времени, может приводить к снижению эффективности и других ИП [155]. Данный факт, вероятно, явился причиной отчетливой тенденции к росту доли замен в гене протеазы ВИЧ-1 у пациентов ПФО в последние годы ($p < 0,05$) (Рисунок 27).

Исследованиями установлено, что из 694 обследованных в течение семи лет пациентов, вирусные штаммы содержали мутации резистентности в образцах $28,8 \pm 1,7\%$ женщин и $46,2 \pm 1,9\%$ мужчин, то есть у каждой третьей женщины и каждого второго мужчины, составляя в среднем по округу $37,6 \pm 1,8\%$. Следует отметить, что у оставшейся значительной части ЛЖВ округа ($62,4\%$) с неэффективностью принимаемой АРВТ, отсутствие мутаций резистентности вируса может являться свидетельством низкой приверженности пациента терапии и/или нарушений преаналитического этапа на долабораторном разделе исследования.

Гендерный анализ частоты встречаемости мутаций, определяющих устойчивость ВИЧ к АРВП в ПФО, показал, что лишь в 2009г. данный показатель среди женщин достоверно превысил таковой среди мужчин ($p < 0,05$), в остальные годы, имея более низкий уровень, а распространенность мутаций резистентности ВИЧ у мужчин, достоверно превышала таковую среди женщин в округе, начиная с 2010г. (Рисунок 28).

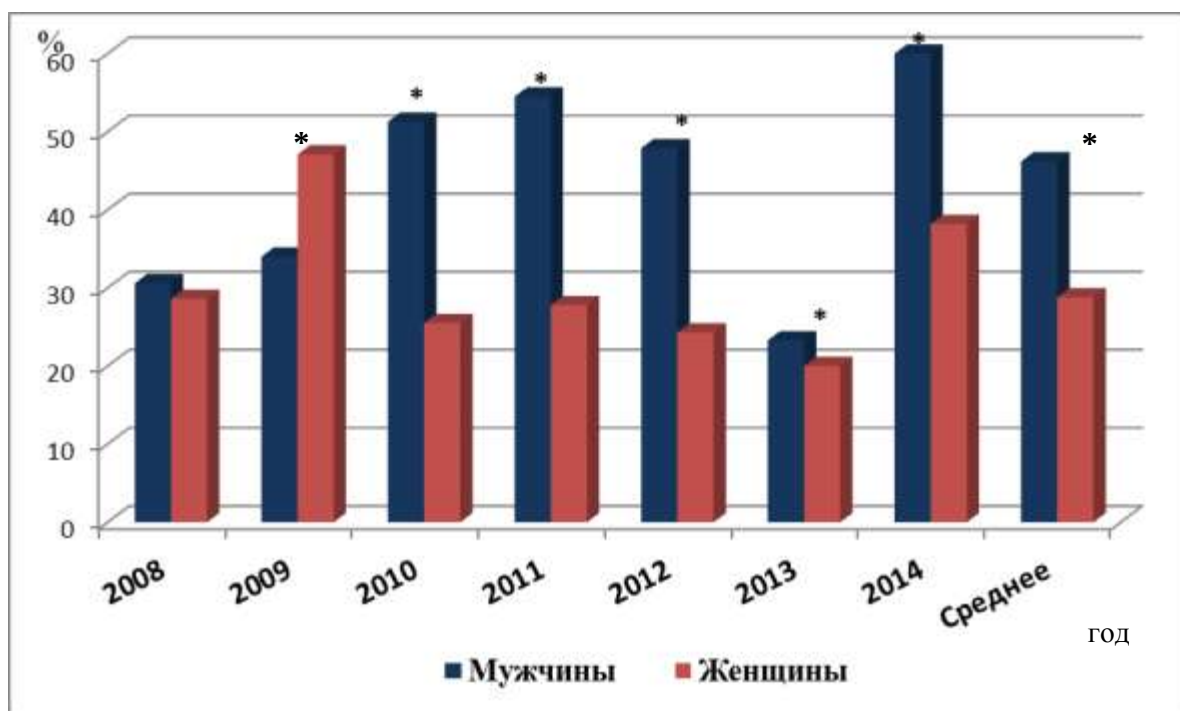


Рисунок 28 - Частота встречаемости мутаций, определяющих устойчивость ВИЧ к АРВП, у мужчин и женщин в ПФО (* - статистически значимые различия)

Лекарственная устойчивые штаммы вируса, по крайней мере, к одному препарату, были обнаружены в образцах $22,3 \pm 1,6\%$ мужчин и $14,9 \pm 1,3\%$ женщин ($p < 0,05$). В среднем, 1,0 мутация была зарегистрирована на одну обследованную женщину, в то время как соответствующий результат для мужчин – 1,3 мутации. Выше изложенные результаты определили некоторые гендерные различия в частоте распространенности мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ.

Исследования ряда ученых, проводимые в различных странах мира, касающиеся изучения гендерных факторов как предикторов для развития лекарственной устойчивости вируса имели противоречивые результаты. Так, по мнению авторов, проводивших исследования в развитых странах мира, различий в развитии лекарственной устойчивости вируса среди мужчин и женщин нет [244, 253, 271]. Вместе с тем, в работе Weinstock H.S. с соавт. сообщается, что распространенность мутаций резистентности ВИЧ выше в когорте инфицированных мужчин [293], а результаты исследований других ученых показали преобладание числа мутаций лекарственной устойчивости

вируса в геноме ВИЧ-позитивных женщин [227, 274]. В том числе, V. Mave с соавт. выявлена двукратная вероятность развития вирусологической неудачи АРВТ у женщин в течение одного года наблюдения, независимо от расы или схемы лечения, по сравнению с мужчинами [227].

Наше исследование показало, что в образцах ЛЖВ, получающих АРВТ, в $21,4 \pm 1,6\%$ случаев выявлены вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум или более классам препаратов. Данная ситуация является настораживающим фактором, поскольку по результатам ранее проведенных исследований при развитии резистентности вируса более чем к одной группе препаратов возможности выбора режимов терапии значительно сокращаются. Кроме этого, схемы АРВТ II-III линии часто отличаются низкой эффективностью и безопасностью, а также имеют более высокую стоимость [155].

Наиболее распространенные мутации, детерминирующие резистентность в гене RT ВИЧ-1, выявленные с 2008 по 2014гг. в образцах ЛЖВ субъектов ПФО, представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Частота выявления мутаций в гене RT ВИЧ, обуславливающих высокую степень резистентности или снижение чувствительности к АРВП, у ВИЧ-инфицированных ПФО в 2008-2014 гг.

Мутации	2008 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов			2009 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов			2010 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов			2011 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов		
	Муж. n=36	Жен. n=42	Общ. n=78	Муж. n=47	Жен. n=34	Общ. n=81	Муж. n=80	Жен. n=47	Общ. n=127	Муж. n=66	Жен. n=72	Общ. n=138
M184V	16,7	11,9	14,0	25,5	35,3	29,6	26,3	25,5	26,0	15,2	15,3	15,2
G190S	8,3	9,5	9,0	12,8	23,5	17,3	16,3	12,8	15,0	9,0	11,0	10,0
K103N	0	2,4	1,3	10,6	11,8	11,0	8,8	8,5	8,7	10,6	8,3	9,4
Y181C	0	4,8	2,6	2,1	2,9	2,5	5,0	4,3	4,7	1,5	2,8	2,2
L74V	2,8	0	1,3	0	0	0	1,3	2,1	1,6	1,5	1,4	1,4
T215Y	5,6	2,4	3,8	2,1	2,9	2,5	1,3	0	0,8	0	0	0
T215F	0	0	0	2,1	0	1,2	6,3	2,1	4,7	1,5	2,8	2,2
K101E	5,6	0	2,6	10,2	20,1	14,8	8,8	4,3	7,1	3,0	8,3	5,8
K70R	0	4,7	2,6	6,4	8,8	7,4	5,0	2,1	3,9	3,0	2,8	2,9
D67N	0	4,8	2,6	4,3	8,8	6,2	5,0	2,1	3,9	3,0	2,8	2,9
K219Q	0	2,4	1,3	2,1	5,9	3,7	1,3	2,1	1,6	1,5	0	0,7
K219E	0	0	0	2,1	2,9	2,5	0	0	0	1,5	2,8	2,2
L210W	2,8	0	1,3	0	0	0	2,5	0	2,5	0	0	0
M41L	0	0	0	2,1	0	1,2	0	0	0	0	0	0
V106A	2,8	2,4	2,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Y188L	0	4,8	2,6	2,1	0	0	0	2,1	0,8	0	0	0
Y115F	0	0	0	0	0	0	1,3	2,1	1,6	1,5	2,8	2,2
Q151M	0	0	0	2,1	0	1,2	1,3	0	0,8	1,5	1,4	1,4
F227L	2,7	0	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E138K	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,4	0,7
K65R	0	0	0	0	0	0	3,8	0	2,4	1,5	1,4	1,4

Продолжение таблицы 11

мутации	2012 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов			2013 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов			2014 год Количество исследованных образцов/ % резистентных изолятов		
	Муж. n=73	Жен. n=74	Общ. n=147	Муж. n=19	Жен. n=40	Общ. n=59	Муж. n=30	Жен. n=34	Общ. n=64
M184V	28,8	13,5	21,1	26,3	10,0	15,3	23,3	11,8	17,2
G190A/S	12,3	9,5	10,9	15,8	7,5	10,2	6,7	5,9	6,3
K103N	6,8	2,7	4,8	0	5,0	3,4	6,7	0	3,1
Y181C	2,7	1,4	2,0	0	0	0	3,3	0	1,7
L74V	1,4	1,4	1,4	0	2,5	1,7	6,7	5,9	6,3
T215Y	4,1	1,4	2,7	5,3	0	1,7	3,3	0	1,6
T215F	8,2	4,1	6,1	0	5,0	3,4	0	0	0
K101E	9,6	4,1	6,8	10,5	2,5	5,1	6,7	2,9	4,7
K70R	4,1	2,7	3,4	5,3	2,5	3,4	3,3	0	1,6
D67N	4,1	2,7	3,4	5,3	2,5	3,4	3,3	0	1,6
K219Q	1,4	0	0,7	0	0	0	3,3	0	1,6
K219E	0	1,4	0,7	5,3	0	1,7	3,3	0	1,6
L210W	4,1	0	2,0	0	0	0	0	0	0
M41L	5,5	2,8	4,1	0	0	0	0	0	0
V106A	0	1,4	0,7	0	2,5	1,7	0	0	0
Y188L	0	0	0	0	2,5	1,7	0	0	0
Y115F	0	4,1	2,0	5,3	0	1,7	0	0	0
Q151M	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K65R	0	2,7	1,4	0	0	0	0	0	0
F227L	1,4	0	0,7	0	2,5	1,7	0	2,9	1,6
E138K	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание - Средняя ошибка для приведенных значений в таблице находится в пределах от $\pm 0,1$ до $\pm 5,7$.

Анализ мутаций в гене RT показал, что замена M184V/I является доминантной мутацией во все годы, включенные в исследование, с показателями частоты выявления 14,0%, 29,6%, 26,0%, 15,2%, 21,1%, 15,3% и 17,2%, соответственно, составляя в среднем по округу $20,3 \pm 1,5\%$. Это согласуется с данными ряда российских и зарубежных исследователей, которые определяют данную мутацию как наиболее распространенный нуклеозидный ингибитор RT - НИОТ-мутаций резистентности, появляющуюся уже через восемь недель после начала лечения препаратами ламивудином (ЗТС) и эмтрицитабином (ФТС), которые применяются в качестве часто встречающейся комбинации и обладают достаточно высокой эффективностью [39, 61, 88, 99, 106, 241, 266, 270, 308].

Известно, что наличие даже единичной мутации M184V делает вирус практически нечувствительным к ЗТС, вместе с тем, показано, что штаммы вируса с заменой M184V обладают «защитным действием», повышая чувствительность к тенофовиру (ТДФ), ставудину (d4Т) и зидовудину (ЗДВ) и отдаляя появление лекарственной устойчивости к препаратам других классов - ампренавиру (АРВ) [17]. В этой связи, наличие мутации M184V не будет являться основанием отмены ЗТС в схеме лечения [17, 284].

Высокая степень устойчивости вируса к ЗДВ и d4Т была вызвана группой мутаций устойчивости к аналогам тимидина, включающей замены T215Y/F, определяемыми у пациентов округа во все годы исследования, со средней частотой $2,2 \pm 0,5\%$, и мутациями K70R, D67N, L210W и M41L. Причем, если замены в позициях K70R, D67N определялись в течение всего периода наблюдения со средней частотой $3,5 \pm 0,7\%$, то L210W и M41L имели меньшую распространенность (0,7%) и не определялись в образцах 2011, 2013-2014гг.

Высокая степень устойчивости к d4Т, диданозину (ddI) и АВС ВИЧ, выявленная у ВИЧ-позитивных пациентов округа с вирусологической и иммунологической неэффективностью терапии в 2009-2011гг, была связана с

мутацией Q151M, к препаратам ddI, ABC и TDF – с мутацией K65R в 2010-2012 гг.; к ABC – с заменой Y115F, выявленной в 2010-2013 гг.

Частота встречаемости мутации L74V, приводящей, по данным литературы, к повышению устойчивости к ddI и ABC в 2-5 раз [300], в нашем исследовании не превышала значения в $2,8 \pm 0,6\%$ в 2008-2013 гг., а в 2014 г. увеличилась и составила $6,3 \pm 0,8\%$.

Среди ненуклеозидных ингибиторов RT - ННИОТ-мутаций резистентности с наибольшей частотой встречались замены G190S ($10,7 \pm 1,1\%$), K103N ($7,1 \pm 0,9\%$), K101E ($6,8 \pm 0,9\%$), которые нейтрализуют (G190S, K103N) или снижают устойчивость (K101E) к EFV и NVP. Данные мутации регистрировались в геноме вируса у ЛЖВ округа во все годы наблюдения и были определены в качестве распространенных мутаций лекарственной устойчивости к ННИОТ и в других ретроспективных исследованиях российских и зарубежных авторов [39, 61, 254, 302, 308]. Необходимо отметить, что для развития выраженной устойчивости к одному или более ННИОТ, достаточно возникновения даже одной мутации. Так, относительно часто встречающаяся в наших исследованиях, замена K103N ($7,1\%$), по данным литературы, приводит к развитию перекрестной устойчивости ВИЧ ко всей группе ННИОТ, увеличивая ее в 20-30 раз [197]. В работе S.H. Eshleman с соавт. описано появление данной мутации в геноме 20% инфицированных ВИЧ женщин даже после однократного приема NVP, используемого в целях профилактики перинатальной передачи вируса [216]. В этой связи, необходимо внесение изменения в схему применяемой АРВТ. Вместе с тем, следует помнить, что возникшие ранее мутантные формы могут сохраняться на протяжении длительного времени, а иногда и всю жизнь в клеточных резервуарах (центральная нервная система, CD4-клетки и пр.). В этой связи повторное применение подобной схемы терапии может вновь способствовать быстрому развитию лекарственной устойчивости вируса [17, 249].

Замена в кодоне Y181C/I/V, повышающая устойчивость к NVP в 30 раз, была обнаружена в изолятах, выделенных от ЛЖВ ПФО, в течение всего периода наблюдения, кроме 2013г., с частотой $2,5 \pm 0,5\%$.

Наличие мутации Y188L, определенной в нашем исследовании в 2008-2010 и 2013гг. с небольшой частотой (0,7%), предполагает развитие высокой устойчивости вируса иммунодефицита человека к NVP, EFV и рилпивирину (RPV).

Замена E138K, определяющая невосприимчивость к препарату группы НИИОТ RPV, и, часто определяющая перекрестную резистентность (мутация M184I) к FTC из группы НИОТ [315], была выявлена в единственном случае (2011г.) у ВИЧ-инфицированной пациентки из Ульяновской области.

Мутация F227L, определяющая снижение чувствительности вируса к NVP, была выявлена у четырех пациентов округа (Нижегородская, Самарская, Ульяновская области и Удмуртская Республика) с частотой $0,6 \pm 0,2\%$ в 2008, 2012-2014гг.

Мутация V106A, увеличивающая устойчивость к NVP до 30 раз и вызывающая умеренную устойчивость к EFV, встречалась в наших исследованиях с небольшой частотой (0,6%) в 2008, 2012 и 2013гг.

В результате анализа области гена протеазы вируса, выделенного в образцах ВИЧ-инфицированных пациентов субъектов ПФО, был зарегистрирован значительный спектр мутаций, определяющих высокую и среднюю степень устойчивости вируса к ингибиторам PR. Вместе с тем, данные мутации регистрировались в единичных случаях и не во все годы наблюдения (Таблица 11). Следует отметить, что к препаратам из группы ИП ВИЧ в целом, может развиваться перекрестная устойчивость вируса. Вместе с тем, некоторые первичные мутации в гене протеазы ВИЧ определяют относительную специфичность к отдельным АРВП [17], и, именно поэтому, ранняя замена одного препарата на другой из данной группы обусловит большую эффективность новой схемы терапии [72]. Так, немецкими

учеными описано восстановление чувствительности вируса даже при наличии десяти мутаций устойчивости к ИП ВИЧ [287].

Известно, что для АРВП из группы ИП и, особенно для бустированных, характерен высокий генетический барьер, по сравнению с НИОТ и ННИОТ [17, 155]. Так, например, для развития высокой степени устойчивости вируса к дарунавиру (DRV) необходимо появление до 12 мутаций [318]. Вместе с тем, известно, что добавление небольших доз RTV в схемы лечения, включающие ИП ВИЧ, приводит к повышению фармакологического барьера резистентности и сокращает скорость их выведения из организма [17, 155].

В нашем исследовании в гене протеазы ВИЧ у ЛЖВ ПФО с наибольшей частотой встречались следующие первичные мутации: M46I/L ($1,5 \pm 0,4\%$), обуславливающая снижение чувствительности к NFV, IDV, FPV и I50L ($1,1 \pm 0,3\%$), вызывающая высокую степень резистентности вируса к атазанавиру (ATV).

Таблица 12 - Частота выявления мутаций в гене PR ВИЧ, обуславливающих высокую степень резистентности или снижение чувствительности к АРВП, у ВИЧ-инфицированных ПФО в 2008-2014гг.

Мутации	2008 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2009 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2010 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2011 год Количество образцов/ % резистентных изолятов		
	Муж. n=36	Жен. n=42	Общ. n=78	Муж. n=47	Жен. n=34	Общ. n=81	Муж. n=80	Жен. n=47	Общ. n=127	Муж. n=66	Жен. n=72	Общ. n=138
M46I	2,8	0	1,3	0	2,9	1,2	1,3	4,3	2,4	1,5	0	0,7
M46L	0	0	0	0	0	0	1,3	4,3	2,4	1,5	0	0,7
L90M	2,8	0	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I84V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I47A	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	0	0	0
V82A	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	0	0	0
I54V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	0,7
I54L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I50V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	1,5
I50L	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7
N88S	0	0	0	0	0	0	0	2,1	0,8	1,5	0	0,7
L76V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	0,7
D30N	0	0	0	0	2,9	1,2	0	0	0	0	0	0
L24I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L33F	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7

Продолжение таблицы 12

Мутации	2012 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2013 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2014 год Количество образцов/ % резистентных изолятов		
	Муж. n=73	Жен. n=74	Общ. n=147	Муж. n=19	Жен. n=40	Общ. n=59	Муж. n=30	Жен. n=34	Общ. n=64
M46I	0	2,8	1,4	0	2,5	1,7	3,3	0	1,6
M46L	0	1,4	0,7	0	0	0	0	0	0
L90M	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I84V	0	0	0	0	2,5	1,7	0	0	0
I47A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V82A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I54V	0	1,4	0,7	0	0	0	0	0	0
I54L	0	0	0	0	0	0	3,3	0	1,6
I50V	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I50L	4,1	0	2,0	0	2,5	1,7	3,3	2,9	3,1
N88S	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L76V	0	1,4	0,7	0	0	0	0	0	0
D30N	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L24I	0	0	0	0	0	0	3,3	0	1,6
L33F	1,4	1,4	0,7	0	0	0	2,9	0	1,6

Примечание - Средняя ошибка для приведенных значений в таблице находится в пределах от $\pm 0,1$ до $\pm 3,1$.

Вирусологическую неудачу лечения ВИЧ-инфицированных пациентов препаратом из группы ингибиторов PR ВИЧ NFV в 2008-2009гг. можно объяснить наличием мутаций высокой устойчивости L90M и D30N, выявленных в наших исследованиях в единичных случаях в образцах пациентов из Саратовской и Нижегородской областей. Следует отметить, что в последующие годы данные мутации в геноме ЛЖВ, тестируемых на лекарственную устойчивость ВИЧ, не определялись.

Мутация L24I, направленная на снижение чувствительности к индинавиру (IDV), в нашем исследовании была выявлена в изоляте, выделенном от пациента из Ульяновской области в 2014г.

Наличие замены I84V, вызывающей высокую степень устойчивости вируса к значительному спектру препаратов группы ИП: ATV, NFV, IDV, SQV и фосампренавиру (FPV) и снижение чувствительности к лопинавиру (LPV) и типранавиру (TPV), было нами обнаружено лишь в 2013г. в образце плазмы крови ВИЧ-позитивной пациентки из Удмуртской Республики.

Мутация I47A, явившаяся причиной высокой степени устойчивости к FPV и LPV и снижения чувствительности к IDV, NFV, TPV, DRV, была выявлена в одном образце, полученном от пациента из Республики Марий Эл в 2010г.

Кроме того, нами была выявлена замена N88S, определившая высокую степень устойчивости вируса к NFV и ATV, у двух инфицированных пациентов из Нижегородской области в 2010-2011гг.

Мутация L76V, обусловившая высокий уровень лекарственной устойчивости вируса к FPV и снижение чувствительности к DRV, IDV, LPV у пациентов из Кировской области и Башкортостана в 2011-2012гг., по данным литературы, может приводить к восстановлению чувствительности к ATV и SQV [287].

Замены I50V и I54L, которые стали причиной высокой степени устойчивости к FPV в 2011 и 2014гг., были обнаружены у ЛЖВ из Башкортостана и из Ульяновской области, соответственно.

V82A снижала чувствительность практически ко всем препаратам из группы ИП ВИЧ у пациента из Марий Эл в 2010г., I54V в 2011-2012гг. - у двух ВИЧ-позитивных лиц из Кировской области и Республики Башкортостан.

Замена L33F, впервые появившаяся в спектре мутаций гена протеазы ВИЧ в 2014г., явилась причиной снижения чувствительности к FPV у пациента из Ульяновской области.

В целом, в образцах плазмы крови 73 ВИЧ-позитивных пациентов ($10,5 \pm 1,0\%$) из различных субъектов ПФО на момент проведения настоящего исследования имелись замены в гене PR ВИЧ, обусловившие высокую степень устойчивости или снижение чувствительности к ряду препаратов из группы ингибиторов протеазы вируса.

Еще одним направлением настоящей работы явилось изучение спектра лекарственной устойчивости ВИЧ к разным группам АРВП (НИОТ, ННИОТ, ИП) в ПФО в 2008-2014гг. (Таблица 13).

Таблица 13 - Лекарственная устойчивость ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов ПФО в 2008-2014гг.

АРВП	2008 год Количество исследованных образцов/ % резистентных			2009 год Количество исследованных образцов/ % резистентных			2010 год Количество исследованных образцов/ % резистентных			2011 год Количество исследованных образцов/ % резистентных		
	Муж. n=36	Жен. n=42	Общ. n=78	Муж. n=47	Жен. n=34	Общ. n=81	Муж. n=80	Жен. n=47	Общ. n=127	Муж. n=66	Жен. n=72	Общ. n=138
ЗТС	13,8	11,9	12,8	25,5	41,2	32,0	28,8	25,5	27,6	16,7	18,0	17,4
FTC	13,8	11,9	12,8	25,5	41,2	32,0	28,8	25,5	27,6	16,7	18,0	17,4
ddC	13,8	21,4	17,9	27,7	35,3	30,9	3,6	0	2,4	0	0	0
AZT	13,8	4,8	9,0	10,6	14,7	12,3	7,5	4,3	6,3	4,5	5,6	5,1
ddI	11,1	4,8	7,7	10,6	11,8	11,0	8,8	2,1	6,3	4,5	5,6	5,1
d4T	13,8	4,8	9,0	10,6	11,8	11,0	7,5	4,3	6,3	6,1	5,6	5,8
ABC	11,1	4,8	7,7	10,6	8,8	9,9	8,8	2,1	6,3	4,5	5,6	5,1
TDF	0	2,4	1,3	0	2,9	1,2	7,5	0	4,7	1,5	1,4	1,5
DLV	8,3	14,3	11,5	19,1	35,3	25,9	26,3	21,3	24,4	21,2	23,6	22,5
EFV	8,3	23,8	16,7	27,7	44,1	34,6	28,8	23,4	26,8	21,2	25,0	23,2
NVP	5,6	23,8	15,4	27,7	41,2	33,3	33,8	25,5	30,7	25,8	25,0	25,4
ETR	0	0	0	0	2,9	1,2	13,8	8,5	11,8	4,5	13,8	9,4
APV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7
FOS	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7
IDV	2,8	0	1,3	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	1,4	1,4
SQV	2,8	0	1,3	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	1,4	1,4
LPV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7
DRV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7
TPV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7
NFV	8,3	0	3,8	0	2,9	1,2	2,5	2,1	2,4	1,5	2,8	2,2
ATV	0	0	0	0	0	0	2,5	0	1,6	3,0	1,4	2,2

Продолжение таблицы 13

АРВП	2012 год Количество исследованных образцов/ % резистентных			2013 год Количество исследованных образцов/ % резистентных			2014 год Количество исследованных образцов/ % резистентных		
	Муж. n=73	Жен. n=74	Общ. n=147	Муж. n=19	Жен. n=40	Общ. n=59	Муж. n=30	Жен. n=34	Общ. n=64
3TC	31,5	20,3	24,5	21,1	10,0	13,6	30,0	23,5	26,6
FTC	31,5	20,3	24,5	21,1	10,0	13,6	30,0	23,5	26,6
ddC	2,7	0	1,4	0	0	0	0	0	0
AZT	13,7	6,3	9,5	5,3	5,0	5,1	3,3	8,8	6,3
ddI	9,6	10,9	9,5	5,3	2,5	3,4	10,0	14,7	12,5
d4T	13,7	4,7	8,8	5,3	5,0	5,1	3,3	8,8	6,3
ABC	13,7	9,4	10,9	2	2,5	5,1	13,3	11,8	12,5
TDF	5,5	7,8	6,1	5,3	0	1,7	0	2,9	1,6
DLV	20,5	14,1	16,3	10,5	15,0	13,6	16,7	11,8	14,1
EFV	24,5	17,2	19,7	10,5	17,5	15,3	23,3	14,7	18,8
NVP	26,0	18,8	21,1	10,5	17,5	15,3	23,3	17,6	20,3
ETR	9,6	6,3	7,5	10,5	2,5	5,1	6,6	5,9	6,3
APV	1,4	0	0,7	0	2,5	1,7	3,3	0	1,6
FOS	1,4	0	0,7	0	2,5	1,7	3,3	0	1,6
IDV	2,7	0	1,4	0	2,5	1,7	0	0	0
SQV	2,7	1,6	2,0	0	0	0	3,3	0	1,6
LPV	1,4	0	0,7	0	2,5	1,7	3,3	0	1,6
DRV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TPV	1,4	0	0,7	0	2,5	1,7	3,3	0	1,6
NFV	2,7	7,8	4,1	0	2,5	1,7	6,6	0	3,1
ATV	5,5	0	2,7	0	5,0	3,4	6,6	2,9	4,7

Примечание - Средняя ошибка для приведенных значений в таблице находится в пределах от $\pm 0,1$ до $\pm 6,2$

Известно, что механизм действия препаратов группы НИОТ основан на конкурентном подавлении фермента ВИЧ - обратной транскриптазы, который обеспечивает создание ДНК на матрице РНК вируса [17, 25, 27], а препараты этой группы являются основой схемы первой линии антиретровирусной терапии. К этой же группе отнесен и первый препарат AZT, одобренный для лечения ВИЧ-инфекции в России в 1987г., и долгое время являлся единственным, а впоследствии одним из наиболее распространенных антиретровирусных препаратов [25, 26, 27].

Полученные результаты показали, что в спектре лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека к препаратам группы НИОТ преобладает резистентность к ЗТС и FTC ($22,1 \pm 1,5\%$), имеющая значительные показатели распространенности в 2009-2010, 2012 и 2014гг. (Рисунок 29).

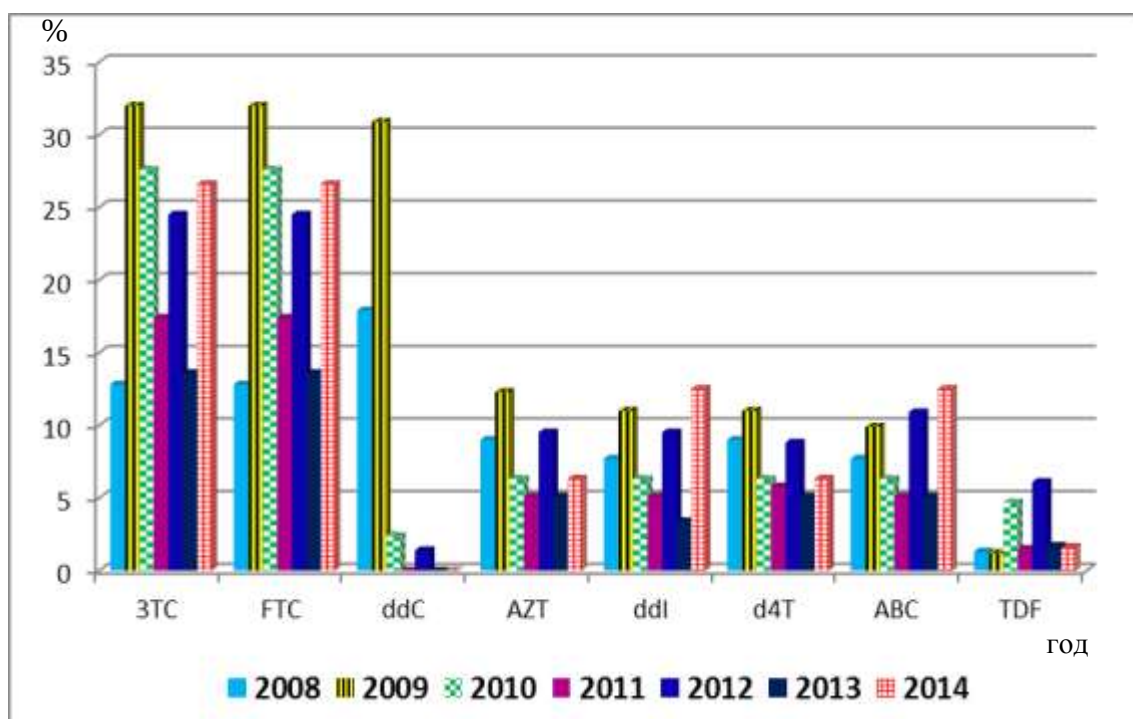


Рисунок 29 - Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП группы НИОТ в 2008-2014 гг.

Высокий уровень резистентности к зальцитабину (ddC) отмечен в 2008-2009гг., в последующие годы (2010, 2012гг.) он значительно снизился ($p < 0,05$) или не регистрировался вообще (2011, 2013, 2014гг.), что связано с

относительно редким назначением данного препарата ранее или неиспользованием в настоящее время в связи с его низкой антивирусной активностью и высокой нейротоксичностью.

Показано, что распространенность лекарственной устойчивости вируса к остальным препаратам данной группы была значительно меньше, чем к ЗТС и ФТС, и во все годы наблюдения регистрировалась на относительно равных показателях, составляющих в среднем для ABC - $8,5 \pm 1,1\%$, ddI – $7,9 \pm 1,1\%$, AZT – $7,7 \pm 1,0\%$, d4T – $7,5 \pm 1,0$, за исключением более низких уровней устойчивости к TDF ($2,6 \pm 0,6\%$).

Так же как и нуклеотидные ингибиторы РТ, ненуклеотидные аналоги вызывают блокировку данного фермента, связываясь с ним (не встраиваясь в цепочку ДНК), что, в конечном итоге, препятствует инфицированию вирусом иммунодефицита человека незараженных клеток [17, 25, 26, 27].

Резистентность к NVP и EFV, основным препаратам схем первого ряда группы ННИОТ, доминирует в пейзаже лекарственной устойчивости ВИЧ ПОФ в течение всего периода наблюдения, составляя в среднем по округу $23,1 \pm 1,6\%$ и $22,1 \pm 1,5\%$ соответственно (Рисунок 30).

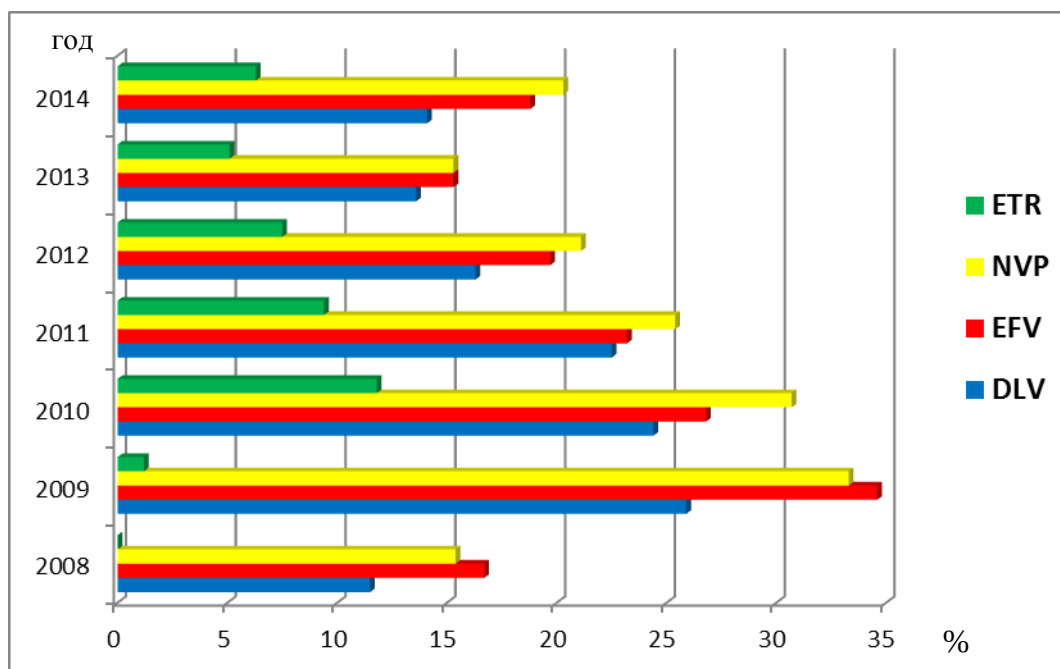


Рисунок 30 - Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП группы ННИОТ в 2008-2014гг.

При изучении пейзажа резистентности ВИЧ к ингибиторам PR, было выявлено, что доминирующее значение имела доля устойчивых штаммов вируса к NFV, составившая в среднем $2,6 \pm 0,6\%$ по округу, и выявленная в образцах плазмы крови пациентов во все годы исследования (Рисунок 31).

Согласно рисунку 31, следующее по значимости положение занимает невосприимчивость вируса к препарату ATV ($2,1 \pm 0,5\%$), отмеченная в период 2010-2014гг. Резистентность к остальным препаратам данной группы встречалась не каждый год и на более низком уровне ($0,2\%-0,9\%$) ($p < 0,05$).

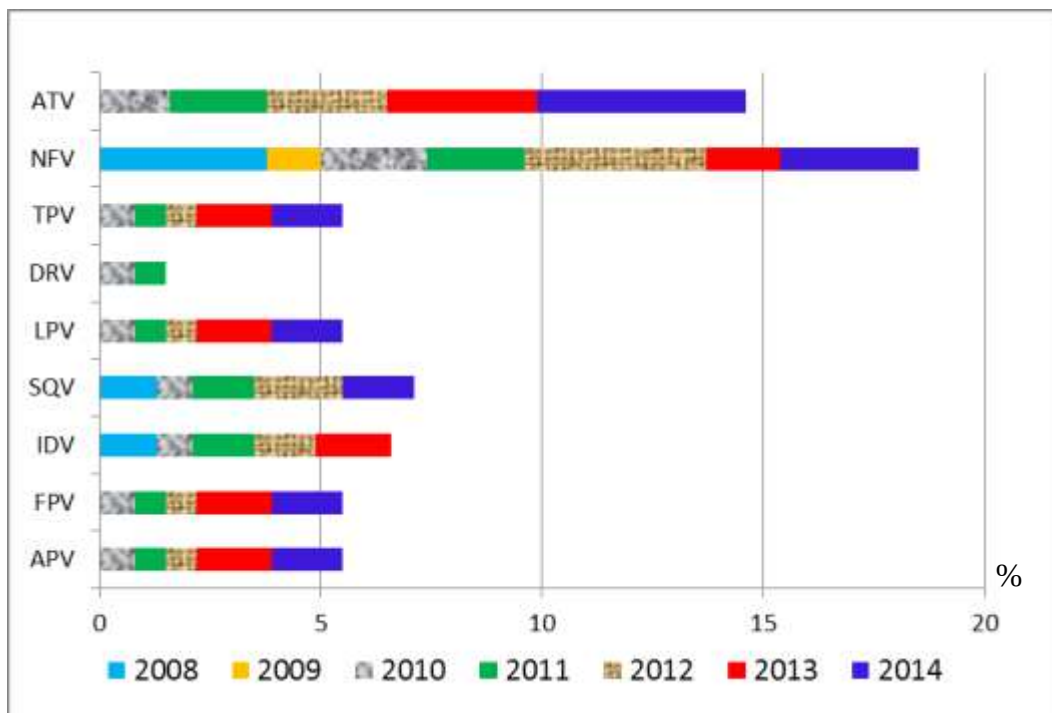


Рисунок 31 - Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП группы ИП в 2008-2014 гг.

Следует отметить, что существует разница в распространенности антиретровирусной лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам из группы ингибиторов PR: в первые годы исследования (2008-2009гг.) отмечался наименьший спектр антиретровирусной резистентности с увеличением последней в дальнейшем (2010-2014гг.) ($p < 0,05$). Это может быть следствием накопления и формирования резервуара мутаций в течение периода развития эпидемии и их сохранения в геноме инфицированного ВИЧ человека, впоследствии вызывающих более значительные уровни распространенности лекарственной устойчивости вируса к препаратам, ингибирующим PR вируса [17, 155]. Данный факт следует учитывать в надзоре за циркуляцией лекарственно устойчивых штаммов вируса, а также при планировании и назначении препаратов из группы ингибиторов PR ВИЧ.

В целом, приведенный в данном разделе и разделе 6.1 главы 6 анализ уровня распространенности мутаций устойчивости ВИЧ к АРВП, их связь с гендерными характеристиками пациентов, выявление доминирующих мутаций в общем пейзаже лекарственной устойчивости вируса к разным группам антиретровирусных препаратов позволяет в рамках эпидемиологического надзора разработать подходы для предупреждения и минимизации дальнейшего возникновения резистентных штаммов ВИЧ. Кроме того, полученные результаты используются в практической работе специалистов территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО в рамках стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека, с целью установления конкретной причины вирусологической и/или иммунологической неэффективности АРВТ. Это позволяет лечащему врачу, в зависимости от ситуации, либо выбрать альтернативные препараты для новой/усовершенствованной схемы лечения, либо продолжить терапию данным препаратом с учетом имеющихся данных.

6.3 Молекулярно-эпидемиологический мониторинг субтипов ВИЧ-1 в субъектах округа

Распространенность различных субтипов вируса иммунодефицита человека является одним из биологических показателей, применяемых в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией [8]. Изучение спектра субтипов и особенностей циркуляции генетических вариантов вируса позволяет выявить некоторые закономерности развития эпидемии ВИЧ-инфекции на различных территориях, использовать полученные данные для прогнозирования эпидемического процесса, расшифровки эпидемических очагов ВИЧ-инфекции, разрабатывать диагностические и вакцинные препараты [21].

Особый интерес в плане изучения распространенности субтипов ВИЧ представляет Приволжский федеральный округ Российской Федерации, характеризующийся высоким уровнем пораженности и значительными показателями заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, превышающими среднероссийский уровень с 2000г. [47, 48, 150]. ПФО является одним из экономически развитых округов России, обладает уникальным транзитным положением, располагаясь на перекрестке международных транспортных коридоров «Север-Юг» и «Восток-Запад», соединяющих Сибирь и Дальний Восток, а также страны Восточной Азии с Европейской Россией и государствами Европы. Последнее, несомненно, вносит определенный вклад в спектр циркулирующих вариантов ВИЧ в округе, актуализируя проведение молекулярно-эпидемиологического мониторинга генетических вариантов ВИЧ-1 на административных территориях Приволжского округа.

Исследованию подлежали 808 образцов плазмы крови из 13 регионов ПФО от ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном

учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ республик: Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Чувашской и Удмуртской республик и областей: Кировской, Нижегородской, Самарской, Саратовской, Ульяновской, Пензенской и Оренбургской за период 2008-2014гг.

Распределение субтипов ВИЧ-1 в изучаемых регионах ПФО имело некоторые различия, в зависимости от сроков наблюдения. В этой связи нами условно были выделены два периода: 2008-2010гг. – первый и 2011-2014гг. – второй. Так, образцы, поступившие на исследование в первый период 2008-2010гг., в $91,3 \pm 1,7\%$ случаев генотипировались как вариант А, в $8,7 \pm 1,6\%$ – как В. Других генетических вариантов вируса в этот период времени не выявлялось, что показано на рисунке 32.

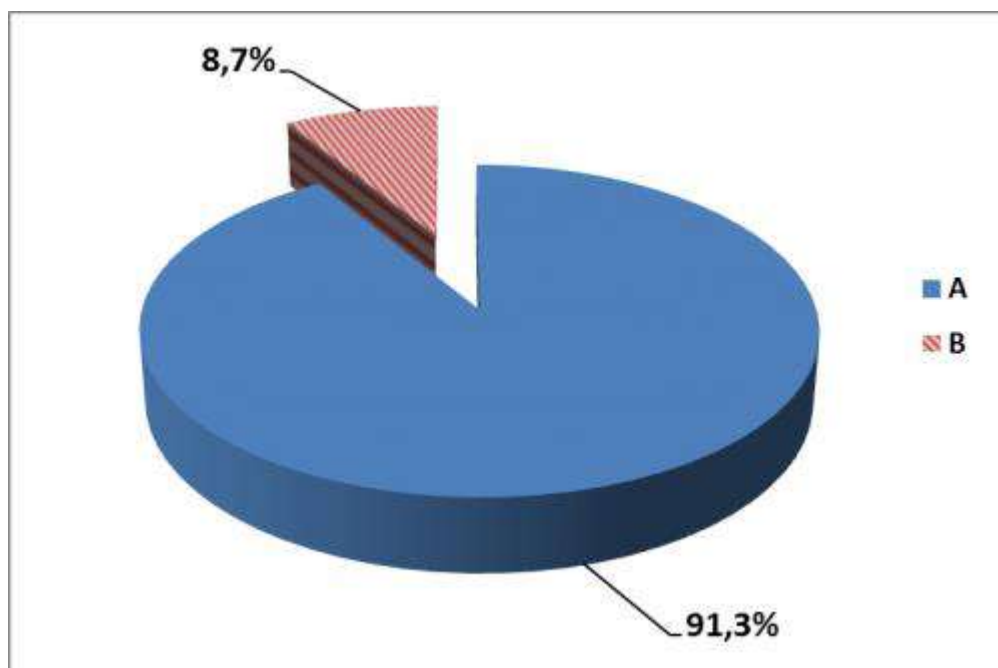


Рисунок 32 - Распространенность субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2008-2010гг.

Субтип А встречался преимущественно ($90,7 \pm 1,7\%$ случаев) в группе лиц, употребляющих психоактивные вещества парентерально, из Нижегородской, Самарской, Кировской, Пензенской, Ульяновской, Саратовской областей и республик Марий Эл, Мордовия, Удмуртской и Чувашской Республик. Вариант В был обнаружен только у лиц из группы

мужчин, имеющих секс с мужчинами, проживающих на территории Нижегородской и Пензенской областей.

Во второй период (2011-2014гг.) спектр субтипов ВИЧ-1 значительно расширился, в основном за счет появления различных рекомбинантных вариантов и штамма субтипа С (Рисунок 33).

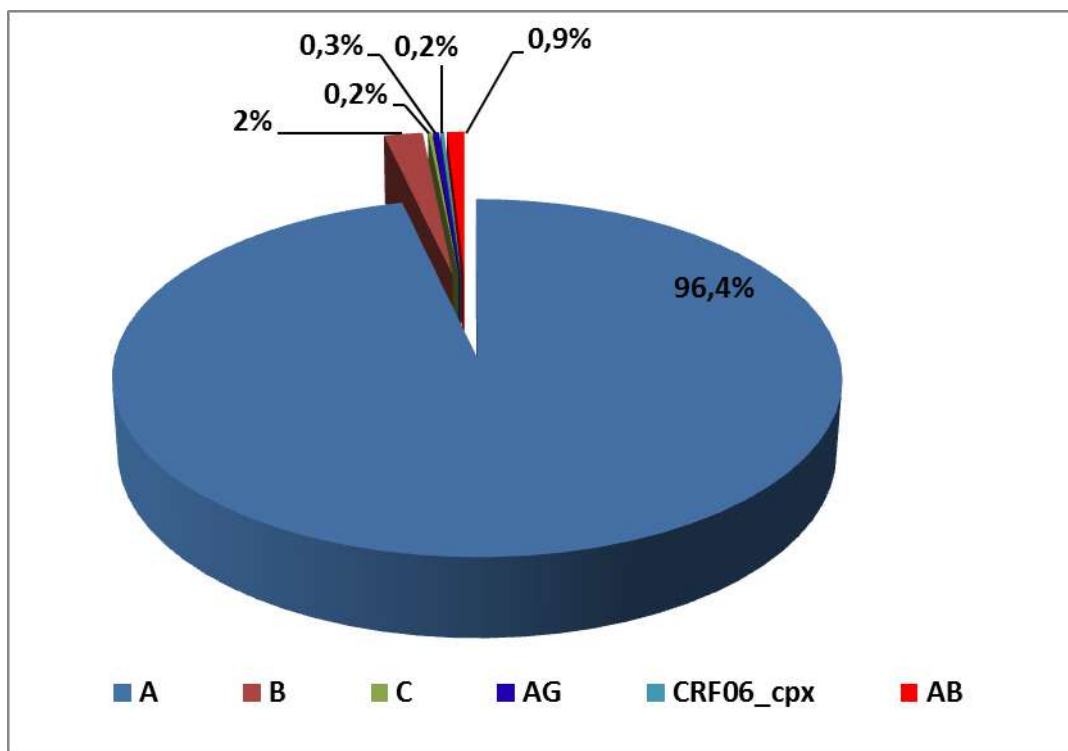


Рисунок 33 - Распространенность субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2011-2014гг.

Появление новых субтипов ВИЧ-1 и их рекомбинантных форм является отражением различных биологических, социально-экономических и политических процессов, происходящих в том или ином регионе. Это связано с биологией возбудителя и особенностями его репликации, расширением экономических и политических связей между странами и континентами, ростом международного туризма, развитием активных миграционных процессов и, как следствие, значительной миграционной нагрузкой на административные территории округа, вовлечением в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции «новых» групп населения с разнообразными путями передачи вируса [63, 125]. Следует отметить, что появление новых субтипов

ВИЧ-1 требует дальнейшего изучения их генетических характеристик, роли и влияния на развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в целом.

Субтипы ВИЧ-1, выделенные из образцов ВИЧ-позитивных пациентов, поступивших на исследование из субъектов округа в 2011-2014гг., представлены в таблице 14:

Таблица 14 - Территориальное распределение субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2011-2014гг.

Субтипы ВИЧ-1	Частота выявления (%)	Территории ПФО, на которых выявлен субтип ВИЧ-1
А	96,4	Нижегородская, Ульяновская, Самарская, Пензенская, Кировская, Оренбургская, Саратовская области, Чувашия, Удмуртия, Мордовия, Марий Эл, Татарстан, Башкортостан
В	2,0	Нижегородская, Пензенская, Кировская области, Чувашия, Удмуртия
С	0,2	Самарская область
AG	0,3	Самарская область
AB	0,9	Нижегородская, Ульяновская, Кировская, Саратовская области
CRF06_crx	0,2	Кировская область

Показано, что в период 2011-2014гг. субтип А продолжал сохранять лидирующее положение, выявляясь в $96,4 \pm 0,9\%$ случаев в геноме инфицированных пациентов со всех территорий округа, но с наибольшей частотой выделялся в образцах ВИЧ-позитивных лиц, проживающих на территории Нижегородской, Ульяновской, Самарской областей и Чувашской Республики ($p < 0,05$) (Рисунок 34).

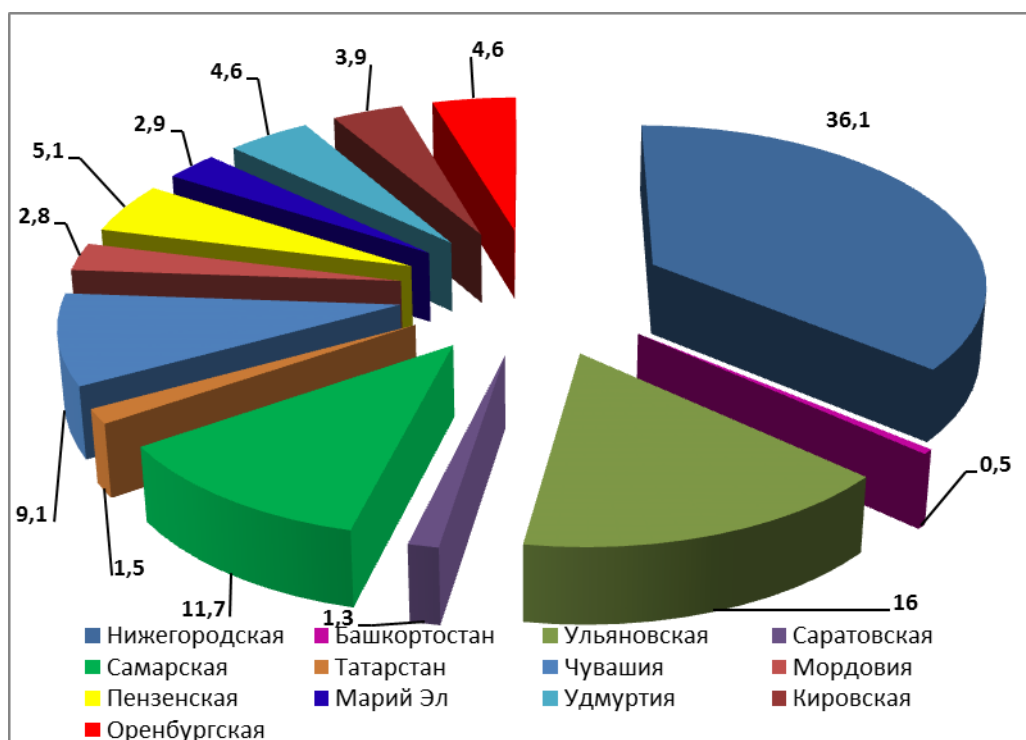


Рисунок 34 - Распределение субтипа А ВИЧ-1 на территориях ПФО

В целом, на начало 2015г., спектр генетических вариантов вируса, циркулирующих на территориях ПФО, представлен на картограмме (Рисунок 35). Установлено, что наибольшее генетическое разнообразие субтипов ВИЧ-1, выделенных из образцов биоматериала ЛЖВ, представленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа, отмечалось в Кировской (А, В, АВ, CPF_06_cpx), Самарской (А, С, AG), Нижегородской (А, В, АВ) областях. В целом, лидирующая роль по-прежнему сохранялась за субтипом А, циркулирующим как моновариант в четырех субъектах округа (республики Башкортостан, Татарстан, Мордовия и Оренбургская область), в других субъектах ПФО его доля среди других генетических вариантов вируса составляла свыше 83%.

Полученные данные согласуются с исследованиями, проведенными значительным количеством авторов, определивших доминирующее значение субтипа А в пейзаже генетических вариантов вируса среди инфицированных ВИЧ российских граждан [21, 24, 52, 63, 66, 74, 81, 84, 85, 86, 87, 145, 174].

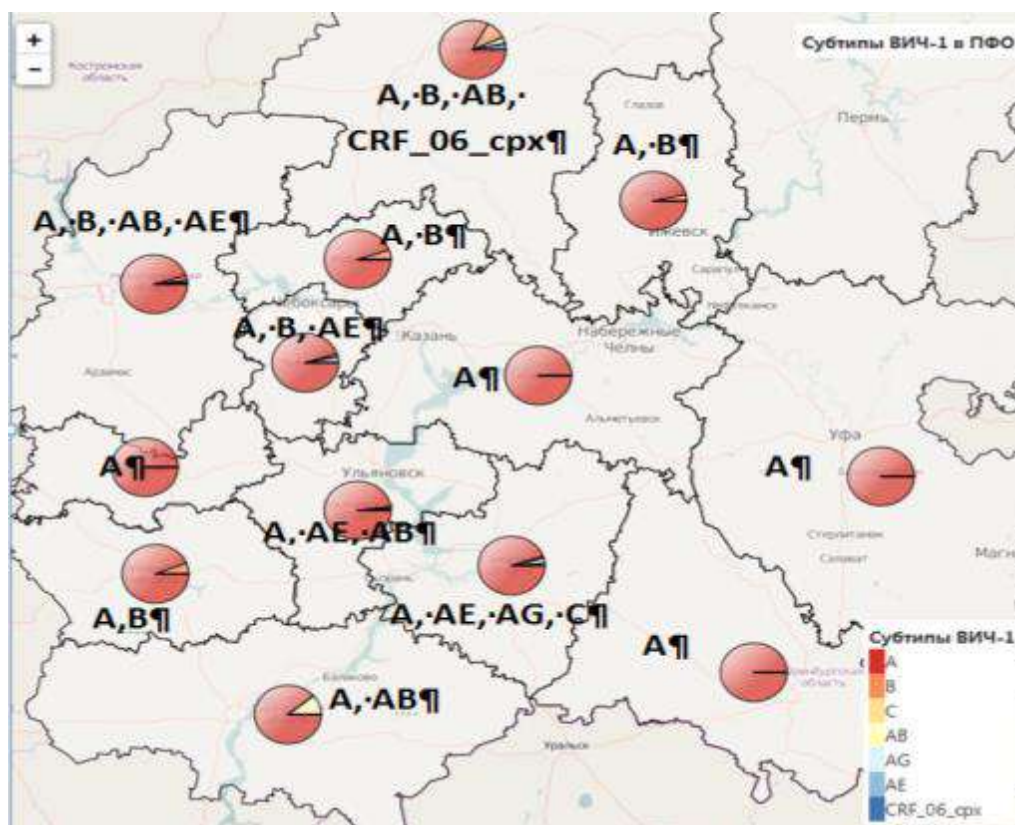


Рисунок 35 - Картограмма распределения генетических вариантов ВИЧ-1 в субъектах ПФО

Развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции во времени и последовательное вовлечение в эпидемию общей популяции населения, нашло свое отражение в большей, чем в первый (2008-2010гг.) период, частоте выявления субтипа А (А1) в 2011-2014гг. у лиц, инфицированных половым (гетеросексуальным) путем ($20,3 \pm 1,7\%$) ($p < 0,05$) и, как следствие, закономерное обнаружение данного варианта вируса у детей с перинатальным контактом по ВИЧ ($2,4 \pm 0,6\%$) во второй период наблюдения. Данный субтип, по сравнению с периодом 2008-2010гг., был выявлен в группе ВИЧ-положительных потребителей ПАВ в меньшем числе случаев ($77,3 \pm 1,8\%$) ($p < 0,05$), однако, сохранял при этом доминирующее положение.

По результатам проведенного филогенетического анализа большинство исследованных нами вариантов субтипа А (А1) ВИЧ-1 кластеризовались вокруг «украинских» и «российских» консенсусных образцов, как в первый,

так и во второй период наблюдения, образуя достаточно однородную монофилетическую группу (Рисунок 36).

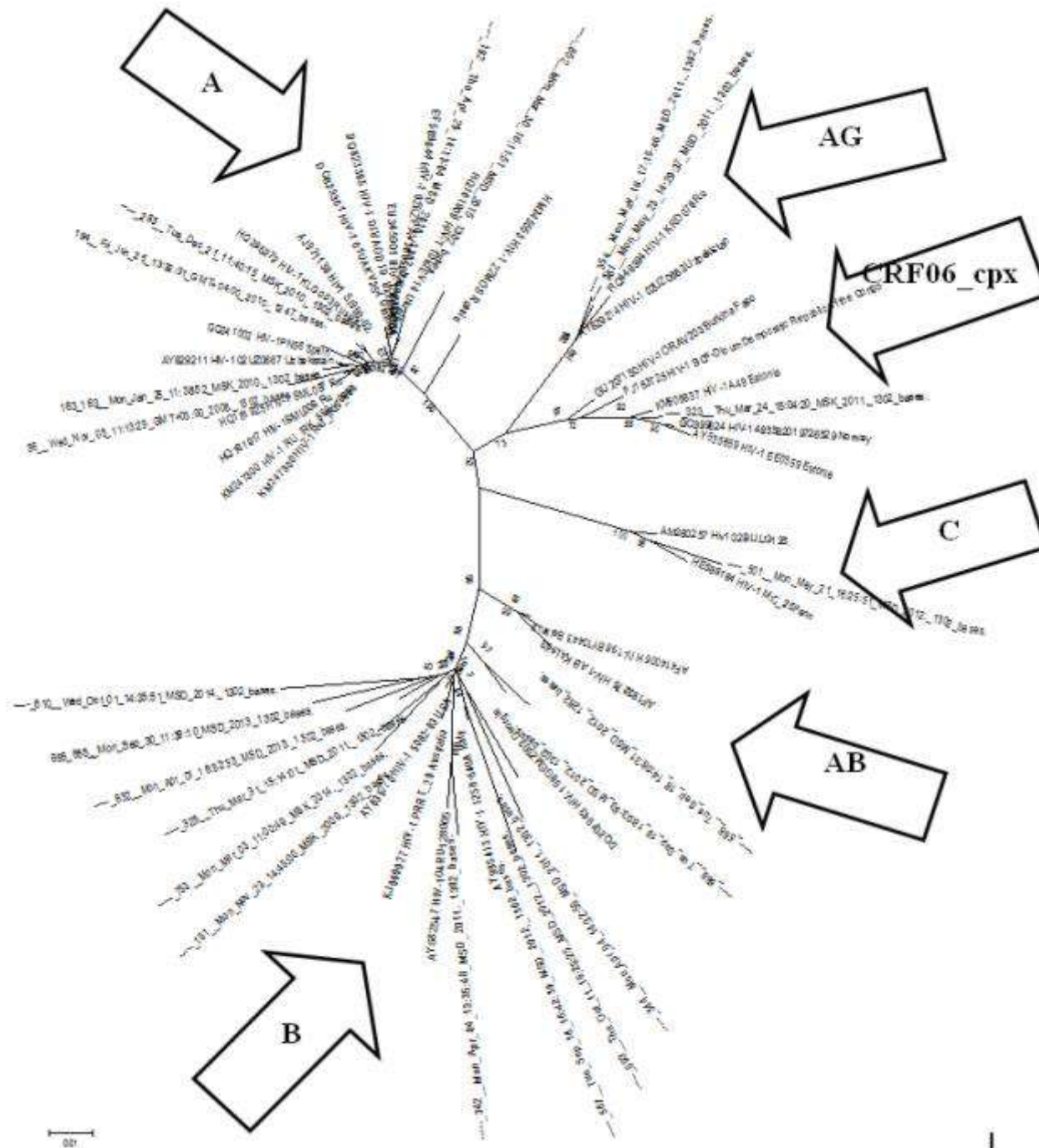
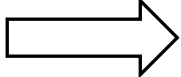


Рисунок 36 - Филогенетическая дендрограмма, построенная на основе нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* генома российских и зарубежных штаммов ВИЧ-1,  субтипы ВИЧ-1

Вторым по частоте выявления в 2011-2014гг. ($2,0 \pm 0,6\%$), как и в период 2008-2010гг., был генетический вариант В, выделенный от ВИЧ-позитивных лиц из Нижегородской, Пензенской, Кировской областей, Удмуртской и Чувашской республик. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования других авторов по изучению распространенности вариантов ВИЧ, полученных в результате анализа нуклеотидных последовательностей, хранящихся в Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам [74]. Также, как и в 2008-2010гг., в период 2011-2014гг. субтип В чаще встречался в образцах пациентов из группы MSM ($53,8 \pm 2,2\%$). Вместе с тем, показано, что в 38,4% случаев вариант В был выделен у гетеросексуальных мужчин и женщин, имеющих в анамнезе беспорядочные половые связи с гражданами Европы, Азии, Америки, как в России, так и за ее пределами, выходя, таким образом, за пределы уязвимой группы лиц с гомосексуальной идентичностью. Только в одном случае субтип В был выделен в образце плазмы крови инфицированного ВИЧ наркопотребителя, приехавшего на постоянное место жительства в Кировскую область из Украины. Полученные нами данные получили подтверждение и нашли свое отражение в результатах филогенетического анализа, что показано на рисунке 36: во все периоды наблюдения нуклеотидные последовательности варианта В, выделенные в нашем исследовании, группировались с последовательностями субтипа В, взятыми в качестве референсных в международной базе GenBank, из стран Европы, Америки, Австралии, стран СНГ и других регионов России.

Субтип С ВИЧ-1 в ПФО среди исследуемых образцов обнаружен в единственном случае - у ВИЧ-позитивного пациента из Самарской области. Проведенное эпидемиологическое расследование позволило установить, что данный пациент длительное время работал на территории Эфиопии, имел там большое количество незащищенных гетеросексуальных контактов с местными жительницами и, по всей видимости, заразился ВИЧ-инфекцией половым путем именно на территории африканского континента. Это

подтвердилось проведенным нами филогенетическим анализом: нуклеотидные последовательности штамма вируса, выделенного от данного пациента, образуют общую ветвь с вариантами того же субтипа из Сенегала (Западная Африка) и Бурунди (Восточная Африка) (Рисунок 36).

Рекомбинантная форма АВ в России впервые была обнаружена у ПИН Калининградской области и относительно долго встречалась только там [74, 171, 202]. Впоследствии, отдельные заносы этого вируса были выявлены и в других субъектах РФ, в том числе и в субъектах ПФО, что подтверждено в наших исследованиях проведенным филогенетическим анализом. Данный вариант определялся на четырех территориях округа (Нижегородская, Кировская, Саратовская, Ульяновская области) с преимущественной частотой (66,7%) у женщин, инфицированных от половых партнеров-мужей, имеющих большое количество сексуальных контактов («вахтовики», дальнобойщики) и наркопотребителей, находящихся в учреждениях пенитенциарной системы. Нуклеотидные последовательности изученных штаммов вируса варианта АВ, согласно филогенетическому анализу, образуют общую ветвь с рекомбинантами из Калининградской области России и Белоруссии, что показано на рисунке 36.

Вариант АG, имеющий широкое распространение в странах Средней Азии [87], выявлен у двух ВИЧ-позитивных женщин из Самарской области. Согласно данным эпидемиологических расследований, в обоих случаях инфицирование произошло в результате половых контактов с малознакомыми партнерами из других регионов страны. Нуклеотидные последовательности рассматриваемых нами вариантов АG, вполне ожидаемо, формируют общую ветвь с родственными штаммами из Узбекистана и российским штаммом из Краснодара, что отражено на рисунке 36.

Циркулирующая рекомбинантная форма CRF06_crx была обнаружена в единственном случае у жительницы Кировской области, заразившейся в результате сексуальных контактов с ВИЧ-позитивным партнером из Санкт-Петербурга, имеющим в анамнезе беспорядочные половые связи.

Полученные нами данные согласовываются с результатами проведенных ранее исследований, где авторами показано, что с 2000г. в Санкт-Петербурге относительно часто регистрируется двойной рекомбинант CRF06_crx [7, 84]. Сложившаяся ситуация, очевидно, является следствием географического соседства этого региона с Эстонией, где, по данным литературы, в среде ПИН доминирует именно данный вариант ВИЧ-1 [250], широко распространенный в 80-90-ых гг. прошлого века в странах Западной Африки [233]. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома вирусов, проведенный в наших исследованиях, подтвердил генетическую близость исследуемого образца из Кировской области со штаммами из Эстонии, Норвегии и стран Центральной и Западной Африки (Демократическая Республика Конго и Буркина Фасо), образующими общий кластер (Рисунок 36).

Таким образом, распространение субтипов ВИЧ-1 в ПФО подчиняется общим закономерностям, связанным и с биологическими свойствами, и значительной генетической изменчивостью самого вируса иммунодефицита человека, и с эпидемиологическими особенностями и спецификой пандемического распространения ВИЧ-инфекции. Согласно результатам проведенного филогенетического анализа, на территории ПФО наблюдается достаточно независимая циркуляция генетически обособленных групп ВИЧ-1 субтипов А, В, С, AG, AB, CRF06_crx, являющаяся результатом единичных и множественных независимых заносов отдаленных вариантов вируса с различных стран мира и регионов России, подтвержденная результатами эпидемиологических исследований.

Необходимо отметить, что в дальнейшем, в связи с увеличением миграционных потоков населения, спектр генетических вариантов ВИЧ в Приволжском федеральном округе будет расширяться. Так, только в 2014г. на ВИЧ-инфекцию, согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ», было протестировано 30550 человек, прибывших на административные территории ПФО по

гуманитарным обстоятельствам из Украины. Как показали результаты исследования, этот факт явился причиной увеличения в 2,5 раза доли выявленных ВИЧ-положительных лиц, как среди всех протестированных иностранных граждан в ПФО (0,3%), так и, в том числе, среди граждан Украины (0,6%) [56].

Как показали результаты наших исследований, представленных на рисунке 37, доля выявленных серопозитивных граждан Украины достоверно превышала таковую как среди всех обследованных иностранных граждан в 2014-2016гг., так и общий показатель выявляемости ВИЧ-инфекции в 2014-2015гг, приближаясь вплотную и к показателю 2016г.

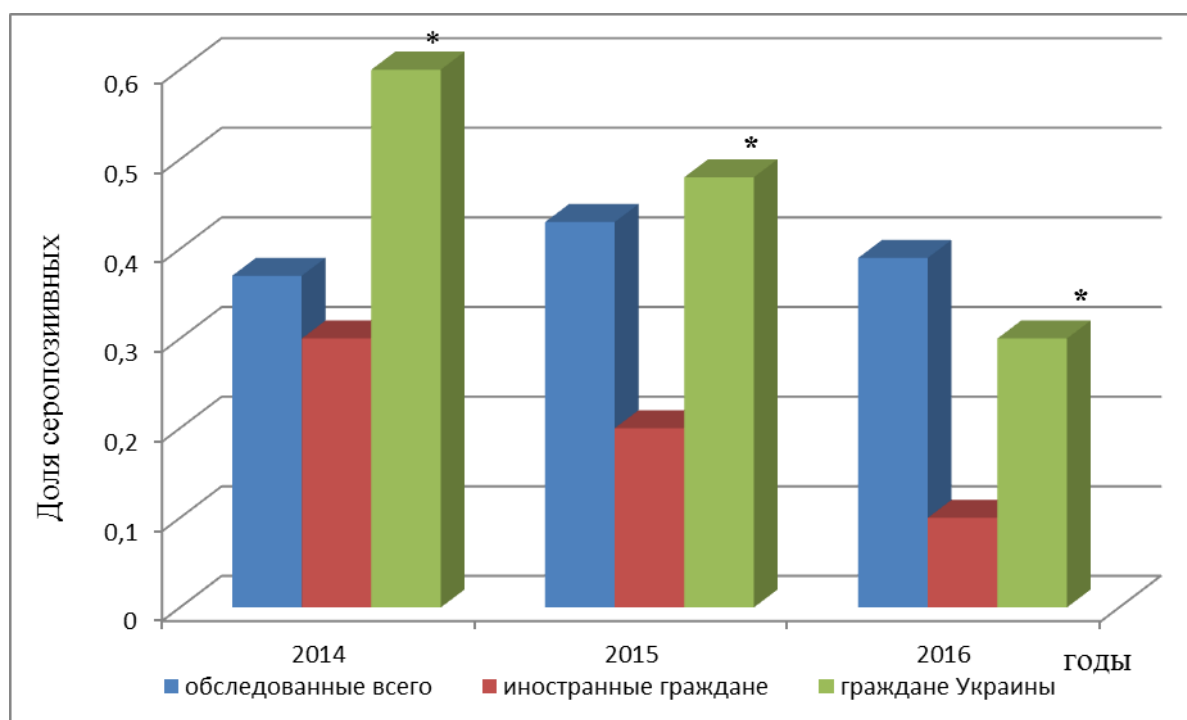


Рисунок 37 - Доля серопозитивных среди обследованных на ВИЧ-инфекцию в субъектах ПФО в 2014-2016гг.

Примечание - *- статистически значимые различия по доле выявленных серопозитивных лиц среди всех обследованных иностранных граждан и граждан Украины в ПФО ($p < 0,05$)

Указанные выше обстоятельства, в том числе предстоящий Чемпионат мира по футболу, который будет проведен в РФ в 2018г., в том числе в ряде субъектов ПФО (Нижегородская и Самарская области, республики Мордовия и Татарстан), определенным образом повлияет на развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в округе, дополнив спектр циркулирующих в

субъектах округа генетических вариантов ВИЧ новыми, ранее не характерными для Приволжского округа субтипами, мутантными штаммами вируса и т.д. В этой связи, применение молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией будет являться инструментом оперативного мониторинга текущей ситуации, и прогнозирования хода эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Полученные сведения необходимы для оценки, анализа и принятия решений с целью разработки профилактических и противоэпидемических мероприятий и стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции.

6.4 Распространенность мутаций резистентности в различных субтипах ВИЧ-1 в ПФО

Для изучения влияния разнообразия субтипов ВИЧ на лекарственную устойчивость вируса и клинические последствия, которые имеют решающее значение для дальнейшего успеха АРВТ, в данной работе проведено исследование распространенности мутаций резистентности ВИЧ к АРВП в контексте циркулирующих генетических вариантов вируса иммунодефицита человека первого типа в ПФО.

Большинство данных по лекарственной устойчивости вируса получены из исследований ВИЧ-1 варианта В, как одного из наиболее распространенных субтипов в странах, проводивших подобные исследования [14, 219]. Сведения о других подтипах ВИЧ-1, в том числе и в РФ, ограничены, в первую очередь в связи с более поздним началом применения антиретровирусной терапии [14, 40]. Вместе с тем, известно, что применяемые антиретровирусные препараты эффективны против большинства генетических вариантов ВИЧ-1, тем не менее, чувствительность к ним может существенно варьировать в зависимости от подтипа из-за

имеющихся у них полиморфизмов и межвидового скрещивания. Кроме того, генетические различия могут также быть причиной перекрестной резистентности вируса к АРВП того же класса и приводить к вирусологической неудаче, влияя на клинический исход и иммунологический ответ [14, 40, 231].

Как свидетельствуют результаты наших исследований, популяция субтипов ВИЧ-1, циркулирующих в субъектах Приволжского округа, не отличается большим разнообразием. За весь период наблюдения и контроля за генетическими вариантами ВИЧ подавляющее большинство составляют вирусы подтипа А (А1) – 96,4% ($p < 0,05$). Другие выявленные субтипы распределились следующим образом: В -2%; АВ – 0,9%; АГ -0,3%; С- 0,2%; CRF 06_cpx – 0,2%.

Анализ частоты выявления мутаций резистентности в генах PR и RT ВИЧ показал, что наиболее распространенной мутацией группы НИОТ являлась замена M184V. Она присутствует во всех субтипах вируса, обладающих резистентностью и определяет высокий уровень лекарственной устойчивости к ЗТС и ФТС, что показано в таблице 15.

Кроме того, согласно полученным данным, в геноме вируса инфицированных ЛЖВ ПФО широко распространены мутации D67N, K70R, T215I/Y, K219E/Q, определяющие резистентность к AZT в четырех субтипах ВИЧ (А; В; АВ; CRF 06_cpx). Наиболее распространенными мутациями ННИОТ были K101E (субтипы А; В; АВ), K103N (А; В; АВ; CRF 06_cpx) и G190A/C/S (А; В; АВ), обуславливающие резистентность к NVP, EFV и RPV.

Таблица 15 - Мутации резистентности ВИЧ среди различных генетических вариантов вируса в ПФО

АРВП		Уровень резистентности	Мутации	Субтип ВИЧ
НИОТ	AZT	hight	M41L; T215Y	CRF06_cpx; AB
		intermediat	K70R	A; B
		lov	D67N; T215I; K219E/Q	A; B; CRF06_cpx; AB

Продолжение таблицы 15

АРВП		Уровень резистентности	Мутации	Субтип ВИЧ
	d4T	высокий	T215Y	AB; CRF06_cpx
		средний	-	-
		низкий	D67N; K70R	A; B; CRF06_cpx
	3TC	высокий	M184V	A; B; AB; AG; CRF06_cpx
		средний	-	-
		низкий	-	-
	FTC	высокий	M184V	A; B; AB; AG; CRF06_cpx
		средний	-	-
		низкий	-	-
	ABC	высокий	-	-
		средний	L74V; Y115F	B
		низкий	K70E; M184V; T215Y	B; AB; A; AG; CRF06_cpx
	ddI	высокий	L74V	B
		средний	-	-
		низкий	K70E; M184V	B; AB; A; AG; CRF06_cpx
	TDF	высокий	-	-
		средний	-	-
		низкий	K70E; K70R; Y115F; Y215Y	B; AB; A; CRF06_cpx
ННИОТ	NVP	высокий	K103N; Y188L; G190S/A/C	A; B; CRF06_cpx; AB
		средний	K101E; Y318F	A; B; AB
		низкий	V108I; V179E; Y181C	B; AG
	RPV	высокий	Y188L	A; B
		средний	K101E	A; B
		низкий	V179E; Y181C	B
	EFV	высокий	K103N; Y188L	A; B; CRF06_cpx
		средний	G190S/A/C	A; B; AB
		низкий	K101E; V179E; Y318F	A; B; AB
	ETR	высокий	-	-
		средний	-	-
		низкий	V108I; V179E; Y181C	B; AG
ИП	DRV		M46LI; I54LV; L76V; V82C Все в комплексе ко всем ИП ВИЧ	B

В нашем исследовании были определены и специфические характеристические мутации. Так, в группе НИОТ, таковой явилась замена L74V - для подтипа B, отвечающая за резистентность ВИЧ к ABC и ddI. В группе ННИОТ характеристические мутации отсутствовали, а в группе ИП ВИЧ все выявленные мутации встречались в образцах, генотипированных как субтип B, и определяли устойчивость вируса к DRV.

Показано, что рекомбинантный вариант AG ВИЧ содержал меньше всего мутаций, а наибольшее разнообразие мутаций было присуще субтипу В ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлены некоторые генетические различия в формировании резистентности ВИЧ к АРВП у различных субтипов вируса в субъектах ПФО, что имеет большое значение для подбора препаратов пациентам, в зависимости от инфицирования конкретным субтипом вируса. Полученные данные могут быть полезными и при разработке новых лечебных препаратов для ВИЧ-инфицированных, с учетом циркуляции различных генетических вариантов ВИЧ на административных территориях округа.

6.5 Частота носительства аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов в субъектах округа

Изучение особенностей генома человека с помощью современных молекулярно-генетических тестов важно и, безусловно, необходимо, в том числе при определении побочных эффектов от приема АРВП у ВИЧ-инфицированных лиц, что достаточно часто встречается в клинической практике. Наличие определенных генетических особенностей организма пациента следует учитывать при назначении лекарственных препаратов, которые, по определению, должны иметь высокую терапевтическую эффективность и безопасность для жизни больного. По данным литературы частота встречаемости реакции гиперчувствительности замедленного типа на препарат из группы НИОТ – АВС (как в моно-, так и в комбинированном формате приема) в мире составляет 5-10%, в России - 4-5%. Данная реакция обусловлена носительством генетической аллели HLA-B*5701 [26, 190, 192], которая определяет возникновение побочных эффектов, потенциально

ограничивающих прием данного препарата у ВИЧ-позитивных пациентов [212]. В этой связи, HLA-типирование локуса В было рекомендовано для скринингового тестирования перед началом АРВТ в ряде стран Европы и Америки. В РФ данное исследование рекомендуется не только при назначении препаратов, содержащих АВС, но и перед назначением лечения в целом, а также при наступлении беременности у пациенток, принимающих АРВТ [26, 142].

В России в разное время был проведен ряд подобных исследований, определивших распространенность носительства данной аллели в различных субъектах в 3,3-5% [109, 110, 120, 168, 183]. Вместе с тем, в масштабе ПФО ранее такой анализ не проводился. В этой связи, в настоящей работе выполнено кросс-секционное исследование с целью изучения распространенности генетической аллели HLA-B*5701 у ЛЖВ округа.

Исследовано 309 образцов крови ВИЧ-позитивных пациентов из пяти регионов ПФО (Самарская, Ульяновская, Кировская, Нижегородская области, Чувашская Республика). Среди них были ЛЖВ как получающие терапию не абакавир-содержащими препаратами, так и АРВТ-«наивные» лица, которым планировалось начать лечение. Таким образом, в анамнезе у обследуемых пациентов отсутствовал факт приема абакавира. Возраст обследуемых варьировал от 19 до 48 лет, доля мужчин и женщин составила $61,0 \pm 3,6\%$ и $39,0 \pm 4,4\%$ соответственно.

Результаты исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Распространенность аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных в субъектах ПФО

№№	Территория ПФО	Всего обследовано (n)	Число положительных результатов (абс.)
1.	Самарская область	138	7
2.	Ульяновская область	99	5
3.	Чувашская Республика	28	0

Продолжение таблицы 16

№№	Территория ПФО	Всего обследовано (n)	Число положительных результатов (абс.)
4.	Кировская область	22	2
5.	Нижегородская область	22	1
	Итого	309	15

Согласно данным, представленным в таблице 16, частота выявления генетической аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-положительных лиц пяти регионов Приволжского округа составила $4,9 \pm 1,2\%$, что сопоставимо с результатами, полученными российскими [109, 110, 120, 168, 183] и зарубежными [191, 263] исследователями, определившими схожий уровень носительства данного генетического маркера у инфицированных ВИЧ лиц в различных странах мира и регионах РФ. Этот факт свидетельствует о необходимости фармакогенетического тестирования ВИЧ-положительных пациентов на наличие аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека перед началом приема АВС, рекомендованного в РФ [26, 142], для исключения побочных эффектов, возможных летальных исходов и повышения приверженности пациентов антиретровирусной терапии в целом.

6.6 Применение молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в изолированных коллективах (учреждения пенитенциарной системы)

Значительное число ВИЧ-положительных лиц в России, вследствие маргинального образа жизни, включающего употребление и сбыт психоактивных веществ, находятся в местах лишения свободы, что определяет остроту проблемы различных инфекционных заболеваний, в том

числе и ВИЧ-инфекции, в учреждениях пенитенциарной системы [22, 60, 172].

Ежегодно в субъектах ПФО, по данным статистической отчетной формы №4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», число лиц с положительным результатом тестирования на ВИЧ-инфекцию по коду «112» (заключенные), составляет около 2000-2500 человек [54, 55, 56]. Согласно полученным результатам, представленным в главе 5 настоящего исследования (раздел 5.4), выявляемость среди данного контингента в течение всего периода развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе достаточно высока (1500-2000 на 100 000 тестированных) и ниже аналогичных показателей лишь среди обследованных потребителей инъекционных наркотиков и лиц, выявленных при эпидемиологических расследованиях. Данный факт определил проблему ВИЧ-инфекции в тюрьмах как одну из наиболее важных и актуализировал необходимость применения молекулярно-генетических методов диагностики в мониторинге резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ у ЛЖВ, содержащихся в местах лишения свободы.

В настоящем разделе главы 6 представлены результаты исследования, проведенного в рамках межведомственного взаимодействия с учреждениями ГУФСИН РФ по субъектам ПФО в формате лабораторного сопровождения стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи и молекулярно-генетической характеристики штаммов ВИЧ, выделенных от позитивных лиц, находящихся в учреждениях пенитенциарной системы.

Исследованы образцы биоматериала от 143 ВИЧ-инфицированных из восьми регионов России и стран СНГ: Нижегородская, Московская, Ивановская, Брянская, Волгоградская области, Республика Татарстан, Республика Молдова, Азербайджанская Республика. Все пациенты в период с 2002 по 2013гг. находились на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ с диагнозом «ВИЧ-

инфекция», ранее не получали АРВТ и находились на момент проведения исследования в учреждениях ГУФСИН РФ субъектов ПФО.

Все обследованные лица были мужского пола; основными факторами передачи ВИЧ в $99,3 \pm 0,7\%$ случаев было инъекционное употребление психоактивных веществ, в $0,7 \pm 0,01\%$ - гетеросексуальные контакты.

Возраст обследуемых варьировал в пределах от 20 до 60 лет, основная масса заключенных приходилась на возрастную категорию 30-39 лет (72,1%), 20-29 летние составили 18,0%, лица в возрасте 40-49 и 50-60 лет - 6,9% и 3,0%, соответственно.

В третьей субклинической стадии находились $58,2 \pm 4,1\%$ ВИЧ-инфицированных, $41,8 \pm 4,2\%$ имели 4 стадию болезни, из них 90,6% - стадию 4Б. Стадии 4А и 4В составили соответственно 6,3% и 3,1%.

Поскольку, по ряду причин, установить давность инфицирования ВИЧ практически невозможно, нами было условно выделено три группы пациентов, исходя из даты первого положительного результата в иммуноблотте. У $26,5 \pm 3,7\%$ лиц данный период составил менее одного года (первая группа), у $63,9 \pm 4,0\%$ - от двух до десяти лет (вторая группа) и у $9,6 \pm 2,4\%$ обследованных - свыше десяти лет (третья группа).

Анализ полученных результатов показал, что у всех пациентов, инфицированных не более одного года назад, количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов было выше уровня 500 кл/мкл. У лиц из второй и третьей групп отмечено постепенное снижение количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), что, вероятно, является результатом естественного течения ВИЧ-инфекции (Рисунок 38).

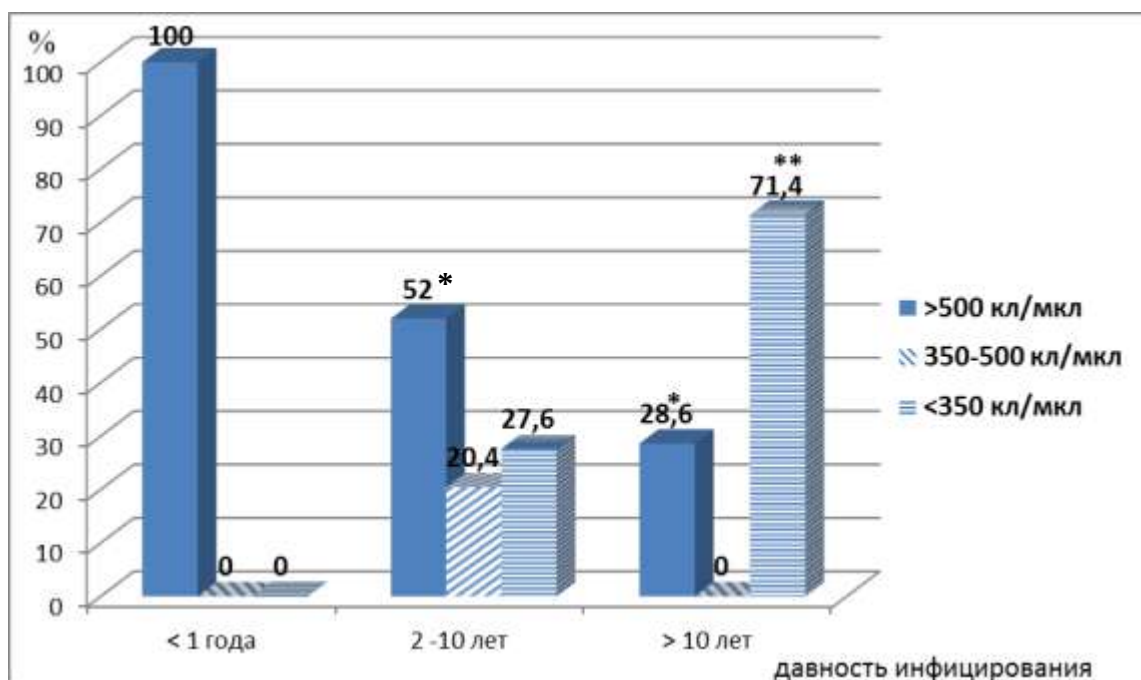


Рисунок 38 - Уровень $CD4^+$ Т-лимфоцитов у лиц, находящихся в местах лишения свободы, в зависимости от давности инфицирования ВИЧ

Примечание - *- статистически значимые различия по уровню $CD4^+$ Т-лимфоцитов свыше 500 кл/мкл у больных второй и третьей группы ($p < 0,05$):

** - статистически значимые различия по уровню $CD4^+$ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл у больных третьей группы ($p < 0,05$):

В третьей группе пациентов доля лиц с пороговым значением уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл составила большинство (71,4%), превысив уровень свыше 500 кл/мкл у ЛЖВ из своей группы (28,6%), а также соответствующий уровень, регистрируемый у пациентов из второй группы наблюдения (27,6%), в 2,5 раза ($p < 0,05$). Данный факт предполагает необходимость более пристального внимания в плане охвата диспансерным наблюдением, своевременного назначения лечения и соблюдения стандартов оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным.

В целом, в общей когорте ВИЧ-позитивных, $CD4^+$ Т-лимфоциты в количестве более 500 кл/мкл определялись у $54,2 \pm 4,2\%$ обследованных, а у $28,9 \pm 3,8\%$ заключенных число $CD4^+$ -клеток было ниже порогового уровня 350 кл/мкл, предполагающего назначение АРВТ.

Динамика снижения числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов в процессе развития ВИЧ-инфекции с одной стороны, и активация $CD8$ -клеток с другой, обуславливают инверсию иммунорегуляторного индекса (ИРИ), являющуюся показателем прогрессирования болезни, что было показано рядом авторов [15, 25, 226]. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, представлены на рисунке 39.

$CD4^+ / CD8^+$

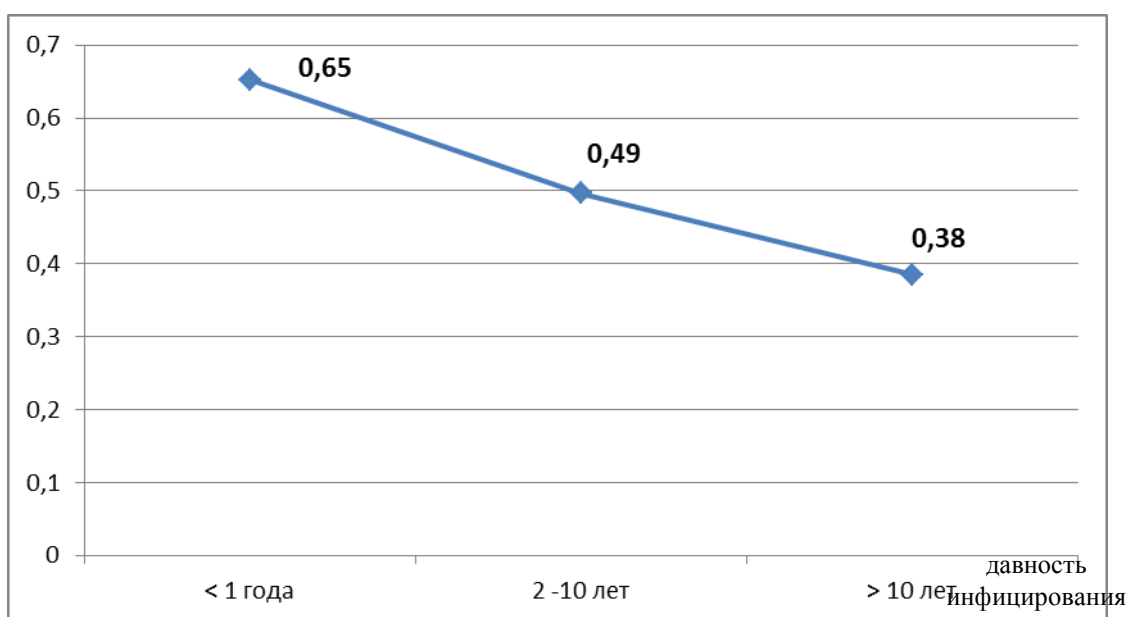


Рисунок 39 - Изменение коэффициента $CD4/CD8$ в зависимости от давности инфицирования ВИЧ лиц, находящихся в МЛС

Показано, что средний показатель коэффициента $CD4/CD8$ у лиц, инфицированных менее года назад, составил 0,65, у лиц с давностью заражения от 2 до 10 лет – 0,49, у заразившихся более 10 лет – 0,38. Вместе с тем, в общей когорте инфицированных более половины ($55,2 \pm 4,2\%$) ЛЖВ имели значение ИРИ менее 0,5; у $34,9 \pm 3,9\%$ – коэффициент находился в пределах 0,5-1,0 и только у $9,8 \pm 2,5\%$ инфицированных – свыше 1,0. Такое состояние иммунной системы пациентов, вероятно, объясняется изменением специфической регуляции иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, предполагающим не только снижение числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов, но и гиперактивацию цитотоксических клеток $CD8^+$ [15, 17, 26, 27].

Следует отметить, что полученные в результате проведенных исследований данные, в плане динамики изменения количества CD4⁺-клеток и ИРИ, не отличались от результатов подобных исследований, проведенных среди «гражданских» ВИЧ-позитивных лиц [34, 105, 121].

Анализ количественного определения РНК ВИЧ показал, что в целом у 59,5±4,1% заключенных уровень вирусной нагрузки ВИЧ составил от 10 000 до 100 000 коп/мл, у 25,8±3,6% находился ниже уровня в 10 000 коп/мл, у 14,7±2,9% - выше 100 000 коп/мл. Причем, вполне ожидаемо, что у пациентов, заразившихся менее года назад, не было выявлено случаев, когда концентрация РНК ВИЧ превышала 100 000 коп/мл, а в группе лиц со сроком заражения свыше десяти лет треть ЛЖВ (33,3±3,9%), напротив, имели таковую. В целом, необходимо отметить, что полученные в данном исследовании показатели клеточного иммунитета и уровня РНК ВИЧ у нелеченых ВИЧ-позитивных заключенных зависят от сроков давности инфицирования и являются результатом естественного течения ВИЧ-инфекции.

Исследования по определению мутаций первичной резистентности ВИЧ к АРВП были проведены для всех 143 штаммов, выделенных у инфицированных заключенных. Следует отметить, что значительная (92,3%) часть лиц в анализируемой нами группе не соответствовала критериям по отбору пациентов для мониторинга за передающейся устойчивостью вируса [89], имея, в качестве критериев исключения, уровень CD4 клеток ниже 500 кл/мкл и сроки инфицирования, превышающие один год до момента исследования. Вместе с тем, проведенные результаты генотипирования этой группы показали, что штаммы ВИЧ, выделенные от двух пациентов (1,5%) содержали мутации, определяющие высокую степень резистентности вируса к группе ННИОТ: G190S, ведущая к развитию высокого уровня устойчивости к NVP и EFV, и K101E, снижающая чувствительность к NVP. Полученные нами данные по распространенности мутаций резистентности у АРВТ-«наивных» пациентов, не относящихся к целевой группе, тем не менее

представляют собой ценную информацию о циркуляции лекарственно устойчивых штаммов среди популяции ЛЖВ, а выявление устойчивых к АРВП штаммов ВИЧ у нелеченых пациентов диктует необходимость дальнейшего наблюдения за резистентностью вируса, в том числе и у больных, ранее не принимавших АРВП, независимо от давности инфицирования. Подобные результаты получены нами и при обследовании нелеченых «гражданских» ЛЖВ (раздел 6.1).

Кроме того, нами обнаружен значительный спектр «малых» мутаций и мутаций полиморфизма в гене PR ВИЧ, по сравнению с геном RT ($p < 0,05$). Все они не затрагивали активную область фермента и ассоциировались с низким уровнем резистентности вируса к АРВП. Вместе с тем, данная ситуация является свидетельством вероятного снижения высокого генетического барьера развития резистентности, как известно характерного для ИП вируса [17, 155, 318], что необходимо учитывать при назначении лечения и его мониторинге в дальнейшем.

Мутации, незначительно снижающие чувствительность вируса к препаратам, ингибирующим RT, были представлены заменами в следующих позициях: A62V, V118I, T69N, V90I, K101Q, V106I, V179I. Наиболее часто встречались A62V ($26,5 \pm 3,8\%$) и V90I ($14,5 \pm 3,0\%$) ($p < 0,05$), при этом сочетание обеих мутаций наблюдалось в 15,6% случаев и у тех пациентов, продолжительность инфицирования которых, в среднем, составляла около шести лет. В целом, мутации определялись в $43,4 \pm 4,3\%$ случаев и были направлены на преодоление фармакологического действия препаратов группы НИОТ в $31,3 \pm 4,1\%$ случаев, ННИОТ - в $24,1 \pm 3,7\%$, ИП ВИЧ – в $15,7 \pm 3,1\%$.

Одиннадцать человек (7,7%) из изучаемой когорты соответствовали критериям для изучения первичной (передаваемой) лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека. Анализ нуклеотидных последовательностей генома вируса показал отсутствие мутаций, определяющих резистентные свойства ВИЧ к АРВП, у этих пациентов, что

также совпадает с результатами, полученными нами в разделе 6.1 данной работы и с данными ряда других авторов, изучающих уровень первичной резистентности ВИЧ среди когорты ЛЖВ, не находящихся в МЛС [107, 112, 116, 127, 153, 154, 156, 166].

Результаты субтиповой характеристики штаммов ВИЧ в исследованных образцах инфицированных заключенных практически не отличались от таковых, полученных автором в результате проведенного молекулярно-генетического скрининга когорты «гражданских» ВИЧ-инфицированных лиц (раздел 6.3 работы) и данных других исследователей [24, 52, 63, 81, 145].

Исследованиями установлено доминирование субтипа А ВИЧ-1 (98,6%), вместе с тем, в единичных образцах выявлены генетические варианты вируса субтипа G у пациента из Брянской области, инфицированного половым (гетеросексуальным) путем (данный вариант не был представлен в спектре циркулирующих субтипов ВИЧ-1 у «гражданских» ВИЧ-инфицированных ПФО) и субтип В - у ПИН из Нижегородской области. Они формируют отдельные ветви филогенетического дерева (Рисунок 40), имея, по данным проведенного сравнительного анализа со штаммами ВИЧ, охарактеризованными в GenBank, максимальную степень родства для субтипа G со штаммом из Сенегала, для субтипа В - со штаммом из Белоруссии.

Проведенный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей данных образцов не выявил специфичности и выраженной кластеризации, например, по общности к одной исправительной колонии, что свидетельствует об отсутствии эпидемиологических связей между лицами, находящимися в данных учреждениях.

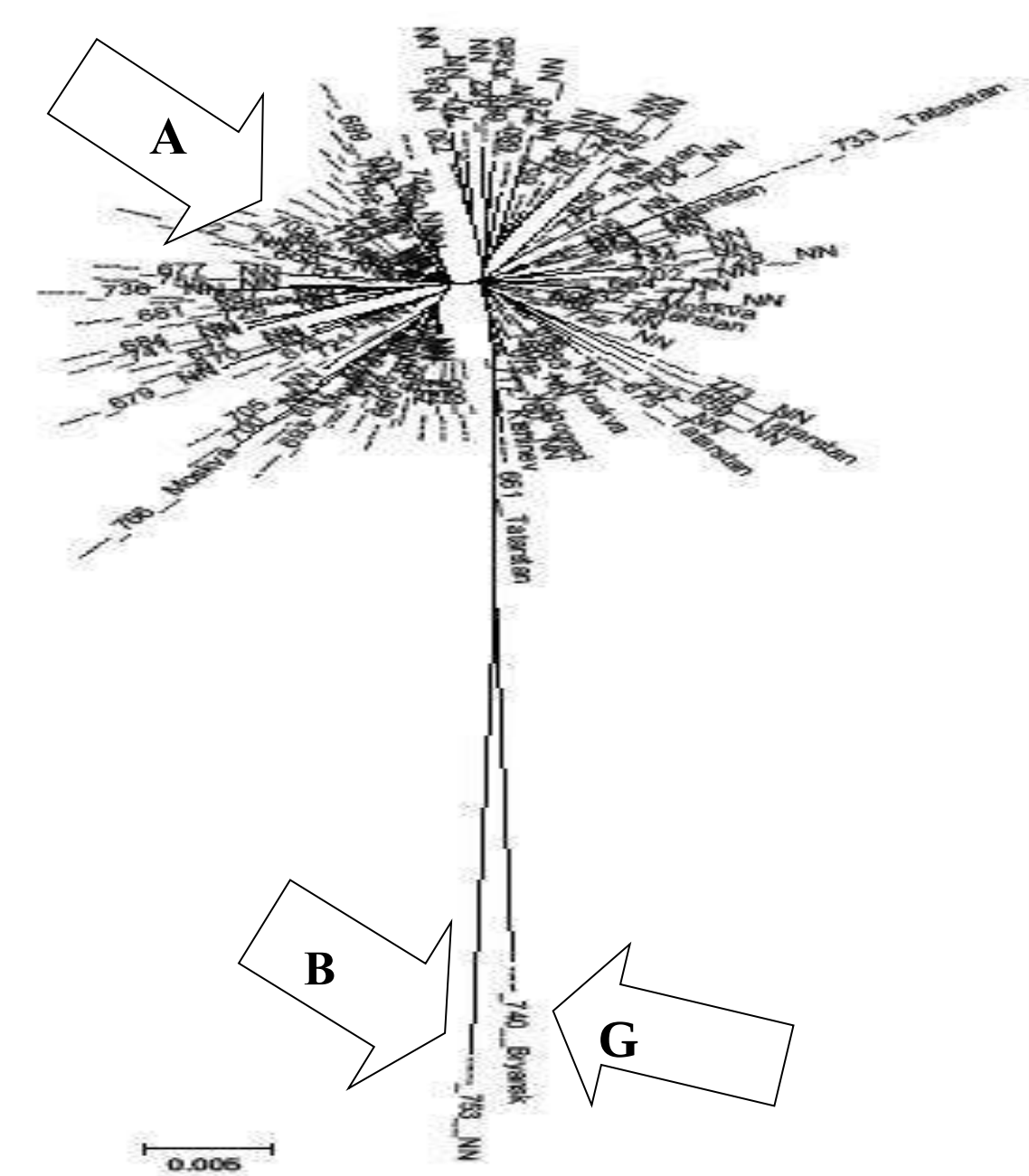


Рисунок 40 - Генетические варианты ВИЧ-1, выявленные у лиц, находящихся в местах лишения свободы (филогенетическое дерево, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-положительных заключенных)

Показано, что применение молекулярно-генетических методов в учреждениях пенитенциарной системы позволяет дополнить и оптимизировать лабораторную составляющую надзора за ВИЧ-инфекцией, совершенствуя мониторинг, а молекулярно-генетические характеристики

штаммов ВИЧ, выделенных из образцов ЛЖВ, находящихся в местах лишения свободы, не имеют принципиальных отличий от образцов инфицированных, относящихся к «гражданскому» населению.

6.7 Оценка качества проведения преаналитического этапа исследований в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ Приволжского федерального округа

Основными задачами, стоящими перед системой российского здравоохранения, являются повышение доступности и качества диагностической и клинической помощи, в том числе за счет оснащения МО разного уровня современным лабораторным оборудованием, с помощью которого стало возможным внедрение современных высокотехнологичных методов в диагностику и оценку эффективности проводимого лечения пациентов. Вместе с тем, одной из характеристик современного прибора является его высокая чувствительность к качеству исследуемого образца, что предъявляет высокие требования к условиям взятия, хранения, доставки и подготовки анализируемой биологической пробы. Таким образом, правила проведения преаналитического этапа становятся практически определяющими и решающими.

Подобная ситуация актуальна и для учреждений службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД, поскольку в последние годы произошло мощное развитие и укрепление лабораторной базы центров по профилактике и борьбе со СПИД. Это позволило расширить спектр исследований, применяемых в рамках оказания стандарта первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-инфицированным, увеличило возможности эпидемиологического мониторинга в целях изучения циркуляции резистентных штаммов и

генетических вариантов вируса иммунодефицита человека [26, 89, 97, 103, 134, 186].

Лекарственная устойчивость ВИЧ - одна из основных проблем антиретровирусной терапии, широко применяемой для лечения ВИЧ-инфицированных [17, 26, 84, 97], в том числе и среди ВИЧ-позитивных пациентов, состоящих на диспансерном учете и получающих лечение в территориальных центрах профилактики и борьбы со СПИД и ИЗ ПФО [56].

Результаты исследований по определению частоты встречаемости и пейзажа мутаций, определяющих устойчивость вируса к АРВП, изложены в разделах 6.1, 6.2, 6.5 главы 6 диссертации. В настоящем разделе представлен анализ мероприятий по организации преаналитического этапа в надзоре за лекарственно устойчивыми штаммами ВИЧ, определены основные причины и ошибки, препятствующие проведению анализа и способствующие получению необъективных и некорректных результатов.

6.7.1 Особенности организации преаналитического этапа в проведении лабораторных исследований лекарственной устойчивости ВИЧ

Особенности репликации и фитнеса вируса иммунодефицита человека в организме инфицированного пациента предполагают соблюдение ряда условий, имеющих принципиальное значение как в возможности проведения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ в целом, так и получения корректных и достоверных результатов в частности [17, 26, 89, 97, 186]. К ним относятся: приверженность пациента терапии, сроки назначения теста по отношению к началу/отмене или имеющемуся перерыву в лечении, время, прошедшее с момента забора материала до его непосредственного исследования и пр. Кроме того, известно, что чувствительность большинства современных тест-систем, применяемых для генотипирования ВИЧ,

находится на уровне 500-1000 коп/мл., и, хотя с помощью концентрирования вирусных частиц в отдельных случаях удается получать результат и при меньшем уровне РНК ВИЧ (от 100 коп/мл.), это не всегда гарантирует получение корректного результата [17, 89]. Вместе с тем, именно низкое содержание РНК ВИЧ в образце плазмы крови явилось наиболее частой причиной невозможности выполнения исследований на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в наших исследованиях [104, 137].

В лабораторию молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД за период 2008-2015гг. было доставлено 948 образцов биоматериала, полученных от ВИЧ-позитивных пациентов, состоящих на диспансерном учете в 12 территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ республик: Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Чувашской и Удмуртской республик; областей: Кировской, Нижегородской, Оренбургской, Самарской, Саратовской, Пензенской, Ульяновской для проведения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ. Нуклеотидная последовательность фрагментов генома вируса была определена в 808 образцах (85,2%), оставшаяся часть (14,8%) не подлежала заявленным в направлениях исследованиям в связи с нарушениями требований проведения преаналитического этапа. Известно, что данный этап занимает 57,3% времени всего диагностического процесса в силу своей многоступенчатости и разнообразия рабочих функций, и именно на этом этапе регистрируется самое большое количество ошибок [269]. В этой связи, для повышения качества анализа в целом, в первую очередь, необходимо обеспечить надлежащую пригодность анализируемого биологического образца, контролируя все фазы преаналитического этапа: от наличия показаний и необходимости назначения теста пациенту, до моментов, связанных с тем, в каких условиях и каким образом осуществляется взятие, хранение, доставка пробы в лабораторию и подготовка к проведению исследования.

Для оценки качества организации преаналитического этапа исследований по мониторингу резистентных штаммов ВИЧ в субъектах округа в рамках данного исследования была разработана и реализована комплексная программа, включающая теоретическую и практическую части (Таблица 17).

Таблица 17 - Комплексная программа по оценке качества проведения преаналитического этапа исследований в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО

Территории/ участники	Теоретическая часть: анкетирование сотрудников центров СПИД округа, абс.	Практическая часть	
		Анализ направлений, присланных на определение лекарственной устойчивости ВИЧ, абс.	Анализ медицинский карт амбулаторных больных, получающих АРВТ, абс.
Башкортостан	12	3	20
Марий Эл	9	25	-
Мордовия	7	14	32
Удмуртская Республика	9	51	32
Чувашская Республика	7	73	33
Кировская обл.	9	86	28
Нижегородская обл.	10	222	-
Оренбургская обл.	10	50	40
Самарская обл.	12	121	43
Саратовская обл.	11	104	-
Пензенская обл.	8	52	28
Ульяновская обл.	8	147	29
Всего	112 анкет	948 направлений	285 карт

Теоретическая часть программы включала оценку уровня знаний специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД ПФО с помощью аналитических опросных листов «Особенности преаналитического этапа при выполнении молекулярно-генетических и иммунологических исследований», разработанных сотрудниками Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Следующий этап работы был связан с оценкой выполнения практической части программы в организации преаналитического этапа, а именно, анализ содержания и заполнения 948 направлений на определение лекарственной устойчивости ВИЧ, присланных из 12 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ Приволжского округа. Кроме того, был осуществлен анализ 285 медицинских карт амбулаторных больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, при непосредственных выездах в девять территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ следующих субъектов ПФО: Самарская, Оренбургская, Кировская, Ульяновская, Пензенская области, республики Башкортостан, Мордовия, Чувашская и Удмуртская республики.

Как следует из данных, представленных в таблице 17, наиболее активными участниками проведения данной программы в части, касающейся доставки образцов для исследования лекарственной устойчивости ВИЧ, явились: Нижегородская (23,4%), Ульяновская (15,5%), Самарская (12,8%), Саратовская (10,9%) области. Обобщенный анализ полученных результатов представлен в разделе 6.7.2.

6.7.2 Результаты реализации комплексной программы по оценке организации мероприятий преаналитического этапа исследований в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ в субъектах округа

Для анализа уровня теоретических знаний сотрудников территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО по вопросам организации преаналитического этапа молекулярно-генетических и иммунологических исследований ВИЧ-инфекции (как долабораторного, так и лабораторного разделов этапа) было проведено дистанционное несвязанное анонимное тестирование. Для этих целей в Приволжском окружном центре по профилактике и борьбе со СПИД была разработана анкета «Особенности преаналитического этапа при выполнении молекулярно-генетических и иммунологических исследований» (Приложение 1). Предложенные в анкете 29 вопросов и варианты ответов к ним касались различных аспектов преаналитического этапа, начиная от особенностей работы непосредственно с пациентами и показаний для назначения теста на резистентность ВИЧ к АРВП, до моментов, связанных с правилами забора, хранения, транспортировки биоматериала. Поставленные в анкете вопросы были адресованы врачам различных специальностей, в том числе врачам-инфекционистам, педиатрам, врачам клинической лабораторной диагностики, а также среднему медицинскому персоналу, непосредственно участвующим в различных разделах работы, касающихся проведения теста на выявление лекарственной устойчивости ВИЧ.

Анализ заполненных анкет показал, что, в среднем по округу, в $60,5 \pm 4,6\%$ случаев были выбраны все правильные варианты предложенных ответов по каждому вопросу. Неполные (не все варианты правильных ответов) получены в $26,5 \pm 4,2\%$ случаев. Следует отметить, что сотрудники территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа показали различную степень своей подготовки по тематике анкеты. Так,

количество правильных ответов в субъектах ПФО имело значительный размах, варьируя от $41,4 \pm 4,7\%$ до $82,8 \pm 3,6\%$. В среднем по округу число неверных ответов регистрировалось на уровне $17,0 \pm 3,2\%$. Наиболее часто у респондентов вызывали затруднения вопросы, связанные с показаниями к назначению теста на лекарственную устойчивость ВИЧ, условий забора и хранения биоматериала, подготовки материала для исследования.

Таким образом, можно заключить, что имеется острая необходимость в тематическом обучении сотрудников службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД округа по вопросам, касающимся правил проведения генотипирования ВИЧ с акцентом на соблюдение требований преаналитического этапа в соответствии с нормативно-методическими документами и инструкциями, регламентирующими особенности назначения, отбора, подготовки биоматериала для проведения молекулярно-генетических исследований [26, 89, 97, 186].

Практический этап проведенной комплексной программы включал проведение анализа:

- направлений на определение лекарственной резистентности ВИЧ и образцов биологических проб, присланных из территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа;
- медицинских карт амбулаторных больных, получающих АРВТ, при выезде в субъекты ПФО (Таблица 17).

Анализ 948 направлений, присланных из территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ субъектов округа, с целью определения лекарственной устойчивости ВИЧ позволил выявить несколько групп нарушений в организации преаналитического этапа проведения данного теста:

1. Нарушения, связанные с выполнением правил обследования и назначения теста на резистентность ВИЧ к АРВП:
 - Назначение теста при недостаточном уровне РНК ВИЧ (менее 500 коп/мл).

- Назначение теста после перерыва в лечении (более двух недель) (Рисунок 41).
- Назначение теста, спустя 10 дней от момента старта АРВТ.
- Назначение теста сразу после смены АРВТ.
- Определение вирусной нагрузки ранее, чем за 14 дней до момента взятия крови на исследование.
- Назначение теста без определения показателей РНК ВИЧ и CD4⁺Т-лимфоцитов.
- Необоснованность назначения исследования.

2. Нарушения в заполнении/оформлении документации:

- Неполное заполнение направлений (Рисунок 42):
 - отсутствие даты забора крови;
 - отсутствие отметок о хранении и транспортировке образцов;
 - отсутствие показаний к тестированию;
 - не указана длительность приема схемы АРВТ;
 - не указана степень приверженности терапии;
 - не указаны причины отмены предыдущих схем лечения;
- Формальное и небрежное заполнение направлений (показанием к направлению для исследования у пациента, принимающего АРВТ, является определение первичной резистентности ВИЧ (Рисунок 43); наличие исправлений; значения показателей вирусной нагрузки и уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов перепутаны между собой).
- Показатели уровня вирусной нагрузки и количества CD4⁺ Т-лимфоцитов указаны только для предыдущей схемы лечения, к проводимой схеме данные отсутствуют.

3. Нарушения при работе с биоматериалом:

- Нарушение сроков транспортировки (поздняя доставка).
- Ошибки в подготовке материала (отправка цельной крови вместо плазмы).
- Недостаточный объем материала.

266

НАПРАВЛЕНИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ (с помощью системы ViroSeq)

Дата: «27» 09 2009
 Фамилия: [REDACTED] Имя: Александр Викторович
 Дата рождения: 09.03.1974 Адрес (регистрация): [REDACTED]
 Дата иммуноблота: 13.01.04 Стадия ВИЧ-инфекции: 40 в фазе прогрессирования

Все применявшиеся схемы АРВ-терапии, вкл. химиопрофилактику (начиная с более ранних и заканчивая текущей):

Длительность приема (даты):

Причины отмены предыдущих схем:

Неэффективность

Выявленная резистентность

Другие

1. тизоид + виферс + калетра
 2. _____
 3. _____
 4. _____
 текущая: _____

с 25.03.10

☐

☐

☐

☐

☐

Степень приверженности: (текущая схема)

Низкая (<70%) ☒

Умеренная (70 - 95%) ☐

Высокая (> 95%) ☐

Виральная нагрузка (копий/мл)			Содержание CD4+ кл (кл./мкл)
до начала текущей схемы	минимальный показатель (во время текущей схемы)	последний показатель (не менее 1000 копий/мл)	последний показатель
Показатель: 200.000		12600	187
Дата анализа: 16.03.10г		27.09.10г	27.09.10

Показания к направлению (согласно рекомендациям для назначения исследования крови на резистентность ВИЧ к АРВ-препаратам) перерыв в лечении (с 12.03.10г по 27.03.10г)

Ф.И.О. лечащего врача: [REDACTED]

Подпись: [REDACTED]

Необходимые отметки по забору, хранению и транспортировке образца:

№

Дата 27.09.10

Время (час. мин.) 10¹⁵

Ф.И.О. оператора, подпись.

По забору крови:

12.09

09

20010

10 час. 20 мин.

10

мин.

10

мин.

Условия хранения крови - при 15 - 30°C, не более 45 минут от момента взятия крови.

получение плазмы:

«27»

09

20010г.

10 час. 45 мин.

10

мин.

10

мин.

Условия хранения плазмы (укажите дату и время, когда образец поместили на хранение):

+2 - +8°C

☐

«27»

09

20010г.

10 час. 53 мин.

10

мин.

10

мин.

-20°C

☒

«27»

09

20010г.

10 час. 53 мин.

10

мин.

10

мин.

Рисунок 41 - Пример нарушений при назначении теста на лекарственную устойчивость ВИЧ на фоне перерыва в лечении

336 НАПРАВЛЕНИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ
(с помощью системы ViroSeq)

Дата: «___» _____ 200__ г.

Фамилия: _____ Имя: Ольга Отчество: Ивановна Пол: М Ж

Дата рождения: 24.06.54 Адрес (регистрация): _____

Дата выявления: 29.01.08 Стадия ВИЧ-инфекции: 14 в фазе _____

Все применявшиеся схемы АРВ-терапии, вкл. химиопрофилактику (начиная с более ранних и заканчивая текущей):

1. Виртек + Зидовидин + Вирал 1 мес
2. Калетривир + Рибавирин + Интрон
3. _____
4. _____

Длительность приема (даты): _____

Причины отмены предыдущих схем:

Неэффективность	Выявленная резистентность	Другое
☐	☒ <u>Виртек р8</u>	☐
☐	☐	☐
☐	☐	☐
☐	☐	☐

текущая: _____

Степень приверженности: Низкая (<70%) ☐ Умеренная (70 - 95%) ☐ Высокая (> 95%) ☐

Степень приверженности (текущая схема): _____

Вирусная нагрузка (копий/мл)			Содержание CD4+ кл (кл./мл)
до начала текущей схемы	минимальный показатель (во время текущей схемы)	последний показатель (не менее 1000 копий/мл)	последний показатель
Показатель: <u>8913</u>		<u>2983</u>	<u>436</u>
Дата анализа: <u>29.02.11</u>		<u>29.02.11</u>	<u>24.02.11</u>

Показания к направлению (согласно рекомендациям для назначения исследования крови на резистентность ВИЧ к АРВ-препаратам): _____

Направляющая организация: _____

Тел.: (____) _____

Ф.И.О. лечащего врача: _____

Подпись: _____

Необходимые отметки по забору, хранению и транспортировке образца:

№	Дата	Время (час. мин.)	Ф.И.О. оператора, подпись.
По забору крови: «___» _____ 200__ г.		час. ____ мин. ____	
Условия хранения крови - при 15 - 30°C не более 45 минут от момента взятия крови.			
получение плазмы: «___» _____ 200__ г.		час. ____ мин. ____	
Условия хранения плазмы (укажите дату и время, когда образец поместили на хранение):			
+2 - +8°C ☐	«___» _____ 200__ г.	час. ____ мин. ____	
-20°C ☐	«___» _____ 200__ г.	час. ____ мин. ____	
-70°C ☐	«___» _____ 200__ г.	час. ____ мин. ____	
Транспортировка образца плазмы: ☐ замороженный, сухой лед. ☐ незамороженный, в контейнерах со льдом.			
Отправил: «___» _____ 200__ г.		час. ____ мин. ____	
Принял: «___» _____ 200__ г.		час. ____ мин. ____	

Рисунок 42 - Пример нарушения в заполнении направлений на определение лекарственной устойчивости ВИЧ (неполное заполнение направлений)

325

32 298610

НАПРАВЛЕНИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ (с помощью системы ViraSeq)

Дата: 16.02.2011
 Фамилия: [redacted] Имя: [redacted] Отчество: Павлов, Пол: МЖ
 Дата рождения: 1990 Адрес (регистрация): [redacted]
 Дата иммуноблота: 21.10 Статус ВИЧ-инфекции: И В в фазе

Все применявшиеся схемы АРВ-терапии, включая профилактику (начиная с более ранних, включая текущую):
 1. инфа вир + вирсеп + е 15 29.10
 2. не ма
 3. не ма
 4. не ма
 Длительность приема (даты):
 Причины отмены предыдущих схем:
 Неэффективность: ☐ Выявленная резистентность: ☐ Другие: ☐

Степень приверженности: Низкая (<70%) Умеренная (70 - 95%) Высокая (> 95%)
 (текущая схема) ☐ ☐ ☒

Показатель:	Вирусная нагрузка (копий/мл)			Содержание CD4+ кл (кл/мл)
	до начала текущей схемы	минимальный показатель (во время текущей схемы)	последний показатель (не менее 1000 копий/мл)	последний показатель
Дата анализа:	1.6.10 ⁶	2.2.10 ³		420 кл
	29.11.10	25.01.11		25.01.11

Показания к направлению (согласно рекомендациям для назначения исследования крови на резистентность ВИЧ к АРВ-препаратам): инфа вир + вирсеп + е 15 29.10

Необходимые отметки по забору, хранению и транспортировке образцов:

Дата: 16.02.2011 Время (час, мин.): 10 час. 00 мин. Ф.И.О. оператора, подпись: [redacted]
 По забору крови: 200 г. 10 час. 00 мин.
 Условия хранения крови - при 15 - 30°C, не более 45 минут от момента взятия крови.
 Получение плазмы: 16.02.2011 11 час. 20 мин.
 Условия хранения плазмы (укажите дату и время, когда образец поместили на хранение):
 +2...+8°C: ☐ 16.02.2011 11 час. 20 мин.
 -20°C: ☐ 200 г. час. мин.
 -70°C: ☐ 200 г. час. мин.
 Транспортировка образцов плазмы: ☐ замороженный, сухой лед ☒ незамороженный, в контейнерах со льдом.
 Отправил: 16.02.2011 час. мин. Принял: 200 г. час. мин.

Рисунок 43 - Пример формального и небрежного заполнения направлений (показанием к назначению теста у больного, принимающего АРВТ, указана первичная резистентность ВИЧ)

Подавляющее большинство нарушений, отнесенных к первой группе, составили назначения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ при уровне РНК ВИЧ менее 500 кл в мкл – $87,7 \pm 5,1\%$. В целом, среди всех групп, нарушения первой группы встречались в $67,3 \pm 2,9\%$ случаев. Положения, отнесенные ко второй группе, как по отдельности, так и одновременно, встречались также относительно часто, составляя в целом среди всех групп около 70% ($68,7 \pm 4,1\%$). Нарушения третьей группы были зарегистрированы в меньшем числе случаев ($15,3 \pm 1,4\%$) по отношению к двум предыдущим группам ($p < 0,05$).

В рамках данного исследования с целью контроля полноты охвата лабораторным сопровождением стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-позитивным пациентам (в части кратности проведения исследований на определение уровня РНК ВИЧ и мониторинга лекарственной устойчивости вируса) проведен анализ 285 медицинских карт амбулаторных больных, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ Самарской, Оренбургской, Кировской, Пензенской и Ульяновской областей, Чувашской и Удмуртской республик, республик Башкортостан и Мордовия, и получающих АРВТ не менее одного года.

Анализ позволил выявить:

- Недостаточную настороженность врачей клинического профиля в отношении формирования резистентности ВИЧ к АРВП и, соответственно, назначения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ.
- Нарушение алгоритма тестирования на лекарственную устойчивость ВИЧ пациентов, прервавших АРВТ (несоблюдение сроков назначения теста).
- Несоблюдение сроков доставки биоматериала для проведения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ.

- Отсроченность выполнения назначенного теста на лекарственную устойчивость ВИЧ лабораториями территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ субъектов ПФО на срок более двух месяцев.

Таким образом, показано, что нарушения, выявленные при проведении практического этапа программы, оказывают существенное влияние на результативность теста, делая его подчас нецелесообразным, а результаты неинформативными и необъективными.

Специалистам службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД округа следует обратить особое внимание на соблюдение стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-инфицированным, тщательно проработать все особенности отбора пациентов, подготовки и доставки биоматериала для проведения молекулярно-генетических исследований. Для совершенствования мероприятий по организации преаналитического этапа лабораторных исследований на выявление лекарственной устойчивости ВИЧ в субъектах округа врачам клиницистам, врачам клинической лабораторной диагностики, среднему медицинскому персоналу центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ необходимо понимать и лучше знать сущность этого высокотехнологичного, сложного вида анализа, условия и объем работ для его выполнения, а также стоимость исследований такого уровня. В диагностических лабораториях специалисты должны обладать достаточными знаниями и навыками, соответствующими высокой квалификации, для осознанного, безукоризненного выполнения всех требований, необходимых для дальнейшего успешного проведения исследования и получения достоверного корректного результата.

На основании проведенного анализа в целях совершенствования надзора за циркуляцией лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ следует считать целесообразным использование следующих методических подходов:

- Разработку дополнительной документации, регламентирующей выполнение исследований для практического проведения мониторинга за резистентностью ВИЧ к АРВП на базе имеющихся отечественных и международных рекомендаций.
- Включение в учебные планы подготовки и переподготовки соответствующих специалистов разделов, касающихся алгоритма обследования пациента и правил проведения генотипирования ВИЧ.
- Разработку и внедрение в образовательный процесс на базе высших и средних медицинских учебных заведений новых программ, включающих обучение навыкам работы с передовыми медицинскими технологиями, оборудованием и материалами.
- Достаточное обеспечение финансированием всего объема исследований по лабораторному сопровождению стандартов первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-позитивным в центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ.
- Применение комплексного подхода и практики совместного участия специалистов лабораторной службы и клинических подразделений территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ к проведению алгоритма генотипирования ВИЧ.
- Строгое соблюдение правил забора, сроков хранения образцов, доставки биоматериала для проведения теста на резистентность ВИЧ к АРВП.
- Исключение отсроченности выполнения исследований на лекарственную устойчивость ВИЧ для целесообразности проведения теста в целом, и получения информативных результатов в частности.
- Соблюдение требований нормативно-методических документов, инструкций к диагностикумам и тест-системам и обязательное их выполнение на всех этапах проведения преаналитического этапа лабораторных исследований.

- Включение в программу Федеральной системы внешней оценки качества разделов по контролю качества молекулярно-генетических исследований в части мониторинга за резистентностью ВИЧ к АРВП.
- Организацию централизованного проведения данного вида исследований на базе научно-исследовательских институтов эпидемиологического профиля (федеральных окружных центров по профилактике и борьбе со СПИД) с созданием оперативной системы доставки биоматериала, учитывая возможности авиационного транспорта и других видов скоростного сообщения, обеспеченную соответствующим государственным финансированием (заключение централизованного договора МЗ РФ/Роспотребнадзора с транспортными (экспресс) компаниями, имеющими соответствующую лицензию).

В целом, применение современных лабораторных методов в рамках молекулярно-генетического мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяет оценивать вирусологические и иммунологические критерии эффективности АРВТ, успех которой предполагает снижение риска инфицирования и значительный вклад в профилактику передачи вируса от ЛЖВ другим людям, воздействуя, таким образом, на первое звено эпидемического процесса ВИЧ-инфекции («медикаментозная санация источника инфекции») [125]. Кроме того, полученные знания в контексте различий в формировании лекарственной устойчивости вируса в зависимости от генетических вариантов ВИЧ имеют большое значение для подбора антиретровирусных препаратов пациентам.

Результатами установлено, что современные молекулярно-генетические методы являются неотъемлемой частью, в том числе, и фармакогенетических исследований, изучающих характер реакций организма на лекарственные препараты, а использование данных методов для идентификации возбудителей оппортунистических инфекций у ЛЖВ играет важную роль в своевременной и правильной постановке этиологического диагноза. Полученные данные вносят определенный вклад и в систему

надзора по изучению особенностей и проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в изолированных коллективах, таких как учреждения пенитенциарной системы.

Таким образом, современные лабораторные методы являются инструментом надзора при изучении биологических свойств на уровне популяции возбудителя (ВИЧ) и генетических особенностей организма человека, инфицированного вирусом.

Кроме того, исследованиями показано, что качество проведения процедуры преаналитического этапа (назначение, забор, хранение и доставка материала) существенно влияет на получение объективного и корректного результата при мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ.

Результаты, полученные в данной главе настоящего исследования, используются в практической работе специалистов территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа, медицинских отделов ГУФСИН РФ по субъектам ПФО в рамках стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Результатом проведенной работы стало депонирование 283 нуклеотидных последовательностей участков генома изолятов вируса иммунодефицита человека в международной базе GenBank (JX 141197-JX 141233; KF257850-KF257884; KJ722070 - KJ722139; KP090065-KP090099; KT121451-121464; KY052009-KY052023; MG063795- MG063809), и Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (№№ 344, 447, 452, 456, 459, 461, 462, 466, 467-469, 471, 478, 485, 488, 490-492, 494, 624, 632, 633, 639, 667, 680, 683-687, 689, 693, 694, 696, 697, 700, 702-706, 717, 724, 726, 728, 731-733, 736, 745-746, 741, 742, 774, 810, 854, 1195, 1196, 1198, 1204, 1217). Это позволило расширить область научных знаний о циркуляции штаммов вируса иммунодефицита человека в целом, увеличить представленность российских вариантов вируса в международных базах данных, повысить эффективность алгоритмов

генотипирования ВИЧ и филогенетического анализа. Дополненные нами базы данных нуклеотидных последовательностей ВИЧ могут применяться для совершенствования эпидемиологического мониторинга лекарственно-устойчивых штаммов вируса, анализа распространенности генетических вариантов ВИЧ-1 в России, использоваться при эпидемиологических расследованиях случаев заражения в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции.

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, явились основой для разработки федеральных клинических рекомендаций «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ».

Результаты анализа, проведенного в 6 главе данной работы, послужили информационной основой для создания подразделов «Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к АРВП» и «Структура мутаций, определяющих резистентность ВИЧ-1», «Субтипы ВИЧ-1» раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО (глава 8 настоящей работы).

ГЛАВА 7 РАССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ В ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГАХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

27-летний период развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском округе, особенности патогенеза данного заболевания, высокий уровень пораженности населения ВИЧ на большинстве территорий округа, значительная часть пациентов с низкой приверженностью терапии, в силу их асоциального поведения, предопределили появление к настоящему времени большого количества инфицированных ВИЧ пациентов, нуждающихся в амбулаторном и стационарном лечении [170]. Указанные обстоятельства, вместе с ростом числа случаев ВИЧ-инфекции среди доноров и медицинских работников определяют актуализацию проблемы заражения ВИЧ-инфекцией пациентов при оказании медицинской помощи в учреждениях здравоохранения, в том числе при проведении гемотрансфузий, а также медицинских работников при выполнении ими профессиональных обязанностей.

Кроме того, появление в последние годы в ПФО сложных, с точки зрения установления источника инфекции, случаев заражения ВИЧ, определяют актуальность и необходимость использования в практике работы специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД современных молекулярно-генетических методов исследования как лабораторной составляющей эпидемиологического расследования.

Собственно эпидемиологическое расследование включает в себя проведение различного комплекса мероприятий, в том числе, естественно, эпидемиологических [37, 147, 176, 186, 187]. Иногда этого достаточно, чтоб определить источник инфицирования в очаге. Однако, в ряде случаев, необходимо использование и молекулярно-генетических методов, без которых объективность расследования установить невозможно.

В РФ, согласно действующим нормативно-методическим документам [186, 187] при проведении эпидемиологического расследования может применяться генотипирование ВИЧ. Вместе с тем, лидирующее положение субтипа А ВИЧ-1 с распространенностью последнего в более чем 80-90% случаев [14, 15, 31, 32, 52, 74, 87, 171] заранее предполагает получение неинформативных результатов. В этом случае, филогенетический анализ является методом с высокой разрешающей способностью, позволяющий получить корректные и, в значительной степени, достоверные результаты для установления генетического сходства или различия между нуклеотидными последовательностями образцов в эпидемических очагах инфицирования ВИЧ, получения доказательной базы и объективных данных о наличии/отсутствии эпидемиологической связи между ними, при различных случаях заражения ВИЧ [76, 186].

В РФ применение филогенетического анализа в эпидемиологических расследованиях случаев заражения ВИЧ-инфекцией еще не вошло в широкую рутинную практику, тем не менее, имеется ряд публикаций об опыте его применения в расследованиях инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи [101, 159, 177].

В субъектах ПФО подобные исследования ранее не проводились, в связи с чем, а также с целью оказания практической помощи органам здравоохранения и учреждениям Роспотребнадзора субъектов округа (Приложения 2-4), в рамках проведения эпидемиологических исследований по установлению источника инфицирования в пяти эпидемических очагах ВИЧ-инфекции, осуществлено генотипирование вируса и филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ, результаты которых отражены в настоящей главе исследования.

7.1 Очаг №1. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи

Согласно данным эпидемиологического расследования, представленного сотрудниками Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, у пациента М.В.С., при плановой госпитализации в торакальное отделение городской больницы г. Самары, получен положительный результат на ВИЧ-инфекцию (ИБ от 05.07.2012г. – gr 160, 41, gag1, pol1). Пациент неоднократно находился на лечении в данном отделении в течение 2008-2011гг., неоднократно тестировался на ВИЧ-инфекцию с отрицательным результатом, последний из них от 20.02.2012г. – «антитела к ВИЧ не обнаружены». Из анамнеза: социально адаптирован, половой партнер – один (результат на ВИЧ-инфекцию – отрицательный), употребление ПАВ отрицает, другие эпидемиологически значимые моменты, кроме получения инвазивных процедур и гемотрансфузий при стационарном лечении, отрицает. Было сделано предположение о возможном инфицировании ВИЧ при оказании медицинской помощи в торакальном отделении городской больницы г. Самары.

По данным Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ из данного очага на маркеры ВИЧ-инфекции обследовано 106 контактных с М.В.С. с отрицательным результатом, в том числе доноры плазмы и эритроцитарной массы, 86 человек – не доступны для обследования или от обследования отказались. ВИЧ-инфекция была выявлена у восьми человек, из них пятеро – имели ранее установленный диагноз (2003г., 2006г., 2008г., 2011г., 2012г.), у троих – выявлена впервые.

Пациент Я.А.Г., как контактное лицо с М.В.С., обследован с положительным результатом (ИБ от 24.06.2013г.). Данные по предыдущим тестированиям на ВИЧ-инфекцию отсутствуют. Из анамнеза – инвазивные

вмешательства, в том числе эндоскопическое обследование, при стационарном лечении в торакальном отделении, половые контакты без использования средств защиты с многочисленными половыми партнерами.

Пациент Ш.М.П., обследован как контактный с М.В.С., ИБ от 10.07.2013г. - положительный. Предыдущее обследование при поступлении в торакальное отделение стационара от 17.08.2011г. – «антитела к ВИЧ не обнаружены». Инвазивные манипуляции, кроме инъекций при стационарном лечении в торакальном отделении, отрицает. В анамнезе – алкоголизм, беспорядочные половые связи.

Для проведения генотипирования и филогенетического анализа использовались образцы плазмы крови, выделенные от пациентов М.В.С., 1946г.р. (№707), Ш.М.П., 1963г.р. (№708), Я.А.Г., 1984г.р. (№803). В качестве группы сравнения из рабочей коллекции лаборатории молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора были использованы 45 нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-позитивных пациентов из Самарской области и восемь нуклеотидных последовательностей, взятых в качестве референсных, из базы GenBank. Построение филогенетического дерева и расчет генетической дистанции проведены путем анализа 56 образцов.

Проведенный молекулярно-генетический анализ определил, что все изученные изоляты принадлежат к одному субтипу A1, мутаций, определяющих лекарственную устойчивость ВИЧ, не выявлено. Проведенный филогенетический анализ, показал, что исследуемые образцы №707 и №708 достоверно группируются на филогенетическом дереве, образуя общий кластер (Рисунок 44), обособленный от образцов группы сравнения. Образец №803, полученный от пациента Я.А.Г., не имеет общего кластера с изолятами, выделенными от пациентов М.В.С. и Ш.М.П., и кластеризуется с образцами группы сравнения. Дистанция, рассчитанная для

нуклеотидных последовательностей исследуемых образцов, составила: между №707 и №708 - 0,006; между №707 и №803 – 0,032; между № 708 и №803 – 0,030. Дистанция, между нуклеотидными последовательностями исследуемых образцов и группы сравнения, варьировала от 0,007 до 0,049 (среднее - 0,028). Это свидетельствует о том, что генетическая близость между образцами пациентов М.В.С. и Ш.М.П. выше, чем между образцами исследуемой группы и группы сравнения, что свидетельствует о вероятности наличия эпидемиологической связи между ними. Нуклеотидная последовательность изолята №803 (Я.А.Г.) имеет более генетически близкий образец из группы сравнения и, соответственно, более высокую генетическую близость, чем с образцами №707 и №707, что, вероятно, указывает на отсутствие эпидемиологической связи с пациентами М.В.С. и Ш.М.П.

По данным эпидемиологического расследования Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, у Я.А.Г., заражение ВИЧ произошло половым (гетеросексуальным) путем, которое не исключил и сам пациент. Данный факт получил косвенное подтверждение при проведении молекулярно-генетического анализа.

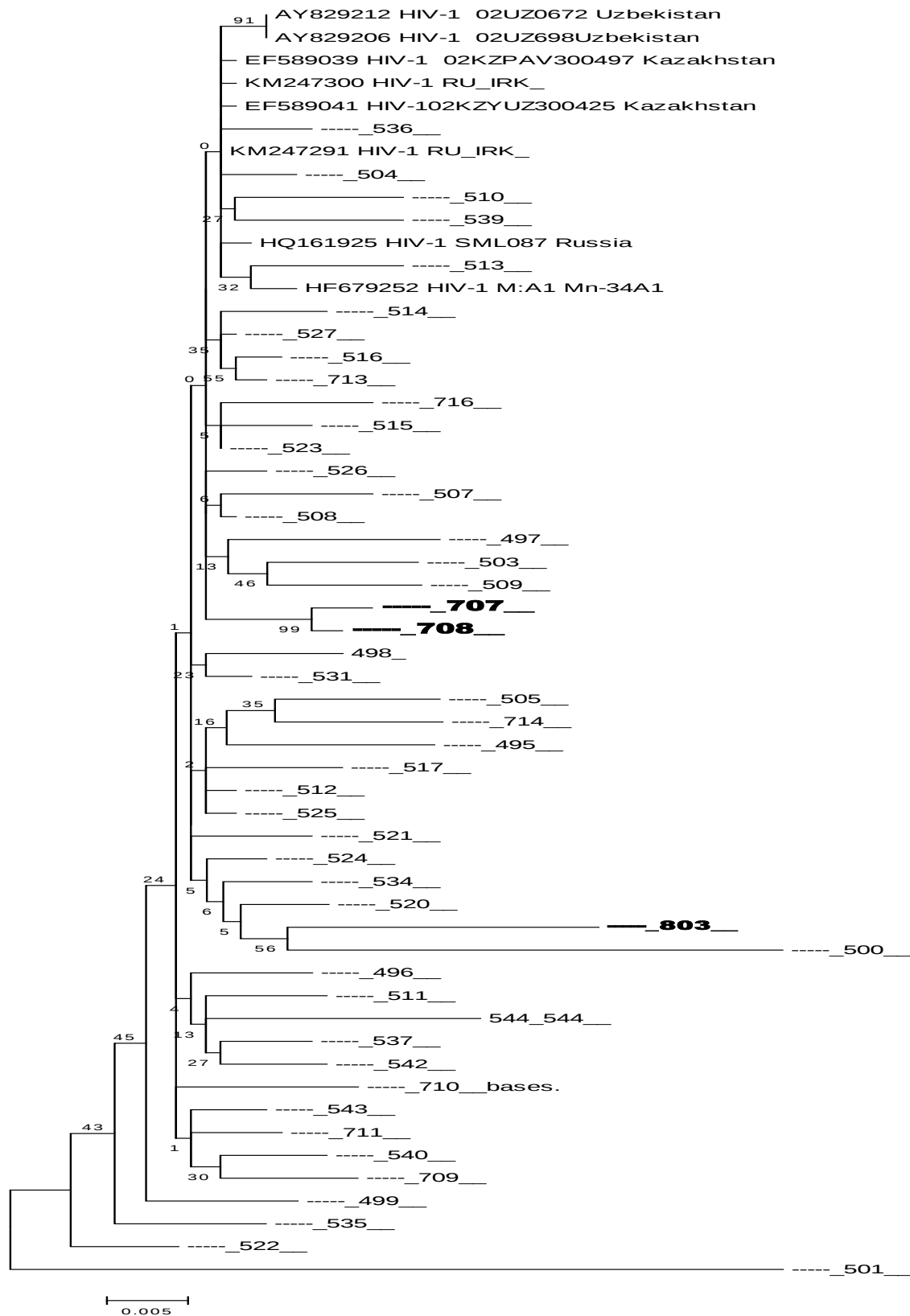


Рисунок 44 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (707, 708, 803) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1

К сожалению, отсутствовали образцы плазмы крови от других контактных лиц из данного очага, с ранее установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», которые предположительно могли быть источниками инфекции для М.В.С. и Ш.М.П.

В данном случае для получения полного и объективного заключения по результатам филогенетического анализа, необходимо проведение дальнейшего эпидемиологического расследования и молекулярно-генетического исследования биоматериала от всех ВИЧ-позитивных пациентов и контактных лиц, в том числе не прошедших обследование ранее, из данного предполагаемого очага внутрибольничного инфицирования ВИЧ.

Таким образом, показано, что важнейшим условием проведения молекулярно-генетической экспертизы с целью получения достоверного заключения является корректный и полный отбор образцов биоматериала исследуемой группы.

7.2 Очаг №2. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного профессионального инфицирования ВИЧ

В январе 2012г., согласно данным эпидемиологического расследования, сотрудниками Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, при проведении операции кесарева сечения у ВИЧ-инфицированной женщины К.О.Р. (ВИЧ-статус пациентки был известен) произошла аварийная ситуация (порез скальпелем ладони хирурга К.А.Г. через перчатку). Экстренные мероприятия при аварийной ситуации и постконтактная химиопрофилактика проведены в полном объеме. Вместе с тем, согласно данным карт эпидемиологического расследования, отсутствуют документально подтвержденные данные о проведенном обследовании на ВИЧ-инфекцию К.А.Г. на момент аварии и результаты его

предыдущих тестирований на ВИЧ-инфекцию, что является грубейшим нарушением действующих нормативных документов [147]. В сентябре 2012г. у хирурга К.А.Г. выявлена ВИЧ-инфекция (ИБ от 24.09.2012г.), другие эпидемически значимые факторы инфицирования, кроме аварийной ситуации, со слов К.А.Г. исключены. Необходимо отметить, что ребенок, рожденный пациенткой К.О.Р., через 18 мес. был снят с диспансерного учета, а на момент проведения операции кесарева сечения уровень РНК ВИЧ у К.О.Р. был неопределяемым.

После постановки предварительного эпидемиологического диагноза предполагаемого профессионального инфицирования хирурга К.А.Г. проведено генотипирование и филогенетический анализ образцов плазмы крови предполагаемого источника инфекции К.О.Р., 1984г.р. (№804) и врача-хирурга К.А.Г., 1966г.р. (№805), образующие исследуемую группу (всего два образца). В качестве группы сравнения из рабочей коллекции лаборатории молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора были использованы 37 нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-позитивных пациентов из Самарской области и шести нуклеотидных последовательностей, взятых в качестве референсных, из GenBank. Построение филогенетического дерева и расчет генетической дистанции проведены путем анализа 45 образцов.

Молекулярно-генетический анализ установил, что все исследуемые изоляты принадлежат к одному субтипу А (А1). Мутаций, определяющих лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам, не выявлено.

Проведенный филогенетический анализ показал, что нуклеотидные последовательности, выделенные из образцов пациентов К.О.Р. №804 и К.А.Г. №805, кластеризовались вокруг ранее охарактеризованных последовательностей, взятых в качестве референсных из базы GenBank и

группы сравнения, не образуя общего кластера и, таким образом, не подтверждая генетического родства (Рисунок 45).

Дистанция, рассчитанная для нуклеотидных последовательностей исследуемых образцов №804 и №805, составила – 0,044. Дистанция, рассчитанная между нуклеотидных последовательностей исследуемых образцов и группы сравнения, варьировала от 0,020 до 0,077 (среднее - 0,048). Для каждого из исследуемых изолятов №804 и №805 можно найти более генетически близкий образец из группы сравнения, что, с высокой степенью вероятности, указывает на отсутствие эпидемиологической связи между К.О.Р. и К.А.Г.

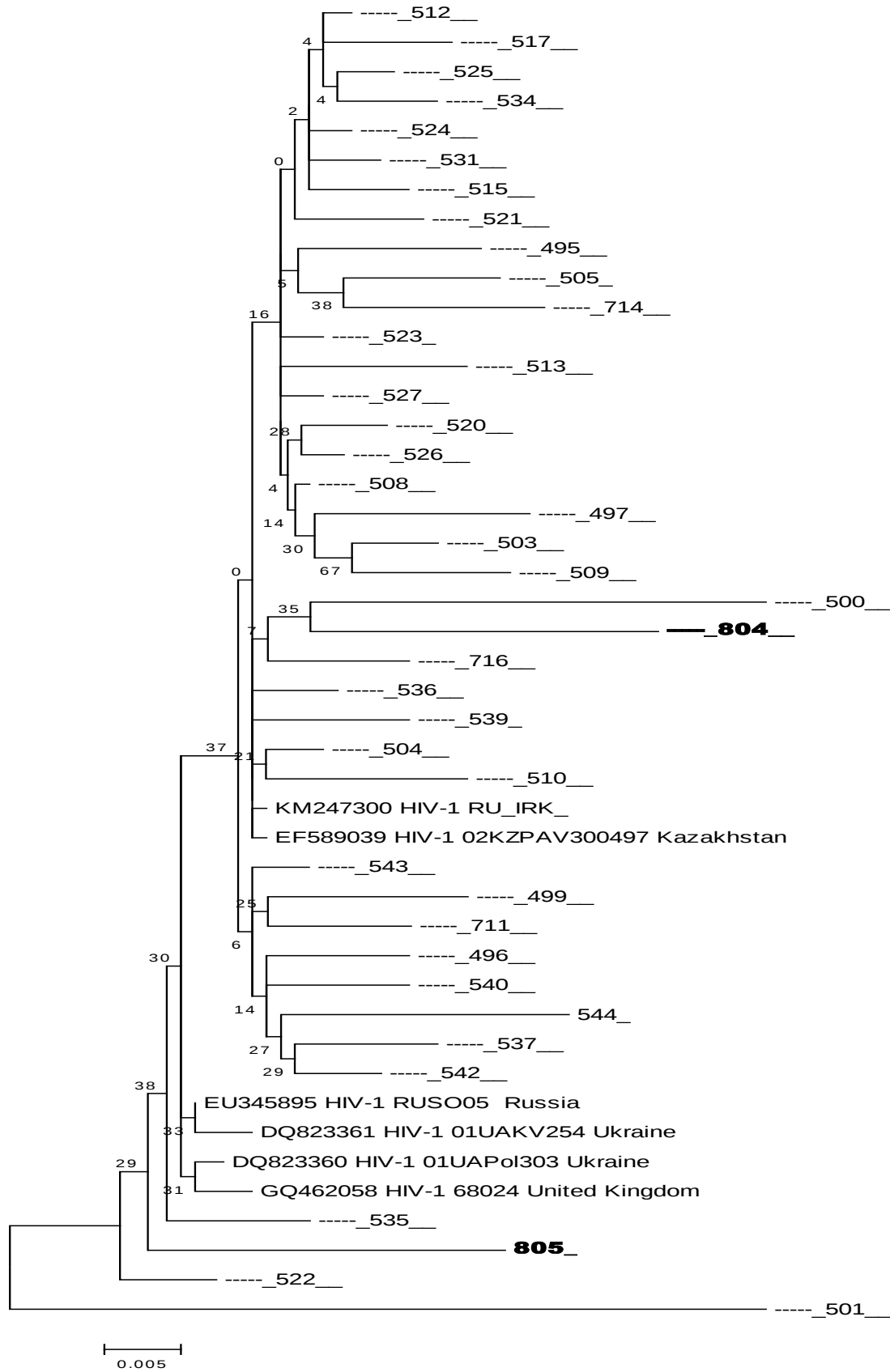


Рисунок 45 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (804, 805) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена pol ВИЧ-1

7.3 Очаг №3. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного профессионального инфицирования ВИЧ

Согласно данным, предоставленным специалистами Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Марий Эл, 30.07.2016г. в одном из МО г. Йошкар-Олы при разборе системы для внутривенного введения, проводимой пациентке П.О.П., положительный ВИЧ-статус которой был известен ранее, у медицинской сестры М.Н.С. с ее слов (на момент аварии М.Н.С. находилась в процедурном кабинете одна) произошла аварийная ситуация (укол дистальной фаланги указательного пальца правой руки). Экспресс тестирование на ВИЧ-инфекцию на рабочем месте на момент аварии не проводилось. Экстренные мероприятия при аварийной ситуации и постконтактная химиопрофилактика проведены в полном объеме. Другие эпидемиологически значимые контакты с ВИЧ со слов М.Н.С. отсутствуют. Результаты предыдущих тестирований от 05.04.2016г. (М.Н.С. с 2014г. является Почетным донором РФ), в том числе на следующий день после аварии (от 01.08.2016г.) – отрицательные. При очередной кроводаче от 08.08.2016г., (факт нахождения на постконтактной профилактике М.Н.С. был скрыт), у нее был получен сомнительный результат иммунного блоттинга (ИБ от 17.08.2016г.). В сентябре 2016г. после окончания курса постконтактной профилактики получен положительный результат, поставлен диагноз «ВИЧ-инфекция» (ИБ от 06.09.2016г.).

После постановки предварительного эпидемиологического диагноза предполагаемого профессионального инфицирования медицинской сестры М.Н.С. проведено генотипирование и филогенетический анализ образцов плазмы крови, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов М.Н.С. (№1048) - медицинская сестра и П.О.П. (№1049) - предполагаемый источник

инфицирования для М.Н.С. Последовательности, полученные от образцов №№1048, 1049 (всего два образца) были включены в исследуемую группу.

В качестве группы сравнения из рабочей коллекции лаборатории молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора были использованы 18 нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов Республики Марий Эл (№№1051-1058, 1060-1068, 1070), и 13 генетически близких нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ, дополнительно взятых в качестве референсных, из международной базы GenBank (в том числе девять последовательностей из России). Построение филогенетического дерева и расчет генетической дистанции проводились путем анализа 33 образцов.

Исследования включали определение субтипа ВИЧ-1, проведение филогенетического анализа и расчет генетической дистанции.

Молекулярно-генетический анализ позволил установить, что все исследуемые изоляты, в том числе образцы исследуемой группы (№1048 и №1049), относятся к субтипу А (А1) ВИЧ.

Проведенный филогенетический анализ показывает, что образцы №1048 и №1049 не группируются в отдельный кластер, для каждого из них обнаружены генетически более близкие образцы из группы сравнения (Рисунок 46).

Дистанция, рассчитанная для нуклеотидных последовательностей образцов исследуемой группы, составила – 0,050. Дистанция, рассчитанная между нуклеотидными последовательностями образцов исследуемой группы и образцов из группы сравнения, варьировала от 0,007 до 0,058 (среднее – 0,032). Таким образом, генетическая близость между образцами исследуемой группы не выше, чем между образцами исследуемой группы и группы сравнения.

Согласно данным эпидемиологического расследования, медицинская сестра М.Н.С. в августе 2016г. посещала Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями совместно с ВИЧ-инфицированным пациентом Н.Э.Ю. (№1051 из группы сравнения), ранее состоявшем на диспансерном учете в Центре. Со слов М.Н.С. эпидемиологически значимые контакты с ним отсутствуют.

Вместе с тем, согласно проведенному анализу, дистанция, рассчитанная между нуклеотидными последовательностями образца №1048 (М.Н.С.) и образца №1051 (Н.Э.Ю.) составила 0,007, что свидетельствует о высокой степени генетической близости изолятов, выделенных из образцов плазмы крови М.Н.С. и Н.Э.Ю., образующих общий кластер на филогенетическом дереве (Рисунок 46), чем между М.Н.С. и предполагаемым источником П.О.П. (№1049) (генетическая дистанция 0,050).

Таким образом, проведенный филогенетический анализ предполагаемого профессионального инфицирования ВИЧ свидетельствует о том, что образцы исследуемой группы, полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов М.Н.С. (№1048) и П.О.П. (№1049), генетически более близки с группой сравнения, чем друг с другом, что может свидетельствовать о низкой вероятности наличия эпидемиологической связи между ними и, соответственно, не подтверждают факт профессионального инфицирования ВИЧ.

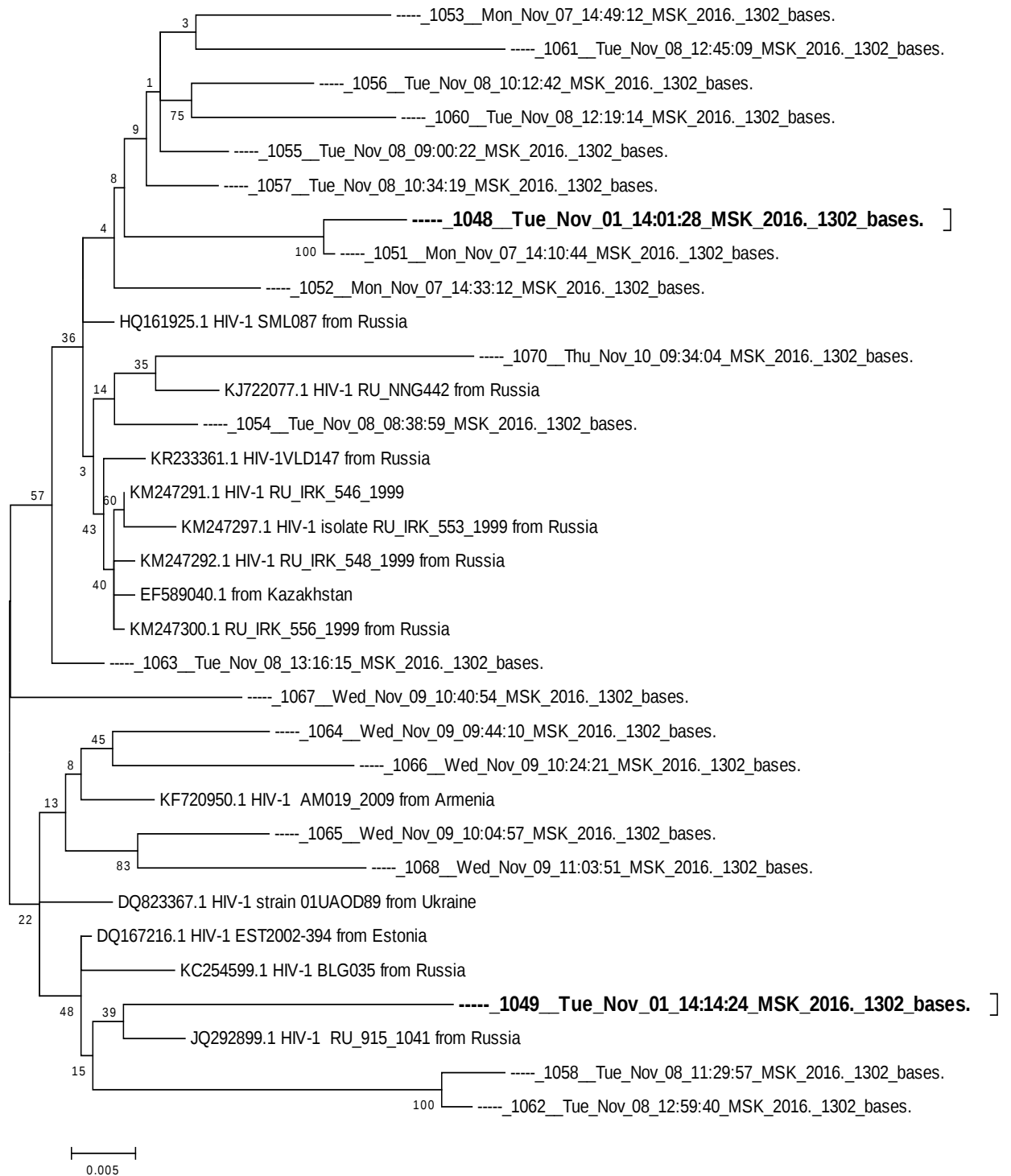


Рисунок 46 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (1048, 1049) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена pol ВИЧ-1

7.4 Очаг №4. Молекулярно-генетическая экспертиза случая криминального заражения ВИЧ-инфекцией (в рамках уголовного дела)

Одним из важных аспектов применения молекулярно-генетических методов является, в том числе, и их использование для получения объективных данных о связи между предполагаемым источником инфекции и реципиентом в рамках расследования криминальных случаев заражения ВИЧ-инфекцией.

По данным эпидемиологического расследования и сведений, предоставленных специалистами ГУЗ «Центр-СПИД» Саратовской области (Центр СПИД) и Следственное управление (СУ) Следственного Комитета (СК) по Саратовской области, ВИЧ-инфицированный Ж.И.Н., состоящий на диспансерном учете в Центре СПИД с 27.11.2012г., в декабре 2013г. поставил под угрозу заражения ВИЧ-инфекцией (насильственный половой контакт) Б.В.Н., ранее не состоявшую на диспансерном учете в Центре СПИД, у которой впоследствии была обнаружена ВИЧ-инфекция (ИБ от 17.03.2015г.). В рамках возбужденного уголовного дела по иску Б.В.Н. к Ж.И.Н. следствием было сделано предположение о возможном заражении ВИЧ-инфекцией истицы от ответчика.

В этой связи, по запросу СУ СК по Саратовской области во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора была проведена молекулярно-генетическая экспертиза образцов плазмы крови, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов Ж.И.Н., 1988г.р. (№859) и Б.В.Н., 1953г.р. (№860). В качестве группы сравнения из рабочей коллекции лаборатории молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД были использованы 19 нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1, выделенных от ЛЖВ, проживающих в Саратовской области, и 15

нуклеотидных последовательностей генома вируса, дополнительно взятых в качестве референсных, из международной базы GenBank (в том числе семь последовательностей из России). Построение филогенетического дерева и расчет генетической дистанции проводились путем анализа 36 образцов.

Молекулярно-генетический анализ показал, что варианты вируса, выделенные из исследуемых образцов пациентов Ж.И.Н. и Б.В.Н., относятся к субтипу А (А1) ВИЧ. На основании филогенетического анализа установлено, что исследуемые образцы №859 и №860 достоверно группируются на филогенетическом дереве, образуя общий кластер (Рисунок 47). Это свидетельствует о высокой генетической близости данных образцов, не исключающей эпидемиологической связи между ними.

Дистанция, рассчитанная для нуклеотидных последовательностей исследуемых образцов №859 и №860, составила – 0,002. Дистанция, рассчитанная между нуклеотидными последовательностями исследуемых образцов и группы сравнения, варьировала от 0,016 до 0,054 (среднее – 0,035). Таким образом, генетическая близость между образцами исследуемой группы выше, чем между образцами исследуемой группы и группы сравнения, что позволяет сделать заключение, о том, что образцы, полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов Ж.И.Н (№859) и Б.В.Н. (№860), генетически более близки друг с другом, чем с группой сравнения.

Данный факт свидетельствует о вероятности наличия эпидемиологической связи между ними и не вступает в противоречие с результатами эпидемиологического расследования.

Результаты, полученные при проведении данного молекулярно-генетического анализа, были направлены в ГУЗ «Центр-СПИД» Саратовской области и СУ СК по Саратовской области и явились экспертным заключением и определяющими доказательствами в рамках уголовного дела по обвинению Ж.И.Н. в преднамеренном заражении ВИЧ-инфекцией Б.В.Н.

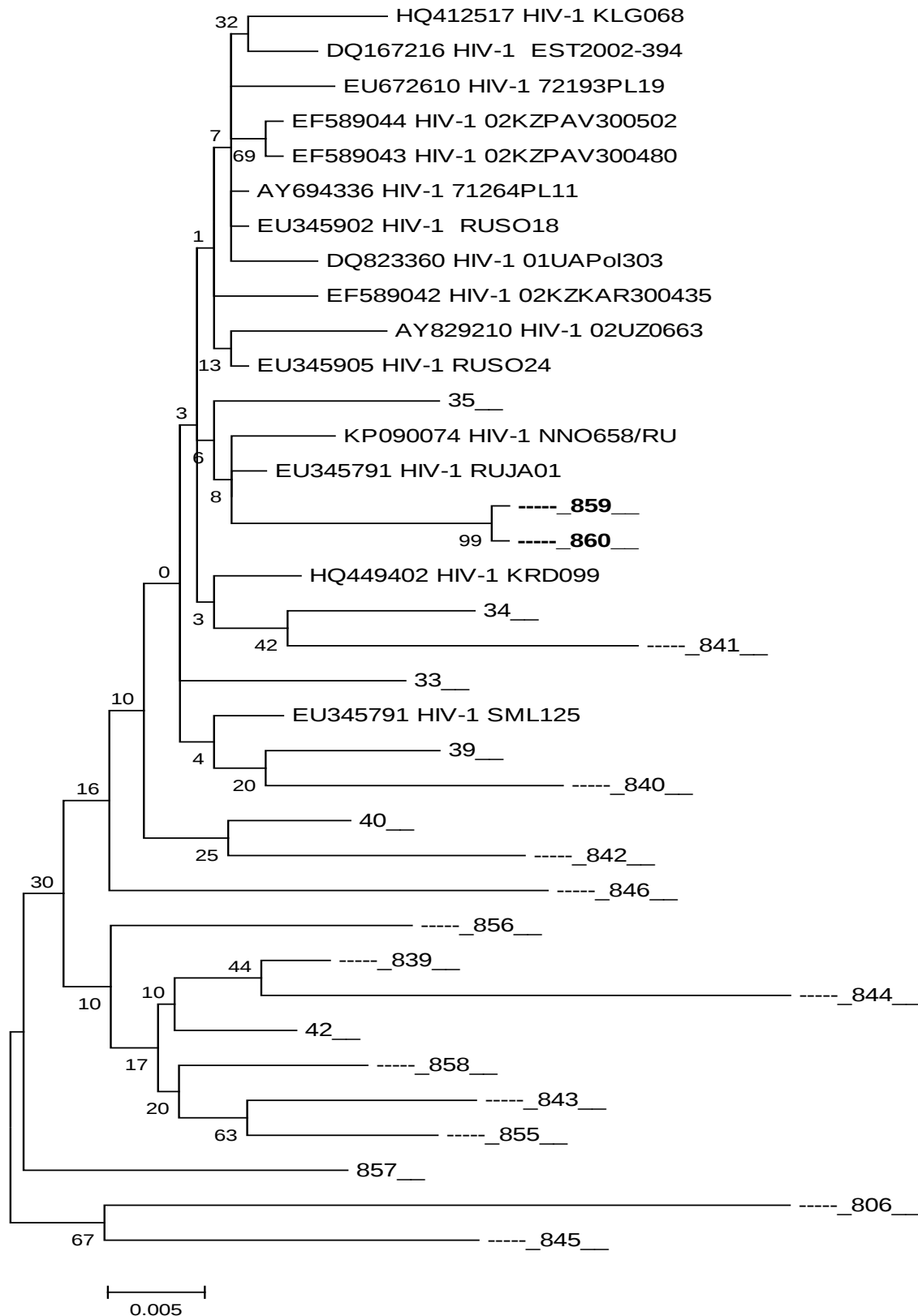


Рисунок 47 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (859, 860) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1

7.5 Очаг №5. Молекулярно-генетическая экспертиза случая возможного инфицирования ВИЧ при бытовом гемоконтакте

В последние годы в ПФО регистрируются случаи инфицирования при, так называемых, бытовых гемоконтактах. Сюда относятся случаи совместного использования с ВИЧ-позитивными родственниками бритвенных приборов, изделий медицинского назначения, средств личной гигиены и пр., что могло способствовать заражению посредством контактного механизма передачи инфекции.

По данным эпидемиологического расследования, проведенного специалистами ГУЗ «Центр-СПИД» Саратовской области, в декабре 2014г. ВИЧ-инфекция выявлена у девочки-подростка Б.А.Д., 2001г.р., проживающей вместе с ВИЧ-инфицированной матерью П.Ю.П. (ИБ от 07.10.2010г.) и отцом (ИБ от 04.10.2010г.). Последний отрицательный результат на ВИЧ у Б.А.Д. от 18.10.10г. (тестирована как контактная при обнаружении ВИЧ-инфекции у родителей). При госпитализации на стационарное лечение у девочки обнаружены АТ/АГ к ВИЧ (ИБ от 17.12.2014г.). Эпидемиологическим расследованием установлен факт контакта девочки с околоплодными водами матери (проведение уборки после отхождения вод у матери дома в декабре 2013г.), других эпидемически значимых факторов риска не выявлено. В этой связи, было сделано предположение о возможном инфицировании ребенка Б.А.Д. от матери П.Ю.П.

Молекулярно-генетический анализ проводился с образцами плазмы крови, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов Саратовской области: Б.А.Д., 2001г.р., П.Ю.П., 1978г.р. (мать) и Б.Д.А., 1974г.р., а также с образцами группы сравнения, полученных от ВИЧ-позитивных пациентов Саратовской области.

В конкретном случае, проведение молекулярно-генетического анализа с целью установления источника инфицирования Б.А.Д., оказалось невозможным, ввиду отсутствия амплификации из-за очень низкой концентрации РНК ВИЧ (менее 20 коп/мл) у предполагаемых источников инфекции (Б.Д.А., П.Ю.П.).

Данный факт свидетельствует о принципиальном значении и необходимости соблюдения требований преаналитического этапа лабораторных исследований, в т.ч. правил назначения анализов, как для возможности проведения исследования в целом, так и для получения объективных и достоверных результатов.

В целом, использование современных молекулярно-генетических методов исследования, таких как генотипирование ВИЧ и филогенетический анализ, практическое применение которых представлено в главе 7 данной работы, вносит значимый вклад в оптимизацию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. Результаты, полученные при генотипировании ВИЧ и проведении филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома вируса, в дополнение к имеющимся данным классического эпидемиологического расследования, являются важным дополнением, а иногда и единственным объективным доказательством определения наличия или отсутствия эпидемиологической связи между исследуемыми образцами. Это позволяет разобраться в сложных, запутанных и, на первый взгляд, нерешаемых случаях причин заражения ВИЧ-инфекцией, установить или опровергнуть связь с предполагаемым источником инфицирования, сократить число нерасшифрованных эпидемических очагов ВИЧ-инфекции, сохраняя свою актуальность и востребованность в практическом использовании, как в настоящее время, так и на перспективу. Вышеизложенное особенно важно и необходимо для практической работы специалистов учреждений Роспотребнадзора и службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД, учитывая

актуализацию проблемы инфицирования ВИЧ, в том числе при оказании медицинской помощи, в последние годы.

**ГЛАВА 8 ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ «ЭЛЕКТРОННЫЙ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС ПРИВОЛЖСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА.
РАЗДЕЛ «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ»**

Эффективная система мониторинга эпидемического процесса различных инфекционных заболеваний, в том числе и ВИЧ-инфекции, является одним из актуальных направлений в эпидемиологической науке на современном этапе. Важнейшими направлениями эпидемиологического надзора за данной нозологией являются анализ тенденций и особенностей развития эпидемического процесса, изучение его количественных, качественных и молекулярно-генетических характеристик, в том числе в многолетней динамике, среди различных групп населения (половозрастных, социальных и т. д.), с привязкой к географическим объектам и местности.

Перечисленные направления надзора подразумевают под собой острую необходимость и важность применения компьютерных технологий для анализа огромного массива статистических данных, используемых в практической работе специалистов, с целью проведения оперативного и ретроспективного анализа развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Это стало возможным благодаря объединению эпидемиологической, картографической и информационной составляющих эпидемиологического надзора в единый формат автоматизированного представления и анализа эпидемиологических характеристик различных нозологий, в том числе и ВИЧ-инфекции, на основе карты мониторируемой территории (14 субъектов ПФО).

Изучаемые заболевания (123 нозологии) выступают как объекты, обладающие специфической эпидемиологической информацией (молекулярно-генетические, качественные и количественные характеристики эпидемического процесса и т.д.). В результате на ее основе создается система

взаимосвязанных по тем или иным признакам таблиц, собственно и формирующих базу данных атласа в целом. Выполнение необходимых пользователю запросов позволяет из общего массива имеющихся данных выделить нужное направление и объём запрашиваемой информации. Подобный алгоритм представления данных заложен в основу геоинформационного проекта «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», созданного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Атлас представляет систему взаимосвязанных таблиц, содержащих исходные эпидемиологические данные. Процесс построения графиков и картосхем полностью автоматизирован и основывается на формировании выборок из этих таблиц в соответствии с запросами пользователя. Наполнение таблиц может осуществляться с любой частотой (вплоть до режима реального времени) с автоматическим обновлением имеющегося содержания. Собственно поэтому, приоритетность электронного атласа над его бумажным аналогом определяется его динамичностью и «оперативностью», что является неоспоримым и наиболее важным качеством при использовании электронных модулей в практической работе специалистов, осуществляющих эпидемиологический надзор за различными инфекционными заболеваниями. Отличительной особенностью электронного эпидемиологического атласа ПФО является то, что пользователь всегда имеет возможность получить доступ к исходной табличной информации и, таким образом, не ограничен только теми видами анализа и представления результатов, которые были заложены в функционал атласа его разработчиками.

Применение геоинформационных технологий особенно актуально при осуществлении эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, заболеваемость и пораженность населения ПФО которой имеют выраженную тенденцию к росту. Вышеизложенное определило важность и необходимость проведения качественного и оперативного анализа для принятия

соответствующих управленческих решений, направленных на снижение распространения новых случаев инфицирования ВИЧ с включением современных элементов информационного обеспечения (ГИС-технологий) в систему эпидемиологического надзора и мониторинга ВИЧ-инфекции в субъектах Приволжского федерального округа. Данный факт явился поводом для создания отдельно функционирующего в составе электронного эпидемиологического атласа ПФО раздела «ВИЧ-инфекция».

8.1 Разработка электронного эпидемиологического атласа ПФО

Задача по обеспечению системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией новыми информационными компьютерными технологиями успешно решена созданием и внедрением в практику работы специалистов учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора ПФО геоинформационного проекта «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа». Проект разработан во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора в рамках отраслевых научно-исследовательских программ: «Научные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации на 2006-2010 годы», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 23.09.2006г., и «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» на 2011-2015гг., утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 21.12.2010г.

Целью проекта явилось создание эффективной системы мониторинга развития эпидемического процесса актуальных инфекционных заболеваний в

ПФО на основе современных компьютерных геоинформационных технологий.

Электронный эпидемиологический атлас ПФО реализован в виде web-сервиса, размещен в свободном доступе на официальном сайте ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (<http://www.nniiem.ru/>). Последнее дает возможность специалистам в различных субъектах округа оперативно (в режиме on-line) использовать данные многолетнего эпидемиологического мониторинга целого спектра нозологий инфекционного генеза, и, в том числе, ВИЧ-инфекции (всего 123 нозологии).

Функциональное ядро атласа составляет база данных, представляющая собой таблицы, связанные по определенным критериям, с наличием эпидемиологической и статистической информации по различным инфекционным патологиям в разрезе 14 субъектов округа. Информация об инфекционной заболеваемости в административных территориях округа, являющаяся информационной основой атласа, поступает от Управлений Роспотребнадзора по субъектам ПФО, ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» в регионах округа и территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ субъектов ПФО в виде ежемесячных отчетов. Алгоритм работы с территориями определен решением региональных совещаний «Программное обеспечение статистического учета заболеваемости», проведенного 19.03.2007г. по приказу Руководителя Роспотребнадзора от 16.10.2006г. №335 и «Программное обеспечение учета, анализа и контроля инфекционной заболеваемости в Приволжском федеральном округе», проведенного 10.04.2012г. по приказу Руководителя Роспотребнадзора от 21.02.2012г. №121.

Для удобства в работе с базой данных атласа, подразумевающей наличие определенных навыков и специализированного программного обеспечения, была создана графическая оболочка в виде интернет-ресурса открытого доступа, расположенного по адресу <http://epid-atlas.nniiem.ru>.

Благодаря этому, пользователь получает возможность работать с базой данных атласа, не обладая навыками программирования.

Атлас создан, как инструмент для хранения, систематизации и обеспечения доступа исследователя к разноплановой информации, которая, в свою очередь, служит основой для проведения эпидемиологического анализа и составления прогнозов.

8.2 Раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО

Отдельный раздел электронного атласа посвящен ВИЧ-инфекции, актуальной инфекционной патологии, заболеваемость и пораженность населения которой в ПФО превышают среднероссийские показатели с 2000г. и имеют тенденцию к росту, определяя значимые различия эпидемиологической обстановки и ее детерминант в разных субъектах округа.

Функционал раздела «ВИЧ-инфекция» позволил сконцентрировать и поддерживать в актуальном состоянии имеющуюся информационную базу различных статистических показателей в разрезе 14 субъектов ПФО за многолетний период, осуществлять пространственно-временной анализ, отражая графические и числовые данные о качественных и количественных характеристиках эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на электронных картах ПФО, максимально визуализируя результаты проводимого мониторинга.

Помимо классических характеристик эпидемического процесса ВИЧ-инфекции (заболеваемость, пораженность, смертность, летальность, половозрастная и социальная структуры ВИЧ-позитивных, пути передачи инфекции) в данном разделе атласа представлены результаты молекулярно-

генетического мониторинга резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ, циркулирующих на 14 административных территориях ПФО. Глубина архивов по данному разделу в формате атласа самая наибольшая и составляет интервал с 1996г. по настоящий момент времени.

Раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа состоит из следующих подразделов:

1. Уровень заболеваемости.
2. Смертность среди ВИЧ-инфицированных.
3. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к АРВП.
4. Структура мутаций, определяющих резистентность ВИЧ-1.
5. Субтипы ВИЧ-1.

В разделе «ВИЧ-инфекция» атласа представлены:

1. Общие статистические данные (заболеваемость, пораженность), факторы риска инфицирования ВИЧ, структура ВИЧ-инфицированных (половая, возрастная, социальная), сведения о детях с перинатальным контактом по ВИЧ (с привязкой к территории субъектов ПФО и годам регистрации).
2. Структура мутаций, определяющих резистентность ВИЧ-1, к различным группам антиретровирусных препаратов (с привязкой к территории субъектов ПФО и годам регистрации).
3. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (с привязкой к территории субъектов ПФО и годам регистрации).
4. Распространённость субтипов ВИЧ-1 в ПФО.
5. Смертность среди ВИЧ-инфицированных, число умерших вследствие ВИЧ-инфекции (с привязкой к территории субъектов ПФО и годам регистрации).

Таким образом, статистическая информация, получаемая от территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа, в сочетании с пространственной привязкой, как элемента геостатистики электронного атласа, дает возможность изучения хода эпидемического

процесса ВИЧ-инфекции в пространственно-временной динамике и дает возможность представления результата в наглядной компактной форме в виде графиков, таблиц и картосхем (Рисунок 48-58). Важной, с практической точки зрения, особенностью раздела атласа является то, что пользователь всегда имеет возможность получить доступ к исходной табличной информации, используя ее по своему усмотрению. Таким образом, отсутствуют ограничения по видам анализа и представления результатов, которые были заложены в функционал атласа его разработчиками, что является несомненным преимуществом атласа, признаком его «гибкости» и мобильности.

Следует отметить, что для поддержания оперативности материалов атласа имеется возможность корректировки и пополнения данных, вплоть до режима реального времени.

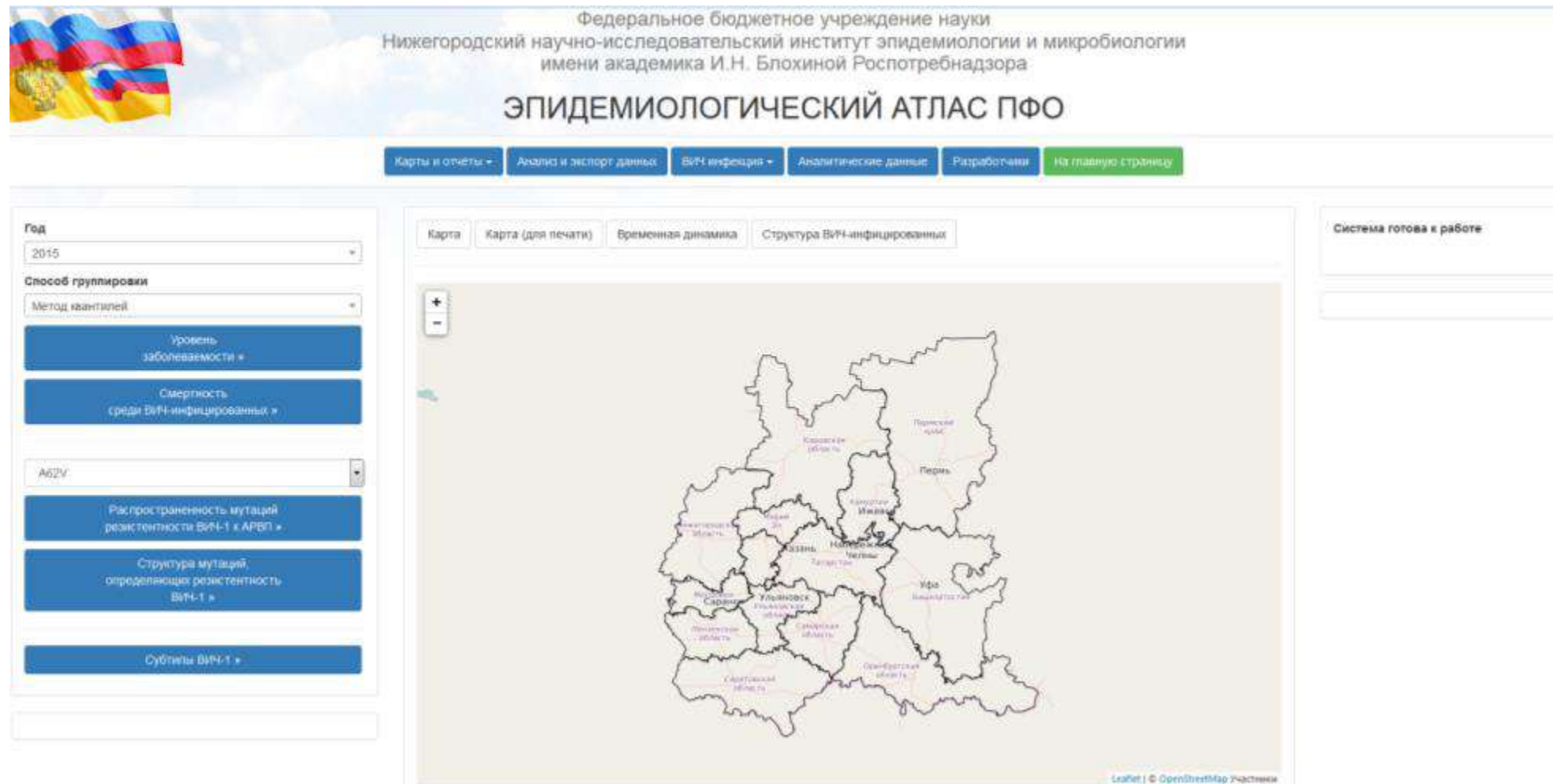


Рисунок 48 - Раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО

Подраздел атласа «Уровень заболеваемости» и «Временная динамика» представляет информацию по заболеваемости, как в каждом конкретном году, так и отражает многолетние показатели инцидентности, распространенности и пораженности ВИЧ-инфекцией населения 14 субъектов ПФО (Рисунок 49-50). Подраздел «Структура ВИЧ-инфицированных» содержит данные по возрастной, половой, социальной структурам и факторам риска инфицирования вирусом ВИЧ-положительных лиц Приволжья (Рисунок 51-54).

Подраздел атласа «Смертность среди ВИЧ-инфицированных» (Рисунок 55) позволяет объективно охарактеризовать интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, сравнивая и оценивая показатели смертности и летальности на территориях округа в разные годы наблюдения.

В целом, использование данных, представленных в этих подразделах атласа, и заложенных в его функционал, позволяет специалисту в любой момент времени, на своем рабочем месте оценивать динамику и развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции во временном и пространственном измерении как на каждой из 14 территорий округа, так и в ПФО в целом.



Рисунок 49 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Многолетние (2000-2015гг.) показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территориях ПФО

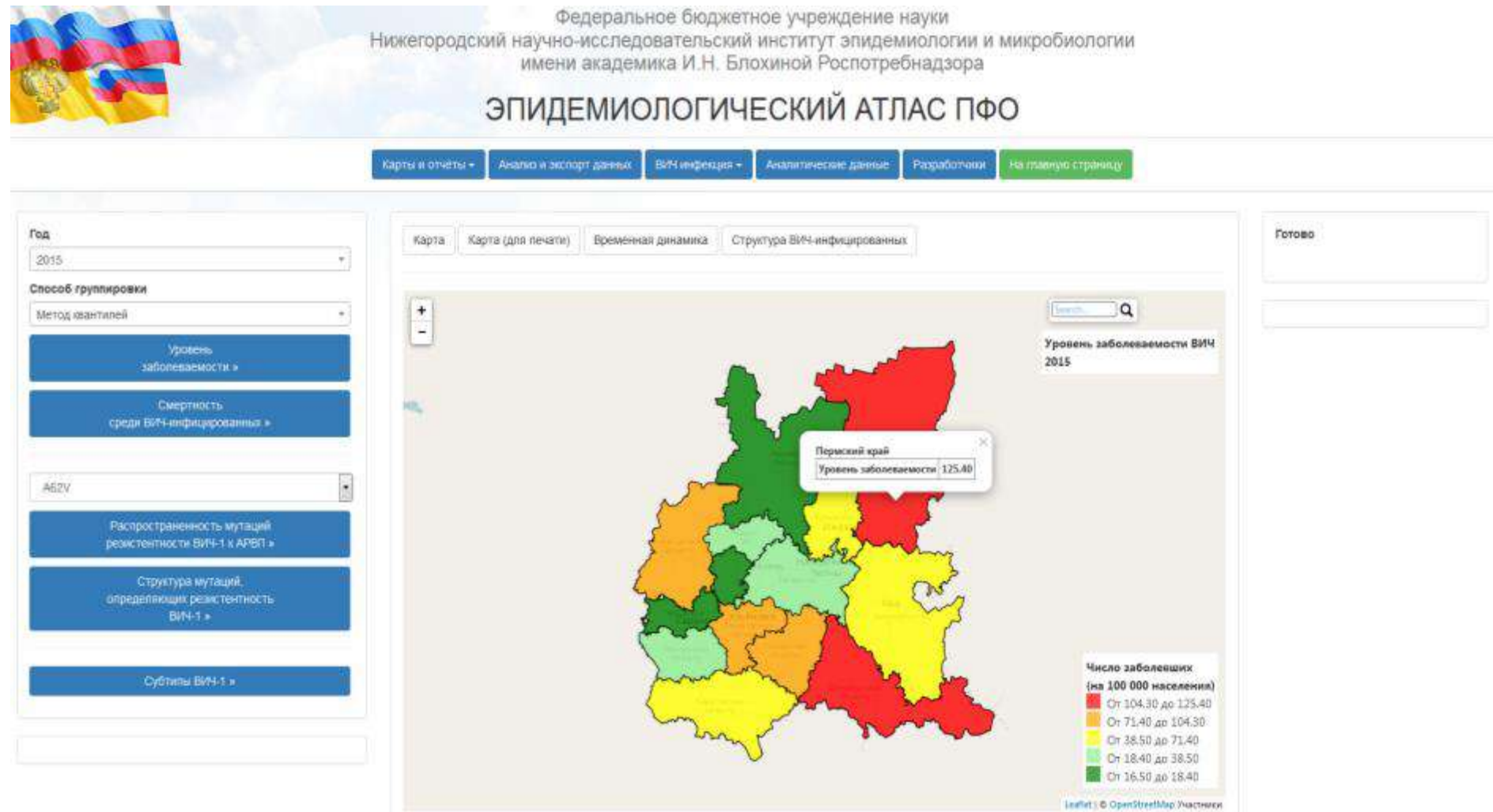


Рисунок 50 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Годовая инцидентность ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО (2015г.)

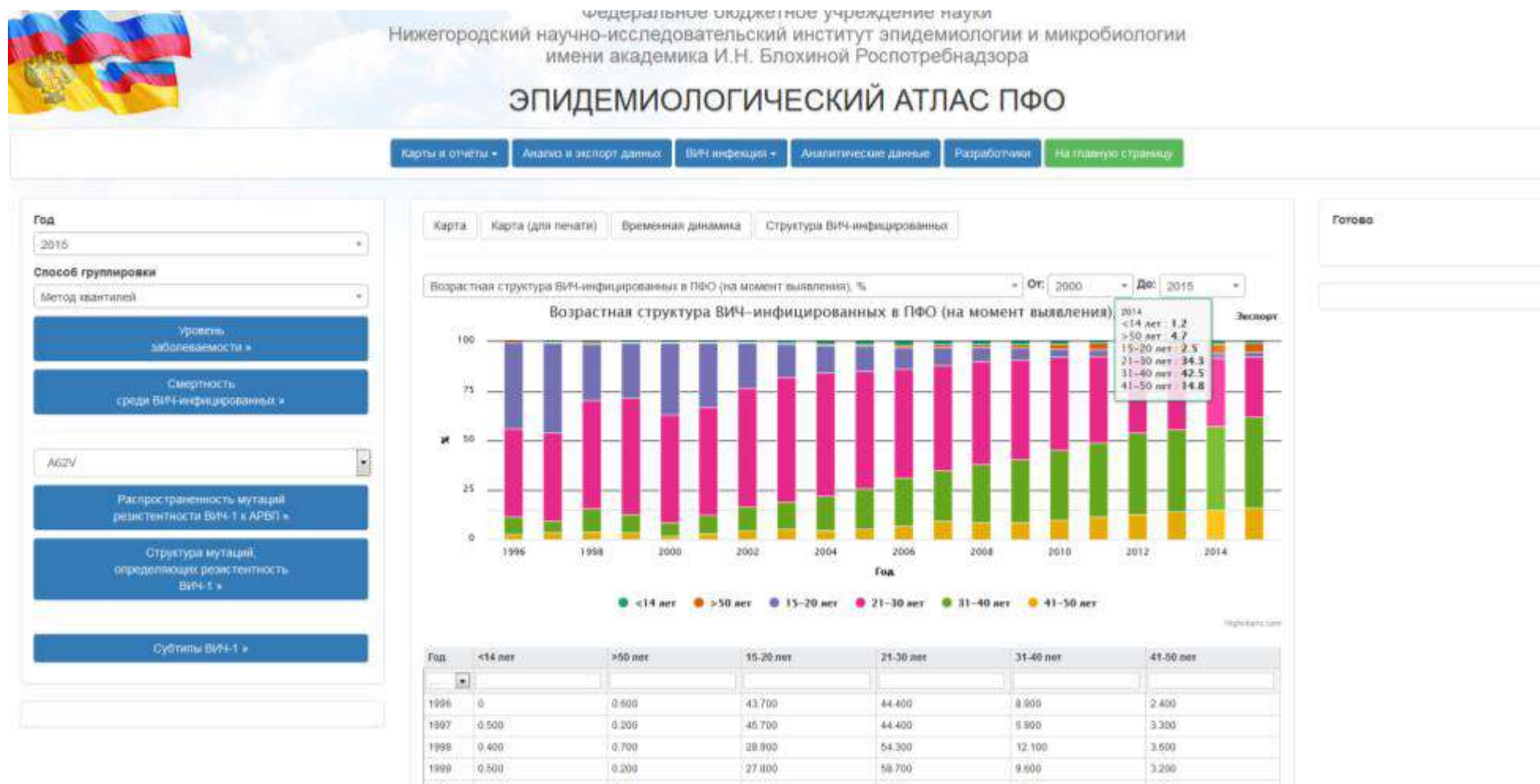


Рисунок 51 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО

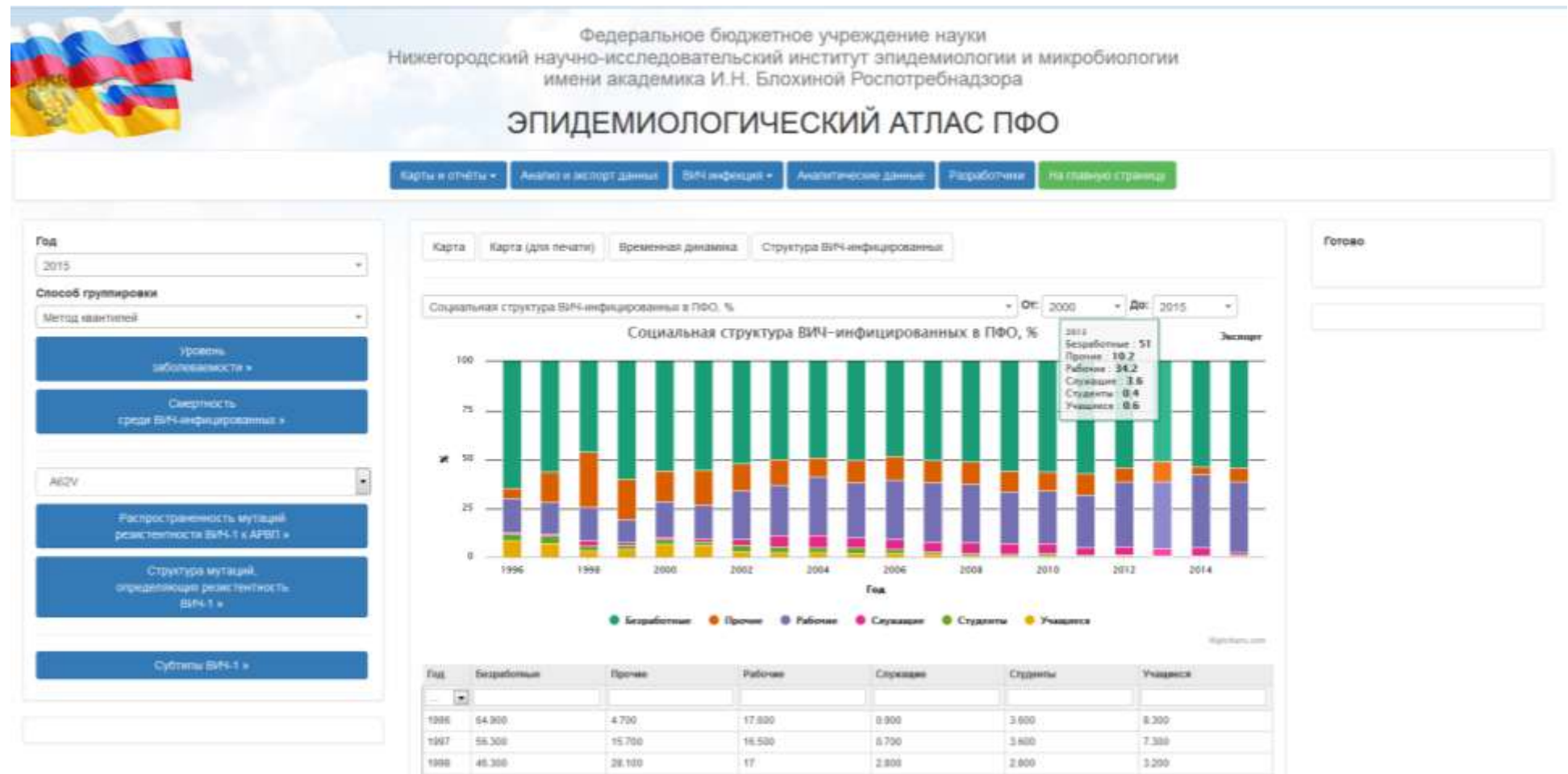


Рисунок 52 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Социальная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО

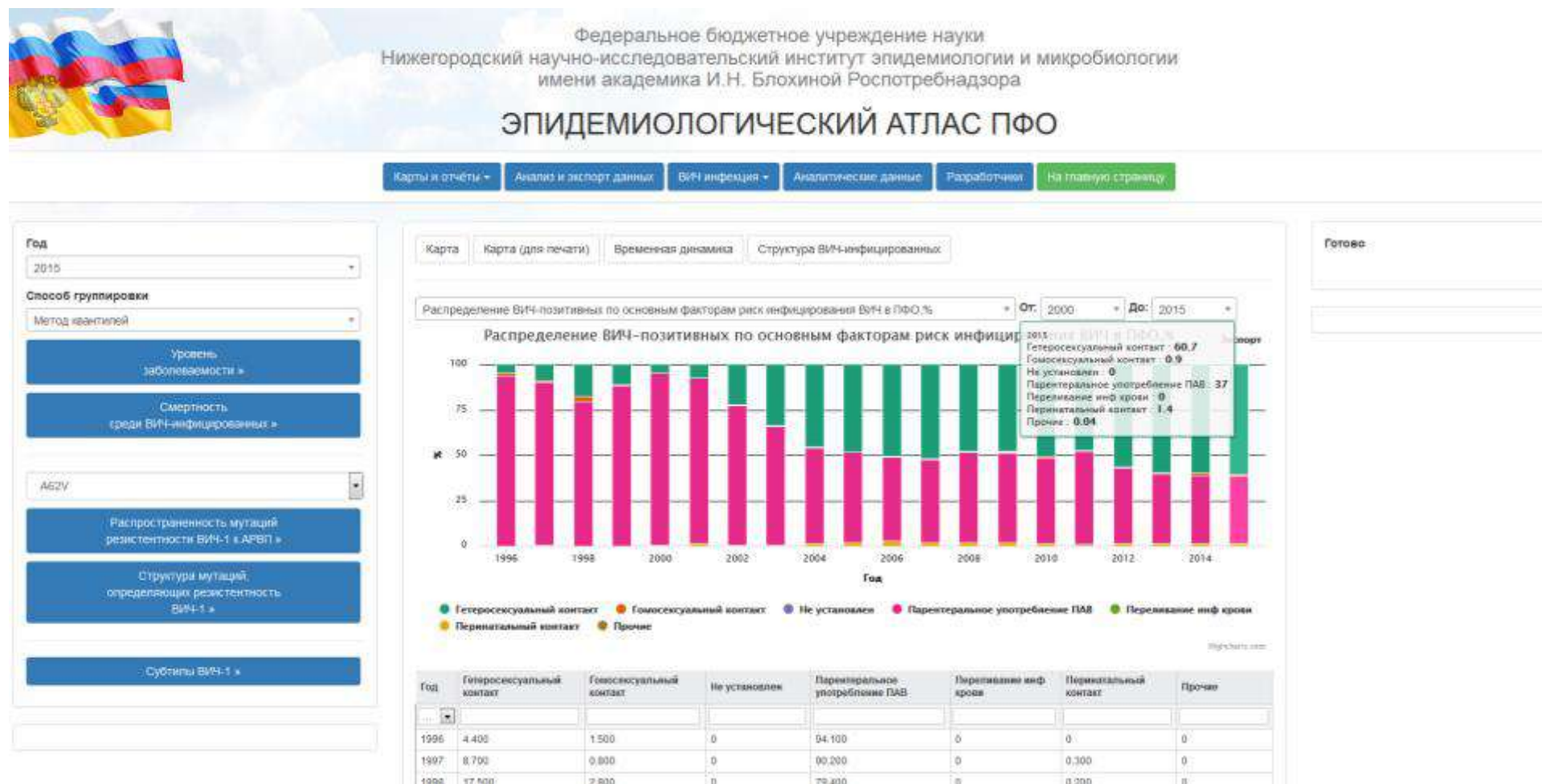


Рисунок 53 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Распределение ВИЧ-положительных по основным факторам риска инфицирования ВИЧ

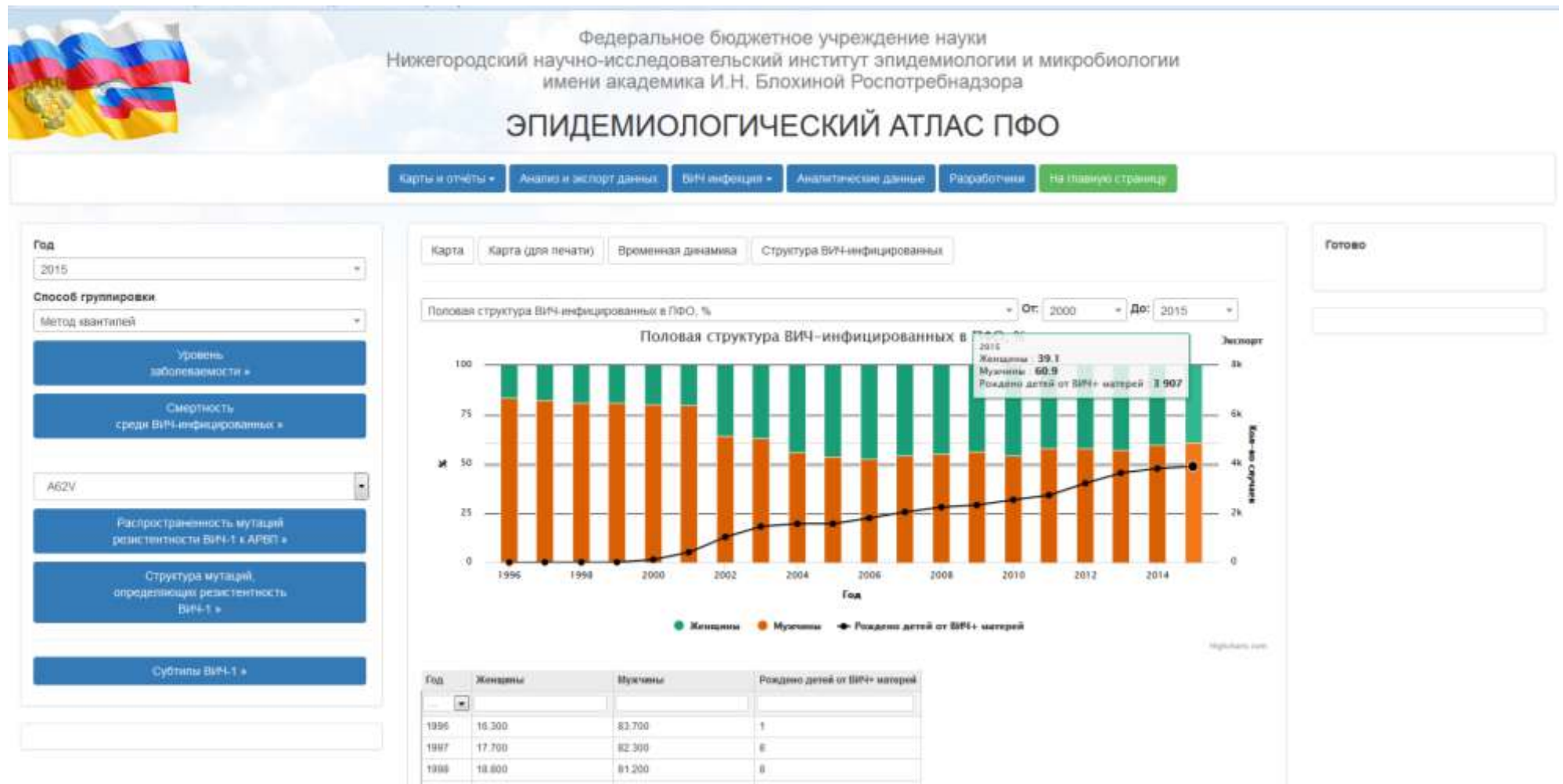


Рисунок 54 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Половая структура ВИЧ-инфицированных в ПФО

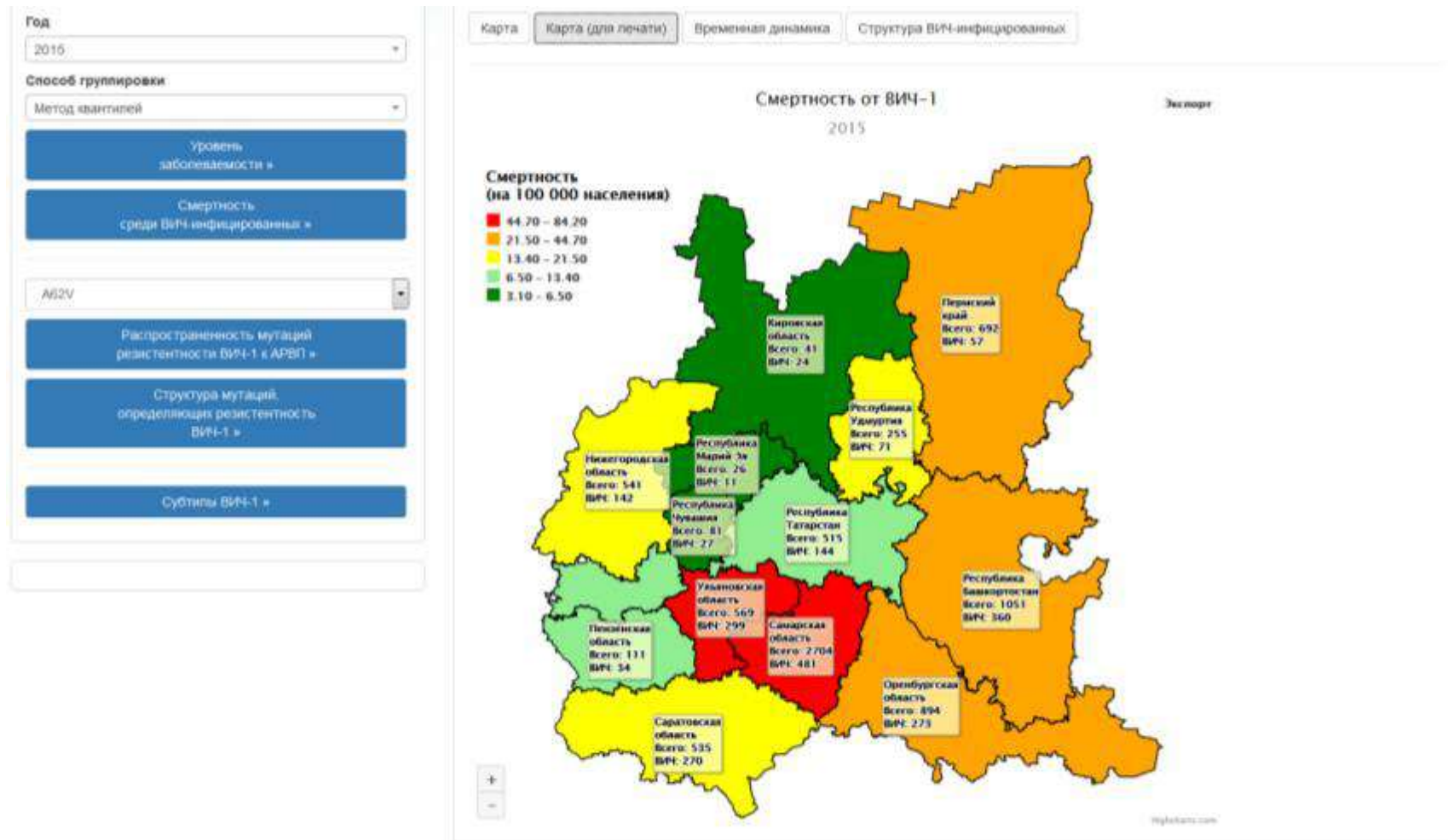


Рисунок 55 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Показатели смертности и число умерших от ВИЧ-инфекции в ПФО в 2015г.

Результаты проведенного молекулярно-генетического мониторинга за резистентными штаммами и генетическими вариантами вируса иммунодефицита человека в Приволжском федеральном округе нашли свое отражение в следующих подразделах атласа раздела «ВИЧ-инфекция»: «Структура мутаций, определяющих резистентность ВИЧ-1 к АРВП», «Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к АРВП» и «Субтипы ВИЧ-1». В данных вкладках, соответственно, пользователь может ознакомиться с пейзажем мутаций, определяющих лекарственную устойчивость ВИЧ и оценить распространенность каждой отдельно взятой мутации резистентности вируса к антиретровирусным препаратам в различные годы наблюдения на различных административных территориях Приволжского федерального округа (Рисунок 56-57).

Характеристика субтиповой структуры ВИЧ-1 в ПФО представлена во вкладке, где на картограмме показан спектр различных генетических вариантов ВИЧ, циркулирующих в субъектах ПФО (Рисунок 58).

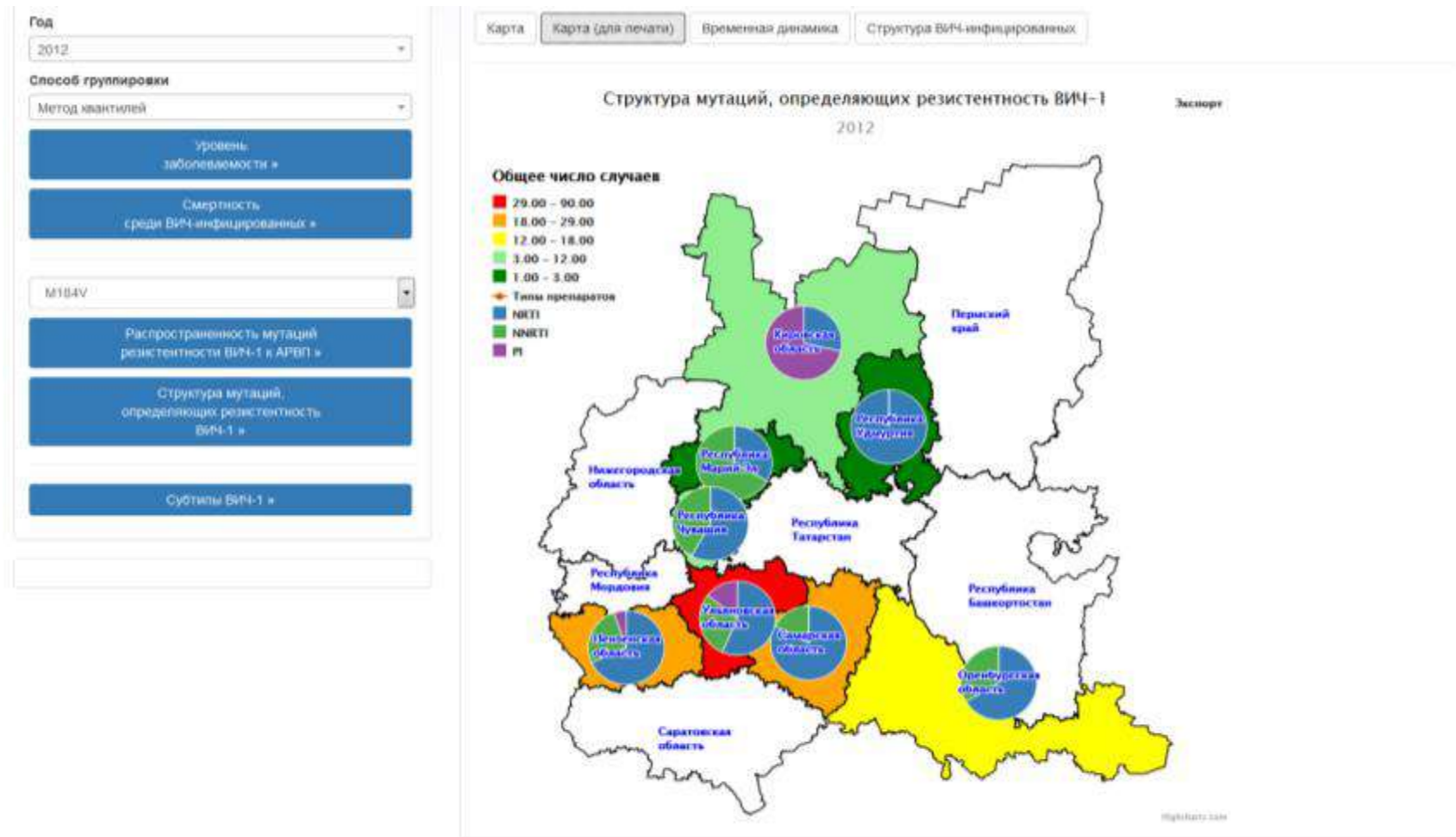


Рисунок 57 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Распространенность мутации M184V, определяющей лекарственную устойчивость ВИЧ-1 к НИОТ в 2011г. в ПФО

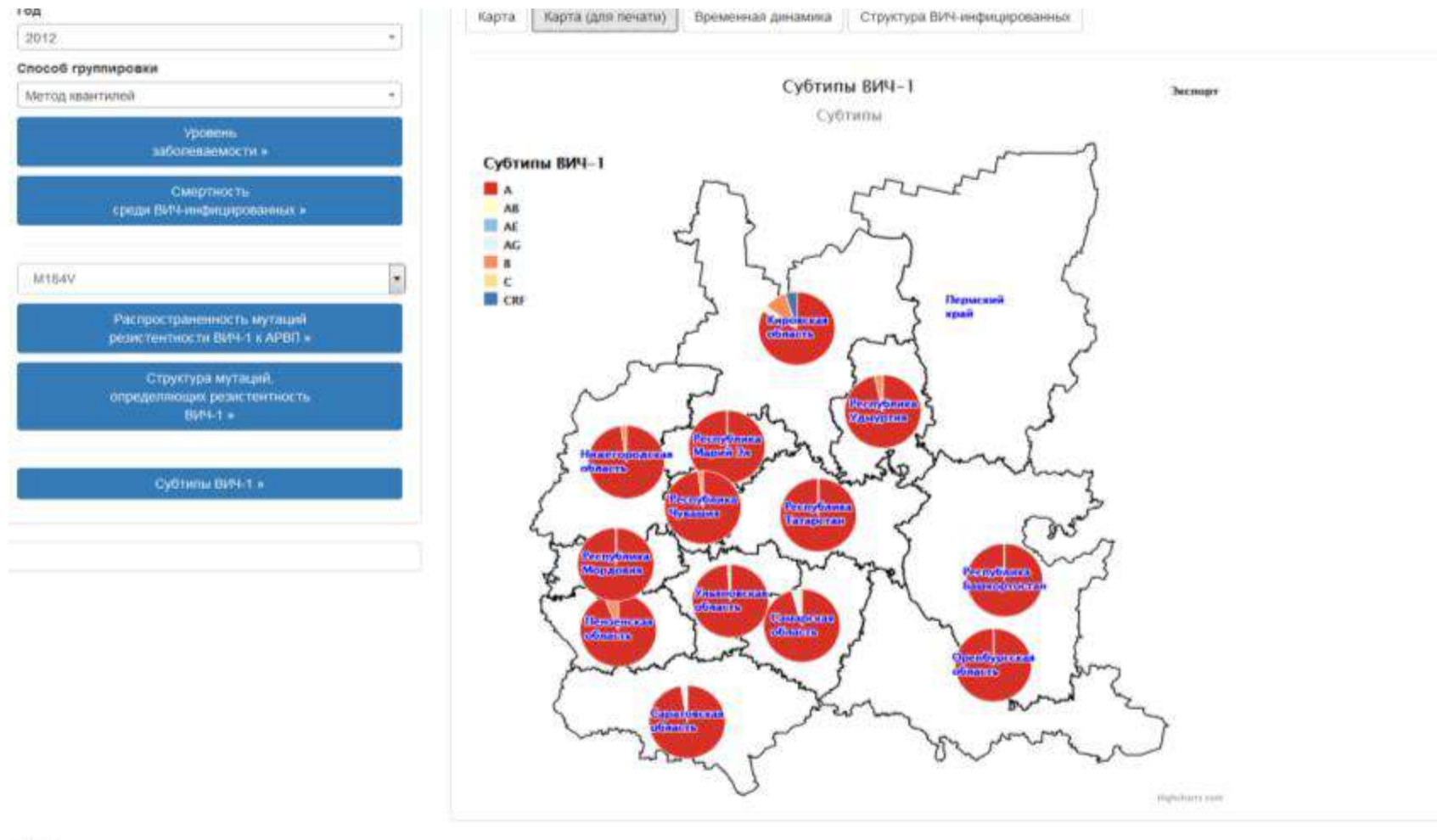


Рисунок 58 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Субтипология ВИЧ-1 в ПФО

Вкладка атласа «Аналитические данные» (Рисунок 59) позволяет пользователю ознакомиться с анализом эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в ПФО, представленной в информационных бюллетенях, подготовленных специалистами Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Дополнительно в данной вкладке представлен анализ различных статистических отчетных форм, используемых в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, представленный раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО явился элементом дополнительного информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора, позволяющий на своем рабочем месте проводить всесторонний анализ и давать объективную и сравнительную оценку тенденций и хода развития эпидемического процесса данной инфекционной патологии во всех субъектах ПФО, максимально визуализируя полученные результаты.

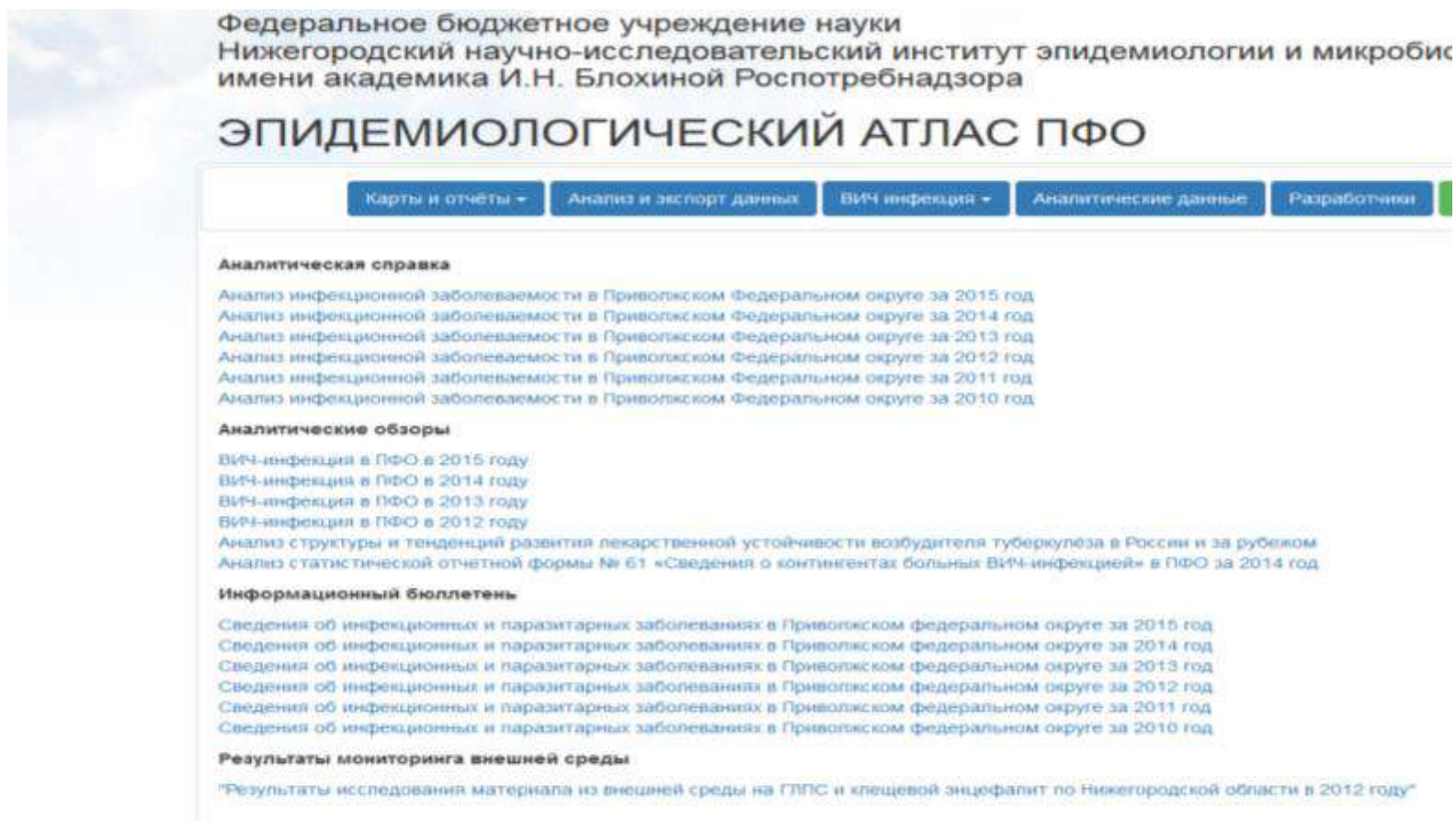


Рисунок 59 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Вкладка «Аналитические данные» атласа. Годовые информационные бюллетени «ВИЧ-инфекция в ПФО»

Важной особенностью работы с электронным эпидемиологическим атласом ПФО является то, что имеется возможность доступа к исходной информации, представляемой территориальными органами Роспотребнадзора и территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ субъектов ПФО. Атлас, таким образом, дает возможность сравнивать обстановку по заболеваемости любой нозологией, в том числе ВИЧ-инфекцией, в любом из 14 регионов округа, который включает в себя разноплановые территории как по степени интенсивности эпидемического процесса, так и по природно-климатическим и социально-экономическим условиям.

Таким образом, внедрение атласа в работу специалистов, осуществляющих эпидемиологический надзор и административное управление органами здравоохранения и Роспотребнадзора в субъектах ПФО, позволяет оперативно проводить оценку и анализ эпидемиологической ситуации с целью своевременного принятия организационно-управленческих решений по снижению уровня инфекционной заболеваемости населения и осуществлению необходимых профилактических и противоэпидемических мероприятий (включая оптимизацию использования финансовых и материальных средств, направляемых на осуществление лечебных и превентивных профилактических мероприятий).

8.3 База данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО

Информационную основу раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО составляет база данных, представляющая собой систематизированный набор таблиц, хранящих в себе статистическую информацию, характеризующую пространственную и временную динамику

заболеваемости, а также дополнительные данные, необходимые для характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в масштабе Приволжского федерального округа.

Сведения, составляющие базу данных, представляются территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ округа, территориальными органами Роспотребнадзора субъектов ПФО. База данных атласа расширяема и легко пополняема.

База данных раздела «ВИЧ-инфекция» позволяет:

1. Использовать геоинформационные технологии для организации хранения массивов статистических данных, характеризующих эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в 14 субъектах ПФО.
2. Проводить системный (оперативный и ретроспективный) анализ эпидемиологических данных, в том числе с частотой, равной частоте обновления информации.
3. Осуществлять тематическое картографирование с последующим отражением полученных результатов на электронных картах.

В базе данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа представлена статистическая информация по многолетней (с 1996г.) динамике показателей инцидентности, пораженности ВИЧ-инфекции населения субъектов округа. Кроме того, в базе содержатся статистические данные по возрастной, половой, социальной структурам и факторам риска инфицирования ВИЧ ЛЖВ округа, данные по смертности и летальности от ВИЧ-инфекции, информацию о выявленных мутациях резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, а также сведения о циркулирующих в субъектах ПФО генетических вариантах ВИЧ-1.

8.3.1 Структура информационных таблиц в базе данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО

В базе данных раздела «ВИЧ-инфекция» атласа вся информация, необходимая для проведения анализа и оценки развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в 14 субъектах ПФО, имеет структурированный характер, включающий следующие группы:

1. Общая информация по ВИЧ-инфекции в ПФО, представленная в таблице 18:

Таблица 18 - Заболеваемость, смертность и летальность от ВИЧ-инфекции (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО

Название поля	Тип поля	Содержание поля
rkod	int(11)	Индекс территории
yr	int(4)	Год наблюдения
ill_rate	decimal(5,2)	Уровень заболеваемости
death_rate	decimal(4,2)	Уровень смертности
death_total	int(4)	Число смертельных случаев (всего)
death_aid	int(3)	Число смертельных случаев (ВИЧ)

2. Информация о резистентных штаммах и генетических вариантах ВИЧ-1, циркулирующим в субъектах ПФО (Таблицы 19-22):

Таблица 19 - Детальная информация по распространенности мутаций резистентности ВИЧ к различным группам антиретровирусных препаратов в ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО

Название поля	Тип поля	Содержание поля
Rkod	int(11)	Индекс территории
yr	int(4)	Год наблюдения
m	int(4)	Количество случаев (мужчины)
f	int(4)	Количество случаев (женщины)

Продолжение таблицы 19

Название поля	Тип поля	Содержание поля
t	int(4)	Количество случаев (всего)
UID_T	varchar(6)	Типы препаратов АРВП
UID	varchar(6)	Тип мутаций резистентности ВИЧ-1 к АРВП

Таблица 20 - Информация по мутациям, определяющим резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам в ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО

Название поля	Тип поля	Содержание поля
rkod	int(11)	Индекс территории
s	varchar(6)	Мутация
s1a	int(3)	Число случаев

Таблица 21 - Структура мутаций ВИЧ-1 в ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО

Название поля	Тип поля	Содержание поля
REGION	Varchar (26)	Название территории
REG_ID	Int (2)	Индекс территории
ILL_YEAR	Int (4)	Год наблюдения
TOTAL_SUM	Decimal (32,0)	Количество случаев (всего)
MALE_SUM	Decimal (32,0)	Количество случаев (мужчины)
FEMALE_SUM	Decimal (32,0)	Количество случаев (женщины)
TOTAL_SUM_PI	Decimal (32,0)	Количество случаев (всего) PI
MALE_SUM_PI	Decimal (32,0)	Количество случаев (мужчины) PI
FEMALE_SUM_PI	Decimal (32,0)	Количество случаев (женщины) PI
TOTAL_SUM_NRTI	Decimal (32,0)	Количество случаев (всего) NRTI
MALE_SUM_NRTI	Decimal (32,0)	Количество случаев (мужчины) NRTI
FEMALE_SUM_NRTI	Decimal (32,0)	Количество случаев (женщины) NRTI
TOTAL_SUM_NNRTI	Decimal (32,0)	Количество случаев (всего) NNRTI
MALE_SUM_NNRTI	Decimal (32,0)	Количество случаев (мужчины) NNRTI
FEMALE_SUM_NNRTI	Decimal (32,0)	Количество случаев (женщины) NNRTI

Таблица 22 - Сводная таблица по субтипам ВИЧ-1 ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО

Название поля	Тип поля	Содержание поля
rkod	Int (2)	Индекс территории
TOTAL_A	Int (32)	Количество случаев_субтип_A
TOTAL_B	Int (32)	Количество случаев_субтип_B
TOTAL_C	Int (32)	Количество случаев_субтип_C
TOTAL_AB	Int (32)	Количество случаев_субтип_AB
TOTAL_AG	Int (32)	Количество случаев_субтип_AG
TOTAL_CRF	Int (32)	Количество случаев_субтип_CRF

3. Пути передачи ВИЧ, поло-возрастная, социальная структура ВИЧ-положительных лиц ПФО (Таблица 23):

Таблица 23 - Структура инфицированных ВИЧ в ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО

Название поля	Тип поля	Содержание поля
yr	Int (11)	Год наблюдения
val	float	Количество случаев
cont	Varchar (255)	Категория дифференциации
cat	Varchar (255)	Критерий категории
cont_en	Varchar (255)	Категория дифференциации (латиница)
cat_en	Varchar (255)	Критерий категории (латиница)

Таблицы, составляющие основу базы данных атласа, являются динамически обновляемыми, имеется возможность вносить в них корректировки и добавлять новые сведения и данные. Принципиально важным моментом является то, что имеется возможность добавлять новую информацию (новая категория, новый год наблюдения и пр.), что не ограничивает возможности электронного эпидемиологического атласа ПФО по расширению методических подходов и включению новых направлений в проведении эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

8.3.2 Алгоритм взаимосвязи информационных таблиц в базе данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа

ПФО

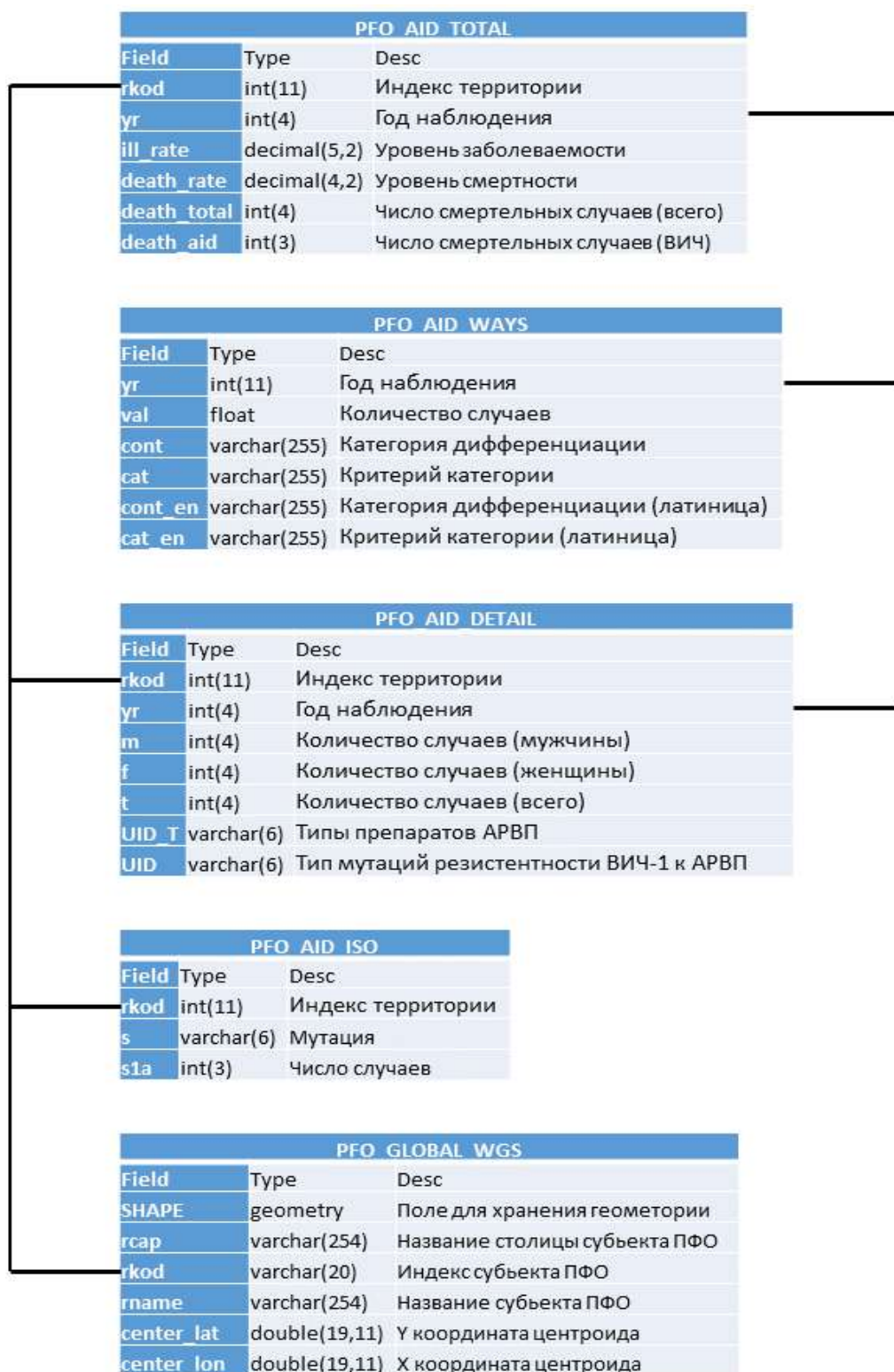


Рисунок 60 - Алгоритм взаимосвязи таблиц в базе данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО

8.3.3 Содержание базы данных раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО

Вся статистическая информация и сведения, полученные из учреждений органов здравоохранения и Роспотребнадзора 14 субъектов ПФО, а также данных, полученных в рамках надзора за резистентными штаммами и генетическими вариантами ВИЧ, проводимого Приволжским окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД, генерируются в следующих тематических таблицах (Таблицы 24-27):

Таблица 24 – Статистические данные по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО (по данным субъектов ПФО)

OGR_FID	SHAP E	gsap	rko d	rname	center_l at	center_lo n
1	...	Уфа	2	Республика Башкортостан	54.26999	56.52579
2	...	Киров	43	Кировская область	58.68053	49.82897
3	...	Йошкар-Ола	12	Республика Марий Эл	56.57751	47.93569
4	...	Нижний Новгород	52	Нижегородская область	56.31287	44.61044
5	...	Оренбург	56	Оренбургская область	51.99594	55.62163
6	...	Пенза	58	Пензенская область	53.18333	44.63214
7	...	Пермь	59	Пермский край	59.11747	56.22537
8	...	Саранск	13	Республика Мордовия	54.35897	44.45724
9	...	Самара	63	Самарская область	53.27693	50.46255
10	...	Саратов	64	Саратовская область	51.57977	46.79405
11	...	Казань	16	Республика Татарстан	55.35333	50.91557
12	...	Ижевск	18	Удмуртская Республика	57.16845	52.79418
13	...	Ульяновск	73	Ульяновская область	53.88965	47.94535
14	...	Чебоксары	21	Чувашская Республика	55.49203	47.08498

Таблица 25 - Данные о выявленных мутациях резистентности ВИЧ к АРВП в ПФО (по данным Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД)

rkod	yr	m	f	t	UID_T	UID
13	2008	1	0	1	PI	M36I
13	2008	1	0	1	PI	M46I
52	2008	3	1	4	NRTI	A62V
52	2008	0	1	1	NNRTI	A98G
52	2008	1	0	1	NRTI	D67G
52	2008	1	0	1	NNRTI	F227L
52	2008	1	0	1	NNRTI	G190A
52	2008	1	2	3	NNRTI	G190S
52	2008	1	0	1	NNRTI	K101E
52	2008	0	1	1	NNRTI	K103N
52	2008	1	0	1	NRTI	L74V
52	2008	1	0	1	NRTI	T215Y
52	2008	1	0	1	NNRTI	V106A
52	2008	0	1	1	NNRTI	V108I
52	2008	2	0	2	NRTI	V75I
52	2008	0	1	1	NRTI	V75M
52	2008	0	1	1	NNRTI	Y181C
52	2008	0	1	1	NNRTI	Y188L
52	2008	3	3	6	NRTI	M184V

Таблица 26 - Данные по субтипам ВИЧ-1 ПФО (по данным Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД)

rkod	s	s1a	s0a
2	A	3	3
12	A	23	18
13	A	12	17
16	A	9	9
18	A	28	28
21	A	50	56
43	A	34	24
52	A	225	221
56	A	28	28
58	A	31	31
59	A	0	0
63	A	68	72
64	A	39	8
73	A	86	98

Продолжение таблицы 26

rkod	s	s1a	s0a
2	B	0	0
12	B	0	1
13	B	0	0
16	B	0	0
18	B	1	0
21	B	1	1
43	B	4	3
52	B	5	6

Таблица 27 - Качественные характеристики эпидемического процесса
ВИЧ-инфекции в ПФО (по данным субъектов ПФО)

yr	val	cont	cat	cont_en	cat_en
2015	0	Переливание инф крови	Пути передачи	risk	Perelivanie_inf_krovi
2015	0	Не установлен	Пути передачи	risk	Ne_ustanovlen
2015	0.04	Прочие	Пути передачи	risk	Prochie
2015	0.5	Учащиеся	Социальная группа	social	Uchashhiesja
2015	0.6	Студенты	Социальная группа	social	Studenty
2015	0.9	Гомосексуальный контакт	Пути передачи	risk	Gomoseksual_nyj_kontakt
2015	1.1	<14 лет	Возрастная группа	age	<14_let
2015	1.4	Перинатальный контакт	Пути передачи	risk	Perinatalnyj_kontakt
2015	1.5	Служащие	Социальная группа	social	Sluzhashhie
2015	2.5	15-20 лет	Возрастная группа	age	15-20_let
2015	4.8	>50 лет	Возрастная группа	age	>50_let
2015	7.5	Прочие	Социальная группа	social	Prochie
2015	15.9	41-50 лет	Возрастная группа	age	41-50_let
2015	30.1	21-30 лет	Возрастная группа	age	21_30_let
2015	35.9	Рабочие	Социальная группа	social	Rabochie
2015	37	Парентеральное употребление ПАВ	Пути передачи	risk	Parenteral_noe_upotreblenie_PAV

Продолжение таблицы 27

yr	val	cont	cat	cont_en	cat_en
2015	39.1	Женщины	Половая структура	sex	Zhenshhiny
2015	46	31-40 лет	Возрастная группа	age	31-40_let
2015	54	Безработные	Социальная группа	social	Bezrobotnye
2015	60.7	Гетеросексуальный контакт	Пути передачи	risk	Geteroseksual_nyj_kontakt
2015	60.9	Мужчины	Половая структура	sex	Muzhchiny
2015	3907	Рождено детей от ВИЧ+ матерей	Половая структура	sex	Rozhdeno_detej_ot_VICH_materej
2014	0	Переливание инф крови	Пути передачи	risk	Perelivanie_inf_krovi
2014	0	Не установлен	Пути передачи	risk	Ne_ustanovlen
2014	0.1	Прочие	Пути передачи	risk	Prochie
2014	0.4	Студенты	Социальная группа	social	Studenty
2014	0.5	Учащиеся	Социальная группа	social	Uchashhiesja
2014	1	Гомосексуальный контакт	Пути передачи	risk	Gomoseksual_nyj_kontakt

База данных электронного эпидемиологического атласа ПФО прошла процедуру государственной регистрации, заявка удовлетворена отделом регистрации программ для электронных вычислительных машин (ЭВМ), баз данных и топологий интегральных микросхем (ИМС) Федерального института промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности (г. Москва), получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» от 24.07.2015г. № 2015621143 (Рисунок 61). Реестр баз данных РФ является открытым государственным реестром по зарегистрированным объектам интеллектуальной собственности. Использование и применение базы данных атласа в практической работе специалистов службы Роспотребнадзора и МЗ РФ в части, касающейся мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяет повысить

уровень эпидемиологической диагностики и эпидемиологического анализа, оценивать особенности и тенденции развития эпидемического процесса данной нозологии, принимать обоснованные организационные и управленческие решения, направленные на снижение уровня заболеваемости населения.



Рисунок 61 - Свидетельство о государственной регистрации базы данных электронного эпидемиологического атласа ПФО

Анализ полученных результатов исследования, проведенных в главе 8, показал, что применение атласа, как дополнительного элемента информационной составляющей эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, дает возможность пользователю на «местах» иметь своевременную, актуальную, полную и наглядную информацию (с максимальной визуализацией данных статистического анализа и пространственной характеристик заболеваемости), которая характеризует эпидемический процесс ВИЧ-инфекции, как на каждой из 14 территорий ПФО, так и в округе в целом. Использование компьютерных технологий в мониторинге ВИЧ-инфекции оптимизирует и совершенствует классический эпидемиологический надзор за данной инфекционной патологией, повышая его технологический уровень. Данные атласа используются для практической работы в субъектах округа в целях улучшения эпидемиологической обстановки, оптимизации и совершенствования системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Использование материалов эпидемиологического атласа в мониторинге ВИЧ-инфекции актуально с научных и крайне важно с практических позиций, позволяя оперативно оценивать особенности, тенденции и интенсивность развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, в плане своевременного и, как следствие, эффективного проведения соответствующих профилактических и противоэпидемических мероприятий. Кроме того, применение современных геоинформационных технологий отвечает требованиям государственной политики по внедрению новых технологий, в частности, в практику работы учреждений Роспотребнадзора и органов здравоохранения субъектов округа.

Создание и использование электронного эпидемиологического атласа ПФО в практической работе одобрено Приказом Роспотребнадзора №283 от 13.04.2015г. «О реализации решения коллегии от 06.03.2015г. №2 «О деятельности ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»

Роспотребнадзора за 2012-2014гг.»; Приказом Роспотребнадзора №1129 от 23.10.2015г. «О проведении регионального совещания «Изучение положительного опыта использования электронного эпидемиологического атласа ПФО в организации и проведении эпиднадзора за актуальными инфекциями»; Приказом Роспотребнадзора №1209 от 16.11.2015г. «О создании регионального (окружного) центра по мониторингу за инфекционными болезнями ПФО на базе ФБУН «Нижегородский НИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора»; Протоколом совещания «О дополнительных мерах по реализации поручений Правительственной комиссии по охране здоровья граждан по вопросу предупреждения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» (8-10 декабря 2015г., г. Суздаль), решением заседания Ученого совета Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва (Протокол №3 от 14.12.2016г.).

Использование атласа подтверждено актами о внедрении в практическую работу Управлений Роспотребнадзора по субъектам ПФО и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» в субъектах ПФО (Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Башкортостан, Удмуртская Республика, Чувашская Республика, Нижегородская, Кировская, Пензенская, Саратовская, Самарская, Оренбургская, Ульяновская области, Пермский край) (Приложения 5-30). Материалы электронного эпидемиологического атласа ПФО используются аппаратом полномочного представителя Президента по Приволжскому федеральному округ для контроля эффективности мероприятий по противодействию эпидемии ВИЧ-инфекции в субъектах ПФО (акт внедрения №А53-2207 от 31.03.2017г.) (Приложение 31).

Методология электронного эпидемиологического атласа ПФО, как современного программного продукта, используемого для изучения пространственно-временной динамики, проведения всестороннего эпидемиологического анализа различных инфекционных нозологий, в том числе ВИЧ-инфекции, получения практических навыков по применению

передовых геоинформационных технологий в работе специалистов службы Роспотребнадзора и органов здравоохранения используется в учебном процессе студентов медико-профилактического, лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов; интернов, клинических ординаторов на кафедре эпидемиологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) (акт внедрения от 04.04.2017г.) (Приложение 32).

В перспективе планируется обновление и пополнение базы данных атласа в направлении расширения и наполнения раздела «ВИЧ-инфекция» дополнительными материалами по молекулярно-генетическому мониторингу ВИЧ-инфекции, сероэпидемиологическому скринингу населения округа на маркеры ВИЧ-инфекции, включение в функционал атласа блока краткосрочного/долгосрочного прогнозирования для составления прогноза развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, а также информации, касающейся результатов проведения дозорных сероэпидемиологических и поведенческих исследований среди уязвимых контингентов населения Приволжского федерального округа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться актуальной инфекционной нозологией на протяжении вот уже нескольких десятилетий, несмотря на меры, предпринимаемые по ее стабилизации [13, 25, 26, 27, 89, 94, 95, 96, 97, 98, 118, 119, 122, 123, 124, 125, 134, 135, 136, 139, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 151, 169, 176, 186, 187]. Высокий уровень пораженности ВИЧ-инфекцией населения большинства территорий ПФО, активное применение антиретровирусной терапии, увеличение числа больных, выявленных в поздних стадиях болезни, значительная часть пациентов с низкой приверженностью лечению, актуализация проблемы заражения ВИЧ пациентов при оказании медицинской помощи и медицинских работников при выполнении ими профессиональных обязанностей - все это предопределило необходимость оптимизации подходов и включения в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией современных методов, позволяющих изучать молекулярно-генетические и биологические свойства возбудителя, особенности его взаимодействия с организмом хозяина с целью проведения объективной эпидемиологической диагностики заболевания. В настоящее время имеется ряд нерешенных вопросов как организационного, так и методического плана, связанных с надзором за циркуляцией резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ в масштабах федеральных округов Российской Федерации, разработкой методологических подходов для оптимизации алгоритма проведения преаналитического этапа исследований лекарственной устойчивости ВИЧ, определением роли современных лабораторных методов в надзоре за ВИЧ-инфекцией в изолированных коллективах, таких как учреждения пенитенциарной системы, оценкой роли методов генотипирования ВИЧ и филогенетического анализа при определении наличия/отсутствия эпидемиологической связи между исследуемыми образцами в эпидемических

очагах ВИЧ-инфекции. Существует необходимость совершенствования мониторинга развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с использованием современных программных продуктов и компьютерных технологий для создания единого информационного пространства, упорядочения и систематизации разрозненных статистических данных для проведения полноценного анализа заболеваемости и решения задач по стабилизации эпидемиологической обстановки по ВИЧ-инфекции.

Вышеизложенное определило цель настоящего исследования: научное обоснование и организационно-методическое обеспечение совершенствования и оптимизации эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе использования молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий.

Работа выполнена в рамках НИР «Современные аспекты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Приволжском федеральном округе» (номер государственной регистрации 01201175716), в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2011-2015гг. «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» на 2011-2015гг. и «Молекулярно-генетический мониторинг и социальные аспекты профилактической работы в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в ПФО» (номер государственной регистрации АААА-А16-116040810136-1), в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2016-2020гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями.

Работа носила комплексный характер и включала в себя эпидемиологические (описательные и аналитические), серологические, иммунологические, генетические и геоинформационные исследования в масштабе 14 административных территорий ПФО. В рамках работы

осуществлен ретроспективный анализ многолетней (1988-2014 гг.) динамики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с оценкой качества мероприятий по организации сероэпидемиологического скрининга населения на ВИЧ-инфекцию в 14 субъектах Приволжского округа. Проведен молекулярно-генетический мониторинг резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ, циркулирующих на административных территориях округа. Теоретически обоснована необходимость оптимизации мероприятий, связанных с преаналитическим этапом исследований лекарственной устойчивости ВИЧ, предложены методические подходы для совершенствования долабораторного этапа исследований по генотипированию ВИЧ. Получено теоретическое обоснование и практическое подтверждение необходимости включения в алгоритм эпидемиологических исследований методов, основанных на генотипировании ВИЧ и последующем филогенетическом анализе. Усовершенствована и оптимизирована система надзора за развитием эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с использованием современных геоинформационных технологий на модели ПФО Российской Федерации (раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа).

Итогом исследования явилась разработка научного и методического обеспечения системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией комплексом мероприятий по его информационному и диагностическому сопровождению.

В ходе проведенного ретроспективного анализа определено два периода эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ПФО. Первый (1988-1995гг.) – предэпидемический, характеризуется спорадической заболеваемостью со стабильно низкими показателями на незначительной части территорий округа ($T_{пр.ср.} = -0,125\%$), не превышающими федеральный уровень; доминированием полового пути передачи ВИЧ, в том числе с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией группы мужчин с гомосексуальной

идентичностью; выявлением значительной доли социально активных инфицированных в возрасте старше 30 лет,; единичными случаями смертей вследствие ВИЧ-инфекции.

Интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в период (1996-2014гг.) носит характер эпидемии с концентрацией эпидемического процесса в среде ПИН и дальнейшим вовлечением в эпидемический процесс общей популяции населения с признаками генерализации эпидемии в ряде субъектов округа. Характеризуется выраженной тенденцией к росту инцидентности ($T_{\text{пр.ср.}} = +7,0\%$), вовлечением в эпидемический процесс всех субъектов округа, возрастных и социальных групп населения, механизмов и путей передачи вируса, характерных для данной нозологии. Период 2006-2014гг. отмечен высокими показателями инцидентности, пораженности, смертности и летальности, превышающими среднероссийский уровень, начиная с 2000г., ростом числа вторичных заболеваний среди вновь выявленных ВИЧ-позитивных лиц в течение периода наблюдения.

Анализ результатов сероэпидемиологического скрининга населения ПФО на ВИЧ-инфекцию выявил особенности циркуляции вируса иммунодефицита человека и различные уровни выявляемости ВИЧ-инфекции среди разных категорий населения округа, в том числе среди уязвимых групп. Анализ фактического материала по охвату тестированием на ВИЧ-инфекцию лиц, относящихся к уязвимым группам, выявил значительное снижение (в 2,6 раза) ($p < 0,05$) доли данных лиц в структуре общего объема тестирования населения Приволжского округа в течение 14 лет наблюдения. Данная ситуация является свидетельством определенных нарушений и недостатков в организации диагностических исследований на ВИЧ-инфекцию в целом, и структуре обследованного контингента в частности.

Современные подходы к совершенствованию мониторинга ВИЧ-инфекции определили необходимость включения молекулярно-генетических методов в систему классического эпидемиологического надзора. Последние

используются в мониторинге резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ, фармакогенетических исследованиях, изучающих характер реакций организма пациента на лекарственные препараты, позволяют определить наличие молекулярно-эпидемиологических связей между нуклеотидными последовательностями генома вирусов, выделенных из образцов предполагаемых источников инфекции и потерпевших/реципиентов в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции, для идентификации возбудителей оппортунистических инфекций у ЛЖВ с целью своевременной и правильной постановки этиологического диагноза и проведения соответствующей терапии и пр.

Проведенные исследования с применением современных методик выявили отсутствие мутаций в генах RT или PR ВИЧ, ассоциированных с клинически значимой первичной устойчивостью вируса к АРВП в ПФО среди АРВТ-наивных пациентов целевой группы. У АРВТ-наивных пациентов, не вошедших в целевую группу по анализу распространенности первичной резистентности ВИЧ, выявлены мутантные штаммы вируса (1,5%), которые впоследствии могут значительно ограничивать ожидаемый эффект от применения препаратов первой линии при назначении АРВТ. Данный факт определил необходимость надзора за резистентными штаммами вируса при назначении терапии и выборе индивидуальной схемы лечения данной категории пациентов.

В масштабе ПФО анализ распространенности резистентности ВИЧ к АРВП (на фоне приема АРВТ) и оценка доминирующих мутаций в общем пейзаже лекарственной устойчивости ВИЧ проведены впервые в данной работе. При анализе спектра мутаций, вызывающих вторичную резистентность вируса к АРВП в субъектах ПФО, определено, что во все годы наблюдения доминируют замены, определяющие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов группы НИОТ ($56,3 \pm 1,2\%$). Частота встречаемости мутаций высокого уровня устойчивости вируса к группе ННИОТ составила в среднем $33,1 \pm 1,8\%$, к ИП ВИЧ - $10,5 \pm 1,2\%$.

Отмечена отчетливая тенденция к росту доли замен в гене протеазы ВИЧ у пациентов округа с 9,4% в 2008г. до 16,4% к концу анализируемого периода ($p<0,05$).

У обследованных в течение 2008-2014гг. 694 пациентов вирусные штаммы содержали мутации резистентности ВИЧ в образцах $28,8\pm 1,7\%$ женщин и $46,2\pm 1,9\%$ мужчин, то есть у каждой третьей женщины и каждого второго мужчины. В целом у $37,6\pm 1,8\%$ пациентов округа, принимающих АРВТ, выявлены лекарственно устойчивые штаммы вируса. Отсутствие мутаций резистентности вируса у остальной, значительной части (62,4%) обследованных ЛЖВ с вирусологической и иммунологической неэффективностью АРВТ является, в том числе, свидетельством нарушений преаналитического этапа исследований лекарственной устойчивости ВИЧ, в частности, при назначении теста у пациентов с низким уровнем дисциплины приема препаратов.

Результаты проведенных исследований показали, что в образцах ЛЖВ, получающих АРВТ, в $21,4\pm 1,6\%$ случаев выявлены вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум или более классам антиретровирусных препаратов. Полученные данные предполагают особое внимание в связи с определенными ограничениями по возможности выбора альтернативных режимов терапии, зачастую имеющих более низкую эффективность и безопасность и, обычно, более высокую стоимость лечения.

Гендерный анализ частоты встречаемости замен, определяющих устойчивость ВИЧ к АРВП, показал, что уровень распространенности последних у мужчин достоверно превышал таковой у женщин, начиная с 2010г. ($p<0,05$). Лекарственно устойчивые штаммы вируса, по крайней мере, к одному препарату, были обнаружены в образцах $22,3\pm 1,6\%$ мужчин и $14,9\pm 1,3\%$ женщин ($p<0,05$). В среднем 1,0 мутация была зарегистрирована на одну обследованную женщину, в то время как соответствующий результат для мужчин – 1,3 мутации. Полученные результаты свидетельствовали о

некоторых гендерных различиях в частоте распространенности мутаций резистентности ВИЧ.

Проведенные нами исследования позволили установить, что мутации M184V, G190A/S, K103N являются наиболее распространенными в гене RT, M46I – в гене PR ВИЧ, определяющие лекарственную устойчивость вируса к ЗТС, FTC, DLV, EFV, NVP, NFV.

Результатом проведенной работы стало депонирование 283 нуклеотидных последовательностей участков генома изолятов вируса иммунодефицита человека в международной базе GenBank (JX 141197-JX 141233; KF257850-KF257884; KJ722070 - KJ722139; KP090065-KP090099; KT121451-121464; KY052009-KY052023; MG063795-MG063809) и Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (№№ 344, 447, 452, 456, 459, 461, 462, 466, 467-469, 471, 478, 485, 488, 490-492, 494, 624, 632, 633, 639, 667, 680, 683-687, 689, 693, 694, 696, 697, 700, 702-706, 717, 724, 726, 728, 731-733, 736, 745-746, 741, 742, 774, 810, 854, 1195, 1196, 1198, 1204, 1217).

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, явились основой для разработки федеральных клинических рекомендаций «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ», позволяющих дополнить имеющуюся нормативно-правовую базу, регламентирующую проведение преаналитического и постаналитического этапов генотипирования ВИЧ.

Анализ циркуляции генетических вариантов ВИЧ-1 в ПФО выявил определенную генетическую гомогенность, а именно доминирование субтипа А как в период 2008-2010гг. ($91,3 \pm 0,1\%$), так и в 2011-2014гг. ($96,4 \pm 0,9\%$). Второе место по частоте обнаружения принадлежит субтипу В: $8,7 \pm 0,9\%$ и $2,0 \pm 0,4\%$, соответственно. Причем, в 2008-2010гг. он был выделен в 100% случаев из образцов группы мужчин с гомосексуальной идентичностью, а в последующие годы циркулировал и в среде потребителей инъекционных наркотиков, и в популяции лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах. В период 2011-2014гг. было отмечено расширение субтипического

разнообразие генетических вариантов ВИЧ-1 в субъектах округа, нехарактерное для предыдущего периода 2008-2010гг., за счет появления рекомбинантов АВ, АG, CRF06_cpx и штамма субтипа С. Такое генетическое многообразие, не характерное для изучаемого региона, явилось результатом единичных и множественных заносов отдаленных вариантов вируса из различных стран мира и регионов России. Молекулярно-эпидемиологические связи и генетическое родство между циркулирующими в регионах ПФО вариантами вируса и последовательностями генома ВИЧ, взятыми в качестве референсных из международной базы GenBank, были выявлены по результатам сравнительного филогенетического анализа и подтверждены данными эпидемиологических исследований. Таким образом, проведенный в ходе данного исследования молекулярно-эпидемиологический мониторинг генетических вариантов ВИЧ стал дополнительным элементом информационного и диагностического обеспечения системы надзора за ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО.

В данном исследовании изучена распространенность мутаций резистентности в генах PR и RT ВИЧ к антиретровирусным препаратам в контексте циркулирующих субтипов ВИЧ-1 в ПФО. Наиболее распространенной мутацией НИОТ явилась замена M184V, присутствующая во всех субтипах вируса с выявленной резистентностью и определяющая высокий уровень устойчивости к 3ТС и FTC. Кроме того, наибольшее распространение получили замены в кодонах D67N, K70R, T215I/Y, K219E/Q, определяющие резистентность вируса к AZT в четырех его генетических вариантах (А; В; АВ; CRF 06_cpx). Наиболее распространенными мутациями ННИОТ были K101E (субтипы А; В; АВ), K103N (А; В; АВ; CRF 06_cpx) и G190A/C/S (А; В; АВ), обуславливающие резистентность к NVP, EFV и RPV.

В ходе проведения работы были определены и специфические характеристические мутации. Так, в группе НИОТ, таковой явилась замена L74V - для подтипа В, в группе ННИОТ характеристические мутации

отсутствовали, а в группе ИП ВИЧ все выявленные мутации встречались в образцах, генотипированных как субтип В. Проведенные исследования показали, что рекомбинантный вариант AG ВИЧ содержал меньше всего мутаций, а наибольшее разнообразие мутаций было присуще субтипу В ($p < 0,05$).

Полученные данные о циркуляции различных генетических вариантов ВИЧ на территории имеют большое значение для разработки схемы лечения пациента (вариации и подбора комплексов имеющихся препаратов), и создания новых лечебных продуктов.

Частота обнаружения генетической аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-позитивных лиц пяти регионов ПФО ($4,9 \pm 1,2\%$) сопоставима с результатами российских и международных исследований и свидетельствует об обязательности фармакогенетического тестирования ВИЧ-позитивных пациентов на наличие аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека перед началом приема АВС в РФ, для исключения побочных эффектов от приема АРВП, повышения приверженности пациента диспансерному наблюдению и проводимой антиретровирусной терапии.

Установлено, что молекулярно-генетические характеристики штаммов ВИЧ, выделенных из образцов ЛЖВ, находящихся в местах лишения свободы, не имеют принципиальных отличий от профиля устойчивости ВИЧ и субтипového спектра вариантов вируса, циркулирующих в среде «гражданского» ВИЧ-позитивного населения.

Материалы реализации комплексной программы по мониторингу лекарственной устойчивости ВИЧ в субъектах ПФО при проведении теоретического ее этапа позволили определить уровень знаний специалистов службы профилактики ВИЧ-инфекции/СПИД ПФО как недостаточный. Наиболее часто у респондентов вызвали затруднения вопросы, связанные с показаниями к назначению теста на лекарственную устойчивость ВИЧ, условий забора и хранения биоматериала, подготовки материала для

исследования. В ходе реализации практического этапа программы выявлены три основные группы нарушений в организации преаналитического этапа проведения теста на резистентность ВИЧ к АРВП:

1. Нарушения, связанные с выполнением правил обследования и назначения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ.
2. Нарушения в заполнении/оформлении документации.
3. Нарушения при работе с биоматериалом.

Подавляющее большинство нарушений, отнесенных к первой группе, составили назначения теста на лекарственную устойчивость ВИЧ при уровне РНК ВИЧ менее 500 коп/мл – $87,7 \pm 5,1\%$. В целом, среди всех групп, нарушения первой группы встречались в $67,3 \pm 2,9\%$ случаев. Позиции, отнесенные ко второй группе, как по отдельности, так и одновременно, встречались также относительно часто, составляя в целом среди всех групп около 70% ($68,7 \pm 4,1\%$). Нарушения третьей группы были зарегистрированы в меньшем числе случаев ($15,3 \pm 1,4\%$) по отношению к двум предыдущим группам ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования позволили утверждать, что качество процедуры преаналитического этапа, включающего мероприятия по назначению, забору, хранению и доставке материала – это фактор получения объективного и корректного результата в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ.

Полученные данные послужили основанием для разработки методических подходов, органично дополняющих диагностическую подсистему надзора за ВИЧ-инфекцией:

- необходимость разработки дополнительной документации, регламентирующей выполнение исследований для практического проведения мониторинга за резистентностью ВИЧ к АРВП на базе имеющихся отечественных и международных рекомендаций;

- включение в учебные планы подготовки и переподготовки соответствующих специалистов разделов, касающихся алгоритма обследования пациента и правил проведения генотипирования ВИЧ;
- разработку и внедрение в образовательный процесс на базе высших и средних медицинских учебных заведений новых программ, включающих обучение навыкам работы с передовыми медицинскими технологиями, оборудованием и материалами;
- достаточное обеспечение финансированием всего объема исследований по лабораторному сопровождению стандартов первичной медико-санитарной помощи ВИЧ-позитивным в центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ;
- необходимость комплексного подхода и практики совместного участия специалистов лабораторной службы и клинических подразделений центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ к проведению алгоритма генотипирования ВИЧ;
- строгое соблюдение правил забора, сроков хранения образцов, доставки биоматериала для проведения теста на резистентность ВИЧ к АРВП;
- исключение отсроченности выполнения исследований на лекарственную устойчивость ВИЧ для целесообразности проведения теста в целом, и получения информативных результатов в частности;
- соблюдение требований нормативно-методических документов, инструкций к диагностикумам и тест-системам и обязательное их выполнение на всех этапах проведения преаналитического этапа лабораторных исследований.

Обоснована целесообразность организации и централизованного проведения высокотехнологичных, дорогостоящих исследований по определению лекарственной устойчивости ВИЧ на базе научно-исследовательских институтов эпидемиологического профиля (федеральных окружных центров по профилактике и борьбе со СПИД) с созданием оперативной системы доставки биоматериала, учитывая возможности

авиационного транспорта и других видов скоростного сообщения, обеспеченной соответствующим государственным финансированием (заключение централизованного договора МЗ РФ/Роспотребнадзора с транспортными (экспресс) компаниями, имеющими соответствующую лицензию).

Генотипирование ВИЧ и последующий филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома вируса применялись в рамках данной работы для установления причинно-следственных связей в пяти эпидемических очагах ВИЧ-инфекции, в том числе при оказании медицинской помощи, при профессиональном инфицировании ВИЧ и расследовании криминального случая заражения ВИЧ-инфекцией. Результаты молекулярно-генетической экспертизы случая инфицирования ВИЧ, проведенной по запросу следственных органов МВД субъекта ПФО в рамках возбужденного уголовного дела по обвинению в умышленном заражении ВИЧ-инфекцией, показали, что образцы исследуемой группы генетически более близки друг с другом, чем с группой сравнения, что определило высокую степень вероятности наличия эпидемиологической связи между ними. Результаты молекулярно-генетической экспертизы, проведенной в двух случаях при подозрении на профессиональное инфицирование ВИЧ, не подтвердили генетического родства между образцами исследуемых групп, для которых были обнаружены более генетически близкие образцы из групп сравнения. Данный факт с высокой степенью вероятности, свидетельствовал об отсутствии эпидемиологической связи между образцами пациентов, отнесенных к исследуемой группе. Полученные результаты явились основанием для вынесения обвинительного заключения по факту умышленного заражения ВИЧ-инфекцией, в первом случае, и отказа в постановке диагнозов профессионального инфицирования ВИЧ в двух других. Это определило несомненную практическую значимость подобных исследований для медицинских организаций, учреждений Роспотребнадзора и следственных органов Министерства внутренних дел

субъектов Приволжского федерального округа. Таким образом, использование данного подхода, как дополнительного диагностического компонента надзора за ВИЧ-инфекцией, расширяет возможности эпидемиологической диагностики, позволяет решать вопросы, связанные с реализацией путей передачи вируса при проведении расследований «сложных» и спорных случаев инфицирования в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции.

Разработка эффективной системы мониторинга развития эпидемического процесса инфекционных заболеваний, в том числе и ВИЧ-инфекции, является одним из актуальных современных направлений эпидемиологической науки. В этой связи, наиболее востребованными являются передовые компьютерные технологии на основе использования геоинформационных систем. Созданный во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора электронный эпидемиологический атлас ПФО представляет собой геоинформационный проект и программный продукт с данными многолетнего мониторинга 123 нозологии инфекционного генеза, позволяющий визуализировать эпидемиологическую информацию, осуществлять графический ее анализ, временную динамику и аналитико-прогностическую проработку хода эпидемического процесса различных заболеваний, в том числе и ВИЧ-инфекции, как одной из актуальнейших инфекций ПФО, с высокими показателями заболеваемости и пораженности, определяющими значимые различия эпидемиологической обстановки и ее детерминант в разных субъектах округа. Данный факт послужил основанием для создания тематического раздела электронного атласа «ВИЧ-инфекция», где помимо классических характеристик эпидемического процесса ВИЧ-инфекции представлены результаты молекулярно-генетического мониторинга резистентных штаммов и генетических вариантов ВИЧ-1 в субъектах ПФО. Разработанный раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО явился элементом дополнительного информационного обеспечения системы

классического эпидемиологического надзора, совершенствуя мониторинг ВИЧ-инфекции.

Методология раздела атласа включает в себя возможность сравнивать обстановку по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионах для проведения постоянной диагностической оценки, мониторинга и прогнозирования эпидемиологических рисков. Систематизация электронных потоков из различных учреждений и ведомств, использование компьютерных технологий в практической работе оптимизирует эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией, повышает его технологический уровень, максимально объективизирует информацию.

База данных электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа является открытым государственным реестром по зарегистрированным объектам интеллектуальной собственности в РФ, имеет государственную регистрацию (свидетельство №2015621143 от 24.07.2015г.).

Использование современных геоинформационных методик отвечает требованиям государственной политики по внедрению новых технологий в практику работы учреждений службы Роспотребнадзора и органов здравоохранения, способствует своевременному принятию обоснованных организационных решений, органично дополняя информационную подсистему классического эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, интеграция в систему мониторинга ВИЧ-инфекции дополнительных элементов надзора, представленных в рамках данного исследования, позволяет оперативно определять комплекс стратегических решений, их организационно-методическое обеспечение и, на их основе, стратегию и тактику борьбы с ВИЧ-инфекцией, рационально планировать профилактические и противоэпидемические мероприятия, их корректировку и реализацию на уровне управленческой подсистемы надзора.

В целом, результаты проведенного диссертационного исследования показали, что применение комплексного подхода, включающего в себя использование современных молекулярно-генетических методов и

геоинформационных технологий, является актуальным направлением в развитии эпидемиологической науки на современном этапе, оптимизируя и совершенствуя мониторинг ВИЧ-инфекции в части, касающейся его информационного и диагностического наполнения. Предложенный алгоритм необходим для проведения всестороннего анализа, оценки и прогнозирования эпидемиологических рисков, принятия организационных и управленческих решений, проведения необходимого комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, оптимизации использования финансовых средств, направляемых на стабилизацию эпидемии ВИЧ-инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Многолетний формат эпидемии ВИЧ-инфекции в ПФО представлен формированием двух периодов своего развития: предэпидемический (1988-1995гг.) и период эпидемии (1996-2014гг.) с постепенным и последовательным вовлечением в эпидемический процесс всех субъектов округа, механизмов и путей передачи инфекции, возрастных и социальных категорий населения. Установлено значительное (в 2,6 раза, $p<0,05$) снижение охвата тестированием доли лиц из групп высокого риска инфицирования ВИЧ в течение 2000-2014гг., с одновременным ростом выявляемости ВИЧ-инфекции среди них.

2. Результаты молекулярно-генетического мониторинга резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в субъектах ПФО позволили определить отсутствие мутаций в генах RT и PR ВИЧ, ассоциированных с первичной резистентностью вируса. Показатель распространенности мутаций передающейся устойчивости в вирусном геноме АРВТ «наивных» лиц ПФО с давним сроком инфицирования составил 1,5%. Наличие мутантных штаммов ВИЧ у данной категории пациентов, планирующих начало антиретровирусной терапии, следует учитывать при выборе индивидуальной схемы лечения.

3. Установлено, что штаммы ВИЧ содержат мутации высокой степени устойчивости к АРВП у $28,8\pm 1,7\%$ женщин и $46,2\pm 1,9\%$ мужчин, получающих АРВТ в ПФО, составляя в среднем по округу $37,6\pm 1,8\%$. Гендерный анализ частоты встречаемости мутаций резистентности ВИЧ к АРВП, показал, что уровень распространенности последней у мужчин достоверно превышал таковой среди женщин, начиная с 2010г. ($p<0,05$). В среднем 1,0 мутация была зарегистрирована на одну обследованную женщину, в то время как соответствующий результат для мужчин – 1,3 мутации.

4. В структуре мутаций, определяющих вторичную фармакологическую резистентность ВИЧ к АРВП в ПФО, доминируют замены, обуславливающие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов группы НИОТ ($56,3 \pm 1,2\%$), в $33,1 \pm 1,8\%$ – группы ННИОТ и в $10,5 \pm 1,2\%$ случаев – группы ИП ВИЧ. Вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум или более классам антиретровирусных препаратов выявлены в $21,4 \pm 1,6\%$ случаев в образцах инфицированных пациентов округа. Мутации M184V, G190A/S, K103N являются наиболее распространенными в гене RT ВИЧ и M46I – в гене PR, определяющие лекарственную устойчивость вируса к ЗТС, FTC, DLV, EFV, NVP, NFV. Выявлена тенденция к нарастанию числа мутаций резистентности в гене PR ВИЧ с $3,9 \pm 0,7\%$ в 2009г. до $16,4 \pm 1,4\%$ в 2014г. ($p < 0,05$).

5. В спектре циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1 в ПФО показано доминирование субтипа А в оба периода наблюдения: $91,3 \pm 1,7\%$ в 2008-2010гг. и $96,4 \pm 0,9\%$ в 2011-2014гг. Вторым по частоте обнаружения является субтип В ($8,7 \pm 0,9\%$ и $2,0 \pm 0,4\%$ соответственно). Установлено более широкое субтиповое разнообразие генетических вариантов ВИЧ-1 в образцах периода 2011-2014гг., обусловленное появлением рекомбинантов (AB, AG, CRF06_cpx) и штамма субтипа С, имеющих филогенетическое родство и молекулярно-эпидемиологические связи с отдаленными вариантами вируса из различных стран мира и регионов России, подтвержденные результатами филогенетического анализа.

6. Замена в кодоне L74V явилась специфической характеристической мутацией для группы НИОТ (субтип В), определяющей резистентность вируса к ABC и ddI. Для группы ННИОТ ВИЧ характеристических мутаций резистентности не выявлено. Мутации резистентности к группе препаратов ИП ВИЧ выявлялись только в образцах, генотипированных как вариант В, и определяли устойчивость вируса к DRV. Установлено, что рекомбинант AG ВИЧ содержал меньше всего замен, а наибольшее разнообразие мутаций лекарственной устойчивости было присуще субтипу В ($p < 0,05$).

7. Генотипирование ВИЧ и последующий филогенетический анализ обеспечивают проведение качественного и объективного эпидемиологического расследования с установлением причинно-следственных связей при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, позволяя сократить число нерасшифрованных эпидемических очагов ВИЧ-инфекции, являясь, в конечном итоге, необходимым элементом для постановки эпидемиологического диагноза.

8. Основными группами нарушений в организации и проведении преаналитического этапа молекулярной диагностики в надзоре за циркуляцией резистентных штаммов ВИЧ в ПФО, оказывающих существенное влияние на результативность, информативность и объективность получаемых результатов, являются: нарушения, связанные с выполнением правил обследования и назначения теста на резистентность ВИЧ к АРВП, нарушения в заполнении/оформлении документации, нарушения при работе с биологическим материалом. Разработанные методические подходы к соблюдению требований преаналитического этапа генотипирования ВИЧ позволят совершенствовать эпидемиологический мониторинг лекарственно устойчивых штаммов вируса, обеспечивая качество и достоверность лабораторного анализа, сокращают экономические затраты.

9. Использование современных программных продуктов, таких как раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО, дает возможность создания единого информационного пространства в масштабе Приволжского федерального округа, позволяет оперативно проводить всесторонний эпидемиологический анализ, принимать обоснованные организационные и управленческие решения, определять выбор и тактику проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, координировать взаимодействие различных специалистов, учреждений и ведомств для создания эффективной системы противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции и снижения уровня заболеваемости населения.

10. Комплексный подход на основе дополнения информационной и диагностической подсистемы классического эпидемиологического надзора современными молекулярно-генетическими методами и геоинформационными технологиями позволяет повысить уровень эпидемиологического анализа и диагностики, обеспечить технологии управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции современными инструментами мониторинга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Мерами дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией следует считать: оптимизацию сероэпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции (дифференциация структуры обследований) с максимальной степенью доступности населения обследованию на маркеры ВИЧ-инфекции; оптимизацию молекулярно-эпидемиологического мониторинга лекарственно устойчивых штаммов вируса (совершенствование нормативно-правовой базы; централизацию исследований по проведению генотипирования ВИЧ в федеральных научно-исследовательских институтах эпидемиологического профиля на базе окружных центров по профилактике и борьбе со СПИД; включение в учебные планы подготовки и переподготовки соответствующих специалистов разделов, касающихся правил проведения генотипирования ВИЧ); включение в программу Федеральной системы внешней оценки качества разделов по контролю качества молекулярно-генетических исследований в части мониторинга за резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам; внедрение в методологию эпидемиологического надзора алгоритмов генотипирования ВИЧ и филогенетического анализа, как раздела практической работы специалистов в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции; включение информационных технологий в систему мониторинга эпидемического процесса актуальных инфекционных нозологий, в том числе ВИЧ-инфекции, создание единого информационного поля и доступа к данным многолетнего мониторинга и справочным/аналитическим материалам. С учетом идеологии и методологии создания геоинформационного проекта «Электронный эпидемиологический атлас ПФО», целесообразно распространить опыт разработки и применения

материалов раздела «ВИЧ-инфекция» указанного проекта при проведении мониторинга ВИЧ-инфекции в масштабе Российской Федерации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением для дальнейших исследований является проведение молекулярно-генетических экспертиз, экспертных оценок и оказание практической помощи в эпидемиологических расследованиях при подозрении на инфицирование ВИЧ, в том числе при оказании медицинской помощи. Важной задачей, с учетом расширения миграционных потоков населения ПФО, будет являться молекулярно-эпидемиологический мониторинг новых резистентных штаммов вируса иммунодефицита человека и генетических вариантов ВИЧ. Перспективно включение социальных аспектов профилактической работы в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в контексте повышения профессиональной компетентности педагогических работников в области работы по интеграции детей, затронутых ВИЧ-инфекцией, в образовательную среду.

В перспективе также планируется обновление и пополнение базы данных электронного эпидемиологического атласа ПФО в направлении расширения и наполнения раздела «ВИЧ-инфекция» дополнительными материалами по молекулярно-генетическому мониторингу ВИЧ-инфекции, сероэпидемиологическому скринингу населения округа на маркеры ВИЧ-инфекции, включение в функционал атласа блока краткосрочного/долгосрочного прогнозирования развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, а также информации, касающейся результатов проведения дозорных сероэпидемиологических и поведенческих исследований среди уязвимых контингентов населения ПФО.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВП – антиретровирусные препараты

АРВТ – антиретровирусная терапия

БСМЭ – бюро судебно-медицинской экспертизы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВГА – вирусный гепатит А

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГС – вирусный гепатит С

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВУЗ – высшее учебное заведение

ГИС – геоинформационные системы

ГУФСИН – Главное управление Федеральной службы исполнения наказаний

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗАГС – орган записи актов гражданского состояния

ИБ – иммунный блоттинг

ИЗ – инфекционные заболевания

ИМС – интегральные микросхемы

ИП – ингибиторы протеазы

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

МЛС – места лишения свободы

МО – медицинские организации

МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НИР – научно-исследовательская работа

ННИИЭМ – Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии

ННИОТ - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ПАВ – психоактивные вещества

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПНП – приоритетный национальный проект

ППМР - профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

ПФО – Приволжский федеральный округ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РГЧЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа

РКС – работники коммерческого секса

РНК – рибонуклеиновая кислота

Роспотребнадзор – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

РФ – Российская Федерация

СК – следственный комитет

СНГ – Содружество Независимых Государств

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СУ – следственное управление

ФБУЗ ЦГиЭ – Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр
гигиены и эпидемиологии»

ФБУН - Федеральное бюджетное учреждение науки

ФГБОУ ВО НижГМА – Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования Нижегородская
медицинская академия (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

ФСВОК - Федеральная система внешней оценки качества клинических
лабораторных исследований

ХП – химиопрофилактика

ЦИТиС – Центр информационных технологий и систем органов
исполнительной власти

ЦНИИ Эпидемиологии – Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЮНЭЙДС - Международная программа Организации Объединенных Наций
по ВИЧ/СПИДу

ЗТС - ламивудин

АВС – абакавир

APV - ампренавир

ATV – атазанавир

AZT – азидотимидин

d4T - ставудин

ddC - зальцитабин

ddI - диданозин

DLV – делавирдин

DRV - дарунавир

EFV – эфавиренц

ETR - этравирин

FPV - фосампренавир

FTC – эмтрицитабин

IDV - индинавир

LPV - лопинавир

MVC – маравирук

NFV - нельфинавир

NVP – невирапин

RPV - рилпивириин

PR (protease) – протеаза

RT (reverse transcriptase) – обратная транскриптаза

SQV - саквинавир

TDF - тенофовир

TPV – типранавир

ZDV - зидовудин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамович, В.Л. Сущность картографических методов для изучения причинности явлений в медико-географических исследованиях (методологических аспект) / В.Л. Адамович // Проблемы медико-географических исследований : материалы науч. симпозиума по вопросам картографирования для целей охраны природной среды и здоровья человека. – М. : Б.и., 1984. – С. 50-103.
2. Анализ делеции 32 пн в гене рецептора хемокинов CCR5 у лиц, инфицированных ВИЧ-1 из г. Москвы / М.И. Шадрина [и др.] // Генетика. – 2000. – Т. 36, № 5. – С. 718-720.
3. Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у нелеченых пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ I типа А, распространенными в странах бывшего Советского Союза / Е. Вазкез де Парга [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 50-56.
4. Анализ распространенности резистентных штаммов ВИЧ к антиретровирусным препаратам в ПФО / Н.Н. Зайцева [и др.] // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения РФ : сб. материалов X съезда ВНПОЭМП. Т. 2. – М. : Б.и., 2012. – С. 67-68.
5. Анализ распространенности субтипов ВИЧ-1 (HIV-1) и мутаций, вызывающих резистентность к АРВП на территории Республики Татарстан / Н.И. Галлиулин [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 77.
6. Анализ резистентности ВИЧ в Приволжском федеральном округе Российской Федерации / Е.В. Казеннова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 56-66.

7. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / Н.Е. Дементьева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 34-43.
8. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям (туберкулез, ИППП, гепатиты) : методические рекомендации №6964-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007. – 68 с.
9. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых инфекций на территории Российской Федерации / Д.К. Львов, П.Г. Дерябин, В.А. Аристова [и др.]. – М. : Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. – 192 с.
10. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М. : Р. Валент, 2012. – 528 с.
11. Беляков, В.Д. Математическая модель эпидемического процесса антропонозной инфекции при стабильных и однородных факторах / В.Д. Беляков, Л.Н. Герасимов, Ю.В. Кравцов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 3. – С. 29-32.
12. Беляков, В.Д. Состояние и перспектива математического моделирования в эпидемиологии / В.Д. Беляков, Ю.В. Кравцов, Л.Н. Герасимов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1990. – № 6. – С. 109-113.
13. Беляков, Н.А. Направления научной активности исследовательских коллективов в области ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 7-16.
14. Бобкова, М.Р. Генетическое разнообразие вирусов иммунодефицита человека и антиретровирусная терапия / М.Р. Бобкова // Терапевтический архив. – 2016. – № 11. – С. 103-111.
15. Бобкова, М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция / М.Р. Бобкова. – М. : Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.

16. Бобкова, М.Р. Лабораторные методы дифференциальной диагностики острой, ранней и текущей ВИЧ-инфекции / М.Р. Бобкова, И.А. Лаповок // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 12. – С. 25-32.
17. Бобкова, М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова. – М. : Человек, 2014. – 288 с.
18. Бобкова, М.Р. Молекулярно-генетические методы в изучении эпидемиологии инфекций, возбудители которых передаются парентеральным путем : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.00.30 / Бобкова Марина Ридовна. – М., 2002. – 42 с.
19. Бобкова, М.Р. Применение ПЦР-анализа для диагностики ВИЧ-инфекции у детей первых месяцев жизни / М.Р. Бобкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2000. – № 4. – С. 22-26.
20. Бобкова, М.Р. ПЦР в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции : пособие для врачей-лаборантов / М.Р. Бобкова. – М. : Б.и., 1999. – 33 с.
21. Богословская, Е.В. Комплекс молекулярно-генетических методов для мониторинга ВИЧ-инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.10 / Богословская Елена Владимировна. – СПб., 2011. – 37 с.
22. Боровицкий, В.С. ВИЧ и ко-инфекции в пенитенциарной системе / В.С. Боровицкий // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – № 1. – С. 110-115.
23. Брико, Н.И. Эпидемиологический надзор – инструмент выявления новых нозологических форм болезней / Н.И. Брико, И.Н. Лыткина, О.А. Абоймова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 1. – С. 4-7.
24. Варианты вируса иммунодефицита человека типа 1, обнаруживаемые в России, среди инфицированных половым путем / А.Л. Суханова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2004. – № 1. – С. 4-7.
25. Вирус иммунодефицита человека – медицина : руководство для врачей / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – 3-е изд. – СПб. : Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 656 с.

26. ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство / под ред. В.В. Покровского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
27. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин. – М. : Медицина, 2000. – 496 с.
28. ВИЧ/СПИД среди мужчин, имеющих секс с мужчинами. Проблемы, пути решения / А.А. Давыдова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2009. – Т. 1, № 1. – С. 23-30.
29. Внедрение электронного эпидемиологического атласа ПФО в практику работы санитарно-эпидемиологической службы / Е.И. Ефимов [и др.] // Новые технологии в профилактике, диагностике, эпиднадзоре и лечении инфекционных заболеваний : материалы науч.-практ. конф. – Н. Новгород : Б.и., 2006. – С. 87-88.
30. Волова, Л.Ю. Выявление CXCR4- и CCR5-тропных вариантов ВИЧ-1 в зависимости от давности инфицирования и этнической принадлежности у жителей Ямало-Ненецкого АО / Л.Ю. Волова, Л.А. Грезина // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 75-76.
31. Генетическая характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа, вызвавших эпидемию среди наркоманов в странах СНГ / А.Ф. Бобков [и др.] // Вопросы вирусологии. – 1998. – № 6. – С. 253-256.
32. Генетический полиморфизм и ВИЧ-инфекция: генотип CCR5 Δ 32/CCR5 Δ 32 обеспечивает высокий уровень устойчивости при парентеральной передаче вируса / Г.С. Рябов [и др.] // ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты с парентеральным механизмом заражения: эпидемиология, профилактика, диагностика, клиника, лечение : материалы науч.-практ. конф. – Суздаль : Б.и., 2001. – С. 50-51.
33. Генотипическое определение тропизма ВИЧ-1 – опыт использования в рутинной практике / М.Ю. Дмитриюкова [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 38-39.

34. Гетерогенность когорты лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом, с большим сроком инфицирования по показателям вирусологического и иммунологического мониторинга ВИЧ-инфекции / Г.Д. Каминский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 38-42.
35. Два варианта субтипа А ВИЧ-1 в Пермской области / Ю.И. Аликина, А.Л. Суханова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 39-43.
36. Диагностическая значимость определения p24 ВИЧ в верификации острой стадии ВИЧ-инфекции / В.Б. Мусатов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 46-50.
37. Диспансерное наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией: Методические рекомендации №7124-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2006. – 19 с.
38. До- и послетестовое консультирование как профилактика передачи ВИЧ : методические рекомендации. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 24 с.
39. Елисеева, В.С. Изучение субтипов и распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Приморском крае / В.С. Елисеева, С.П. Кругляк, Л.Ф. Склад // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 47-48.
40. Естественные полиморфизмы гена *pol* варианта ВИЧ IDU-A / Е.В. Казеннова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – № 4. – С.
41. Ефимов, Е.И. Опыт использования электронного эпидемиологического атласа ПФО при эпидемиологическом надзоре / Е.И. Ефимов, Т.Ф. Рябикова, П.Н. Никитин // Международный научно-практический форум «Великие реки-2005». Генеральные доклады : тезисы докладов. – Н. Новгород : Б.и., 2006. – С. 489-490.
42. Жолдошев, С.Т. Современные возможности информационно-аналитической подсистемы эпидемиологического надзора за

распространением сибирской язвы / С.Т. Жолдошев // Проблемы особо опасных инфекций. – 2009. – Вып. 99. – С. 17-22.

43. Зайцева, Н.Н. Анализ распространенности резистентных штаммов ВИЧ к антиретровирусным препаратам в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева, О.В. Парфенова, Е.И. Ефимов // Вопросы вирусологии. – 2013. – № 6. – С. 39-41.

44. Зайцева, Н.Н. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева, О.В. Парфенова, О.Ю. Пекшева // Медицинский Альманах. – 2016. – № 3. – С. 93-95.

45. Зайцева, Н.Н. Лекарственная устойчивость ВИЧ к антиретровирусным препаратам в ПФО за период 2008-2012 гг. / Н.Н. Зайцева, О.В. Парфенова, О.Ю. Пекшева // Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций : сб. междунар. конф., посвященной 90-летию Санкт-Петербургского Института имени Пастера. – СПб. : Б.и., 2013. – С. 130.

46. Зайцева, Н.Н. Основные причины смерти ВИЧ-инфицированных в ПФО в 2005-2009 гг. / Н.Н. Зайцева, Е.Е. Кузоватова // Сб. тезисов III ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М. : Б.и., 2011. – С. 134-135.

47. Зайцева, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 / Зайцева Наталья Николаевна. – Н.Новгород, 2006. – 143 с.

48. Зайцева, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе за период 1988-2003 гг. / Н.Н. Зайцева // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 6. – С. 25-27.

49. Зайцева, Н.Н. Результаты сероэпидемиологического скрининга на антитела к ВИЧ беременных Приволжского федерального округа / Н.Н. Зайцева, Е.Е. Альтова, Н.Н. Носов // Российская сеть по борьбе с ВИЧ-инфекцией : материалы междунар. Российско-Канадской конф. – М. : Б.и., 2004. – С. 21-22.

50. Захаров, К.С. Создание и использование электронной базы данных при проведении эпизоотологического мониторинга в природных и антропоургических очагах ЛЗН на территории Саратовской области / К.С. Захаров, А.М. Поршаков // Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения : сб. материалов Всероссийской науч.-практ. конф. – Н. Новгород : Б.и, 2014. – С. 66-69.
51. Зверев, С.Я. Научное обоснование механизма развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на основе молекулярно-генетических исследований : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.02 / Зверев Сергей Яковлевич. – Пермь, 2010. – 46 с.
52. Изучение распространенности различных субтипов ВИЧ на территории РФ / Е.В. Богословская [и др.] // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 16-19.
53. Иммуногенетика человека: чувствительность и устойчивость к ВИЧ/СПИД / И.А. Кофиади, Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев [и др.] // Физиология и патология иммунной системы. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 3-9.
54. Информационный бюллетень Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: http://epid-atlas.nniiem.ru/txt_data/pdf/aid_2012.pdf.
55. Информационный бюллетень Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа: http://epid-atlas.nniiem.ru/txt_data/pdf/aid_2013.pdf.
56. Информационный бюллетень Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: http://epid-atlas.nniiem.ru/txt_data/pdf/aid_pfo_2014_info.pdf.
57. Информационный бюллетень Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД № 40 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, О.И. Тушина, Е.В. Буравцова. – М. : Б.и., 2015. – 56 с.

58. Использование географических информационных технологий в эпидемиологической диагностике особо опасных инфекций / Л.С. Кирьякова, А.Б. Хайтович, И.С. Коваленко, А.И. Дулицкий // Проблемы особо опасных инфекций. – 2004. – Вып. 87. – С. 24-27.
59. Использование ГИС-технологий в эпидемиологическом надзоре за сибирской язвой в Ростовской области / С.Ю. Водяницкая, Л.В. Судьина, А.С. Водопьянов, Ю.Г. Киреев // Общие угрозы-совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней : материалы междунар. конф. – М. : Б.и., 2015. – С. 88-90.
60. Использование контрольных графиков для дозорного надзора за ИППП и ВИЧ-инфекцией среди лиц, находящихся под стражей / А.Н. Барина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 76-83.
61. Исследование и анализ мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы среди пациентов Казахстана / Н.В. Дзисюк [и др.] // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 27-29.
62. Казеннова, Е.В. Опыт использования метода сравнительной оценки электрофоретической подвижности гетеродуплексов (НМА) для генотипирования вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в России / Е.В. Казеннова, А.Ф. Бобков, В.В. Покровский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 39-42.
63. Казеннова, Е.В. Подтипы вируса иммунодефицита человека 1 типа: классификация, происхождение и распространение в Европе / Е.В. Казеннова, А.Ф. Бобков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 1. – С.90-96.
64. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам / А.В. Покровская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 15-18.

65. Клинико-экономическая оценка медицинских технологий при ВИЧ-инфекции / В.Б. Мусатов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 19-28.
66. Коломеец, А.Н. Анализ распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ в регионах Сибирского федерального округа / А.Н. Коломеец, Е.С. Довгополук, И.В. Сергеева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 51-55.
67. Кофиади, И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.36 / Кофиади Илья Андреевич. – М., 2008. – 23 с.
68. Куевда, Д.А. Электронная база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам / Д.А. Куевда, А.И. Мызникова // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 49-52.
69. Кузоватова, Е.Е. Анализ летальности ВИЧ-инфицированных в Приволжском федеральном округе в 2005-2009 гг. / Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Зайцева // Сб. тезисов III ежегодного Всероссийского конгресса по инф. Болезням. – М. : Б.и., 2011. – С. 197.
70. Кузоватова, Е.Е. Анализ структуры и причин смерти ВИЧ-инфицированных в ПФО в 2005-2010 гг. / Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Зайцева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 2. – С. 39-43.
71. Куценогий, К.Л. Создание электронных карт для оценки загрязнения и анализа заболеваемости детского населения Ленинского и Кировского районов города / К.Л. Куценогий, М.В. Герасимова, Л.К. Трубина. – Новосибирск : Б.и., 2001. – 222 с.
72. Лечение ВИЧ-инфекции : пособие для врачей / под ред. К. Хоффмана, К. Рокстро, Б.С. Кампса [Электронный ресурс]. – 2005. – 581 с. – Режим доступа: http://tb-hiv.ru/doc_pdf/vih/HIVMedicine2005.pdf

73. Лободанов, С.А. Тесты для выявления лекарственной устойчивости ВИЧ: настоящее и будущее / С.А. Лободанов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 55-60.
74. Лопатухин, А.Э. Изучение распространенности вариантов ВИЧ различных субтипов на территории Российской Федерации с использованием базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ / А.Э. Лопатухин, Д.Е. Киреев, Г.А. Шипулин // Общие угрозы – совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней : материалы междунар. конф. – М. : Б.и., 2015. – С. 241-243.
75. Лопатухин, А.Э. Использование серологических и молекулярных маркеров для оценки давности заражения ВИЧ / А.Э. Лопатухин, Д.Е. Киреев, Д.А. Куевда // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 71-72.
76. Лопатухин, А.Э. Использование электронных баз данных при проведении исследований случаев передачи ВИЧ / А.Э. Лопатухин, Д.Е. Киреев, Д.А. Куевда // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 49-50.
77. Лопатухин, А.Э. Разработка единой стандартизированной методики определения тропизма ВИЧ у пациентов перед введением в состав АРВ-терапии препарата – антогониста CCR5 рецепторов / А.Э. Лопатухин, Д.А. Киреев, Д.А. Куевда // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 59-63.
78. Матиевская, Н.В. Характер тропизма ВИЧ-1 у ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Гродненском регионе Республики Беларусь / Н.В. Матиевская, Д.Е. Киреев, И.О. Токунова // Общие угрозы – совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней : материалы междунар. конф. – М. : Б.и., 2015. – С. 263-265.

79. Методические рекомендации по второму поколению эпидемиологического надзора за ВИЧ [Электронный ресурс]. – ВОЗ ; ЮНЭЙДС, 2000. – 57 с. – Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/pub3/ru/>
80. Методические рекомендации по лабораторному предупреждению передачи ВИЧ при переливании крови и ее компонентов : методические рекомендации № 7067PX. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007. – 9 с.
81. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1 субтипов А и В, выделенных на территории Новосибирской области / В.В. Богачев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 6. – С. 45-52.
82. Молекулярно-генетическая характеристика ВИЧ-1 на территории России / А.Ф. Бобков [и др.] // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 40-42.
83. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции на территории Пермской области в 1999-2002 гг. / С.Я. Зверев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 12-16.
84. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / Н.Е. Дементьева [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2012. – № 12. – С. 97-104.
85. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика очагов ВИЧ-инфекции на Южном Урале / Е.В. Казеннова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 2. – С. 34-37.
86. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика распространения ВИЧ-инфекции на юге России / Н.М. Гашникова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 73-81.
87. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Сибири и Дальнего Востока России / Е.В. Казеннова [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 45-46.

88. Мониторинг за формированием резистентных штаммов ВИЧ-1 у больных ВИЧ-инфекцией ЮФО и СКФО / А.Б. Шемшур [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – № 2. – С. 430.
89. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам : методические рекомендации. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 58 с.
90. Новые технологии в организации эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в условиях наркозависимого типа эпидемического процесса : методические рекомендации. Ч. 2 / И.В. Фельдблюм, Н.В. Исаева, А.В. Остапович, И.П. Корюкина, К. Хафизов [и др.]. – Пермь : Б.и., 2002. – 38 с.
91. Носик, М.Н. Проблема резистентности вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам / М.Н. Носик // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 5-9.
92. Носов, Н.Н. Анализ результатов исследования крови на антитела к ВИЧ по Приволжскому федеральному округу за 2005 г. / Н.Н. Носов, Е.Е. Альтова, Н.Н. Зайцева // Новые технологии в профилактике, диагностике, эпиднадзоре и лечении инфекционных заболеваний : материалы науч. конф., посвященной 85-летию со д. р. академика РАМН И.Н. Блохиной. – Н. Новгород : Б.и., 2006. – С. 297-298.
93. Нуклеотидные последовательности генов и изолятов вируса иммунодефицита человека типа 1, выявленных в России: обнаружение новых рекомбинантных вариантов / А.Ф. Бобков [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 6. – С. 17-20.
94. Онищенко, Г.Г. ВИЧ-инфекция – проблема человечества / Г.Г. Онищенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 5-9.
95. Онищенко, Г.Г. Пандемия ВИЧ-инфекции: экспертные оценки, принимаемые меры со стороны государства / Г.Г. Онищенко // Журнал микробиологии. – 2006. – № 6. – С. 25-30.

96. Опасность или реальность распространения новой волны эпидемии ВИЧ-инфекции на северо-западе РФ / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 73-82.
97. О проведении надзора за циркуляцией генетических вариантов вируса иммунодефицита человека, включая циркуляцию штаммов, резистентных к антиретровирусным препаратам : методические рекомендации №5958-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007. – 41 с.
98. О проведении поведенческого надзора за ВИЧ-инфекцией : методические рекомендации №6966-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007. – 121 с.
99. Опыт изучения резистентности к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных в Дальневосточном федеральном округе / В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, А.Н. Иванов, О.Е. Троценко // Инфекция и иммунитет. – 2012. – № 2. – С. 416.
100. Опыт использования филогенетического анализа в эпидемиологическом расследовании криминального случая заражения ВИЧ-инфекцией / Н.Н. Зайцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 1. – С. 61-63.
101. Опыт совместного использования филогенетического анализа и определения давности инфицирования при расследовании внутрибольничного заражения ВИЧ-инфекцией / Д.А. Нешумаев [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 64-65.
102. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности : методические указания. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2009. – 31 с.
103. Основные компоненты системы надзора за циркуляцией штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам, по рекомендациям ВОЗ /

Н.Н. Ладная [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 74-75.

104. Основные нарушения преаналитического этапа при проведении теста на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 в ПФО / Н.Н. Зайцева [и др.] // 25 лет борьбы с ВИЧ/СПИДом в России и Чувашии : сб. науч.-практ. работ по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. – Чебоксары : Б.и., 2014. – С. 14-16.

105. Основные показатели иммунной системы пациентов различных групп риска, инфицированных ВИЧ-1 подтипами А и В / Л.М. Селимова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 44-49.

106. Особенности формирования мутаций лекарственной устойчивости к АРВП в популяции с длительным лечением ВИЧ-инфекции и в более молодой популяции / Д.С. Колпаков [и др.] // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 40-43.

107. Отчет о проведении порогового исследования по резистентности к АРВ препаратам в г. Москве и Московской области / Н.Н. Ладная [и др.] ; Проект «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к ВИЧ/СПИД и туберкулезу», финансируемый Глобальным фондом по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией. – М. : Б.и., 2006.

108. Оценка влияния персонификации на эффективность и безопасность ВААРТ: практические наблюдения / Г.Г. Саламов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 76-80.

109. Оценка распространенности аллеля HLA-B*5701 среди ВИЧ-инфицированных лиц на территории европейской части Российской Федерации / А.С. Туманов [и др.] // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9, № 8. – С. 36-39.

110. Оценка частоты встречаемости аллеля 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека HLA-B*5701 среди ВИЧ-

- инфицированных Московской области / Н.Н. Лебедева, И.Л. Серков, Е.А. Орлова-Морозова, А.Ю. Пронин // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 57-59.
111. Парфенова, О.В. Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии в ПФО в 2008-2012 гг. / О.В. Парфенова, О.Ю. Пекшева, Н.Н. Зайцева // Медицинский Альманах. – 2013. – № 2. – С. 79-82.
112. Первичная резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных Дальневосточного федерального округа / В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, А.Н. Иванов, О.Е. Троценко // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 43-46.
113. Первый опыт применения стандартизированной генотипической методики определения тропизма ВИЧ / А.Э. Лопатухин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 46-48.
114. Передача ВИЧ от матери ребенку при грудном вскармливании / Н.В. Козырина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 10-14.
115. Перспективы использования ГИС-технологий в изучении карантинных и других особо опасных инфекций / А.Б. Хайтович [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2002. – Вып. 84. – С. 74-78.
116. Петрова, Л.В. Клинико-лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции с учетом резистентности к антиретровирусным препаратам : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Петрова Лариса Владимировна. – СПб., 2008. – 16 с.
117. Петрова, Л.В. Проблема резистентности к антиретровирусным препаратам в терапии ВИЧ-инфекции и результаты ее определения у ВИЧ-инфицированных больных по материалам ГИБ №30 имени С.П. Боткина / Л.В. Петрова, Н.Е. Дементьева, А.А. Яковлев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. – 2008. – Вып. 2. – С. 59-67.

118. Письмо Роспотребнадзора от 25.11.2014 г. №01/13850-14-27 «О мерах по предупреждению инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи».
119. Письмо Роспотребнадзора от 20.06.2013г. № 01/6939-13-32 «О повышении эффективности противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи».
120. Плотникова, Ю.К. Распространенность аллеля HLA-B*5701 среди больных ВИЧ-инфекцией на территории Иркутской области / Ю.К. Плотникова, О.А. Пономарева, Е.С. Наумова // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 51.
121. Показатели иммунной системы при первом обращении в 1987-2006 гг. ВИЧ-позитивных пациентов, прошедших обследование в Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом / Л.В. Серебровская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 28-32.
122. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция в России: прогноз / В.В. Покровский // Вопросы вирусологии. – 2004. – № 3. – С. 31-35.
123. Покровский, В.В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом? / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 4-9.
124. Покровский, В.В. Стратегия выживания / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 4-9.
125. Покровский, В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД / В.В. Покровский. – М. : Медицина, 1996. – 248 с.
126. Покровский, В.В. Эпидемия инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, среди потребителей психотропных препаратов в России / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, М.С. Бочкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2000. – № 4. – С. 9-14.

127. Полиморфизм протеазы и обратной транскриптазы у вариантов ВИЧ-1, доминирующих на территории СНГ / А.Л. Суханова [и др.] // Молекулярная биология. – 2005. – № 6. – С. 934-941.
128. Полногеномное изучение ВИЧ с массового параллельного секвенирования у пациента с длительным опытом приема АРВ-терапии / Д.Е. Киреев [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 70-71.
129. Полухина, А.Н. Опыт применения ГИС-технологий при изучении природных очагов туляремии Московской области / А.Н. Полухина, В.П. Попов // Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения : сб. материалов Всероссийской науч-практ. конф. – Н. Новгород : Б.и., 2014. – С. 61-63.
130. Поляков, А.Н. Резистентность вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам / А.Н. Поляков, В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 48-57.
131. Попов, Н.В. Актуальные вопросы геоинформационного обеспечения мониторинга и прогнозирования эпизоотической активности природных очагов чумы и других зоонозных инфекций на территории Российской Федерации / Н.В. Попов, Е.В. Куклев, В.В. Кутырев // Проблемы особо опасных инфекций. – 2006. – Вып. 92. – С.28–30.
132. Попов, В.П. Применение ГИС-технологий при изучении природных очагов туляремии в Смоленской области / В.П. Попов, О.Н. Фомченкова, Н.В. Ларченкова // Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения : сб. материалов Всероссийской науч-практ. конф. – Н. Новгород : Б.и., 2014. – С. 59-61.
133. Популяционные особенности частот мутации гена хемокинового рецептора CCR5, определяющего чувствительность к вирусу СПИДа / М.В. Асеев, А. Шави, М. Дин, В.С. Баранов // Генетика. – 1997. – Т. 33, № 3. – С. 1724-1726.

134. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко от 13.02.2012 г. № 16 «О неотложных мерах по противодействию распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации».
135. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2016г. № 95 «О внесении изменений в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции».
136. Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекции : методическое письмо №5922-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития, 2006. – 20 с.
137. Преаналитический этап в исследованиях по надзору за резистентными штаммами ВИЧ к антиретровирусным препаратам в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 12. – С. 48-50.
138. Предупреждение инфицирования ВИЧ при переливании донорской крови и ее компонентов / А.В. Чечеткин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 64-68.
139. Приказ Минздрава России от 07.05.2003 г. № 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы»
140. Приказ Росздравнадзора от 19.01.2006 г. № 101Пр/06 «О введении единого формата акта проверки соблюдения лицензионных требований и условий станциями переливания крови»
141. Приказ Минздрава России от 8.11. 2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)»
142. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1511н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека»

143. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1512н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)»
144. Проведение лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию (в том числе исследование иммунитета и вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции): Методическое письмо №4174-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2006. – 56 с.
145. Прогностическое значение результатов генотипирования вирусов иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ-инфекцией в 2009 и 2011 годах в Санкт-Петербурге / В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев, Т.В. Тыргина, Н.Н. Ладная // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2013. – № 1. – С. 171-178.
146. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – Прил.
147. Профилактика ВИЧ-инфекции: Санитарно-эпидемиологические правила. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 47 с.
148. Профилактика заражения ВИЧ : методические рекомендации. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 71 с.
149. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева, Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Носов, Е.И. Ефимов // Медицинский Альманах. – 2012. – № 3. – С. 78-81.
150. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе / Е.И. Ефимов [и др.] // Нижегородский Медицинский Журнал. – 2002. – № 2. – С. 141-143.
151. Распоряжение Правительства РФ от 20.10.2016г. №2203-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению

ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

152. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае / В.С. Елисеева, С.П. Кругляк, Л.Ф. Склад, Е.С. Махно // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 49-54.

153. Распространенность первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных в Москве и Московской области / Е.В. Богословская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 39-42.

154. Распространенность штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам, передающихся от пациента к пациенту на территории 6 субъектов России. / Н.Н. Ладная [и др.] // Молекулярная диагностика-2007 : сб. материалов VI Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2007. – С. 121-123.

155. Рафальский, В.В. Резистентность ВИЧ к ингибиторам протеазы: распространенность, механизмы возникновения, пути предупреждения и преодоления / В.В. Рафальский, А.А. Алёшин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2009. – № 1. – С. 14-22.

156. Результаты определения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных больных по материалам ГИБ №30 им. С.П. Боткина / А.Г. Рахманова [и др.] // Материалы II конференции по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии (ЕЕСААС 2008). – М. : Б.и., 2008. – С. 90.

157. Ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ роли вирусной нагрузки в патогенезе и прогнозе ВИЧ-инфекции / Г.Г. Саламов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 56-61.

158. Романюха, А.А. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний / А.А. Романюха, С.Г. Руднев, С.М. Зуев // Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования. Т. 2. – М. : Наука, 2005. – С. 352-404.

159. Сандырева, Т.П. Молекулярно-генетические методы в системе эпидемиологической диагностики ВИЧ-инфекции / Т.П. Сандырева, Н.А. Герасимова, А.А. Подымова // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 41-42.
160. Сергиев, В.П. Болезни человека как отражение межвидовой борьбы / В.П. Сергиев. – М. : Русский врач, 2003. – 56 с.
161. Сергиев, В.П. Гипотеза о внеафриканском происхождении вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) / В.П. Сергиев // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 97-104.
162. Ситдыкова, Ю.Р. Влияние антиретровирусной терапии на динамику CD4-лимфоцитов и экспрессию Т-клетками иммунологических маркеров у пациентов, инфицированных ВИЧ : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Ситдыкова Юлия Равильевна. – М., 2006. – 17 с.
163. Современные молекулярно-генетические технологии в мониторинге за циркуляцией субтипов ВИЧ-1 / Н.Н. Зайцева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 121-127.
164. Современные молекулярно-генетические методы исследования в характеристике изолятов ВИЧ-1 инфицированных пациентов учреждений пенитенциарной системы / Н.Н. Зайцева [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 5. – С. 148-151.
165. Современные молекулярно-генетические методы исследования в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией / Н.Н. Зайцева [и др.] // Медиаль. – 2014. – № 2. – С. 122-134.
166. Создание базы данных генотипов ВИЧ-1 «наивных» пациентов и пациентов, получающих лечение / Н.В. Глущенко [и др.] // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 56-58.
167. Состояние работы по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку в ПФО / Н.Н. Зайцева, Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Носов, Е.И. Ефимов // Здоровье-

основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения : тр. VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб. : Б.и., 2012. – С. 757-758.

168. Сравнительный анализ наличия аллеля HLA-B*5701 и клинических проявлений в группе пациентов, принимающих абакавир/кивексу / Г.Г. Саламов [и др.] // Молекулярная диагностика-2010 : сб. материалов VII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2010. – С. 77-79.

169. Стратегия борьбы с инфекционными болезнями и санитарная охрана территории в современных условиях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2006. – Вып. 92. – С. 5-9.

170. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 24-30.

171. Субтипы ВИЧ-1 в России в 1987-1998 гг. / А.Ф. Бобков [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 1. – С. 43-45.

172. Сыресин, В.А. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем в условиях пенитенциарной системы (клинические и социально-эпидемиологические характеристики, оптимальные методы диагностики и лечения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Сыресин Василий Аркадьевич. – Екатеринбург, 2007. – 23 с.

173. Троценко, О.Е. ВИЧ-инфекция/СПИД в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации (эпидемиологическая характеристика) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 / Троценко Ольга Евгеньевна. – М., 2005. – 47 с.

174. Турбина, Г.И. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вариантов ВИЧ-1, изолированных на территории Липецкой области / Г.И. Турбина, Л.Д. Кириллова, М.М. Гараев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 3. – С. 77-81.

175. Факторы риска развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих ВААРТ / Н.В. Сизова, З.В. Губа, Н.Е. Дементьева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 7-13.
176. Федеральный закон от 30.03.1995 г. №38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека».
177. Филогенетический анализ в эпидемиологических расследованиях случаев ВИЧ-инфекции / Т.П. Сандырева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С. 17-21.
178. Хайдуков, С.В. Цитометрический анализ в клинической иммунологии / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, В.А. Черешнев. – Екатеринбург : УрО РАН, 2011. – 220 с.
179. Ханина, Т.А. Биологические свойства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих среди наркоманов на территории России / Т.А. Ханина // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 4. – С. 24-28.
180. Характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека, циркулирующих на территории Российской Федерации, с различной тропностью к корецепторам / Е.В. Лысенко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 77-81.
181. Херсонская, А.М. Современные методы клинической диагностики: ПЦР в режиме реального времени / А.М. Херсонская // Справочник заведующего КДЛ. – 2007. – № 11. – С. 31-36.
182. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М. : Р.Валент, 2010. – 648 с.
183. Цыганова, Г.М. Опыт использования набора реагентов «АмплиСенс Геноскрин HLA B5701-FL» в практической лаборатории / Г.М. Цыганова, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 44-45.

184. Электронная «База данных (БД) по лептоспирозам в Ставропольском крае» и ее использование в эпидемиологическом надзоре за лептоспирозами в Ставропольском крае / И.В. Самарина [и др.] // Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения : сб. материалов Всероссийской науч-практ. конф. – Н. Новгород : Б.и., 2014. – С. 63-65.
185. Электронный атлас в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией / Н.Н. Зайцева, Е.И. Ефимов, Л.А. Солнцев, В.И. Ершов // Медицинский альманах. – 2014. – № 4. – С. 63-67.
186. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией : методические указания №3.1.3342-16 [Электронный ресурс]. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71263114/>
187. Эпидемиологическое расследование случая ВИЧ-инфекции и противоэпидемические мероприятия : методические рекомендации №6963-РХ. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007. – 20 с.
188. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Сер. Биология. – 2001. – Вып. 1. – С. 76-78.
189. Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции на территории Липецкой области в период 1993-2005 гг. / Г.И. Турбина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2006. – № 6. – С. 19-22.
190. Abacavir adverse effects in HIV patients associated with HLA alleles / S. Mallal, D. Nolan [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P.727-732.
191. Abacavir hypersensitivity Reaction: an Update / C.A. Hughes, M.M. Foisy, N. Dewhurst [et al.] // The Annals of Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42. – P. 387-396.

192. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA B*5701 an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity / M.A. Norcross, S. Luo, L. Lu [et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204, № 8. – P. 1202-1210.
193. A HIV-1 heterosexual transmission chain in Guangzhou, China: a molecular epidemiological study / Z. Han, T. W. Leung, J. Zhao [et al.] // Virol. J. – 2009. – Vol. 6. – P. 148.
194. Alderson, M. Geographical Epidemiology. Vol. 3 / M. Alderson. – Edinburgh : ed. A. Smith «Rec. Adv. Com. Med.», Ch. Liv., 1985. – P. 93-115.
195. Amino-terminal substitutions in the CCR5 coreceptor impair gp120 binding and human immunodeficiency virus type 1 entry. / T. Dragic, A. Trkola, S. W. Lin [et al.] // J. Virol. – 1998. – Vol. 72. – P. 279-285.
196. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geo-graphical factors / S.A. Limbovska, O.P. Balanovsky, E.V. Balanovskaya, P.A. Slominsky, M.I. Schadrina [et al.] // Hum. Hered. – 2000. – Vol. 53. – P. 49-54.
197. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1 / C.J. Petroroulus, N.T. Parkin, K.L. Limoli [et al.] // Antimicrob. Agent. Chemother – 2000. – Vol. 44. – P. 920-928.
198. Ansore, W.J. Next-generation DNA sequencing techniques / W.J. Ansore // N. Biotechnol. – 2009. – Vol. 25, № 4. – P. 195-203.
199. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendation of an International AIDS Society-USA Panel / M.S Hirsch, F. Brun-Vezinet, R.T. D'Aquila [et al.] // Jama. – 2000. – Vol. 283. – P. 2417-2426.
200. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy / J.D. Baxter, D.L. Mayers, D.N. Wentworth [et al.] // AIDS. – 2000. – Vol. 14. – P. 83-93.
201. A reference guide to HIV-1 classification [Electronic resource] / D. Robertson J.P. Anderson, J.A. Bradac, J.K. Carr, B. Foley [et al.] // HIV Sequence Database, Los Alamos National Laboratory. – NM : Los Alamos National Laboratory, 2000. – P. 492-505. – Mode of access:

<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/1999/6/nomenclature.pdf>

202. 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/env B recombinant / A. Bobkov [et al.] // *Ibid.* – 1998. – Vol. 14, № 8. – P. 669-676.
203. Bartlett, J.G. Medical Management of HIV Infection / J.G. Bartlett, J.E. Gallant. – Baltimor : Johns Hopkins University, 2004. – 450 p.
204. Berger, E.A. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease / E.A. Berger, P.M. Murphy, J.M. Farber // *Ann. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 657-700.
205. CD4+ T-cell- guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials / Y. Yazdanpanah, L.L. Wolf, X. Anglaret [et al.] // *Journal Antivir. ther.* – 2010. – № 3. – P. 351-361.
206. Changes in regional prevalence, clade and epidemiology of HIV-1 drug resistance mutations and clade among antiviral therapy-naïve patients in the United States (US) from 2000 to 2007 / L. Ross, L. Dix, B. Wine [et al.] // XVII International HIV Drugs resistance Workshop (10-14 June, 2008). – Abstract 146.
207. Characterization of HIV-1 genetic subtypes among IDUs in Perm region of Russia / Y.I. Alikina A.L. Sukhanova, R.G. Gibadulin, E.V. Kazennova, S.Ya. Zverev, V.V. Pokrovsky, A.F. Bobkov // XV International AIDS Conference. – Bangkok, Thailand, 2004. – Abstract MoPeC3413.
208. Contrasting effect of natural selection on human and chimpanzee CC chemokine receptor / S. Wooding, A.C. Stone, D.M. Dunn, S. Mummidi, Lynn B. Jorde, R.K. Weiss, S. Ahuja, M.J. Bamshadet // *S. Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 76. – P. 291-301.
209. Co-receptor tropism prediction among 1045 Indian HIV-1 subtype C sequences: Therapeutic implications for India / U. Neogi, S.B. Prarthana, G. D'Souza, A. Decosta, V.S. Kuttiatt [et al.] // *AIDS Res. Ther.* – 2010. – Vol. 7. – P. 24.

210. CXCR4 Coreceptor Utilization // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 1343.
211. CXCR4 sequences involved in coreceptor determination of human immunodeficiency virus type-1 tropism. Unmasking of activity with M-tropic Env glycoproteins / Z.X. Wang, J.F. Berson, T.Y. Zhang [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 15007-15015.
212. Dando, T.M. Abacavir plus lamivudine: a review of their combined use in the management of HIV infection / T.M. Dando, L.J. Scott // Drugs. – 2005. – Vol. 65. – P. 285-302.
213. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes / J. Stephens, D.E. Reich, D.B. Goldstein, H.D. Shin, M.W. Smith, M. Carrington [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62, № 6. – P. 1507-1515.
214. Deeks, S.G. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection / S.G. Deeks // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 2002-2011.
215. Distribution of HIV-1 genetic subtypes among HIV-infected individuals in prisons in Russia / E.V. Kazennova [et al.] // XIV International AIDS Conference. – Barcelona, Spain, 2002. – Abstract 10868.
216. District patterns of emergence and fading of K103N and Y11C in women with subtype A vs D after single-dose nevirapine: NIVNET 012 / S.H. Eshleman, L.A. Guay, J. Wang [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2005. – Vol. 40. – P. 24-29.
217. Dragic, T. An overview of the determinants of CCR5 and CXCR4 co-receptor function. / T. Dragic // J. of Gen. Virol. – 2001. – Vol. 82. – P. 1807-1814.
218. Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADART randomized controlled trial / J. Durant, P. Clevenbergh, P. Halfon [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 2195-2199.
219. Drug resistance in non-B subtype HIV-1: impact of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors / K. Singh, J.A. Flores, K.A. Kirby, U. Neogi, A. Sonnerborg [et al.] // Viruses. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 3535-3562.

220. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival / M.M. Kitahata, S.J. Gange [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 18. – P. 1815-1826.
221. Emergence of Drug Resistance in HIV Type 1 – Infected Patients after Receipt of First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy: A Systematic Review of Clinical Trials / R. Gupta, A. Hill, A.W. Sawyer, D. Pillay // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P.712-722.
222. Emergence of drug resistance is associated with an increased risk of death among patients first starting [Electronic resource] / R.S. Hogg, D.R. Bangsberg, V.D. Lima, C. Alexander, S. Bonner [et al.] // *HAART. PLoS Med.* – 2006. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984218>.
223. Enhanced Heterosexual Transmission Hypothesis for the Origin of Pandemic HIV-1 / J.D. de Sousa, C. Alvarez, A.M. Vandamme, V. Müller // *Viruses*. – 2012. – Vol. 4. – P. 1950-1983.
224. Eric, J. Commentary on the role of treatment-related HIV compensatory mutations on increasing virulence: new discoveries twenty years since the clinical testing of protease inhibitors to block HIV-1 replication / J. Eric // *Arts BMC Medicine*. – 2012. – Vol. 10. – P. 114.
225. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing / L.P. Vandekerckhove, A.M. Wensing, R. Kaiser [et al.] // *Lancet. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 394-407.
226. Ferbas, J. Perspectives on the role of CD8 and factors and cytotoxic T-lymphocytes during HIV infection / J. Ferbas // *Aids. Res. Hum. Retrov.* – 1998. – Vol. 14. – P. 153-160.
227. Gender differences in HIV drug resistance mutations and virological outcome / V. Mave, M. Gahunia [et al.] // *Journal of Women's Health*. – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 117-122.
228. Genetic diversity and drug resistance of HIV type 1 circulating recombinant form-bc among drug users in Guangdong Province / G. Yu [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2009. – Vol. 131, № 9. – P. 869-875.

229. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. / M. Dean, M. Carrington, C. Winkler [et al.] // Science. – 1996. – Vol. 273. – P. 1856-1862.
230. Global and regional distribution of HIV1 genetic subtypes and recombinants in 2004 / J. Hemelaar, E. Gouws, P.D. Ghys, S. Osmanov // AIDS. –2006. – Vol. 20. – P. 13-23.
231. Global comparison of drug resistance mutations after first-line antiretroviral therapy across Human immunodeficiency virus-1 subtypes / A. Huang, J.W. Hogan, X. Luo, A. DeLong, S. Saravanan [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 158.
232. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resourcelimited settings a global collaborative study and meta-regression analysis / R.K. Gurta, M.R. Jordan, B.J. Sultan [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 1250-1258.
233. Gonzalo, B. Spatiotemporal dynamics of the HIV-1 CRF06_cpx epidemic in western Africa / B. Gonzalo // AIDS. – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 1313-1320.
234. Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance [Electronic resource]. – Geneva : UNAIDS/WHO, 2001. – Mode of access: http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub02/jc602-hivsurvguidel_en.pdf
235. HIV Drug Resistance Global Report [Electronic resource]. – Geneva : World Health Organization, 2012. – Mode of access: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/index.html>
236. HIV drug resistance laboratory strategy [Electronic resource]. – Geneva : World Health Organization, 2011. – Mode of access: http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv_reslab_strategy.pdf?ua=1
237. HIV-1 Genetic Diversity and Drug Resistance among Senegalese Patient in the Public Health System / M. Thiam, H. Diop-Ndiaye, A.D. Diouf [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, № 2. – P. 578-584.

238. HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. / A.R. Zolopa, R.W. Shafer, A. Warford [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 813-821.
239. HIV type-1 drug resistance in treatment-naïve patients monitored using minotory species assays: a systematic review and meta-analysis / A.J. Buckton, R.J. Harris, D. Pillay [et al.] // *Journal Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 9-16.
240. Human retroviruses and AIDS: a compilation and analysis of nucleic and amino acid sequences / C.L. Kuiken, B. Foley, B.H. Hahn [et al.] // Los Alamos National Laboratory, 2003. – P. 492-505.
241. Ibe, S. Clinical significance of HIV reversetranscriptase inhibitor-resistance mutations / S. Ibe, W. Sugiura // *Future Microbiology.* – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 295-315.
242. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1infection / B.F. Keele [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 105. – P. 7552-7557.
243. Identification of the envelope V3 loop as the primary determinant of cell tropism in HIV-1 / S.S. Hwang, T.J. Boyle, H.K. Lysterly, B.R. Cullen // *Science.* – 1991. – Vol. 253, № 5015. – P. 71-74.
244. Increasing prevalence of transmitted drug resistance mutations and non- B subtype circulation in antiretroviral-naïve chronically HIV infected patients from 2001 to 2006/2007 in France / D. Descamps, M. L. Chaix, B. Montes [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2010. – Vol. 65, № 12. – P. 2620-2627.
245. Inflammatory genital infection mitigate a severe genetic bottleneck in heterosexual transmission of subtype A and C HIV-1 / R.E. Haaland, P.A. Hawkins, J. Salazar-Gonzales [et al.] // *PloS Pathog.* – 2009. – Vol. 5. – e1000274.
246. Jenkins, C. HIV/AIDS in the Middle East and North Africa: The Costs of Inaction [Electronic resource] / C. Jenkins, D.A. Robalino. – Washington : World Bank, 2003. – Mode of access: <http://bookre.org/reader?file=1189149>.

247. Julg, B. HIV Genetic Diversity: Any Implications for Drug Resistance / B. Julg, F.D. Goebel // *Infection*. – 2005. – Vol. 33. – P. 299-301.
248. Kaiser, R. HIV drug resistance and tropism testing in routine diagnostics in Europe / R. Kaiser // Молекулярная диагностика-2014 : сб. материалов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2014. – С. 49.
249. Kinetics of disappearance of resistance mutation and reappearance of wild-type during structured treatment interruptions / P. Halfon, J. Durant, P. Clevenbergh [et al.] // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17. – P. 1351-1361.
250. Laisaar, K. Estonia at the Threshold of the Fourth Decade of the AIDS Era in Europe / K. Laisaar // *AIDS research and human retroviruses*. – 2011. – Vol. 2, № 8 – P. 841-851.
251. Lacotte, G. Distribution of the CCR5 gene 32 deletion in Europe / G. Lacotte, G. Mercier // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 174-177.
252. Lame, J. The physiological relevance of CD4 receptor down-modulation during HIV infection / J. Lame // *Current HIV Research*. – 2003. – Vol. 1. – P. 167-184.
253. Low prevalence of primary HIV resistance in Western Massachusetts / D.E. Iarikov, M. Irizarry-Acosta, C. Martorell [et al.] // *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 227-231.
254. Maggiolo, F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV/ F. Maggiolo // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, № 5. – P. 910-928.
255. Mardis, E.R. A decade's perspective on DNA sequencing technology / E.R. Mardis // *Nature*. – 2011. – Vol. 10. – P. 198-203.
256. Metzker, M.L. Sequencing technologies – the next generation [Electronic resource] / M.L. Metzker // *Nature Reviews Genetics*. – 2010. – Vol. 11. – Mode of access: http://raindancetech.com/rdt/wp-content/uploads/2012/05/Next-Generation-Sequencing_Nature-Genetics_Jan-2010.pdf.

257. Moir, S. Pathogenic mechanisms of HIV disease / S. Moir, T.W. Chun, A.S. Fauci // *Ann. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 223-248.
258. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals / Z.L. Brumme, J. Goodrich, H.B. Mayer [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, № 3. – P. 466-474.
259. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice / C.Y. Ou, C.A. Ciesielski [et al.] // *Science.* – 1992. – Vol. 256. – P. 1165-1171.
260. Molecular investigation of transmission of human immunodeficiency virus type 1 in a criminal case / R. Machuca, L.B. Jorgensen, P. Theilade, C. Nielsen // *Clin. Diagn. Lab. Immun.* – 2001. – Vol. 8, № 5. – P. 884-890.
261. Morison, L. The global epidemiology of HIV/AIDS / L. Morison // *Br. Med. Bull.* – 2000. – Vol. 58. – P. 7-18.
262. Near full-length clones and reference sequences from subtype C isolates of HIV Type 1 from three different continents / C. Rodenburg, Y. Li, S.A. Trask, Y. Chen, J. Decker, D.L. Robertson [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 161-168.
263. Nolan, D. Frequency HLA B*5701 carriers in the general population of the Earth / D. Nolan, S. Gaudieri, S. Mallal // *J. HIV Ther.* – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 36-41.
264. Nucleotide alignment of HIV-1/SIV cpz complete genomes / C. Kuiken [et al.] // *Human retroviruses and AIDS 2000: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences* / ed. Kuiken, B. Foley, B. Hahn, B. Korber, F. McCutchan, P. Marx, J. Mellors, J. Mullins, J. Sidroski, J. Wolinsky. – NM: Los Alamos National Laboratory, 2000. – P. 216-318.
265. Peeters, M. Recombinant HIV sequences: their role in global epidemic HIV / M. Peeters // *Human retroviruses and AIDS 2000: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences* / ed. Kuiken, B. Foley, B. Hahn, B. Korber, F. McCutchan, P. Marx, J. Mellors, J. Mullins, J. Sidroski, J. Wolinsky. – NM : Los Alamos National Laboratory, 2000. – P. 139-154.

266. Persistence versus Reversion of 3TC Resistance in HIV-1 Determine the Rate of Emergence of NVP Resistance / B.A. Rath, R.A. Olshen, J. Halpern, T.C. Merigan / *Viruses*. – 2012. – Vol. 4. – P. 1212-1234.
267. Phenotypic and genotypic comparisons of CCR5- and CXCR4-tropic human immunodeficiency virus type 1 biological clones isolated from subtype C-infected individuals / G. Pollakis, A. Abebe [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 2841-2852.
268. Pilot study of novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy 48-week result of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study / C.J. Cohen, A.E. Colson [et al.] // *HIV Clin. Trials*. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 19-23.
269. Plebani, M. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency / M. Plebani, P. Carraro // *Clinical Chemistry*. – 1997. – № 43. – P. 1348-1351.
270. Predictors of virologic failure in HIV-infected adults on a stable lamivudine HHAART regimen / C. Van der Horst, J.B. Quinn, J. Hinkle [et al.] // 42nd ICAAC. – San Diego, USA, 2003. – Abstract H21050
271. Prevalence and predictors of antiretroviral drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection / C. L. Booth, A. M. Garcia-Diaz [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 517-524.
272. Prevalence and resistance mutations of non-B HIV-1 subtypes among immigrants in Southern Spain along the decade 2000-2010 / B. Felipe, P. Perez-Romero, M. Abad-Fernandez, F. Fernandez-Cuenca, F.J. Martinez-Fernandez [et al.] // *Virology Journal*. – 2011. – Vol. 8. – P. 416.
273. Prevalence of drug resistance and associated mutations in HIV-positive Puertoricans: sex variations. / L.A. Cubano, L D. C. Sepúlveda-Torres, G. Sosa [et al.] // *Ethnicity and Disease*. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 2-7.
274. Prevalence of Drug Resistance and Associated Mutation in Population of HIV-1 (+) Puerto Ricans: 2006-2010 [Electronic resource] / C. Sepulveda-Torres Ldel, A. De La Rosa [et al.] // *AIDS Res Treat.* – 2012. – Article ID 934041. – 12 p. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/art/2012/934041/>

275. Prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in treatment-naïve and experienced patients from resource-limited settings with universal access to antiretroviral therapy: a survey in two small Brazilian cities / W. Eyer-Silva, J. Carlos Couto-Fernandez, C. Silva-de-Jesus, M. G. Morgado // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* – 2008. – Vol. 103, № 2. – P. 143-149.
276. Primary Infection by a Human Immunodeficiency Virus with Atypical Coreceptor Tropism / C. Jiang, N.F. Parrish, C.B. Wilen, H. Li, Y Chen [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85. – P. 10669–10681.
277. Quantitating the multiplicity of infection with human immunodeficiency virus type 1 subtype C reveals a non-poisson of distribution of transmitted variants / M.R. Abrahams, J.A. Anderson, E.E. Giorgi [et al.] // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 3556-3567.
278. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene / M. Samson, F. Libert, B.J. Doranz [et al.] // *Nature.* – 1996. – № 382. – P. 7220-7225.
279. Risk factor analysis of hypersensitivity reaction to abacavir / W. Symonds, A. Cutrell, M. Edwards [et al.] // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol. 24. – P. 565-573.
280. Rizzo, J.M. Key principles and clinical applications of "next-generation" DNA sequencing / J.M. Rizzo, M.J. Buck // *Cancer Prev. Res (Phila).* – 2012. – Vol. 5, № 7. – P. 887-900.
281. Sen, S. Antiretroviral drug resistance testing / S. Sen, S.P. Tripathy, R.S. Paranjape // *J. Postgrad. Med.* – 2006. – Vol. 52, № 3. – P. 187-189.
282. Simplified strategy for detection of recombinant human immunodeficiency virus type I group M isolates by gag/env heteroduplex mobility assay / L. Heyndrickx W. Janssens, L. Zekeng, R. Musonda, S. Anagonou, G. Van der Auwera, S. Coppens [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 363-370.
283. Slower CD4 Cell Decline Following Cessation of a 3 Month Course of HAART in Primary HIV Infection: Findings From an Observational Cohort / S. Fidler, J. Fox, G. Touloumi [et al.] // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 1283-1291.

284. Standardized Comparison of Relative Impacts of HIV-1 Reverse transcriptase (RT) Mutation on Nucleoside RT Inhibitor Susceptibility / G.L. Melikian, S.Y. Rhee, J. Taylor [et al.] // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 2012. – № 5. – P. 2305-2313.
285. Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) [Electronic resource]. – A service of the U.S. National Institutes of Health. – Mode of access: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>.
286. Substantial multiclass transmitted drug resistance and drug relevant polymorphisms among treatment naive youth: a multicenter adolescent medicine trials network for HIV/AIDS interventions (ATN) study / A. Agwu, J. Bethel, Hightow, L.B. Hightow-Weidman [et al.] // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. – Roma, 2011. – Abstract MOPE 238.
287. Susceptibility to saquinavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V / S.M. Mueller, M. Daeumer [et al.] // *Antiviral Therapy.* – 2004. – Vol. 9. – P. 44.
288. Taboga-Venegas, N. Genetic and immunological factors involved in natural resistance to HIV-1 infection / N. Taboga-Venegas, W. Zapata, M.T. Rugeles // *Open Vir. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 35-43.
289. The case for selection at CCR5-Delta32 / P.C. Sabeti, E. Walsh, S.F. Schaffner [et al.] // *PLoS Biology.* – 2005. – Vol. 3, № 11. – P. 378.
290. The Δ ccr5 mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populationa has a single and recent origin in Northeast Europe / F. Liber P. Cochaux, G. Beckman, M. Samson, M. Aksenova, A. Cao, A. Czeizel [et al.] // *Hum. Mol. Gen.* – 1998. – Vol. 7. – P. 399-406.
291. The CCR5 deletion mutation fails to protect against multiple sclerosis / B.H. Bennetts, S.M. Teutsch, M.M. Buhler [et al.] // *Human Immunology.* – 1997. – Vol. 58. – P. 52-59.
292. The epidemiology and clinical correlates of HIV-1 co-receptor tropism in non-subtype B infections from India, Uganda and South Africa / Q. Ataher, S.

- Portsmouth, L.A. Napolitano, S. Eng [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 2.
293. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities / H. S. Weinstock, I. Zaidi, W. Heneime [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 189, № 12. – P. 2174-2180.
294. The genetic bottleneck in vertical transmission of subtype C HIV-1 is not driven by selection of especially neutralization-resistant virus from the maternal viral population / E.S. Russel, J.J. Kwiek, J. Keys [et al.] // J. Virol. – 2011. – Vol. 85. – P. 8253-8262.
295. The homozygous CCR5 Δ 32 genotype accounts for high resistance of some injecting drug users (IDUs) to HIV-1 infection / G.S. Ryabov [et al.] // 8-th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. – Athens, Greece, 2001. – P. 31.
296. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States / D.D Richman, S.C. Morton, T. Wrin [et al.] // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 1393-1401.
297. The proportion of individuals without further treatment options has stabilized at low levels in the Swiss HIV Cohort Study / V. VonWy, S. Yerly, J. Boni [et al.] // 5th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. – 2008. – Abstract 896.
298. The Third generation HIV/AIDS/STI surveillance: a summary presentation of guidelines [Electronic resource] / Bilari Camara. – 2003. – Mode of access: http://www.who.int/hiv/strategic/surveillance/en/pres_paho.pdf
299. The use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigation of HIV transmission / E.J. Bernard, Y. Azad, A.M. Vandamme [et al.] // HIV Med. – 2007. – Vol. 8, № 6. – P. 382-387.
300. Tisdale, M. Combination of mutation in HIV type 1 reverse transcriptase required to the carbocyclic nucleoside 1592U89 / M. Tisdale, T. Alnadaf, D. Cousens // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – Vol. 41. – P. 1094-1098.

301. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistance HIV-1: a decade of experience // A. Shet, L. Berry, H.J. Mohri [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – № 41. – P. 439-446.
302. Transmission of drug-resistant HIV type 1 strains in HAART-naïve patients: a 5-year retrospective study in Sicily, Italy / F. Bonura [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses.* – 2010. – Vol. 26, № 9. – P. 961-965.
303. Transmitted drug resistance among newly diagnosed HIV-1 infected individuals in three Central American countries / W. Murillo, S. Morales [et al.] // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. – Roma, 2011. – Abstract CDA012.
304. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey / S. Yerly, V. VonWy, B. Ledergerber [et al.] // *Aids.* – 2007. – № 21. – P. 2223-2229.
305. Trends and predictors of transmitted drug resistance (TDR) and clusters with TDR in a local Belgian HIV-1 epidemic / A.C. Pineda-Peña, Y. Schroollen, L. Vinken [et al.] // *PLoS One.* – 2004. – № 7. – e101738.
306. Trends of epidemiological networks and primary resistance in ART-naïve HIV1 individuals of a large Italian cohort over the 1997–2008 period / F.R. Simonetti, A. Lai1, M. Franzetti [et al.] // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. – Roma, 2011. — Abstract TUPE 096.
307. Update of the drug resistance mutations in hiv-1: 2007 / V.A. Johnson [et al.] // *Top HIV Med.* – 2007. – Vol. 15. – P. 119-125.
308. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010 / V.A. Johnson [et al.] // *Topics in HIV Medicine.* – 2010. – Vol. 18, № 5. – P. 156-163.
309. Update of the drug resistance mutations in hiv-1: Spring 2008 / V.A. Johnson, F. Brun-Vezinet, B. Clotet [et al.] // *Top HIV Med.* – 2008. – Vol. 16. – P. 62-68.
310. Update on clinical and methodological recommendations for genotypic determination of HIV tropism to guide the usage of CCR5 antagonists / E. Podeva, R. Paredes, S. Moreno [et al.] // *AIDS Rev.* – 2012. – Vol. 14. – P. 208-217.

311. Vandekerckhove, L. Maraviroc: integration of a new antiretroviral drug class into clinical practice / L. Vandekerckhove, C. Verhofstede, D. Vogelaers // J. Antimicrobial. Chemother. – 2008. – Vol. 61, № 6. – P. 1187-1190.
312. Vella, S. Global Status of Resistance to Antiretroviral Drugs / S. Vella, L. Palmisano // CID. – 2005. – Vol. 41, № 4. – P. 239-246.
313. Virological outcome and patterns of HIV-1 drug resistance in patients with 36 months' antiretroviral therapy experience in Cameroon. // A.F. Aghokeng, C. Kouanfack, S. Eymard-Duvernay, C. Butel, G.E. Edoul, C. Laurent [et al.] / Journal of the International AIDS Society. – 2013. – Vol. 31, № 16. – P. 18004.
314. Voevodin, A. A survey for 32 nucleotide deletion in the CCR-5 chemokine receptor gene (deltacer-5) conferring resistance to human immunodeficiency virus type 1 in different ethnic groups and in chimpanzees / A. Voevodin // J. Med. Virol. – 1998. – Vol. 55. – P. 147-151.
315. Wainberg, M.A. Combination therapies, effectiveness, and adherence in patients with HIV infection: clinical utility of a single tablet of emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir HIV/AIDS / M.A. Wainberg // Research and Palliative Care. – Montreal, Quebec, Canada : Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, 2013. – P. 41-49.
316. World Health Organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance: an update. – World Health Organization, 2012. – 24 p.
317. World Health Organization prevention Gap Report [Electronic resource]. – UNAIDS, 2016. – Mode of access: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf.
318. Youle, M. Overview of boosted protease inhibition in treatment-experienced HIV-infected patients / M. Youle // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 60, № 6. – P. 1195-1205.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 - Общая характеристика проведенных исследований.....	87
Рисунок 1 - Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ПФО и РФ в предэпидемический период 1988-1995гг.....	93
Таблица 2 - Расчет показателей прямолинейной тенденции заболеваемости ВИЧ-инфекцией в предэпидемический период (1988-1995 гг.) методом наименьших квадратов ($y=a+bx$).....	94
Рисунок 2 - Основные факторы риска заражения ВИЧ в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.....	95
Рисунок 3 - Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.....	96
Рисунок 4 - Социальная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в предэпидемический период 1988-1995гг.....	97
Рисунок 5 - Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ПФО и РФ в период эпидемии 1996-2014гг.....	99
Таблица 3 - Расчет показателей прямолинейной тенденции заболеваемости ВИЧ-инфекцией в период эпидемии (1996-2014гг.) методом наименьших квадратов ($y=a+bx$).....	100
Рисунок 6 - Основные факторы риска заражения ВИЧ в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.....	102
Рисунок 7 - Сравнительная динамика числа случаев ВИЧ-инфекции среди женщин и детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей, в ПФО.....	104
Таблица 4 - Удельный вес числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин ПФО.....	105
Рисунок 8 - Динамика доли перинатальной передачи ВИЧ в общей структуре путей передачи в ПФО в 1997-2014гг.....	106

Рисунок 9 - Охват перинатальной профилактикой ВИЧ-инфекции в парах «мать-ребенок» в ПФО в 2008-2014гг. (по данным отчетных форм ПНП).....	107
Рисунок 10 - Динамика роста числа «отказных детей», рожденных от ВИЧ-позитивных матерей (по данным территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО).....	109
Рисунок 11 - Динамика выявления ВИЧ-инфекции в группе МСМ в ПФО.....	110
Рисунок 12 - Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.....	112
Рисунок 13 - Социальная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО в период эпидемии 1996-2014гг.....	113
Рисунок 14 - Динамика роста числа смертей ВИЧ-инфицированных в ПФО.....	115
Рисунок 15 - Динамика показателей доли умерших среди больных, получающих АРВТ в ПФО.....	116
Таблица 5 - Вторичные заболевания у ЛЖВ ПФО, проявляющиеся в виде инфекционных и паразитарных болезней.....	117
Рисунок 16 - Динамика показателей доли ЛЖВ в ПФО, имеющих вторичные заболевания.....	118
Рисунок 17 - Динамика показателя смертности ВИЧ-инфицированных ПФО и РФ.....	119
Рисунок 18 - Территориальная динамика показателей смертности ВИЧ-инфицированных в субъектах ПФО.....	120
Таблица 6 - Динамика показателей доли летальных исходов от ВИЧ-инфекции от общего числа умерших ВИЧ-инфицированных в ПФО в 2005-2014гг.....	121
Рисунок 19 - Динамика роста показателя летальности от ВИЧ-инфекции в ПФО в 2008-2014гг., по сравнению с РФ.....	122

Таблица 7 - Доля умерших от ВИЧ-инфекции в зависимости от стадии заболевания в 2007-2014гг. в ПФО.....	122
Рисунок 20 - Динамика показателей выявляемости ВИЧ-инфекции в ПФО в 1989-2014гг.....	125
Рисунок 21 - Динамика частоты выявления ВИЧ-инфекции в группе ПИН в ПФО в 1988-2014гг.....	126
Рисунок 22 - Динамика частоты выявления ВИЧ-инфекции в группе MSM в 1988-2014гг.....	129
Таблица 8 - Результаты обследования на ВИЧ-инфекцию ПИН (код 102), гомо- и бисексуалистов (код 103), лиц с ИППП (код 104) в ПФО в 1988-2014гг.....	129
Таблица 9 - Результаты обследования на ВИЧ-инфекцию беременных (код 109), доноров (код 108), заключенных (код 112) в ПФО в 1988-2014гг.....	135
Рисунок 23 - Доля ЛЖВ, находящихся в поздних стадиях болезни, от числа взятых под наблюдение в ПФО, в 2008-2014гг.....	137
Рисунок 24 - Динамика выявления ВИЧ-инфекции в группе иностранных граждан в 1988-2014гг.....	138
Таблица 10 - Результаты обследования на ВИЧ-инфекцию лиц с клиническими показаниями (код 113), лиц, выявленных при эпидемиологическом расследовании (код 120), иностранных граждан (код 200) в ПФО в 1988-2014гг.....	139
Рисунок 25 - Динамика снижения охвата тестированием групп высокого риска инфицирования ВИЧ в ПФО.....	143
Рисунок 26 - Динамика количества инфицированных ВИЧ, получающих и прервавших АРВТ, в ПФО по годам.....	150
Рисунок 27 - Структура мутаций, обуславливающих высокую степень устойчивости или снижение	

чувствительности ВИЧ к различным группам АРВП, в ПФО.....	151
Рисунок 28 - Частота встречаемости мутаций, определяющих устойчивость ВИЧ к АРВП, у мужчин и женщин в ПФО.....	153
Таблица 11 - Частота выявления мутаций в гене RT ВИЧ, обуславливающих высокую степень резистентности или снижение чувствительности к АРВП, у ВИЧ-инфицированных ПФО в 2008-2014 гг.....	155
Таблица 12 - Частота выявления мутаций в гене PR ВИЧ, обуславливающих высокую степень резистентности или снижение чувствительности к АРВП, у ВИЧ-инфицированных ПФО в 2008-2014гг.....	161
Таблица 13 - Лекарственная устойчивость ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов ПФО в 2008-2014гг.....	165
Рисунок 29 - Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП группы НИОТ в 2008-2014 гг.....	167
Рисунок 30 - Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП группы ННИОТ в 2008-2014гг.....	168
Рисунок 31 - Пейзаж лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП группы ИП в 2008-2014 гг.....	169
Рисунок 32 - Распространенность субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2008-2010 гг.....	172
Рисунок 33 - Распространенность субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2011-2014гг.....	173
Таблица 14 - Территориальное распределение субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2011-2014гг.....	174
Рисунок 34 - Распределение субтипа А ВИЧ-1 на территориях ПФО.....	175
Рисунок 35 - Картограмма распределения генетических вариантов ВИЧ-1 в субъектах ПФО.....	176

Рисунок 36 - Филогенетическая дендрограмма, построенная на основе нуклеотидных последовательностей фрагмента гена <i>pol</i> генома российских и зарубежных штаммов ВИЧ-1	177
Рисунок 37 - Доля серопозитивных среди обследованных на ВИЧ-инфекцию в субъектах ПФО в 2014-2016гг.....	181
Таблица 15 - Мутации резистентности ВИЧ среди различных генетических вариантов вируса в ПФО.....	183
Таблица 16 - Распространенность аллели HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных в субъектах ПФО.....	186
Рисунок 38 - Уровень CD4 ⁺ Т-лимфоцитов у лиц, находящихся в местах лишения свободы, в зависимости от давности инфицирования ВИЧ.....	190
Рисунок 39 - Изменение коэффициента CD4/CD8 в зависимости от давности инфицирования ВИЧ лиц, находящихся в МЛС.....	191
Рисунок 40 - Генетические варианты ВИЧ-1, выявленные у лиц, находящихся в местах лишения свободы (филогенетическое дерево, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена <i>pol</i> ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-позитивных заключенных).....	195
Таблица 17 - Комплексная программа по оценке качества проведения преаналитического этапа исследований в мониторинге лекарственной устойчивости ВИЧ в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ПФО.....	199
Рисунок 41 - Пример нарушений при назначении теста на лекарственную устойчивость ВИЧ на фоне перерыва в лечении.....	204
Рисунок 42 - Пример нарушения в заполнении направлений на определение лекарственной устойчивости ВИЧ (неполное заполнение направлений).....	205

Рисунок 43 - Пример формального и небрежного заполнения направлений (показанием к назначению теста у больного, принимающего АРВТ, указана первичная резистентность ВИЧ).....	206
Рисунок 44 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (707, 708, 803) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена pol ВИЧ-1	218
Рисунок 45 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (804, 805) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена pol ВИЧ-1	222
Рисунок 46 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (1048, 1049) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена pol ВИЧ-1	226
Рисунок 47 - Филогенетическое дерево образцов исследуемой группы (859, 860) и группы сравнения, построенное на основании нуклеотидных последовательностей гена pol ВИЧ-1	229
Рисунок 48 - Раздел «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	240
Рисунок 49 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Многолетние (2000-2015гг.) показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территориях ПФО.....	242
Рисунок 50 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Годовая инцидентность ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО (2015г.).....	243
Рисунок 51 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО.....	244
Рисунок 52 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Раздел «ВИЧ-инфекция». Социальная структура ВИЧ-инфицированных в ПФО.....	245
Рисунок 53 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	

Раздел «ВИЧ-инфекция». Распределение ВИЧ-позитивных по основным факторам риска инфицирования ВИЧ.....	246
Рисунок 54 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	
Раздел «ВИЧ-инфекция». Половая структура ВИЧ-инфицированных в ПФО.....	247
Рисунок 55 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	
Раздел «ВИЧ-инфекция». Показатели смертности и число умерших от ВИЧ-инфекции в ПФО в 2015г.....	248
Рисунок 56 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	
Раздел «ВИЧ-инфекция». Структура мутаций, определяющих резистентность ВИЧ-1 к различным группам АРВП в 2012г. в ПФО.....	250
Рисунок 57 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	
Раздел «ВИЧ-инфекция». Распространенность мутации M184V, определяющей лекарственную устойчивость ВИЧ-1 к НИОТ в 2011г. в ПФО.....	251
Рисунок 58 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	
Раздел «ВИЧ-инфекция». Субтиповая структура ВИЧ-1 в ПФО.....	252
Рисунок 59 - Электронный эпидемиологический атлас ПФО.	
Вкладка «Аналитические данные» атласа.	
Годовые информационные бюллетени «ВИЧ-инфекция в ПФО».....	254
Таблица 18 - Заболеваемость, смертность и летальность от ВИЧ-инфекции (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	257
Таблица 19 - Детальная информация по распространенности мутаций резистентности ВИЧ к различным группам антиретровирусных препаратов в ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция») электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	257
Таблица 20 - Информация по мутациям, определяющим резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам	

в ПФО (база данных раздела «ВИЧ-инфекция»)	
электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	258
Таблица 21 - Структура мутаций ВИЧ-1 в ПФО	
(база данных раздела «ВИЧ-инфекция»)	
электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	258
Таблица 22 - Сводная таблица по субтипам ВИЧ-1 ПФО	
(база данных раздела «ВИЧ-инфекция»)	
электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	259
Таблица 23 - Структура инфицированных ВИЧ в ПФО	
(база данных раздела «ВИЧ-инфекция»)	
электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	259
Рисунок 60 - Алгоритм взаимосвязи таблиц в базе данных	
раздела «ВИЧ-инфекция» электронного	
эпидемиологического атласа ПФО.....	260
Таблица 24 – Статистические данные по уровню	
заболеваемости ВИЧ-инфекцией в субъектах ПФО	
(по данным субъектов ПФО).....	261
Таблица 25 - Данные о выявленных мутациях	
резистентности ВИЧ к АРВП в ПФО	
(по данным Приволжского окружного центра	
по профилактике и борьбе со СПИД).....	262
Таблица 26 - Данные по субтипам ВИЧ-1 ПФО	
(по данным Приволжского окружного центра	
по профилактике и борьбе со СПИД).....	262
Таблица 27 - Качественные характеристики эпидемического	
процесса ВИЧ-инфекции в ПФО (по данным субъектов ПФО).....	263
Рисунок 61 - Свидетельство о государственной регистрации	
базы данных электронного эпидемиологического атласа ПФО.....	265

Приложение 1 - Анкета «Особенности преаналитического этапа при выполнении молекулярно-генетических и иммунологических исследований»

1. Исследования на провирусную ДНК ВИЧ показаны:

- для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ - инфицированных матерей до 18 месяцев;
- для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ - инфицированных матерей до 24 месяцев;
- для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ - инфицированных матерей до 12 месяцев.

2. Какие основные маркеры определяются при исследовании клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных?:

- CD45+, CD3+;
- CD45+; CD4+; CD8+; CD19+; CD56+, CD 16+;
- Ig G, Ig M, Ig E, Ig A.

3. Когда следует назначать исследование на иммунограмму?:

- на фоне относительного здоровья, без признаков острого заболевания;
- не менее, чем через месяц после окончания приема иммуностимулирующих препаратов;
- через 2 недели после приема противогрибковых препаратов и/или антибиотиков.

4. Как влияет степень приверженности к лечению на результаты исследований по резистентности ВИЧ к АРВП?:

- не влияет;
- выше приверженность – больше резистентность;
- ниже приверженность – реже резистентность;
- ниже приверженность – чаще резистентность.

5. Показанием для проведения теста на резистентность ВИЧ является неэффективность АРВТ:

- при отсутствии других явных причин неэффективности;

- исследование показано в любом случае неэффективности терапии.

6. Мутации устойчивости к аналогам тимидина обычно являются результатом лечения:

- абакавиром;
- зидовудином;
- калетрой.

7. Какие категории пациентов рекомендуется обследовать, чтобы оценить распространенность первичной устойчивости ВИЧ к АРВП в регионе?

- лица, недавно инфицированные ВИЧ (первый положительный результат на ВИЧ получен менее 1 года назад, имеется отрицательный или сомнительный результат на ВИЧ за год или менее до первого положительного результата, наличие отрицательного или сомнительного результата в указанные сроки подтверждено документально);

- первобеременные женщины моложе 25 лет, имеющие первый положительный результат на ВИЧ за год и менее до проведения исследования.

8. Тактика врача при небольших подъемах вирусной нагрузки (с неопределяемой до уровня не более 1000 копий/мл):

- не предпринимать никаких действий;
- назначить исследование на резистентность и сменить схему терапии;
- обсудить соблюдение режима лечения и повторить исследование вирусной нагрузки через 2-4 недели.

9. Какова оптимальная вирусная нагрузка, при которой возможно проведение исследования на резистентность?:

- менее 500 копий;
- более 1000 копий;
- не имеет значения.

10. Тестирование на резистентность показано при отсутствии снижения вирусной нагрузки до недетектируемого уровня после начала АРВТ через:

- 4 недели;

- 24 недели;
- 48 недель.

11. Почему нельзя направлять материал (плазму) на исследование, если наблюдался перерыв в лечении более двух недель?:

- возрастает вероятность определения резистентного штамма;
- снижается вероятность выявления резистентности вируса;
- слишком возрастает вирусная нагрузка;
- происходит возврат к «дикому» типу ВИЧ.

12. Какие биосубстраты можно использовать для определения HLA B 5701 (указать источник информации)?:

- цельная кровь;
- плазма крови;
- сыворотка крови;
- мазки из ротоглотки.

13. Какие биосубстраты можно использовать для определения резистентности к АРВТ?:

- цельная кровь;
- плазма крови;
- сыворотка крови;
- мазки из ротоглотки.

14. Какие биосубстраты можно использовать для определения иммунного статуса?:

- цельная кровь;
- плазма крови;
- сыворотка крови;
- мазки из ротоглотки.

15. В какие пробирки нужно забирать кровь для исследования на резистентность?:

- в стеклянные;
- в вакуумные пробирки с КЗ ЭДТА;

- в вакуумные пробирки с гепарином;
- в вакуумные пробирки с К2 ЭДТА или АСД-А.

16. В какие пробирки нужно забирать кровь для исследования на иммунный статус методом проточной цитофлюорометрии?:

- в стеклянные;
- в вакуумные пробирки с К3 ЭДТА;
- в вакуумные пробирки с гепарином;
- в вакуумные пробирки с К2 ЭДТА;
- в вакуумные пробирки с цитратом натрия.

17. В какие пробирки нужно забирать кровь для исследования на HLA В 5701?:

- в стеклянные;
- в вакуумные пробирки с К3 ЭДТА;
- в вакуумные пробирки с гепарином;
- в вакуумные пробирки с К2 ЭДТА;
- в вакуумные пробирки с цитратом натрия.

18. Сколько времени может храниться кровь до получения плазмы при комнатной температуре (18-22 °C)?:

- не более 45 минут;
- не более 15 минут;
- не более 6 часов;
- не более 2 часов.

19. Что нужно сделать с вакуумной пробиркой после взятия крови для получения плазмы?:

- немедленно осторожно перемешать путем переворачивания пробирки не менее 8 раз и до центрифугирования держать пробирку только в вертикальном положении в штативе;
- перемешать с использованием шейкера или встряхивателя пробирок;
- аккуратно поставить в штатив, не перемешивая кровь.

20. Что нужно сделать с вакуумной пробиркой после взятия крови для получения сыворотки?:

- осторожно однократно перевернуть пробирку и дождаться завершения процесса свертывания крови в течение 20-30 минут при комнатной температуре в вертикальном положении пробирки;
- аккуратно поставить в штатив, не перемешивая кровь;
- сразу после забора крови центрифугировать.

21. Каков режим центрифугирования крови для получения плазмы?:

- 15 минут при 15000 об/мин.;
- 20 минут при 2000-2500 об/мин.;
- 15 минут при 5000 об/мин.;
- 20 минут при 1000 об/мин.

22. Каков режим центрифугирования крови для получения сыворотки?:

- не менее 10 минут при 3000 об/мин.;
- 15 минут при 15000 об/мин.;
- 15 минут при 5000 об/мин.

23. Режимы хранения плазмы и допустимые сроки:

- при $+2-8^{\circ}\text{C}$ – не более 3 дней;
- при минус 20°C – не более 1 месяца;
- при минус 70°C – до 1 года;
- при $+2-8^{\circ}\text{C}$ – до 1 недели.

24. Режимы хранения цельной крови для определения вирусной нагрузки ВИЧ:

- при $+20-25^{\circ}\text{C}$ – не более 2 часов;
- при $+20-25^{\circ}\text{C}$ – не более 6 часов;
- при $+2-8^{\circ}\text{C}$ – не более 6 часов;
- при $+2-8^{\circ}\text{C}$ – не более 12 часов.

25. Режимы хранения цельной крови для исследования на HLA B 570(указать источник информации):

- не более 24 часов при $+2-8^{\circ}\text{C}$;

- не более 12 часов при +2 +8 °C;
- допускается до 48 часов при +2 +8 °C;
- не более 6 часов при комнатной температуре.

26. Режимы хранения цельной крови для исследования на иммунный статус методом проточной цитофлюорометрии?:

- не более 72 часов при комнатной температуре;
- не более 24 часов при +2 +8 °C;
- - не более 6 часов при комнатной температуре.

27. В течение какого времени после забора крови предпочтительнее провести исследование на иммунный статус методом проточной цитофлюорометрии?:

- в течение 2 часов, но не позднее 24 часов после взятия крови;
- в течение 48 часов, но не позднее 72 часов после взятия крови;
- в течение 72 часов, но не позднее недели после взятия крови.

28. Режимы транспортировки образцов крови для исследования на иммунный статус методом проточной цитофлюорометрии?:

- при комнатной температуре;
- избегать замораживания и перегревания;
- образцы должны находиться в вертикальном положении;
- не более 72 часов после забора крови;
- в термоконтейнере с поддержанием +2 +8 °C.

29. При каких состояниях образца недопустимо исследование пробы цельной крови?:

- кровь гемолизирована;
- кровь заморожена;
- кровь имеет видимые сгустки;
- с момента забора крови прошло более времени, указанного в инструкции;
- отсутствует сопроводительная документация;
- нарушена целостность упаковки.

Укажите, пожалуйста, ФИО и должность специалистов вашего Центра, ответственных за проведение разделов преаналитического этапа при

проведении исследований резистентности ВИЧ к АРВП:

Ф.И.О. и подпись ответственного за заполнение анкеты

Дата _____

Примечание: Подчеркнуть правильный (е) вариант (ы) ответа в каждом вопросе с 1 по 29

Приложение 2 - Акт о внедрении результатов молекулярно-генетической экспертизы при подозрении на преднамеренное заражение ВИЧ, на заражение ВИЧ в предполагаемом эпидемическом очаге в практическую работу ГУЗ «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГУЗ
«Саратовский областной центр
профилактики
и борьбы со СПИД»



Потемина Л.П.

октября 2015 г.

Акт о внедрении

в практическую работу ГУЗ «Центр-СПИД» результатов генотипирования и филогенетического анализа образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов Саратовской области, проводимого Приволжским окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора (март, апрель 2015 г.).

1. Наименование предложения для внедрения:

Молекулярно-генетическая экспертиза при подозрении на инфицирование ВИЧ.

2. Название и адрес организации – исполнителя:

Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Практическое здравоохранение (экспертная оценка при подозрении на заражение ВИЧ в предполагаемом эпидемическом очаге ВИЧ-инфекции (исх. №162 от 16.03.15г.); экспертная оценка при подозрении на преднамеренное заражение ВИЧ в рамках уголовного дела (исх. №262 от 17.04.15г.).

4. Уровень внедрения:

Областной (Саратовская область).

Главный врач центра,
к.м.н.

Л.П.Потемина

9 октября 2015 г.

Областной (Самарская область).

Приложение 4 - Акт о внедрении результатов молекулярно-генетической экспертизы при подозрении на профессиональное заражение ВИЧ в практическую работу ГБУ РМЭ «РЦПБ СПИД и ИЗ»

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГБУ РМЭ
«РЦПБ СПИД и ИЗ»



Сергеев П.И.

декабря 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу ГБУ РМЭ «РЦПБ СПИД и ИЗ» результатов филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ, проводимого Приволжским окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:
Молекулярно-генетическая экспертиза при подозрении на инфицирование ВИЧ.
2. Название и адрес организации – исполнителя:
Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.
3. Сфера внедрения:
Практическое здравоохранение (экспертная оценка при подозрении на профессиональное инфицирование ВИЧ (исх. №908 от 05.12.16г.).
4. Уровень внедрения:
Республиканский (Республика Марий Эл).

Заместитель главного
врача по медицинской части

М.Г. Катягина

**Приложение 5 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Республике Башкортостан**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в
сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Республике Башкортостан



Е.Г. Степанов

«2» апреля 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора,
603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Республика Башкортостан).

Начальник отдела
Эпидемиологического надзора
Управления Роспотребнадзора
по Республике Башкортостан

Л.С. Киямова

**Приложение 6 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Республике Башкортостан»

Заместитель

 Казак А.А.

«0»

марта 2016 г.



Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противозидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Республика Башкортостан).

Заведующий отделом эпидемиологии
ФБУЗ «Центр гигиены и
эпидемиологии в Республике Башкортостан»

 Рожкова Е.В.

Приложение 7 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Республике Мордовия

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Республике Мордовия



Харитонов Т.П.

март 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Республике Мордовия материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Республика Мордовия).

Заместитель руководителя Управления
Роспотребнадзора по Республике Мордовия

Окунев В.Б.

**Приложение 8 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Республике Марий Эл**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Республике Марий Эл



Булатова С.И.

«18» марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Республике Марий Эл материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Республика Марий Эл).

Начальник отдела эпидемиологического
надзора Управления Роспотребнадзора
по Республике Марий Эл

Конина М.В.

**Приложение 9 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Республике Марий Эл»
Бастраков С.И.

«9» марта 2016г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противозидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Республика Марий Эл).

Заведующий эпидемиологическим отделением
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Республике Марий Эл»



Дмитриева Е.С.

Приложение 10 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Республике Татарстан (Татарстан)

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель
Управления Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
по Республике Татарстан (Татарстан)
М.А. Пяташина
« 14 » 03 2016г.

Акт внедрения

В практическую работу специалистов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан) материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:
Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.
2. Название и адрес организации – разработчика:
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул.М.Ямская, 71.
3. Сфера внедрения:
Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.
4. Уровень внедрения:
Региональный (Республика Татарстан (Татарстан)).

Начальник отдела
санитарной охраны территорий
Управления Роспотребнадзора
по Республике Татарстан (Татарстан)

Борисова Л.О.

Борисова Л.О.

**Приложение 11 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Республике Татарстан (Татарстан)»

 **Зиятдинов В.Б.**
« 14 » апреля 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противозидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Республика Татарстан (Татарстан)).

Руководитель отдела
обеспечения эпидемиологического
надзора ФБУЗ «Центр гигиены и
эпидемиологии в Республике
Татарстан (Татарстан)»



Хакимзянова М.В.

**Приложение 12 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Удмуртской Республике**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Удмуртской Республике



Матюшина Н.С.

марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Удмуртской Республике материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Удмуртская Республика).

Начальник отдела эпидемиологического
надзора Управления Роспотребнадзора
по Удмуртской Республике

Данилова В.В.

**Приложение 13 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Удмуртской Республике»**

«УТВЕРЖДАЮ»



Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Удмуртской Республике»

Чирков А.М.

марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Удмуртской Республике» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Удмуртская Республика).

Зав. отделом обеспечения эпидемиологического
надзора ФБУЗ «Центр гигиены
и эпидемиологии в
Удмуртской Республике» Недобежкина Т.В.

**Приложение 14 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Чувашской Республике - Чувашии**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Чувашской Республике -
Чувашии



Луговская Н.Ф.

«15» марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Чувашской Республике - Чувашии материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М. Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противозидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Чувашская Республика – Чувашия).

Начальник отдела эпидемиологического
надзора и санитарной охраны территории
Управления Роспотребнадзора
по Чувашской Республике – Чувашии

 Смирнов М.М.


08.03.2016

**Приложение 15 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике-Чувашии»**



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и
эпидемиологии в Чувашской
Республике – Чувашии»

Н.И. Исаев
Н.И. Исаев
2016 г.

Акт о внедрении

В практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике – Чувашии» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, 603950, г. Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Чувашская Республика - Чувашия).

Заведующий отделом
обеспечения эпидемиологического надзора
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Чувашской Республике – Чувашии»

И.И. Зайцев

**Приложение 16 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Кировской области**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Кировской области


Белоусова Е.А.
«15» марта 2016 г.



Акт о внедрении

В практическую работу специалистов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Кировская область).

Начальник отдела
эпидемиологического надзора Управления
Роспотребнадзора по Кировской области


Опарина Л.В.

**Приложение 17 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Кировской области»**

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Кировской области»

Агафонов С.В.
«14» марта 2016 г. 

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кировской области» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Кировская область).

Заведующий
эпидемиологическим отделом
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Кировской области

 О.И. Джемерева И.В.

Приложение 18 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Нижегородской области

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Нижегородской области

Петров Е.Ю.

марта 2016 г.



Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Нижегородской области материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:
Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.
2. Название и адрес организации – разработчика:
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.
3. Сфера внедрения:
Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.
4. Уровень внедрения:
Региональный (Нижегородская область).

Начальник отдела эпидемиологического
надзора Управления Роспотребнадзора по
Нижегородской области

 Окунь И.Н.

**Приложение 19 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области»**

«УТВЕРЖДАЮ»



Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Нижегородской области»

Осипова Т.В.

марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Нижегородская область).

Зав. отделом обеспечения
эпидемиологического надзора
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Нижегородской области»

Дерябина О.И.

Приложение 20 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Оренбургской области



Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Оренбургской области материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:
Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.
2. Название и адрес организации – разработчика:
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.
3. Сфера внедрения:
Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.
4. Уровень внедрения:
Региональный (Оренбургская область).

Начальник отдела эпидемиологического
надзора Управления Роспотребнадзора по
Оренбургской области

Хохлова Г.В.

Приложение 21 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Пензенской области

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель
Управления Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
по Пензенской области

Перекусихин М. В.
«17» марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Пензенской области материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Пензенская область).

Начальник отдела эпидемиологического
надзора Управления Роспотребнадзора
по Пензенской области



Баев М.В.

**Приложение 22 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Пензенской области»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Пензенской области»
Пантелеев Г.В.
«11» апреля 2016г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пензенской области» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Пензенская область).

Заведующая отделом обеспечения
эпидемиологического надзора
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Пензенской области»


Н.Н.Дуванова

**Приложение 23 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Пермскому краю**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Пермскому краю



Костарев В.Г.

«07» марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Пермскому краю материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Пермский край).

Начальник отдела
эпидемиологического надзора
Управления Роспотребнадзора
по Пермскому краю

Кудрявцева Л.Г.

Приложение 24 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФБУЗ «Центр гигиены
и эпидемиологии в Пермском крае»

В.И.Семенов

«07» 03 2016г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Наименование и адрес организации-разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, 603950, г. Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, современного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Пермский край).

Начальник отдела НИиМР, д.м.н.



Бражкин А.В.

Приложение 25 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Самарской области

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Самарской области



Сергеева Н.М.

«15» марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Самарской области материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Самарская область).

И.о. начальника отдела эпидемиологического
надзора Управления Роспотребнадзора
по Самарской области

Горелова И.А.

**Приложение 26 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Самарской области»**

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Самарской области»
Стирляков А.М.
« 4 » апреля 2016 г.



Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:
Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.
2. Название и адрес организации – разработчика:
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.
3. Сфера внедрения:
Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.
4. Уровень внедрения:
Региональный (Самарская область).

Зам. гл. врача по эпидемиологическим
вопросам ФБУЗ «Центр гигиены
и эпидемиологии в Самарской области» *Л.М.Зотова*

**Приложение 27 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Саратовской области**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Саратовской области



Кожанова О.И.

_____» марта 2016 г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов Управления
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Саратовской области материалов
электронного эпидемиологического атласа Приволжского
федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им.
академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:
Включение современных информационных технологий в
систему эпидемиологического надзора и мониторинга за
актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском
федеральном округе.
2. Название и адрес организации – разработчика:
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.
3. Сфера внедрения:
Совершенствование системы эпидемиологического надзора в
целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО,
своевременного планирования профилактических и
противоэпидемических мероприятий.
4. Уровень внедрения:
Региональный (Саратовская область).

Начальник отдела
эпидемиологического надзора
Управления Роспотребнадзора
по Саратовской области

 Красильникова Н.Н.

**Приложение 28 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Саратовской области»**

«УТВЕРЖДАЮ»

 Главный врач ФБУЗ
 «Центр гигиены и эпидемиологии
 в Саратовской области»

 Казакова Л.В.
 «14» марта 2016г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
 Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противозидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Саратовская область).

Заведующий отделом обеспечения
 эпидемиологического надзора
 ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
 в Саратовской области



Кресова У.А.

**Приложение 29 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления
Роспотребнадзора по Ульяновской области**

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Управления
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека
по Ульяновской области



Бородков Д.А.

« 23 » марта 2016 г.

Акт о внедрении

В практическую работу специалистов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ульяновской области материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Ульяновская область).

И.о.начальника отдела
эпидемиологического надзора
Управления Роспотребнадзора по
Ульяновской области

Г.М.Айнутдинова

**Приложение 30 - Акт о внедрении материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу ФБУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФБУЗ
«Центр гигиены и эпидемиологии
в Ульяновской области»



Жукова Е.Ю.

марта 2016г.

Акт о внедрении

в практическую работу специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области» материалов электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа, разработанного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора.

1. Наименование предложения для внедрения:

Включение современных информационных технологий в систему эпидемиологического надзора и мониторинга за актуальными инфекционными заболеваниями в Приволжском федеральном округе.

2. Название и адрес организации – разработчика:

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
Роспотребнадзора, 603950, г.Н.Новгород, ул. М.Ямская, 71.

3. Сфера внедрения:

Совершенствование системы эпидемиологического надзора в целях дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в ПФО, своевременного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

4. Уровень внедрения:

Региональный (Ульяновская область).

Заведующий
эпидемиологическим отделом
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Ульяновской области»

Салина Г.В.

**Приложение 31 - Акт внедрения материалов электронного
эпидемиологического атласа ПФО в работу аппарата полномочного
представителя Президента Российской Федерации в Приволжском
федеральном округе**



Аппарат полномочного
представителя
Президента Российской Федерации
в Приволжском федеральном округе

Бухгалтерский отдел
Средств и имущества

С.И. Савин 2017
С.И. Савин

На №197 от 17.03.2017

Директору
ФБУН НИИИЭМ им. академика
И.И.Блохина Роспотребнадзора
Е.И.ЕФИМОВУ

Уважаемый Евгений Игоревич!

Аппаратом полномочного представителя Президента Российской Федерации в Приволжском федеральном округе рассмотрено Ваше обращение по вопросу использования «Электронного эпидемиологического атласа Приволжского федерального округа», разработанного ФБУН НИИИЭМ им. академика И.И.Блохина Роспотребнадзора (далее - Атлас).

Сообщаем, что указанный Атлас с 2016 года используется аппаратом полномочного представителя при осуществлении контроля мер, принимаемых регионом округа по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции, а также для оценки угроз в данной сфере и принятия соответствующих управленческих решений.

Считаем целесообразным применение материалов Атласа для проведения мониторинга профилактических мероприятий при других социально значимых инфекционных заболеваниях.

Заместитель
полномочного представителя

С.И. Савин

О.Маликовцев

Сектор информационных
технологий



2 107014 91.34

Приложение 32 - Акт внедрения диссертационной работы в учебный процесс
ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава
России)


 УТВЕРЖДАЮ
 проректор по учебной работе
 ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России,
 д.м.н., профессор
 Цыбусов С.Н.
 «24» апреля 2017 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы Зайцевой Натальи Николаевны
 «Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за
 ВИЧ-инфекцией на основе молекулярно-генетических методов исследования и
 биоинформационных технологий»

Материалы диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук Зайцевой Н.Н. на тему «Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе молекулярно-генетических методов исследования и биоинформационных технологий» используются в учебном процессе на кафедре эпидемиологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России с апреля 2017 г. при проведении практических занятий и чтении лекций студентам медико-профилактического, лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов; интернам, клиническим ординаторам.

Использование результатов диссертационной работы при проведении лекций и занятий способствует повышению уровня профессиональной подготовки студентов по указанной теме.

И.о. заведующего кафедрой эпидемиологии
 ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России,
 д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии



О.В. Ковалишена