

*На правах рукописи*

**КИРИЧЕНКО АЛИНА АЛЕКСЕЕВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА  
ЗА РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ  
ВАРИАНТОВ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 1 ТИПА  
С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА КЛАСТЕРОВ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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

**Научный руководитель**

**Покровская Анастасия Вадимовна** – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Захарова Юлия Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Института дезинфектологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Точицкая Евгения Васильевна** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по эпидемиологическим вопросам ГКУЗ Московской области «Центр профилактики и борьбы со СПИД» Минздрава РФ

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Николаева Светлана Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В последние годы в Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, количество пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1), принимающих антиретровирусные препараты (АРВП), значительно увеличилось. Так, согласно информационному бюллетеню «ВИЧ-инфекция», подготовленному ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, за 10 лет в РФ охват ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусной терапией (АРВТ) возрос с 15,9% в 2009 г. до 48,1% в 2019 г.

Увеличение объема и скорости охвата пациентов АРВТ связано с рядом факторов, таких как реализация стратегии Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) «95-95-95», достижение целей ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями», назначение АРВТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией, независимо от стадии болезни и наличия клинических проявлений, а также применение АРВП в до- и постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции и для предотвращения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку [Покровский В.В., 2020].

Благодаря расширению охвата АРВТ не только увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц и повысилось ее качество, но и снизились такие важнейшие эпидемиологические показатели, как заболеваемость и смертность пациентов с ВИЧ-1 [Ладная Н.Н., 2020].

Таким образом, АРВТ выступает в роли не только лечебного, но и эффективного противоэпидемического инструмента, значительно снижающего опасность пациента как источника инфекции [Cohen M.S., 2011, 2016; Rodger A.J., 2016, 2019].

Однако АРВТ не всегда эффективно подавляет репликацию вируса. Одной из основных причин вирусологической неудачи АРВТ является лекарственная устойчивость (ЛУ) ВИЧ-1 к применяемым АРВП. ЛУ ВИЧ-1 формируется как у пациентов с опытом применения АРВП из-за возникновения мутаций резистентности в результате селективного давления препаратов (приобретенная ЛУ ВИЧ-1), так и у пациентов без опыта терапии в результате передачи им ЛУ-вариантов ВИЧ-1, уже содержащих мутации (первичная или передаваемая ЛУ ВИЧ-1).

В ходе модельных исследований было показано, что отсутствие противодействия распространению ЛУ-вариантов ВИЧ-1 приведет к росту смертности пациентов с ВИЧ-1, заболеваемости ВИЧ-инфекцией и к увеличению общих затрат на АРВТ, что в конечном счете будет препятствовать усилиям по достижению эпидемиологического контроля над ВИЧ-инфекцией [Cambiano V., 2013; Cohen M.S., 2016; Phillips A.N., 2017; WHO, 2017].

Основным методом исследования ЛУ ВИЧ-1 является выявление мутаций резистентности в участках генома ВИЧ-1, которые являются мишенями для АРВП, с помощью определения нуклеотидной последовательности (секвенирования) генома вируса.

Используя нуклеотидные последовательности вируса, полученные в результате анализа ЛУ ВИЧ-1, а также эпидемиологические данные, можно не только провести анализ профиля ЛУ вируса, но и оценить особенности распространения вируса и установить эпидемиологические цепи. Это возможно с помощью анализа кластеров передачи вируса – группы людей с диагностированной ВИЧ-инфекцией, имеющих схожие варианты вирусов [CDC, 2019].

Для эффективного проведения таких исследований необходимо, чтобы для значимого количества людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) в том или ином регионе, были известны нуклеотидные последовательности. При «плотности выборки» ВИЧ-инфицированных лиц, для которых известны нуклеотидные последовательности ВИЧ, менее 10% достоверность и точность получаемых результатов значительно снижается.

Достоверные результаты исследования можно получить при плотности выборки не менее 25% [Novitsky V., 2014].

Таким образом, на фоне многолетнего опыта приема АРВП и возрастающего охвата пациентов терапией проблема ЛУ ВИЧ-1 с каждым годом становится все более актуальной. От решения вопросов минимизации резистентности вируса, во многом, зависит формирование стратегии лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, что делает ее объектом постоянного надзора. Развитие и внедрение молекулярно-биологических и биоинформатических методов позволит дополнить и усовершенствовать эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и за распространением ЛУ-вариантов вируса.

### **Степень разработанности темы исследования**

В зарубежной литературе описан подход, позволяющий, используя нуклеотидные последовательности, полученные в результате исследования ЛУ ВИЧ-1, совместно с эпидемиологическими данными, определять особенности распространения ВИЧ-1, в том числе ЛУ-вариантов. Данный подход внедрен в эпидемиологический надзор в США и Канаде [CDC, 2019].

До настоящего исследования в РФ молекулярно-биологические и биоинформатические методы совместно с эпидемиологическими данными использовались только в эпидемиологическом расследовании очагов, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи [МУ 3.1.3342-16, 2016].

Ограниченное применение биоинформатических методов в РФ для других целей преимущественно связано с низким охватом тестированием на ЛУ ВИЧ-1.

Исследования, посвященные изучению кластеров передачи вируса в надзоре за ЛУ-вариантами ВИЧ-1 в РФ, ранее не проводились.

### **Цель исследования**

Совершенствование системы эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 на основе разработки и внедрения анализа кластеров передачи вируса.

### **Задачи исследования**

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией и провести анализ охвата оказанием медицинской помощи и лечением ВИЧ-инфицированных лиц на территории Российской Федерации и пилотного региона Российской Федерации.
2. Дать характеристику генетических вариантов ВИЧ-1 в репрезентативной выборке, включающей не менее 25% лиц, живущих с ВИЧ, в пилотном регионе Российской Федерации.
3. Оценить распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов без опыта терапии и пациентов с опытом терапии в пилотном регионе Российской Федерации.
4. Установить факторы риска, ассоциированные с наличием и формированием резистентных вариантов ВИЧ-1, в пилотном регионе Российской Федерации.
5. Выявить и охарактеризовать кластеры передачи ВИЧ-1 на территории пилотного региона Российской Федерации для определения особенностей распространения ВИЧ-1.
6. Разработать научные основы метода анализа кластеров передачи вируса и внедрить его в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам для совершенствования эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в Российской Федерации получены и проанализированы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 для значимой доли ВИЧ-инфицированных (899 пациентов, 34% лиц, живущих с ВИЧ), в одном регионе, что позволило получить достоверные результаты анализа кластеров передачи вируса, определить истинный уровень распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и генетических вариантов вируса.

В пилотном регионе впервые дана характеристика циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1, позволившая выявить завозные случаи ВИЧ-инфекции, а также уточнить предполагаемый путь передачи ВИЧ у пациентов.

Впервые описаны распространенность и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в пилотном регионе, на основании которых были установлены факторы риска, ассоциированные с наличием резистентных вариантов ВИЧ-1 у пациентов без опыта антиретровирусной терапии: половой путь передачи ВИЧ, реализуемый при гомосексуальных контактах (50,0%,  $p=0,0355$ ), а также с формированием лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с опытом антиретровирусной терапии: длительность инфицирования более 10 лет (67,0%,  $p=0,0005$ ), половой путь передачи ВИЧ без уточнения гетеро- или гомосексуальный (69,6%,  $p=0,0114$ ), мужской пол пациента (60,7%,  $p=0,0003$ ), инфицирование субтипом В (84,6%,  $p=0,0214$ ).

Метод анализа кластеров передачи вируса был впервые применен в Российской Федерации в масштабе пилотного региона в репрезентативной выборке и использован для совершенствования эпидемиологического надзора и научного обоснования мероприятий, способствующих снижению распространения ВИЧ-инфекции и лекарственной устойчивости ВИЧ-1.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам усовершенствована и внедрена в работу учреждений Роспотребнадзора и Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения эпидемиологического надзора за резистентностью ВИЧ-1 на территории Российской Федерации;

Результаты анализа лекарственной устойчивости ВИЧ-1 использованы при назначении первой схемы антиретровирусной терапии и изменении неэффективной схемы антиретровирусной терапии пациентам БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», что позволило повысить эффективность лечения, снизить заболеваемость ВИЧ-инфекцией и ограничить распространение резистентных вариантов ВИЧ-1 в регионе;

Метод анализа кластеров передачи ВИЧ-1 позволил усовершенствовать информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 на территории Российской Федерации.

### **Методология и методы исследования**

Набор биологического материала и сбор информации о пациентах проведен на базе БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД». Методология диссертационной работы была построена в соответствии с поставленной целью и с учетом результатов анализа обзора научной литературы отечественных и зарубежных источников, отражающие результаты многочисленных научных исследований ученых в области эпидемиологии, молекулярной биологии и биоинформатики. В работе были использованы общенаучные подходы и комплекс методов, включающих эпидемиологические (описательно-оценочный и аналитические), молекулярно-биологические, биоинформатические, а также статистические методы исследования. Полученные данные были проанализированы,

систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Дано заключение, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Изучение распространенности генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на определенной территории, позволяет регистрировать завозные случаи ВИЧ-инфекции и уточнять предполагаемый путь передачи ВИЧ-1 для более объективной характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории региона.
2. Исследования, направленные на определение распространенности ЛУ ВИЧ-1 к АРВП, предоставляют информацию о прогностической эффективности применяемых схем АРВТ на изучаемой территории и могут быть использованы при составлении национальных клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции с целью повышения эффективности лечения и профилактики распространения ВИЧ-1.
3. Выявление факторов, ассоциирующихся с наличием и формированием ЛУ ВИЧ-1, позволяет определить целевые группы ВИЧ-инфицированных пациентов для проведения мер по повышению эффективности АРВТ, а также для повышения охвата тестированием на ЛУ ВИЧ-1 с целью минимизации возникновения и ограничения распространения резистентных вариантов ВИЧ-1.
4. Применение анализа кластеров передачи ВИЧ-1 позволяет охарактеризовать когорту, в которой происходит наиболее активная передача ВИЧ-инфекции в изучаемом регионе, определить вовлеченность различных уязвимых групп в эпидемический процесс, оценить закономерности территориального распространения ВИЧ-инфекции, а также выявить предполагаемый источник ЛУ-вариантов ВИЧ-1 и определить профиль передаваемых мутаций резистентности для проведения противоэпидемических мероприятий.
5. Использование Российской базы данных ЛУ ВИЧ к АРВП позволяет централизованно собирать унифицированные молекулярно-генетические и эпидемиологические данные о ВИЧ-инфицированных пациентах, а также проводить стандартизированный анализ данных, в том числе с применением современных биоинформатических методов, что позволяет оптимизировать и усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за ЛУ-вариантами ВИЧ-1.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно проведен анализ российских и зарубежных научных публикаций и нормативных документов по теме диссертационного исследования. Автор непосредственно участвовал в определении цели и задач исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, организован сбор материала и сопутствующей информации о пациентах в регионе исследования, систематизация и комплексный анализ всех данных, выполнена статистическая обработка.

Автором усовершенствована и внедрена в работу 32 учреждений Роспотребнадзора и Минздрава РФ Российская база данных ЛУ ВИЧ к АРВП, проведено секвенирование фрагментов генома ВИЧ, применены биоинформатические программы. Проведены обобщение, анализ полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, составлены рекомендации. Подготовлены материалы для публикаций, в том числе в зарубежной литературе.

Доля личного участия автора в сборе, получении и накоплении научной информации составляет 100%, в проведении лабораторных исследований – 80%, в анализе полученных данных – 100%, в написании диссертации – 100%.

### **Внедрение результатов исследования**

1. Разработан проект Методических рекомендаций «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам» (2024 г.).
2. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620803 «База данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам» от 19 мая 2020 г.
3. Усовершенствованная Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП внедрена в работу 32 учреждений, проводящих анализ ЛУ ВИЧ-1 на территории РФ.
4. Результаты исследования внедрены в практику работы БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

О достоверности полученных результатов исследования свидетельствует дизайн исследования, соответствующий поставленным цели и задачам, достаточный объем проанализированного материала, применение современных методов статистического и эпидемиологического анализа.

Основные положения диссертации доложены на следующих научно-практических мероприятиях: X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 2018 г.; Международная научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика 2018», Минск, Республика Беларусь, 2018 г.; Совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2018 г.; V Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», Москва, 2019 г.; 17th European meeting on HIV & hepatitis, Virology Education, Рим, Италия, 2019 г.; European Workshop on Healthy Living with HIV, Virology Education, Барселона, Испания, 2019 г.; 17th European AIDS Conference (EACS), Базель, Швейцария, 2019 г.; Обучающий семинар по исследованию «РЕЗЕДА-2» Предотвращение распространения штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусной терапии в странах-реципиентах помощи, Москва, 2019 г.; Российский клинический форум по ВИЧ-инфекции, Virology Education, Москва, 2019 г.; Совещание технической подгруппы по мониторингу лекарственной резистентности ВИЧ-инфекции, ВОЗ, онлайн, 2019 г.; Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2019 г.; 18th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, Virology Education, онлайн, 2020 г.; Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2020 г.; 18th European AIDS Conference (EACS), онлайн, 2021 г.; XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 2021 г.; VI Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции, Санкт-Петербург, 2021 г.; Московский клинический форум по ВИЧ, Virology Education, Москва, 2021 г.; Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2021 г.; 19th European meeting on HIV & hepatitis, Virology Education, онлайн, 2021 г.; VIII Российский конгресс лабораторной медицины (РКЛМ-2022), Москва, 2022 г.; VII Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции, Санкт-Петербург, 2022 г.; Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2022 г.; XV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 2023 г.; Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023», Москва, 2023 г.; Конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний», Москва, 2023 г.; IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, Санкт-Петербург, 2023 г.; Просветительский проект к 60-летию ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Обучающий цикл по социально значимым

инфекциям «Современные методы исследований в эпидемиологии», онлайн, 2023 г.; Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологическое благополучие и предупреждение распространения ВИЧ и сопутствующих инфекций», Суздаль, 2023 г.

Диссертационная работа была представлена и рекомендована к защите на заседании апробационного совета ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора от 17 октября 2023 года, протокол №69.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

### **Публикации**

Основные результаты по теме диссертационной работы опубликованы в 40 печатных работах, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 187 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав (обзора литературы; главы, описывающей материалы и методы исследования; 6 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 1 приложения. Список литературы включает 150 источников, в том числе 26 – на русском языке и 124 – на английском языке. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящая работа проводилась в период с 2018 по 2021 гг. В исследование были включены ВИЧ-инфицированные пациенты, состоящие на диспансерном учете и получающие помощь в БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», а также пациенты, для которых были получены нуклеотидные последовательности в ходе рутинного тестирования на ЛУ ВИЧ-1 в период с 2016 по 2021 гг. в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Исследование носило комплексный многоэтапный характер и включало в себя эпидемиологические, молекулярно-биологические, биоинформатические и статистические методы.

**Эпидемиологический метод.** Изучены закономерности развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в РФ и Орловской области за период исследования (с 2018 по 2021 гг.). В качестве источников данных о качественных и количественных показателях эпидемического процесса, а также показателях охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ были использованы официальные статистические формы: форма №61 Министерства здравоохранения «Сведения о ВИЧ-инфекции», форма №4 Роспотребнадзора «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», отчеты и аналитические справки о работе эпидемиологического отдела БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», информационные бюллетени ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Пациенты были включены в исследование последовательно, во время выполнения рутинных визитов в БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД».

Общий объем выборки составил 901 пациент.



Критериями включения являлись диагноз ВИЧ-инфекции и наличие обязательного перечня данных о пациенте (пол, дата первого положительного результата иммунного блоттинга, опыт приема АРВП).

Критерием невключения являлась концентрация РНК ВИЧ-1 <500 копий/мл.

Информированное согласие было получено для всех пациентов или их законных представителей (если пациенту на момент исследования было менее 18 лет) на скрининге ВИЧ до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

На исследование было получено одобрение локального этического комитета ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Для 899 пациентов были получены нуклеотидные последовательности, прошедшие контроль качества. Все дальнейшие исследования были выполнены для этих пациентов.

На момент забора крови 354 (39,4%) участника исследования получали АРВП и 545 (60,6%) не имели опыта приема АРВП.

В таблице 1 представлена клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов

| <b>Характеристика</b>                           | <b>Пациенты с опытом АРВП</b> | <b>Пациенты без опыта АРВП</b> | <b>Все</b>    |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Количество пациентов                            | 354                           | 545                            | 899           |
| Средний возраст, лет (IQR)                      | 37 (33-42)                    | 36 (31-42)                     | 37 (32-42)    |
| Пол, n (%)                                      |                               |                                |               |
| Мужской   | 196 (55,4)                    | 316 (58,0)                     | 512 (57,0)    |
| Женский   | 158 (44,6)                    | 229 (42,0)                     | 387 (43,0)    |
| Путь передачи, n (%)                            |                               |                                |               |
| Половой (гетеросексуальный)                     | 177 (50,0)                    | 330 (60,6)                     | 507 (56,4)    |
| Половой (гомосексуальный)                       | 1 (0,3)                       | 6 (1,1)                        | 7 (0,8)       |
| Половой (без уточнения)                         | 46 (13,0)                     | 24 (4,4)                       | 70 (7,8)      |
| Парентеральный (наркотический)                  | 116 (32,8)                    | 167 (30,6)                     | 283 (31,5)    |
| Вертикальный                                    | 7 (2,0)                       | 0                              | 7 (0,8)       |
| Нет данных                                      | 7 (2,0)                       | 18 (3,3)                       | 25 (2,8)      |
| Вирусная нагрузка (log10 коп/мл), медиана (IQR) | 4,2 (3,7-4,9)                 | 4,6 (4,0-5,2)                  | 4,5 (3,9-5,1) |
| Год забора крови, n (%)                         |                               |                                |               |
| 2016  | 22 (6,2)                      | 0                              | 22 (2,4)      |
| 2017  | 35 (9,9)                      | 0                              | 35 (3,9)      |
| 2018  | 139 (39,3)                    | 341 (62,6)                     | 480 (53,4)    |
| 2019  | 110 (31,1)                    | 113 (20,7)                     | 223 (24,8)    |
| 2020  | 6 (1,7)                       | 0                              | 6 (0,7)       |
| 2021  | 42 (11,9)                     | 91 (16,7)                      | 133 (14,8)    |

По основным эпидемиологическим характеристикам выборка пациентов, включенных в исследование, соответствовала популяции ЛЖВ в РФ и Орловской области.

**Молекулярно-биологические методы исследования.** Измерение концентрации РНК ВИЧ-1 проводилось с использованием набора реагентов на основе метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени «АмплиСенс® ВИЧ-монитор-FRT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) согласно инструкции производителя.

Экстракцию РНК ВИЧ-1 из плазмы/сыворотки крови и секвенирование амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (2253-3368 н.п. относительно референсного штамма HXB2, GenBank #K03455) осуществляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США) согласно инструкции производителя, либо с помощью высокопроизводительного метода секвенирования с использованием секвенатора следующего поколения MiSeq (Illumina, США).

Обработку данных секвенирования и получение консенсусной последовательности осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (версии 1.2.3, 1.7.0) (ООО РМБит).

Все нуклеотидные последовательности подвергались контролю качества, который проводили с использованием инструментов WHO BCCfE HIVDR QC ([http://pssm.cfenet.ubc.ca/who\\_qc/](http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/)) и CPR (<https://hivdb.stanford.edu/cpr/>).

**Биоинформатические методы исследования.** Для выявления мутаций резистентности и определения прогностической ЛУ ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 9.1) (<https://hivdb.stanford.edu/>). Для оценки надзорных мутаций из листов SDRM 2009 и 2014 гг. использовали инструмент CPR (<http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>).

Для субтипирования ВИЧ-1 были использованы ресурсы HIVdb (v. 9.1) (<https://hivdb.stanford.edu/>), REGA HIV-1 Subtyping Tool (v. 3.0) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>) и HIV BLAST международной базы данных института Лос-Аламос (<https://www.hiv.lanl.gov>).

Выравнивание нуклеотидных последовательностей выполнялось с использованием онлайн инструмента международной базы данных института Лос-Аламос (<https://www.hiv.lanl.gov>) HMMER методом, основанным на скрытой марковской модели. Редактирование выравненных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы BioEdit 7.0.9.0. Филогенетический анализ проводили методом максимального правдоподобия с bootstrap 100 и общей реверсивной моделью с инвариантными сайтами и гамма распределением в программе MEGA6.

Визуализация результатов филогенетического анализа была проведена с помощью инструмента iTOL (<https://itol.embl.de/>).

Кластеры передачи ВИЧ-1 были выявлены с помощью программного обеспечения Cluster Picker 1.2.3 с порогом bootstrap 0,9 и порогом генетической дистанции 0,045 нуклеотидных замен на позицию (4,5%).

**Статистические методы исследования.** Полученные в работе данные статистически обрабатывали с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 21.0 и Microsoft Excel. Достоверность различий частот для несвязанных групп рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистическую значимость различий между количественными показателями оценивали с использованием двухстороннего точного теста Фишера. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Динамика уровня и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией и охват оказанием медицинской помощи и лечением лиц, живущих с ВИЧ, в Российской Федерации и Орловской области

По данным статистического наблюдения за исследуемый период с 2018 по 2021 гг. отмечается тенденция к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории РФ и Орловской области (рисунок 1). При этом основное снижение заболеваемости приходилось на период с 2018 по 2020 гг., как в РФ (в 1,4 раза с темпом убыли 23,9%), так и в Орловской области (в 1,7 раз с темпом убыли 37,3%), что, вероятно, не отражало реальную ситуацию и было обусловлено ограничительными мероприятиями в период эпидемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

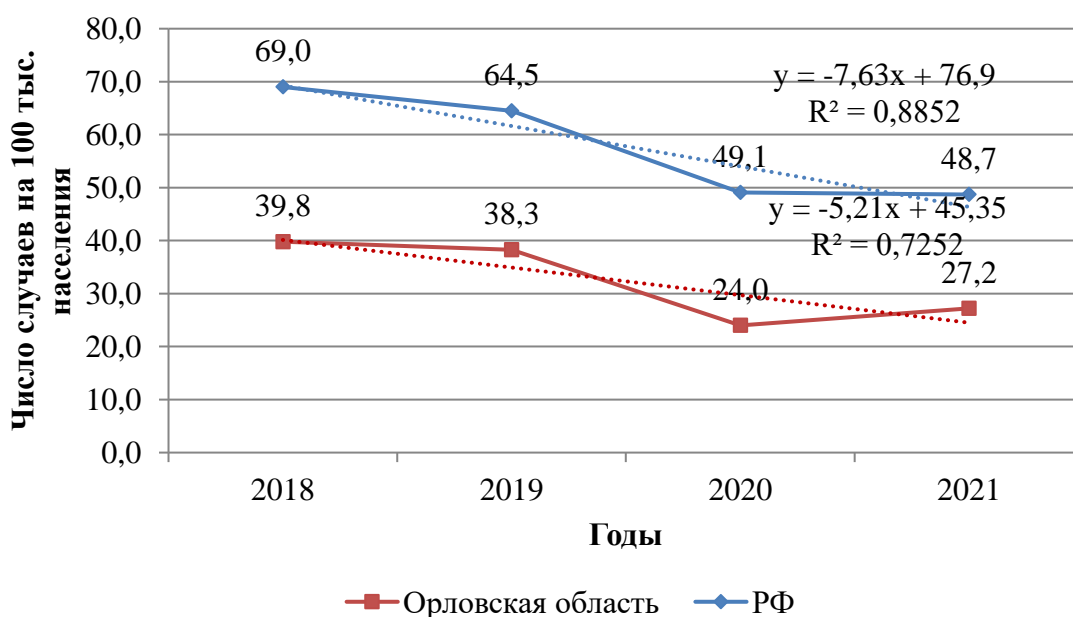


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации и Орловской области с 2018 по 2021 гг.

Пораженность ВИЧ-инфекцией в исследуемый период увеличилась в 1,1 раз в РФ (с 686,2 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. до 782,0 в 2021 г.) и в 1,2 раза в Орловской области (с 300,6 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. до 373,2 в 2021 г.) за счет ежегодного выявления новых случаев инфицирования.

В результате оценки кумулятивного числа зарегистрированных/выявленных ВИЧ-позитивных и кумулятивного числа умерших среди ВИЧ-инфицированных за исследуемый период было установлено, что доля умерших ВИЧ-инфицированных от разных причин увеличилась на 3,1% в РФ и на 4,8% в Орловской области с 2018 по 2021 гг.

В Орловской области, как и в РФ, отмечено схожее изменение в структуре путей передачи ВИЧ среди вновь выявленных пациентов: увеличилась доля лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах и, напротив, уменьшилась при внутривенном введении психоактивных веществ (рисунок 2).

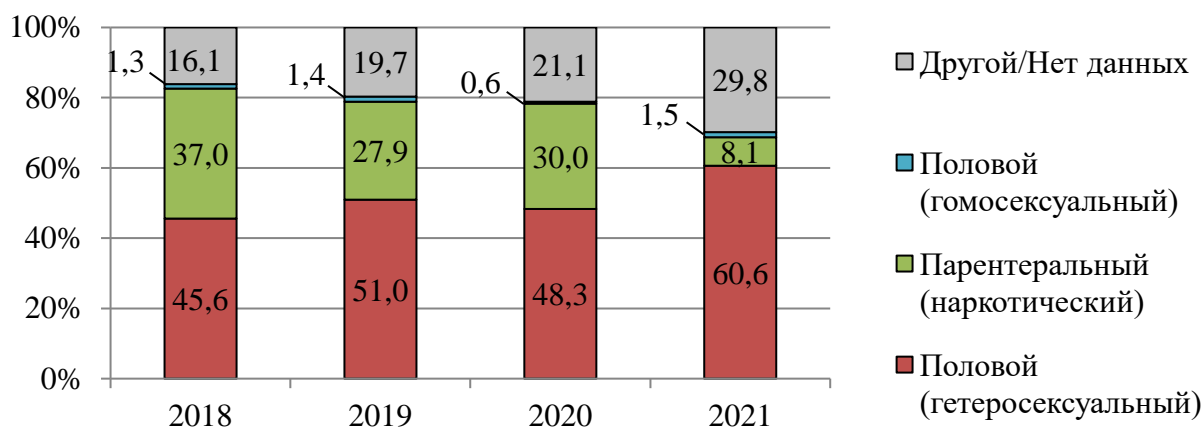


Рисунок 2 – Распределение новых случаев ВИЧ-инфекции по основным путям передачи ВИЧ в Орловской области

В период исследования в Орловской области, как и в целом по стране, снизилась доля мужчин среди общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции, что свидетельствует об активном вовлечении женщин в эпидемический процесс.

Несмотря на то, что заболеваемость и пораженность населения ВИЧ-инфекцией в Орловской области ниже в среднем в 1,8 и 2,2 раза, чем в РФ, соответственно, отмечены схожие тренды в динамике основных показателей эпидемического процесса, заболеваемости, пораженности, смертности, схожее изменение в структуре основных путей передачи ВИЧ.

Принимая во внимание тот факт, что для достоверных результатов анализа кластеров передачи ВИЧ-1 необходимо получить нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 от значимой доли ЛЖВ, Орловская область является оптимальной моделью для проведения пилотного исследования в РФ.

В результате оценки охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ было обнаружено, что в Орловской области охват населения тестированием на ВИЧ был ниже среднероссийского. Отмечена высокая доля пациентов, выявленных на последних стадиях заболевания.

За весь период исследования в Орловской области были достигнуты более высокие показатели охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ, чем в среднем по стране. В начале исследования, в 2018 году, на диспансерном учете состояло 74,6% и 86,9% выявленных ЛЖВ, получали АРВТ 44,0% и 56,1% ЛЖВ, подавленная вирусная нагрузка была у 34,3% и 44,3% ЛЖВ в РФ и Орловской области соответственно. В 2021 году данные показатели составили 70,7%-58,1%-46,4% в РФ и 89,9%-62,6%-55,2% в Орловской области.

Однако, несмотря на увеличение числа ЛЖВ, получающих АРВТ, охват терапией и эффективность подавления вирусной нагрузки оставались недостаточными для противоэпидемической эффективности АРВТ на популяционном уровне.

### Характеристика генетических вариантов ВИЧ-1

В исследуемом регионе наблюдается высокое разнообразие генетических вариантов ВИЧ-1 (рисунок 3).

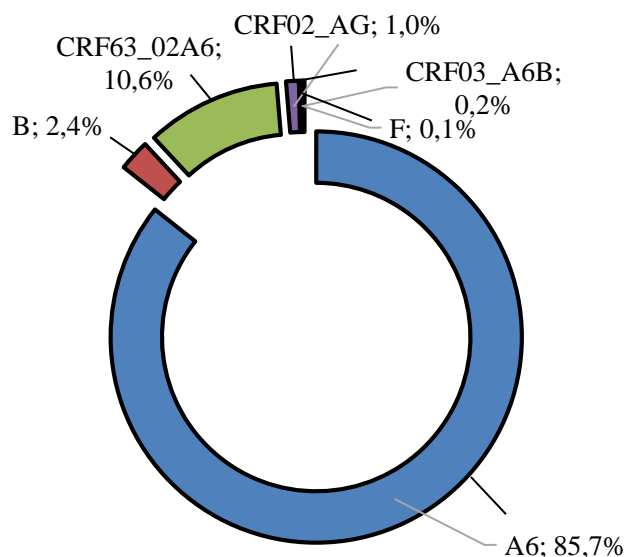


Рисунок 3 – Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в Орловской области

Доминирующим вариантом ВИЧ-1 был суб-субтип А6, что является характерной особенностью для российской эпидемии ВИЧ-инфекции. Также с высокой частотой были обнаружены субтип В (преимущественно западноевропейский вариант (HXB2)) и CRF63\_02A6, генетически близкие с последовательностями ВИЧ-1 из Сибирского федерального округа. При этом доля циркулирующей рекомбинантной формы CRF63\_02A6 в структуре генетических вариантов ВИЧ-1 начала увеличиваться среди исследуемых пациентов с диагнозом, поставленным в 2015 г., что отражает текущую ситуацию в РФ.

Реже были обнаружены CRF02\_AG, генетически близкие с вирусами из Узбекистана, CRF03\_A6B, близкородственные с последовательностями из Беларуси и нетипичный для РФ субтип F, схожий с вирусами из Бразилии.

Среди пациентов с половым (гетеросексуальным) и парентеральным (наркотическим) путями передачи ВИЧ-1 наиболее часто был обнаружен суб-субтип А6 (89,9% и 79,5%, соответственно), что может быть следствием смешения между данными группами. Помимо суб-субтипа А6, среди пациентов с парентеральным (наркотическим) путем передачи ВИЧ-1 с высокой частотой была выявлена CRF63\_02A6 (19,4%). Субтип В был чаще обнаружен среди пациентов мужского пола, чем женского (3,7% vs 0,8%,  $p=0,0041$ ) и чаще был выявлен среди ВИЧ-инфицированных с половым (гомосексуальным) путем передачи (71,4%). При этом суб-субтип А6 у пациентов, инфицированных половым (гомосексуальным) путем, был обнаружен в 28,6% случаев, что, вероятно, свидетельствует о том, что данная уязвимая группа постепенно становится менее изолированной от общего эпидемического процесса.

Отмечено, что 8,6% пациентов мужского пола, инфицированных субтипом В, сообщали о половом пути передачи без уточнения гетеро- или гомосексуальный, что позволяет предположить о сокрытии пациентами особенностей своего сексуального поведения и, соответственно, необъективной характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории региона.

### Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности

В результате оценки ЛУ ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди 545 пациентов без опыта АРВТ ЛУ хотя бы к одному АРВП была выявлена в 13,6% случаев. Наиболее часто к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)

(11,4%), значительно реже к ингибиторам протеазы (ИП) (2,8%) и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) (0,7%). Мультирезистентность к трем классам препаратов среди пациентов без опыта АРВТ не была обнаружена.

Среди класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 была выявлена ко всем препаратам (рисунок 4). Чаще всего к RPV (7,3%), однако преимущественно ЛУ ВИЧ-1 была низкого уровня и связана с наличием полиморфной для суб-субтипа А6 мутации E138A. Чуть менее часто, однако более высокого уровня, была обнаружена ЛУ ВИЧ-1 к EFV (6,1%) и NVP (6,4%), что объясняется их низким генетическим барьером к развитию ЛУ ВИЧ-1.

ЛУ ВИЧ-1 к ИП была обнаружена ко всем препаратам данного класса. ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня встречалась нечасто, что объясняется высоким генетическим барьером бустированных ИП. Чаще всего исследуемые пациенты имели вирус, резистентный к NFV (2,6%).

Среди класса НИОТ ЛУ ВИЧ-1 не была обнаружена к ZDV и PhAZT. Чаще всего ЛУ ВИЧ-1 была определена к 3ТС (0,7%), FTC (0,7%) и ABC (0,7%), причем к первым двум препаратам преимущественно высокого уровня.

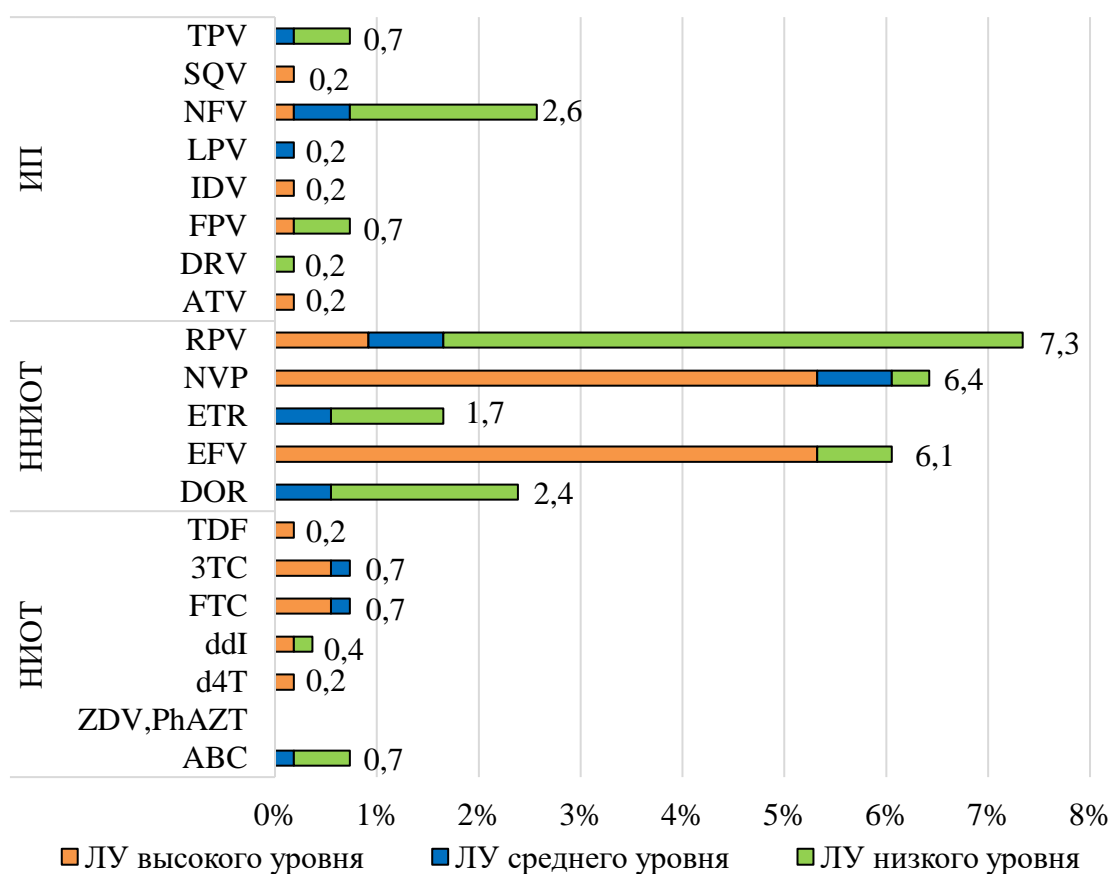


Рисунок 4 – Распространенность и уровень ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта АРВТ

Наиболее часто встречаемыми мутациями были к ННИОТ: K103N (4,6%), G190S (1,5%), V179E (1,3%) и K101E (1,1%); к ИП: L33F (1,1%), M46V (0,6%), M46I (0,6%), L10F (0,6%) и K43T (0,6%); к НИОТ: E44D (0,6%).

В результате оценки мутаций ЛУ ВИЧ-1, значимых для эпидемиологического надзора (SDRMs), было установлено, что хотя бы одна замена выявлена у 37 (6,8%) пациентов и отмечена тенденция к увеличению их распространенности (5,9%-8,8% в 2018-2021 гг. соответственно).

В результате оценки ЛУ ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди 354 пациентов с опытом АРВТ у 52,0% из них была определена резистентность вируса хотя бы к одному АРВП. Наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 была выявлена к препаратам классов ННИОТ (44,6%) и НИОТ (36,2%) и, значительно реже, к АРВП класса ИП (5,4%). Мультирезистентность к трем классам препаратов была обнаружена у 3,1% пациентов.

Среди класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена наиболее часто к EFV (40,4%), NVP (40,4%), RPV (32,8%) и DOR (26,6%) (рисунок 5). Важно отметить, что ЛУ ВИЧ-1 к EFV и NVP была установлена преимущественно высокого уровня, что свидетельствует об отсутствии их противовирусной активности у пациентов.

Среди НИОТ резистентность наиболее часто была установлена к ABC (35,3%), FTC (34,7%), 3TC (34,7%) и ddI (26,0%). ЛУ ВИЧ-1 ко всем препаратам класса ИП не превышала 5%.

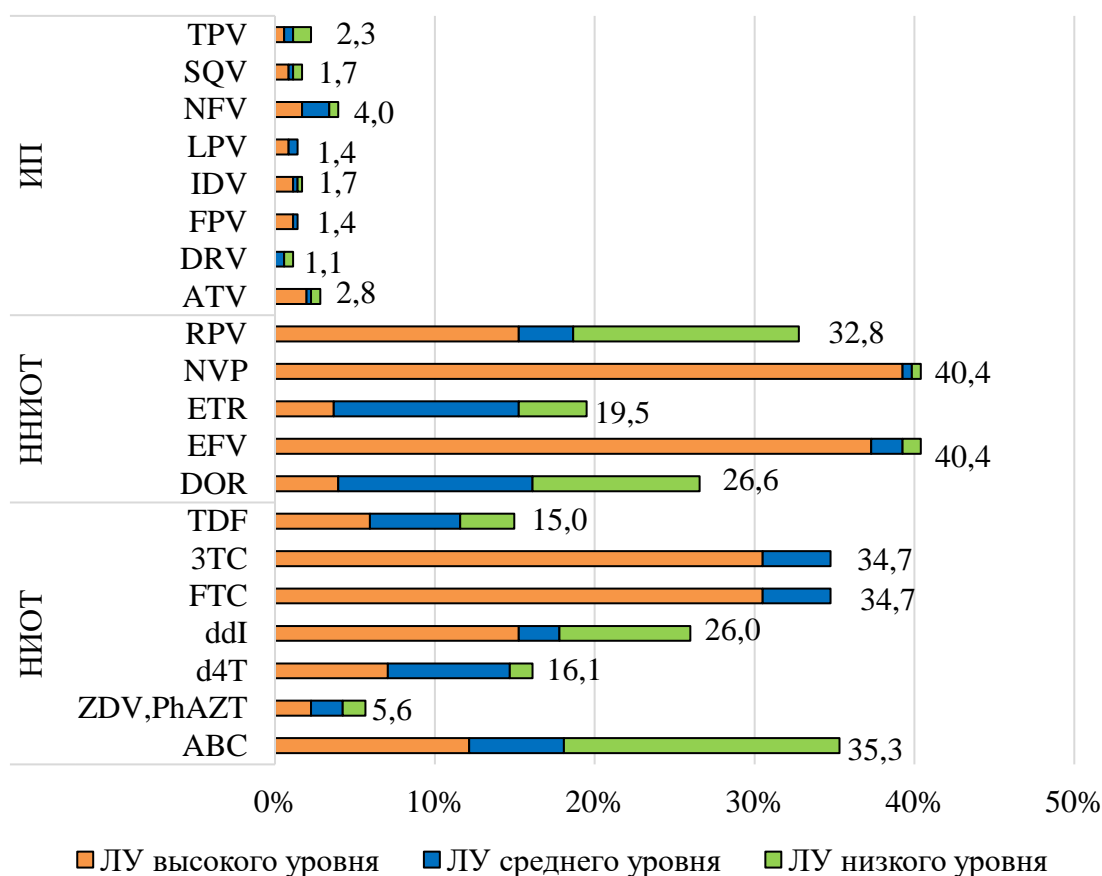


Рисунок 5 – Распространенность и уровень ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов с опытом АРВТ

Наиболее часто встречаемыми мутациями среди пациентов с опытом АРВТ были к ННИОТ: G190S (20,1%), K103N (12,7%), K101E (10,2%), Y181C (6,8%); к ИП: M46I (2,5%); к НИОТ: M184V/I (26,8%), K65R (10,5%).

Таким образом, у пациентов без опыта АРВТ и у опытных пациентов преимущественно была выявлена ЛУ к одинаковым препаратам и обнаружен схожий спектр мутаций к ННИОТ, что косвенно свидетельствует о передаче ЛУ-вариантов ВИЧ-1 от опытных пациентов.

### Факторы риска, ассоциированные с наличием резистентных вариантов ВИЧ-1

Для выявления факторов риска, ассоциированных с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, был проведен анализ зависимости между наличием резистентных вариантов вируса и различными характеристиками пациентов: возраст, пол, предполагаемый путь инфицирования, длительность инфицирования, генетические варианты ВИЧ-1 и наличие опыта терапии.

В результате анализа, проведенного среди всех исследуемых пациентов, независимо от наличия опыта приема АРВП, было установлено, что наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена у детей (51,8%,  $p=0,0153$ ), пациентов мужского пола (32,0%,  $p=0,0114$ ), у пациентов с вертикальным путем передачи ВИЧ (71,4%,  $p=0,0233$ ), у мужчин с половым путем передачи ВИЧ (без уточнения гетеро- или гомосексуальный) (54,3%), с длительностью инфицирования более 10 лет (50,7%,  $p<0,0001$ ), инфицированных вирусом субтипа В (63,6%,  $p=0,0006$ ), с опытом приема АРВП (52,0%,  $p<0,0001$ ).

При оценке распространенности ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема АРВП, был установлен только один фактор риска, ассоциированный с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1 – половой (гомосексуальный) путь передачи ВИЧ (50,0%,  $p=0,0355$ ).

В результате оценки распространенности ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов с опытом приема АРВП были установлены такие факторы риска, ассоциированные с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, как: мужской пол (60,7%,  $p=0,0003$ ), половой (без уточнения гетеро- или гомосексуальный) путь передачи (69,6%,  $p=0,0114$ ), инфицирование субтипом В (84,6%,  $p=0,0214$ ) и длительность инфицирования более 10 лет (67,0%,  $p=0,0005$ ).

### Анализ кластеров передачи ВИЧ-1

Всего 243/899 (27,1%) нуклеотидные последовательности образовали 91 кластер (рисунок 6).

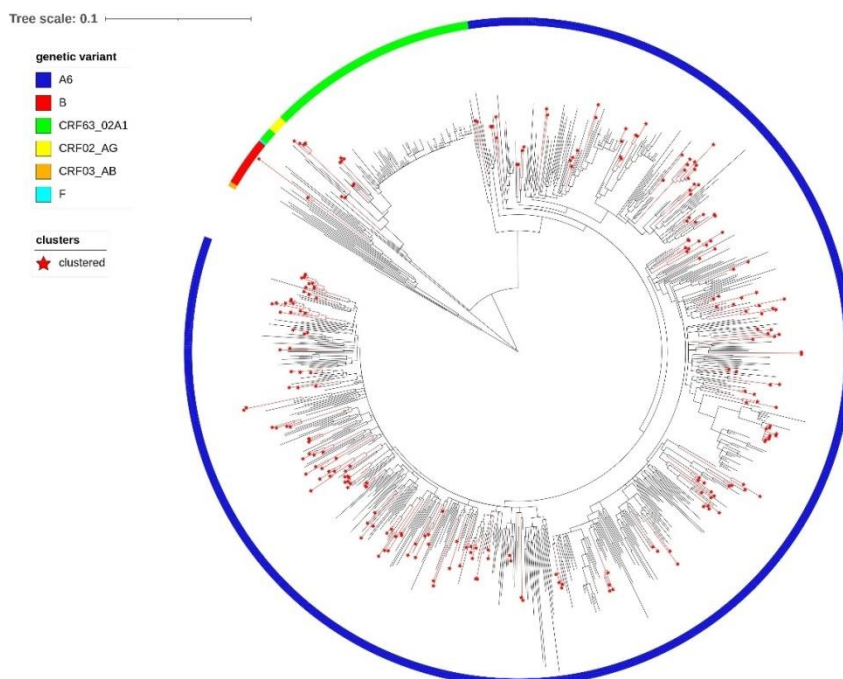


Рисунок 6 – Филогенетическое дерево, построенное методом максимального правдоподобия с bootstrap 100 и общей реверсивной моделью с инвариантными сайтами и гамма распределением с использованием всех исследуемых последовательностей. Кластеризовавшиеся последовательности отмечены красной звездочкой



Размер кластеров варьировал от 2 до 10 нуклеотидных последовательностей. Наиболее часто были обнаружены кластеры, образованные двумя последовательностями. Всего было обнаружено 13 больших кластеров, содержащих 4 и более нуклеотидных последовательностей.

Поскольку попадание пациентов в кластеры свидетельствует о более активной передаче ВИЧ среди этих пациентов, были проанализированы клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 которых ассоциировались с попаданием в кластеры.

Достоверно чаще внутри кластеров были обнаружены нуклеотидные последовательности от пациентов с половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ (67,5% vs 52,3%,  $p < 0,0001$ ), от ВИЧ-инфицированных с диагнозом, поставленным в период с 2016 по 2021 гг. (74,1% vs 48,2%,  $p < 0,0001$ ), с длительностью инфицирования до 5 лет (87,2% vs 63,7%,  $p < 0,0001$ ), с датой забора крови в период с 2019 по 2021 гг. (46,9% vs 37,8%,  $p = 0,0144$ ), инфицированных вирусом суб-субтипа А6 (93,4% vs 82,8,  $p < 0,0001$ ), без опыта АРВТ (69,5% vs 57,3%,  $p = 0,0009$ ).

Напротив, реже кластеризовались нуклеотидные последовательности, полученные от пациентов, инфицированных в результате внутривенного введения наркотиков (23,5% vs 34,5%,  $p = 0,0016$ ), что отражает тенденцию к замещению половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ-1 парентерального (наркотического), описанную классическими эпидемиологическими методами.

В 91,9% случаев пациенты с парентеральным (наркотическим) путем передачи ВИЧ попадали в кластер, также содержащий пациентов с половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ. При этом в 85,3% случаев пациент с парентеральным (наркотическим) путем инфицирования был с более ранним годом выявления ВИЧ-1, что так же подтверждает передачу ВИЧ-1 от пациентов данной уязвимой группы общей гетеросексуальной популяции.

При оценке закономерностей территориального распространения ВИЧ-инфекции в Орловской области (899 нуклеотидных последовательностей) и других регионах РФ (1410 нуклеотидных последовательностей) было выявлено 182 кластера. При этом 49,5% из них были сформированы только последовательностями от пациентов из Орловской области, 47,2% кластеров только последовательностями от пациентов из других регионов РФ и лишь 3,3% обнаруженных кластеров были смешанными. Таким образом, эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в пилотном регионе был ограничен населением региона, завозные случаи ВИЧ-инфекции играли незначительную роль, что позволяет предположить, что проводимые противоэпидемические мероприятия на региональном уровне снизят темпы роста эпидемии в регионе.

ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена в 20,2% нуклеотидных последовательностях, попавших в кластеры, и в 31,9% нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, не образовавших кластеры ( $p = 0,0005$ ). Таким образом, в исследуемом регионе распространение ЛУ-вариантов ВИЧ-1 происходит медленнее, чем распространение ВИЧ-1 в целом.

Всего было обнаружено 33 кластера с мутациями, ассоциированными с ЛУ ВИЧ-1, передача мутаций была установлена в 53,7% случаев. Профиль передаваемых мутаций был ограничен: K103N, V179E/T, Y181C и G190S к ННИОТ и K65R, M184I/V к НИОТ. Наиболее часто передавалась мутация к ННИОТ K103N, вызывающая ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня к NVP и EFV.

На основании даты постановки диагноза источником передаваемых мутаций в 70% кластеров были пациенты с опытом приема АРВП. Таким образом, в исследуемом регионе источником ЛУ-вариантов вируса преимущественно являются пациенты с опытом АРВТ.

Применение анализа кластеров передачи ВИЧ-1 на примере Орловской области позволило охарактеризовать когорту, в которой происходит наиболее активная передача

ВИЧ-инфекции в регионе, определить вовлеченность различных уязвимых групп в эпидемический процесс, оценить закономерности территориального распространения ВИЧ-инфекции, выявить предполагаемый источник ЛУ-вариантов вируса и определить профиль передаваемых мутаций. Сопоставление с данными, полученными из статистических источников, позволило дополнить и расширить классический эпидемиологический надзор в регионе.

### **Совершенствование эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 путем развития Российской базы данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам и разработки методов анализа кластеров передачи вируса**

Эпидемиологический надзор за распространением ЛУ-вариантов ВИЧ-1 в РФ осуществляется на основании методических указаний (МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией») и методических рекомендаций (МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам»). Указанные документы, основанные на руководствах ВОЗ, регламентируют осуществлять надзор за распространением резистентных вариантов ВИЧ-1 путем проведения периодических когортных исследований, в ходе которых проводится секвенирование вируса репрезентативной выборки 200-400 ВИЧ-инфицированных пациентов.

На практике данный подход в оценке ЛУ ВИЧ-1 в РФ является или слишком трудоемким, если проводить подобные исследования в каждом регионе в отдельности, или малоинформативным, если же проводить исследование на национальном уровне, поскольку количество образцов от каждого региона будет небольшим.

Анализ литературы показал, что существующий подход сложновыполним – с момента утверждения нормативных документов, в РФ не было проведено ни одного исследования, отвечающего необходимым критериям. Результаты нашей работы показывают, что эпидемиологический надзор за распространением резистентных вариантов ВИЧ-1 может быть усовершенствован путем оптимизации информационной и диагностической подсистем с использованием Российской базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП.

#### Информационная подсистема.

Для оценки распространенности ЛУ ВИЧ-1 использование национальной базы данных, содержащей регулярно загружаемые нуклеотидные последовательности вируса и эпидемиологическую информацию о ВИЧ-инфицированных пациентах, является не только менее затратным, но и более эффективным подходом. Несмотря на то, что на момент начала исследования Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП существовала уже длительное время, и ее использование было регламентировано нормативными документами, ее функциональные возможности не позволяли эффективно осуществлять сбор информации. В связи с этим Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП была усовершенствована путем разработки инструментов для быстрого, эффективного и стандартизированного сбора данных о нуклеотидных последовательностях ВИЧ-1, а также деперсонифицированной информации о ВИЧ-инфицированных пациентах. Наиболее важными из них являлись инструменты, позволяющие оценить качество загружаемой генетической информации: контроль качества нуклеотидной последовательности и проверка на контаминацию.

#### Диагностическая подсистема.

С целью совершенствования данной подсистемы были разработаны инструменты, позволяющие одновременно анализировать нуклеотидные последовательности вируса и эпидемиологические данные о пациентах, таким образом, обеспечивая

эпидемиологическую диагностику. Кроме таких инструментов для рутинного анализа, как определение генетических вариантов вируса, выявление мутаций резистентности, ЛУ ВИЧ-1 и определение тропизма ВИЧ-1, был разработан и внедрен наиболее современный метод эпидемиологического надзора за ЛУ ВИЧ-1 – выявление кластеров передачи вируса.

Разработанные инструменты для анализа кластеров передачи вируса совместно с существующими нормативными документами, регламентирующими загрузку нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 всеми учреждениями, занимающимися секвенированием ВИЧ-1 в РФ, позволяют проводить непрерывный надзор за распространением резистентных вариантов вируса в режиме «реального времени» с целью обнаружения очагов повышенной заболеваемости резистентными вариантами ВИЧ-1 и выявления источника ЛУ вируса.

На основании эпидемиологического диагноза, установленного с помощью инструментов базы данных, возможно формирование предложений для принятия решений в рамках управленческой подсистемы.

## ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологическая ситуация в РФ и пилотном регионе имеет схожие тенденции: в период 2018-2021 гг. выросла пораженность населения ВИЧ-инфекцией (в 1,1 раз в РФ и в 1,2 раза в пилотном регионе), увеличилась доля лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах (с 57,5% до 67,8% в РФ и с 45,6% до 60,6% в пилотном регионе). В пилотном регионе отмечались низкий охват населения тестированием на ВИЧ (23,4%-23,9% в 2018-2021 гг. соответственно), низкий охват лиц, живущих с ВИЧ, АРВТ (56,1%-62,6% в 2018-2021 гг. соответственно) и недостаточная эффективность применяемой АРВТ (78,9%-88,3% в 2018-2021 гг. соответственно).

2. Доминирующим генетическим вариантом являлся суб-субтип А6. В период 2015-2021 гг. в структуре циркулирующих вариантов ВИЧ-1 у пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция увеличилась доля CRF63\_02А6. Среди пациентов с половым (гетеросексуальным) и парентеральными путями передачи ВИЧ-1 доминировал суб-субтип А6, среди пациентов с половым (гомосексуальным) путем передачи - субтип В.

3. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 установлена у 13,6% пациентов без опыта АРВТ и у 52,0% пациентов с опытом АРВТ. Отмечена одинаковая структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов с опытом и без опыта АРВТ (ИП: NFV; НИОТ: ABC, FТС, ЗТС; ННИОТ: RPV, NVP и EFV). У 6,8% ВИЧ-инфицированных без опыта АРВТ обнаружены мутации, значимые для эпидемиологического надзора, отмечена тенденция к увеличению их распространенности (5,9%-8,8% в 2018-2021 гг. соответственно).

4. Показано, что факторами риска, ассоциированными с наличием лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1, в пилотном регионе являлись половой (гомосексуальный) путь передачи ВИЧ (50,0%,  $p=0,0355$ ) для пациентов без опыта АРВТ и мужской пол (60,7%,  $p=0,0003$ ), половой (без уточнения гетеро- или гомосексуальный) путь передачи (69,6%,  $p=0,0114$ ), инфицирование субтипом В (84,6%,  $p=0,0214$ ) и длительность инфицирования более 10 лет (67,0%,  $p=0,0005$ ) для пациентов с опытом АРВТ.

5. Распространение ВИЧ-инфекции на территории пилотного региона происходило преимущественно за счет передачи половым (гетеросексуальным) путем от пациентов без опыта АРВТ с продолжительностью ВИЧ-инфекции до 5 лет, инфицированных генетическим вариантом ВИЧ-1 суб-субтипа А6. Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в пилотном регионе был ограничен населением региона, завозные случаи ВИЧ-инфекции играли незначительную роль.

6. Источником лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 в пилотном регионе в 70% случаев являлись пациенты с опытом АРВТ. Наиболее часто передавалась мутация к ННИОТ K103N, определяющая высокий уровень устойчивости к EFV и NVP.

7. Автоматизация и внедрение биоинформатических методов (определение генетических вариантов вируса, лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и выявление кластеров передачи вируса) в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к АРВП позволяет усовершенствовать информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора за распространением резистентных вариантов ВИЧ-1.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

#### На национальном уровне:

1. Использование данных о распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 при составлении национальных клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции, а также для планирования закупок АРВП позволит повысить эффективность лечения и снизить распространение лекарственной устойчивости ВИЧ-1.
2. Применение анализа кластеров передачи вируса в эпидемиологическом надзоре за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 позволит выявить уязвимые группы и регионы, где происходит наиболее активная передача лекарственно-устойчивых вариантов вируса, определить профиль передаваемых мутаций, выявить предполагаемый источник лекарственно-устойчивых вариантов вируса для проведения направленных противоэпидемических мероприятий.
3. Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам рекомендуется к использованию как инструмент эпидемиологического надзора за лекарственно-устойчивыми вариантами ВИЧ-1.

#### На региональном уровне:

1. Расширение охвата антиретровирусной терапии и ее раннее начало позволит снизить распространение ВИЧ-инфекции в пилотном регионе.
2. Ограничение применения препаратов класса ННИОТ 1 поколения, а также проведение теста на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ перед назначением антиретровирусной терапии позволит повысить эффективность лечебных мероприятий в пилотном регионе.
3. Целесообразно введение эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 среди пациентов, начинающих антиретровирусную терапию, в пилотном регионе.
4. Для предотвращения передачи лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в пилотном регионе необходимо применение препаратов с высоким генетическим барьером к развитию резистентности, а также повышение приверженности пациентов антиретровирусной терапии.
5. Для снижения частоты возникновения резистентных вариантов ВИЧ-1 в пилотном регионе рекомендуется проведение теста на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 всем пациентам с половым путем передачи ВИЧ, реализуемым при гомосексуальных контактах.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Внедрение анализа кластеров передачи вируса для надзора за распространением ЛУ ВИЧ-1 в рутинную работу отделений эпидемиологии центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.
2. Использование результатов анализа данных, собранных в Российской базе данных устойчивости ВИЧ к АРВП, для оптимизации применяемых на территории РФ схем лечения ВИЧ-инфекции.
3. Депонирование нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к АРВП с целью оценки эффективности применения новых регистрируемых лекарственных средств.

4. Оценка экономической эффективности тестов, предназначенных для анализа лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов, начинающих различные схемы антиретровирусной терапии. Оценка экономического бремени лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на отечественное здравоохранение и ее влияние на достижение целей по снижению заболеваемости и смертности в отношении ВИЧ-инфекции.

#### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кириченко А.А.**, Мурзакова А.В., Киреев Д.Е. Структура и уровень мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неудачей лечения // Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2017». – 2017. – С. 462-463.
2. **Kirichenko A.** Prevalence and structure of pretreatment HIV drug resistance in Russia / A. Kirichenko, A. Lopatukhin, I. Lapovok, A. Sviridova, D. Kireev, G. Shipulin // Proceedings of the XXVI International HIV Drug Resistance and Treatment Strategies Workshop. – 2017. – P. 13.
3. Ladnaya N. Transmitted HIV-1 drug resistance analysis in three administrative regions of the Russian Federation: a multi-center, cross-sectional epidemiological study. N. Ladnaya, D. Gusev, N. Sizova, E. Strebkova, V. Zhukov, D. Kireev, A. Murzakova, **A. Kirichenko**, M. Bobkova, C. Wegzyn, P. Dorr, A. Potapov, A. Anikin, A. Kruglova // Proceedings of the 16th European AIDS Conference (EACS). – 2017. – P. 46.
4. **Кириченко А.А.** Анализ структуры и уровня ЛУ ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы у наивных пациентов и пациентов с вирусологической неудачей в РФ / А.А. Кириченко, А.В. Мурзакова, Д.Е. Киреев, А.Э. Лопатухин // Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2018». – 2018. – С. 402-403.
5. Шемшура А.Б. Молекулярно-эпидемиологический портрет ВИЧ-инфекции в Краснодарском крае / А.Б. Шемшура, И.В. Бендус, И.И. Милованова, П.В. Лебедев, В.В. Кулагин, Д.С. Колпаков, С.Р. Саухат, **А.А. Кириченко**, А.В. Мурзакова, Д.Е. Киреев // Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2018». – 2018. – С. 396-398.
6. **Kirichenko A.** Prevalence and structure of HIV-1 drug resistance to integrase strand-transfer inhibitors among naïve patients and treatment-experienced patients in Russian Federation / A. Kirichenko, D. Kireev, A. Murzakova, I. Lapovok // Proceedings of the 17th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. – 2019. – P. 60.
7. **Kirichenko A.** High prevalence of the integrase resistance associated accessory mutation L74I in the Russian Federation / A. Kirichenko, D. Van de Vijver, C. Boucher, D. Kireev // Proceedings of the 17th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. – 2019. – P. 9.
8. **Кириченко А.А.** Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.Э. Лопатухин, А.В. Мурзакова, И.А. Лаповок, Н.Н. Ладная, В.В. Покровский // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — № 11(2). — С. 75-83.
9. **Кириченко А.А.** Корреляция результатов высокопроизводительного и классического методов секвенирования при анализе лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека у пациентов на фоне неэффективной антиретровирусной терапии / А.А. Кириченко, А.А. Свиридова, А.Э. Лопатухин, А.В. Мурзакова, И.А. Лаповок, И.А. Гоптарь, А.С. Сперанская, Г.А. Шипулин, Д.Е. Киреев // Инфекционные болезни. — 2019. — № 17(2). — С. 12-19.
10. Лопатухин А.Э., **Кириченко А.А.**, Киреев Д.Е. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 в России и странах СНГ у пациентов, начинающих лечение // Материалы V Российского Конгресса Лабораторной Медицины. – 2019. – С. 23-24.
11. **Kirichenko A.** Correlation of results analysis drug resistance of HIV-1 among patients with virological failure by next-generation sequencing and traditional population sequencing / A.

- Kirichenko, A. Lopatukhin, A. Murzakova, I. Lapovok, D. Kireev // Proceedings of the 17th European AIDS Conference (EACS). – 2017. – P. 172
12. **Кириченко А.А.** Анализ распространенности мутаций резистентности к элсульфавирину среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих опыта приема АРВП / Кириченко А.А., Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Киреев Д.Е. // Материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика». – 2020. – С. 96-97.
13. **Kirichenko A.** Prevalence of pretreatment HIV-1 drug resistance among treatment-naïve patients in the Russian Federation, 2014–2018 / A. Kirichenko, I. Lapovok, A. Murzakova, D. Saleeva, D. Kireev // Proceedings of the 18th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. – 2020. – P. 92.
14. Saleeva D. Genetic characteristic of HIV-1 in patients with treatment failure in Kyrgyzstan in 2017-2018. D. Saleeva, I. Lapovok, A. Lopatukhin, A. Murzakova, **A. Kirichenko**, A. Bekbolotov, B. Iskanova, A. Dzhusupbekova, D. Kireev // Proceedings of the 18th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. – 2020. – P. 90.
15. Yakubova E. Drug resistance to novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor Elulfavirine among treatment-naïve, HIV-infected Caucasian and Asian patients / E. Yakubova, **A. Kirichenko**, A. Kravchenko, R. Arsienko, S. Baranovsky, J. Remeeva, S. Corritori, N. Savchuk, D. Kireev, R. Murphy // Proceedings of the 23rd International AIDS Conference (AIDS 2020). – 2020. – P. 2.
16. Yakubova E. Drug resistance to novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor Elulfavirine among drug naïve HIV-infected Caucasian and Asian patients / E. Yakubova, **A. Kirichenko**, A. Kravchenko, R. Arsienko, S. Baranovsky, J. Remeeva, S. Corritori, N. Savchuk, D. Kireev, R. Murphy // Proceedings of the Asia Pacific AIDS & Co-infections Conference (APACC). – 2020. – P. 16.
17. **Kirichenko A.** Genetic Features of HIV-1 Integrase Sub-Subtype A6 Predominant in Russia and Predicted Susceptibility to INSTIs. A. Kirichenko, I. Lapovok, P. Baryshev, D. van de Vijver, J. van Kampen, C. Boucher, D. Paraskevis, D. Kireev // Viruses. — 2020. — № 12(8). — P. 838.
18. **Лаповок И.А.** Генетическая характеристика ВИЧ-1 у пациентов с опытом вирусологической неудачи терапии в Киргизской Республике в 2017-2018 гг. / И.А. Лаповок, Д.В. Салеева, А.Э. Лопатухин, А.А. Кириченко, А.В. Мурзакова, А.А. Бекболотов, Б.М. Исканова, Э.Б. Нарматова, Ж.К. Акматова, Н.А. Асыбалиева, Д.Е. Киреев // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — № 10(3). — С. 105-111. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.105-111>\*
19. **Кириченко А.А.** Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.В. Кравченко, А.В. Покровская, У.А. Куимова, Н.В. Сизова, С.О. Майорова, Д.А. Гусев, В.В. Покровский // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12(5). — С. 29-39.
20. Lapovok I. Frequency of IN gene region polymorphisms associated with ALLINs effectiveness in HIV-1 subtype A6 dominating in Russia / I. Lapovok, D. Saleeva, **A. Kirichenko**, A. Lopatukhin, A. Murzakova, D. Kireev // Proceedings of the 19th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. – 2021. – P. 39.
21. **Кириченко А.А.** Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.) / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.В. Шлыкова, А.Э. Лопатухин, И.А. Лаповок, Д.В. Салеева, А.В. Кравченко, В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2021. — № 11 (3). — С. 53-62. DOI: [10.18565/epidem.2021.11.3.53-62](https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62)\*
22. Murzakova A. Analysis of gag-gene polymorphisms associated with antiretroviral therapy effectiveness in the unique HIV-1 BG-recombinant circulating in Russia / A. Murzakova, I. Lapovok, D. Saleeva, **A. Kirichenko**, A. Lopatukhin, D. Kireev // Proceedings of the 18th European AIDS Conference (EACS). – 2021. – P. 74

23. Lapovok I. Analysis of gene features associated with resistance to Fostemsavir in samples of HIV-1 subtype A6 from Russia / I. Lapovok, D. Saleeva, A. Murzakova, **A. Kirichenko**, A. Lopatukhin, D. Kireev // Proceedings of the 18th European AIDS Conference (EACS). – 2021. – P. 64.
24. **Kirichenko A.**, A. Prevalence of HIV-1 drug resistance in a large Russian cohort with virological failure of ART, 2013–2021 / A. Kirichenko, A. Shlykova, A. Lopatukhin, I. Lapovok, D. Saleeva, D. Kireev // Proceedings of the 18th European AIDS Conference (EACS). – 2021. – P. 64-65.
25. **Осадчая О.А.** Изучение передачи лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Республике Армения с помощью биоинформатических методов / **О.А. Осадчая, П.В. Ерошкин, А.А. Кириченко, И.А. Лаповок, Д.В. Салеева, А.Э. Лопатухин, А.В. Шлыкова, Д.Е. Киреев, Т.Р. Григорян, А.Р. Петросян, Т.А. Сархатян, В.В. Покровский** // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2021. — № 11 (4). — С. 53-60. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.4.53-60\*
26. **Kirichenko A.** Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries / A. Kirichenko, D. Kireev, A. Lopatukhin, A. Murzakova, I. Lapovok, D. Saleeva, N. Ladnaya, A. Gadirova, S. Ibrahimova, A. Safarova, T. Grigoryan, A. Petrosyan, T. Sarhatyan, E. Gasich, A. Bunas, I. Glinskaya, P. Yurovsky, R. Nurov, A. Soliev, L. Ismatova, E. Musabaev, E. Kazakova, V. Rakhimova, V. Pokrovsky // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. e0257731.
27. Safina K. Molecular epidemiology of HIV-1 in Oryol Oblast, Russia / K. Safina, Y. Sidorina, N. Efendieva, E. Belonosova, D. Saleeva, **A. Kirichenko**, D. Kireev, V. Pokrovsky, G. Bazykin // *Virus Evolution.* – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. veac044.
28. Салеева Д.В. Оценка частоты встречаемости в России мутаций, связанных с устойчивостью ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам нового класса ALLINIs / Д.В. Салеева, И.А. Лаповок, А.В. Шлыкова, **А.А. Кириченко**, Д.Е. Киреев // *Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены».* – 2022. – С. 251-254.
29. Pokrovskaya A. Pilot model of the HIV drug resistance testing coverage cascade /A. Pokrovskaya, D. Kireev, K. Emerole, **A. Kirichenko**, V. Pokrovsky // Proceedings of the HIV Glasgow Conference. – 2022. – P. 191-192.
30. **Kirichenko A.** Prevalence of Pretreatment HIV-1 Drug Resistance in Armenia in 2017–2018 and 2020–2021 following WHO Survey / A. Kirichenko, D. Kireev, I. Lapovok, A. Shlykova, A. Lopatukhin, A. Pokrovskaya, N. Ladnaya, T. Grigoryan, A. Petrosyan, T. Sarhatyan, N. Sargsyants, T. Novsepyan, H. Ghazaryan, H. Novakimyan, S. Martoyan, V. Pokrovsky // *Viruses.* – 2022. – Vol. 14. – P. 2320.
31. **Лаповок И.А.** Молекулярно-эпидемиологический анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010-2019 гг. / **И.А. Лаповок, А.А. Кириченко, А.В. Шлыкова, Д.В. Салеева, А.Э. Лопатухин, Д.Е. Киреев, Н.Н. Ладная, Э.И. Мусабаев, Е.И. Казакова, Н.С. Ибадуллаева, С.С. Ибрагимова, А.М. Сафарова, А. Кадилова, З. Нурляминова, Л. Исмадова, М. Зухурова, Р. Холназаров, А.А. Бекболотов, Э.Б. Нарматова, Б.М. Исканова, Т.Р. Григорян, А.Р. Петросян, Т.А. Саргатян, Е.Л. Гасич, А.С. Бунас, И.Н. Глинская, В.В. Покровский** // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2022. — № 12 (3). — С. 31-40. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.3.31-40\*
32. Противодействие ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии: материалы Проекта по проведению научных исследований по изучению инфекционных болезней совместно со специалистами стран Восточной Европы и Центральной Азии / В.В. Беляева, Э.А. Домонова, Т.Н. Ермак, П.В. Ерошкин, Д.Е. Киреев, **А.А. Кириченко**, Н.В. Козырина, А.В. Кравченко, Е.И. Кулабухова, Н.Н. Ладная, И.А. Лаповок, А.Э. Лопатухин, К.О. Миронов, Р.С. Нарсия, О.А. Осадчая, А.В. Покровская, В.В. Покровский, А.А. Попова, Д.В. Салеева, Е.В. Соколова, З.К. Суворова, О.Н. Хохлова, А.В. Шлыкова / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии». Москва, 2022. – 280 с. ISBN 978-5-6048873-0-1.

33. Резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии / А.В. Кравченко, **А.А. Кириченко**, Д.Е. Киреев, В.В. Беляева. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 112 с.: ил. ISBN 978-5-9704-7620-8.
34. **Kirichenko A.** HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 / A. Kirichenko, D. Kireev, I. Lapovok, A. Shlykova, A. Lopatukhin, A. Pokrovskaya, M. Bobkova, A. Antonova, A. Kuznetsova, E. Ozhmegova, S. Shtrek, A. Sannikov, N. Zaytseva, O. Peksheva, M. Pitserskiy, A. Semenov, G. Turbina, N. Filoniuk, A. Shemshura, V. Kulagin, D. Kolpakov, A. Suladze, V. Kotova, L. Balakhontseva, V. Pokrovsky, V. Akimkin // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 4. – P. 991.
35. **Киреев Д.Е.** Российская база данных лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам / Д.Е. Киреев, **А.А. Кириченко**, А.Э. Лопатухин, **А.В. Шлыкова**, Н.Ю. Галкин, Е.В. Савельер, М.Б. Глазов, **В.В. Покровский**, В.Г. Акимкин // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2023. — № 2. — С. 219-227. DOI: 10.36233/0372-9311-345\*
36. Lapovok I. Analysis of HIV-1 Genetic Variants Among MSM Living in Moscow, Russia / I. Lapovok, **A. Kirichenko**, A. Shlykova, A. Pokrovskaya, D. Kireev // *Proceedings of the European Meeting on HIV & Hepatitis*. – 2023. – P. 86.
37. Shlykova A. HIV-1 drug resistance among recently infected individuals in Krasnodar region, Russia, 2021 / A. Shlykova, A. Syrkina, **A. Kirichenko**, I. Lapovok, D. Kireev, A. Shemshura, L. Hoteleva, P. Lebedev, V. Kulagin, S. Polyakov, Y. Zagryadskaya, V. Pokrovsky // *Proceedings of the European Meeting on HIV & Hepatitis*. – 2023. – P. 61.
38. **Лаповок И.А.** Анализ генетических вариантов ВИЧ-1 среди мужчин-мигрантов гомосексуальной ориентации, проживающих в Москве / И.А. Лаповок, **А.А. Кириченко**, **А.В. Шлыкова**, Д.Е. Киреев, А.А. Попова, А.В. Покровская, В.В. Покровский // *Журнал инфектологии*. — 2023. — № 15 (2), приложение 2. — С. 71-72.\*
39. **Киреев Д.Е.** Связанность эпидемий ВИЧ-инфекции в Республике Армения и Российской Федерации / Д.Е. Киреев, **А.А. Кириченко**, О.А. Осадчая, Д.В. Салеева, И.А. Лаповок, А.Э. Лопатухин, **А.В. Шлыкова**, Н.Н. Ладная, Т.Р. Григорян, А.Р. Петросян, Т.А. Саргатян, Э.М. Овакимян, С.В. Мартоян, О.К. Казарян, Т.В. Овсепян, Н.К. Саркисянц, В.В. Покровский, В.Г. Акимкин // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2023. — № 13 (3). — С. 27-34. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2023.13.3.27-34>\*
40. Kireev D. Alarming Rise of Primary HIV Drug Resistance in Major Regions of Russia / D. Kireev, A. Kirichenko, M. Bobkova, A. Lebedev // *Current HIV Research*. – 2023. – Vol. 21 (6). – P. 347 – 353.

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