

на правах рукописи

Нешумаев

Нешумаев Дмитрий Александрович

**КОНЦЕПЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Омск – 2024

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Стасенко Владимир Леонидович**

Официальные оппоненты:

Савилов Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», главный научный сотрудник

Марченко Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии

Широкоступ Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, Институт общественного здоровья и профилактической медицины ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.02 при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Омского государственного медицинского университета (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, www.omsk-osma.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Пузырёва Лариса Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Система управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции включает три компонента: диагностику, лечение и профилактические мероприятия. ВОЗ рекомендует придерживаться стратегии, при которой всем странам к 2030 году необходимо выявить 95% всех лиц, инфицированных ВИЧ, 95% от выявленных должны получать АРТ и у 95% от взятых на лечение добиться неопределяемой вирусной нагрузки. В России принято распоряжение¹, согласно которому к 2030 году требуется охватить скринингом до 39% населения, внести в Федеральный регистр 95% лиц, инфицированных ВИЧ, и 95% от внесенных в регистр должны получать АРТ (Табл. 1).

Таблица 1. Параметры управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции, рекомендуемые ВОЗ и РФ к 2030 году

Стратегия	Параметр	Показатель, %
ВОЗ	Выявление лиц с ВИЧ-инфекцией	95
	Доля лиц (от выявленных), получающих АРТ	95
	Доля лиц (от получающих АРТ), с недетектируемой вирусной нагрузкой	95
РФ	Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения в Российской Федерации	39
	Доля лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией	95
	Доля лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека	95

Стратегия, предложенная ВОЗ, выглядит предпочтительнее, но выявление лиц с ВИЧ-инфекцией на уровне 95% требует охвата скринингом населения близкого к 100% и существенно увеличивает стоимость системы эпидемиологического надзора.

В настоящий момент методов, позволяющих осуществить выбор наиболее эффективной системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения, не предложено, что определило актуальность данной работы.

¹ О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 года: распоряжение Правительства РФ от 21.12.2020 №3468-р /

Степень разработанности темы исследования

Изучению возможностей прогнозирования динамики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в различных условиях посвящены работы многих отечественных и зарубежных ученых (Беляков Н.А., Покровский В.В., Подымова А.С., Плавинский С.Л., Anderson R., Wallace R., Greenhalgh D., Vickerman P., Sighem A., Benotsch E. и т.д.).

В большинстве случаев теоретическое моделирование находится в диссонансе с возможностью его использования в практической деятельности. После калибровки модели с высокой точностью предсказывают ретроспективную историю. При отсутствии общей методологии подбора поправочных коэффициентов авторы зачастую останавливаются на переборе наиболее вероятных значений параметров. Установленные таким способом индексы не обладают стабильностью во времени, поэтому для проспективного моделирования приходится выдвигать предположения с широким интервалом возможных значений. Как правило, они кластеризуются в пессимистический, оптимистический и средневзвешенный сценарий. Еще один аспект, затрудняющий внедрение математических подходов в практическом здравоохранении, это использование в качестве входных данных параметров, которых нет или их очень сложно изучить в реальной популяции. В условиях жесткого целевого регламента расходования бюджетных средств отсутствуют возможности перераспределения кадровых и материальных ресурсов на решение задач по сбору и мониторингу требуемых для модели данных.

Представляется целесообразным, чтобы прогноз и рекомендации были получены с приемлемым для практического здравоохранения уровнем точности на краткосрочный период времени. Такой подход позволит быстрее перераспределять имеющиеся ресурсы внутри системы контроля за ВИЧ-инфекцией и точнее анализировать отдачу от принимаемых мер. При создании такой причинно-следственной модели логически вытекает необходимость использования только тех данных, которые постоянно собираются в медицинских учреждениях по профилактике и борьбе с ВИЧ-инфекцией (охват населения скринингом, заболеваемость, пораженность, летальность и т.д.).

Таким образом, моделирование эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в условиях реальной деятельности остается ограниченным, несмотря на актуальность планирования ресурсного обеспечения скрининга населения, лечебных и профилактических мероприятий. Недостаточно внимания уделяется системе противодействия ВИЧ-инфекции с точки зрения системного анализа и оценке эффективности эпидемиологического результата с учетом региональных особенностей. Исследования в данной области имеют важное социально-экономическое значение и представляют интерес для эпидемиологии.

Цель исследования:

обоснование подходов к управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и минимизации рисков распространения вируса иммунодефицита человека в населении.

Задачи:

1. Изучить основные проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в современных условиях.
2. Идентифицировать циркулирующие субтипы вируса иммунодефицита человека с реконструкцией эволюционной истории и географических путей его распространения.
3. Оценить информационно-аналитическое обеспечение системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции.
4. Определить критерии и параметры, информативно характеризующие краткосрочный тренд развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.
5. Разработать модель развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на основе эмпирических данных практического здравоохранения.
6. Разработать подходы к управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

Научная новизна исследования

Определены информативные критерии для разработки моделей развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, основанные на эмпирических данных практического здравоохранения, которые включают: численность популяции, охват населения скринингом, впервые выявленные случаи заболевания ВИЧ-инфекцией, встречаемость случаев заражения ВИЧ, выявленных на ранней стадии, летальность.

Определены закономерности изменения субтипологического разнообразия и эволюционная история распространения ВИЧ на территории Красноярского края.

Определен минимальный порог охвата населения скринингом, достаточный для управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции.

Показано, что взаимодействие популяций ВИЧ и человека является «паразитарной системой» с возможностью формирования эволюционно устойчивых равновесий, обуславливающих разную эффективность одинаковых управленческих воздействий, реализуемых в популяциях с различным темпом прироста населения.

Сформулирован концептуальный подход к управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции, основанный на моделировании с оценкой использованных или имеющихся ресурсов и эпидемиологического результата.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Разработан оригинальный подход к управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции с использованием эмпирических данных практического здравоохранения, оценкой вложенных средств и минимизации риска передачи ВИЧ в населении в качестве эпидемиологического результата.

Предложена оригинальная модель прогнозирования динамики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, позволяющая повысить точность прогноза развития эпидемической ситуации.

Депонирована в международной базе GenBank 281 нуклеотидная последовательность генома РНК ВИЧ.

Результаты исследований использованы в клинических рекомендациях «Молекулярно-биологическое исследование «определение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови», утверждены профильной комиссией Минздрава России (21.02.2014).

Подготовлены методические рекомендации «Методы расчета ожидаемого количества ВИЧ-инфицированных лиц на территории Красноярского края», утверждены заместителем министра здравоохранения Красноярского края (22.06.2022).

Получен патент на изобретение RU 2515051 «Иммуноферментная тест-система для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), в том числе ВИЧ-1 группы O, в сыворотке (плазме) крови человека «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК».

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе КГАУЗ «Краевой Центр СПИД» (г. Красноярск), Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю, ОГБУЗ «Томский областной центр профилактики и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями» (г. Томск), БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (г. Омск), ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Московская область), учебном процессе ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск).

Методология и методы исследования

В качестве модельной территории использовался Красноярский край, который по уровню пораженности населения ВИЧ-инфекцией входит в двадцать неблагополучных территорий России (Рис. 1).

При наборе материала использованы описательно-оценочные эпидемиологические исследования, включающие ретроспективный многолетний анализ динамики заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией Красноярского края по возрасту, полу, территории проживания, социальных групп и контингентов обследуемых лиц.



Рисунок 1. Этапы исследования

Описательные исследования включали оценку давности заражения ВИЧ-инфицированных лиц, экологическое исследование раннего выявления заболевания с использованием различных лабораторных способов. Циркуляция ВИЧ на модельной территории определена с использованием филогенетического, филодинамического и филогеографического анализа. Лабораторные методы включали иммунологические (ИФА, иммунный блот) и молекулярно-генетические (ПЦР, секвенирование генома ВИЧ) исследования. Для оценки структуры вновь выявленных ВИЧ-инфицированных лиц разработана иммуноферментная тест-система для определения давности заражения ВИЧ.

Экспериментальные эпидемиологические исследования включали математическое моделирование краткосрочного тренда заболеваемости, анализ различных систем управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции и развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в популяциях с различным уровнем прироста населения.

Набор материала, включая секвенирование генома ВИЧ, проводился автором на базе КГАУЗ Краевой Центр СПИД (главный врач Л.А. Рузаева, в настоящее время С.Е. Скударнов), ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» (руководитель, к.б.н. Е.А. Пожиленкова).

Производство тест-системы для определения давности заражения ВИЧ осуществляется на базе ООО НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород (генеральный директор, д.м.н. А.Н. Бурков).

Филогеографические, филодинамические исследования проводились совместно с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в лаборатории вирусов лейкозов (заведующий лабораторией, д.б.н. М.Р. Бобкова; младший научный сотрудник, к.б.н. А.В. Лебедев).

Системный анализ и компьютерные исследования проведены совместно с ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» (доцент кафедры электронной техники и телекоммуникаций института информатики и телекоммуникаций, к.т.н. Е.Н. Сухарев).

Положения, выносимые автором на защиту:

1. Моделирование эпидемического процесса ВИЧ-инфекции оптимально проводить с использованием эмпирических данных практического здравоохранения, включающих численность популяции, охват населения скринингом, впервые выявленные случаи заболевания ВИЧ-инфекцией, встречаемость случаев заражения ВИЧ, выявленных на ранней стадии, летальность.
2. Использование предложенной оригинальной модели прогнозирования динамики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на основе частоты встречаемости случаев заражения ВИЧ, выявленных на ранней стадии (определяемых по р24 антигену или исследовании на давность заражения ВИЧ), позволяет повысить точность краткосрочного прогноза тренда заболеваемости до уровня приемлемого в практическом здравоохранении.
3. В популяциях с отрицательным и нулевым приростом населения эффект профилактических и противоэпидемических мероприятий выражается в линейном снижении заболеваемости и пораженности, а в популяциях с положительным приростом населения уменьшение вероятности передачи ВИЧ менее 40% стратегически неэффективно, а при достижении данного показателя 80% активность эпидемического процесса снижалась в 1,9 раза.
4. Использование предложенной оригинальной модели прогнозирования динамики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции позволяет определить наиболее эффективный комплекс управленческих воздействий (охват населения скринингом, лечением, профилактической работой) для данного этапа развития здравоохранения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр гигиены, питания человека, гигиены труда, профпатологии, общей гигиены, гигиены детей и подростков, эпидемиологии, фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 14.06.2022 г., протокол № 4.

Степень достоверности полученных результатов определяется статистически достаточным объемом наблюдений, необходимым для эпидемиологического анализа заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Красноярском крае. Выборка больных ВИЧ из популяции Красноярского края является репрезентативной и установлена при скрининговых исследованиях населения в период с 2007-2020 гг. Молекулярно-генетические исследования проведены с участием пациентов КГАУЗ Краевой Центр СПИД (г. Красноярск) с вирусологической неэффективностью АРТ.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №105/2021). При наборе материала использовалось современное лабораторное оборудование и тест-системы.

Для достижения поставленной цели были использованы эпидемиологические исследования: описательно-оценочные (ретроспективный эпидемиологический анализ за период с 1996–2020 годы), аналитические (одномоментные, экологические), экспериментальные эпидемиологические (математическое моделирование), социологические (пассивное анкетирование), лабораторные методы (иммунологические, молекулярно-генетические), статистические методы (расчет интенсивных, экстенсивных показателей, среднее арифметическое, коэффициент корреляции Пирсона, расчет доверительных интервалов, стандартное отклонение). Использовались приложения Microsoft Office (лицензия 89388-707-1528066-65732), MatLab (версия 7.7.0.471, лицензия 551241), онлайн-ресурсы COMET HIV, REGA Subtyping Tool v3.0. Уровень критической проверки гипотезы в исследованиях принят на уровне 0,05. Выводы и практические рекомендации логически следуют из полученных данных.

Материалы диссертационного исследования докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях:

1. Суздаль, сентябрь 2012, «Основные проблемы организации и проведения эффективных противоэпидемических мероприятий в группах высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией».
2. Омск, ноябрь 2012, научно-практическая конференция «Актуальные аспекты ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном округе».
3. Брюссель (Бельгия), октябрь 2013, 14th European AIDS Conference.
4. Суздаль, декабрь 2014, совещание «Эпидемиологический надзор за распространением ВИЧ-инфекции в среде наркопотребителей и разработка комплексных подходов к противоэпидемическим мероприятиям».
5. Иркутск, сентябрь 2015, научно-практическая конференция с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока».
6. Красноярск, сентябрь 2015, научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Стратегия по снижению риска передачи ВИЧ от матери ребенку».
7. Суздаль, декабрь 2016, совещание «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и разработка комплексных подходов к профилактическим мероприятиям».
8. Иркутск, октябрь 2017, научно-практическая конференция с международным участием «V Байкальский форум противодействия ВИЧ-инфекции. Приоритетные цели. Управление. Перспективы».
9. Москва, октябрь 2017, «III Российский конгресс лабораторной медицины».
10. Красноярск, апрель 2018, научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики».

11. Москва, декабрь 2018, научно-практическая конференция «Диагностика и мониторинг ВИЧ-инфекции».

12. Москва, сентябрь 2019, «V Российский конгресс лабораторной медицины».

13. Санкт-Петербург, октябрь 2021, «VI Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием».

Личный вклад автора

Автором разработана оригинальная концепция управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции. Продуманы этапы моделирования эпидемического процесса, планирование стадий исследования, сформулированы технические характеристики тест-системы для определения давности заражения и проведена апробация зарегистрированного набора в алгоритме диагностики ВИЧ-инфекции.

Осуществлен сбор и анализ материала, характеризующий развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Красноярском крае. Проведен информационный поиск литературных источников, систематизация, статистическая обработка, представление результатов исследований на конференциях и последующее внедрение в практику.

Сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и подготовлены методические рекомендации.

Доля участия автора в накоплении материала на уровне 85%, в обработке, интерпретации, публикации и представлении данных на уровне 95%.

Отдельные разделы диссертационной работы выполнены при поддержке:

1. Внутривузовского гранта ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого «Разработка и внедрение технологии определения ранних антител модифицированным методом иммунного блоттинга в стандартный диагностический алгоритм ВИЧ-инфекции, оценка его диагностической и экономической эффективности», руководитель к.м.н. И.А. Ольховский (конкурс А);

2. Гранта Российского фонда фундаментальных исследований: «Молекулярно-эпидемиологическое исследование ВИЧ-инфекции в регионе Сибири и Дальнего Востока, руководитель к.м.н. Д.А. Нешумаев, д.б.н. М.Р. Бобкова (проект 12-04-90818-мол_рф_нр);

3. Гранта международного научно-технического центра – ISTC Travel grant. Автор посетил в Японии National hospital organization Nagoya medical center (г. Нагойя), National institute of infectious diseases (г. Токио), Osaka prefectural institute of public health (г. Осака) с целью изучения филогенетического и филодинамического анализов;

4. Программы «Открытый мир». При финансовой поддержке данного проекта автор посетил города Омаха, Линкольн и Вашингтон (США) с целью обмена опытом по организации контроля эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 научные работы, в том числе 13 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук, 7 – в изданиях, индексируемых в базе данных Scopus. Авторство в патенте на тест-систему для определения давности заражения ВИЧ (изобретение RU 2515051). В международной базе данных GenBank депонирована 281 нуклеотидная последовательность генома ВИЧ.

Структура и объем диссертации

Материал научно-практических исследований изложен на 313 страницах, иллюстрирован 63 таблицами и 44 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 285 источников (99 отечественных и 186 зарубежных авторов) и трех приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В качестве модельной территории был выбран Красноярский край, который по уровню пораженности населения ВИЧ входит в двадцать неблагополучных территорий России с показателем 966,8 на 100 тыс. населения (на 31.12.2020 г.).

В работе использовались:

1. Описательные эпидемиологические исследования. Изучение проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории Красноярского края проводилось на основе анализа заболеваемости населения за 24-летний период с 1996–2020 гг. Использовались данные официальной отчетной документации – статистические формы №4, №61. За период 2007–2020 гг. проводился анализ случаев недавнего инфицирования ВИЧ в Красноярском крае. Оценивались многолетняя динамика, интенсивность эпидемического процесса в различных территориях и половозрастных группах населения.
2. Аналитические эпидемиологические исследования включали одномоментные (скрининг) – за период с 1996–2020 гг. и экологические (корреляционные) – случаев заражения ВИЧ, выявленных на ранней стадии по p24 антигену и исследовании на давность заражения ВИЧ.
3. Лабораторные методы. Применяли иммунологические (ИФА, иммунный блот) и молекулярно-генетические (ПЦР, секвенирование генома ВИЧ) методы исследования. Выявление недавнего инфицирования ВИЧ определялось двумя способами: по регистрации p24 антигена среди лиц с отрицательным и неопределенным иммунным блотом и с использованием специально разработанной для данной задачи иммуноферментной тест-системы для определения давности заражения ВИЧ, среди лиц с

положительным иммунным блотом (Патент № 2515051 РФ). С 2007-2020 гг. установлено 2727 лиц с подтвержденным наличием p24 антигена ВИЧ. Среди пациентов с положительным иммунным блотом случайным образом было обследовано 2699 образцов сывороток крови в 2011 г., 2013-2015 гг. Секвенирование генома РНК ВИЧ проводилось с использованием тест-системы ViroSeq HIV-1 (Abbott, США). Для определения субтипа ВИЧ-1 использовалось программное обеспечение COMET HIV и REGA Subtyping Tool v3.0. Филогенетический и эволюционный анализ проведен посредством jModelTest v2.1.7. При филогеографическом исследовании использован байесовский дискретный филогеографический анализ. В исследовании использовалось 293 последовательностей гена *pol* подтипа А6 ВИЧ-1, выделенных в периоды с 2008-2018 гг. в различных географических точках Красноярского края.

4. Метод системного анализа – декомпозиция на структурные компоненты системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции, позволил выявить наиболее информативные данные, собираемые в Центрах профилактики и борьбы со СПИД.

5. Социологический метод использовался для оценки влияния сообщения диагноза «ВИЧ-инфекция» на рискованное поведение. В опросе приняли участие 79 пациентов.

6. Экспериментальные эпидемиологические исследования включали разработку детерминистской модели для краткосрочного прогноза заболеваемости ВИЧ-инфекцией в сравнении с методом наименьших квадратов. Специально разработанная оригинальная стохастическая модель применялась для изучения основных закономерностей динамики развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции при различном приросте населения.

7. Метод линейного программирования использовался для выбора наиболее эффективной системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции.

8. Статистические методы включали расчет среднего арифметического, доверительных интервалов, стандартного отклонения.

9. Математическое моделирование для определения краткосрочного прогноза заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией проводилось тремя способами:

- a. метод наименьших квадратов;
- b. авторская детерминистская динамическая модель, где коэффициент репродукции определен посредством анализа частоты встречаемости p24 антигена и теста на давность заражения ВИЧ (Рис. 2);
- c. модель из пункта b, но коэффициент репродукции определен посредством анализа частоты встречаемости p24 антигена ВИЧ.

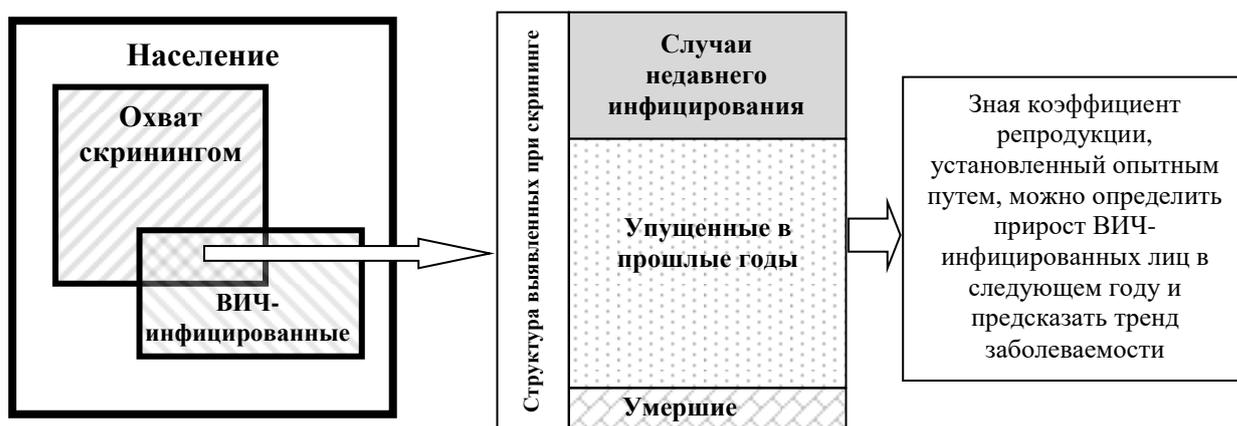


Рисунок 2. Общая схема модели построения прогноза заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией

Алгоритм моделирования включает следующие этапы:

1. Проводится оценка численности ВИЧ-инфекции в популяции методом обратного расчета. В качестве входных параметров используется количество населения, охват популяции скринингом и впервые выявленные случаи заболевания ВИЧ-инфекцией.
2. Необходимо вычесть из полученного значения впервые выявленных лиц, установленных в течение календарного года. Таким образом, мы получим оценку невыявленной (упущенной) ВИЧ-инфекции в популяции.
3. Полученное значение следует умножить на коэффициент репродукции, установленный опытным путем. Здесь или после шага 4 необходимо вычесть долю лиц, умерших от ВИЧ-инфекции (поправка на летальность).
4. Суммирование полученного приращения к общей популяции невыявленных ВИЧ-инфицированных лиц позволяет определить количество зараженных людей среди населения в следующем году.
5. Для оценки случаев ВИЧ-инфекции, которое будет фактически выявлено в системе здравоохранения, необходимо значение, полученное на шаге 4, пропорционально уменьшить на величину планируемого охвата населения скринингом.

Коэффициент репродукции равен отношению количества случаев заражений ВИЧ, выявленных на ранней стадии в текущем году, к количеству упущенных в прошлом году случаев ВИЧ-инфекции. Данный критерий характеризует среднее количество лиц, зараженных одним невыявленным ВИЧ-инфицированным индивидуумом.

Задача по оптимизации распределения финансовых ресурсов внутри системы управления решалась методом линейного программирования. При этом были выдвинуты следующие предположения:

1. В любой популяции можно выделить три группы ВИЧ-инфицированных лиц, отличающихся вероятностью передачи заболевания:
 - состоящих на учете, но не получающих АРТ;
 - состоящих на учете и получающих АРТ;
 - невыявленных.
2. Все эффективные управленческие воздействия влияют на вероятность

передачи ВИЧ среди населения.

3. Интегральное уменьшение вероятности передачи ВИЧ в популяции будет складываться из суммарного вклада трех компонентов: влияния охвата населения скринингом, лечения и профилактических мероприятий.

4. Оптимальное распределение средств будет экстремумом функции системы линейных уравнений, учитывающих стоимость и весовой вклад каждого компонента (скрининг населения, лечение, профилактика) в итоговое уменьшение вероятности передачи ВИЧ.

5. Наиболее эффективная система управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции использует оптимальное для данной эпидемиологической ситуации распределение финансовых ресурсов между скринингом населения, лечением и профилактикой, при котором вероятность передачи ВИЧ в популяции будет минимально возможной для данного уровня финансирования.

Для изучения основных закономерностей динамики развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции при различном приросте населения была разработана стохастическая модель для открытой популяции. Взаимодействие популяции человека и ВИЧ исследуется как процесс случайного распределения в популяции множества индивидуумов (точек), часть из которых инфицированы. В каждый имитируемый момент времени координаты точек определяются генератором случайных чисел. При совпадении координат инфицированной и не инфицированной точки происходит заражение с определенной вероятностью. Индивидуумы (точки) могут прибывать в популяцию и выбывать из популяции (рождаться, умирать, мигрировать). Минимально необходимые для решения данной задачи параметры представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с отрицательным, нулевым и положительным приростом населения

Обозначение	Наименование	Значение
n	Количество опытов (время)	1500
$B-D$	Прирост населения	-1%, 0%, 1%
N	Численность популяции	10000
N_{inf}	Количество инфицированных индивидуумов	500
S	Размер пространства	100000
L	Летальность	2% (4%)
P_{cont}	Вероятность передачи ВИЧ	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5

В ходе использования оригинальных математических моделей изучалась динамика численности, заболеваемость и пораженность населения ВИЧ-инфекцией.

Разработанная программа для ЭВМ также использовалась для оценки управленческих воздействий в популяциях с различным приростом населения. В данном исследовании вероятность передачи ВИЧ (P_{cont}) была

переменным параметром и являлась интегральной функцией эффективности профилактических/противоэпидемических мероприятий. Чем меньше значение данного параметра, тем эффективнее меры противодействия эпидемическому процессу.

Оценка результатов математического моделирования проводилась с использованием t-критерия, уровень критической проверки гипотезы принят на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По состоянию на 31.12.2020 г. в Красноярском крае с начала регистрации было подтверждено 41528 случаев ВИЧ-инфекции. Из них 3827 – лица, прибывшие с других территорий с ранее установленным диагнозом. В настоящее время в регионе количество лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 22969 человек. С 1996 по 2020 год динамика заболеваемости характеризуется двумя подъемами (Рис. 3).

Первый пик был зафиксирован в 2001 году и был обусловлен высокой скоростью передачи ВИЧ в среде потребителей инъекционных наркотиков в наиболее развитых в экономическом отношении городах Красноярске и Норильске.

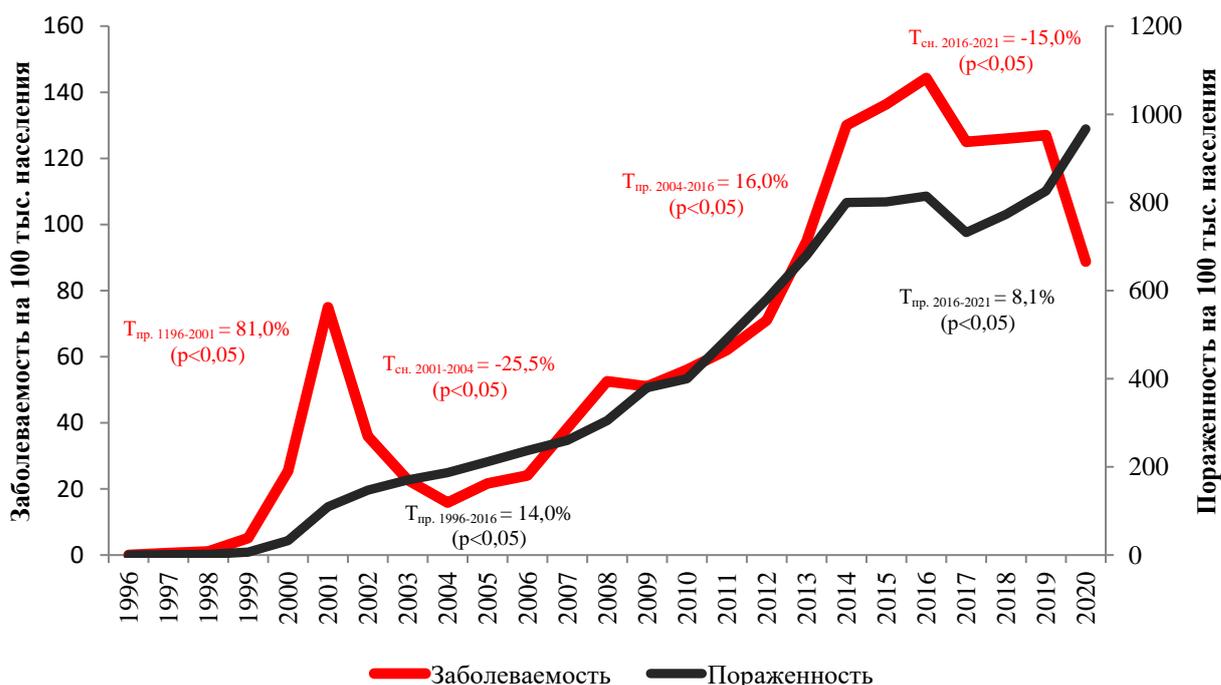


Рисунок 3. Многолетняя динамика заболеваемости и пораженности населения ВИЧ-инфекцией в Красноярском крае в период с 1996-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

За период 1996-2001 гг. показатель заболеваемости вырос с 0,03 до 75 на 100 тыс. населения ($T_{пр. 1996-2001} = 81,0\%$; $p < 0,05$). В половозрастной структуре преобладали мужчины – до 80% в возрасте 19-25 лет (84,6%). После 2001 г. эпидемия постепенно стала распространяться по административным территориям Красноярского края. Короткий период спада заболеваемости, продлившийся до 2004 года ($T_{сн. 2001-2004} = -25,5\%$; $p < 0,05$),

сменился следующим подъемом. Второй пик заболеваемости был достигнут в 2016 году и составил 144,3 на 100 тыс. населения ($T_{пр. 2004-2016} = 16\%$; $p < 0,05$). Вероятно, данный показатель был точкой баланса между насыщением популяции человека вирусом и профилактическими/противоэпидемическими воздействиями. В 2016 – 2020 годах заболеваемость приобрела отрицательный темп прироста ($T_{сн. 2016-2020} = -15\%$; $p < 0,05$). Необходимо отметить, что такая динамика регистрировалась на фоне увеличения охвата населения скринингом (в 2016 г. – 615978, в 2017 г. – 636145, в 2018 г. – 642200, в 2019 г. – 729122, в 2020 г. – 659037 человека).

Среди выявленных в 2020 году ВИЧ-инфицированных лиц доля женщин составляет 39%. Регистрировался высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных – 1,1%. По этому параметру Красноярский край из концентрированной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции перешел в генерализованную.

Число лиц, инфицированных при половых контактах, постоянно увеличивалось. В 2020 году доля случаев передачи ВИЧ при гетеросексуальном контакте составила 71% среди установленных путей заражения (2018 г. – 67,0%, 2019 г. – 66,7%), доля инфицированных при парентеральном употреблении психоактивных веществ снизилась до 26% (2018 г. – 32%, 2019 г. – 29%). Эти данные свидетельствуют о выходе эпидемии за рамки уязвимых групп в широкие слои населения и вовлечении социально благополучных людей. Таким образом, основные проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в модельной территории отражают эпидемиологию данной патологии в России. Из 61 муниципального образования Красноярского края в эпидемию ВИЧ-инфекции были вовлечены абсолютно все территории. Наибольшие показатели пораженности на 31.12.2020 г. были зарегистрированы в Норильске (3106,9), Лесосибирске (1554,8), Канске (1546,4), Енисейском районе (1521,5), Красноярске (1483,4).

Молекулярно-генетическое исследование циркулирующих в населении модельного региона вариантов ВИЧ позволило установить, что в 1996-2016 гг. произошло постепенное расширение генетического разнообразия субтипов ВИЧ (Табл. 3).

Таблица 3. Субтипное разнообразие ВИЧ на территории Красноярского края (абс.)

Годы	A6	CRF063	B	A6/B	Итого
1996-2002	74 (97,4%)	–	–	2 (2,6%)	76 (27,0%)
2003-2009	102 (97,2%)	–	–	3 (2,8%)	105 (37,4%)
2010-2016	83 (83,0%)	12 (12,0%)	3 (3,0%)	2 (2,0%)	100 (35,6%)
Итого	259 (92,3%)	12 (4,2%)	3 (1,0%)	7 (2,5%)	281 (100%)

Если в начале развития эпидемии более чем в 97% случаев регистрировался субтип A6, то в 2016 удельный вес снизился до 83%. Филогенетическая реконструкция времени до самого последнего общего предка показывает, что распространение подтипа A6 ВИЧ-1 в Красноярском

крае изначально включало одну вирусную линию, возникшую приблизительно в 1996 году, которая стала предком основного эпидемического кластера. В дальнейшем было еще не менее двух завозов подтипа А6 в Красноярский край. При этом анализ по путям передачи не позволил сделать однозначных выводов о корреляции выявленных кладов с данным фактором. Молекулярно-эпидемиологические оценки демографической истории подтипа А6 в регионе показали, что самые быстрые темпы роста были в конце 1990-х/начале 2000-х годов с последующей стабилизацией после 2008 года. Таким образом, можно утверждать, что первая вспышка ВИЧ-инфекции была обусловлена подтипом А6.

Филогеографический анализ показал, что Красноярск участвовал как минимум в пяти сильно поддерживаемых миграционных путях между 10 различными местами в регионе. Согласно расчетной генеалогии, первичный эпидемический очаг подтипа А6 появился в г. Красноярске, из которого возбудитель в дальнейшем распространился на соседние территории (Рис. 4).

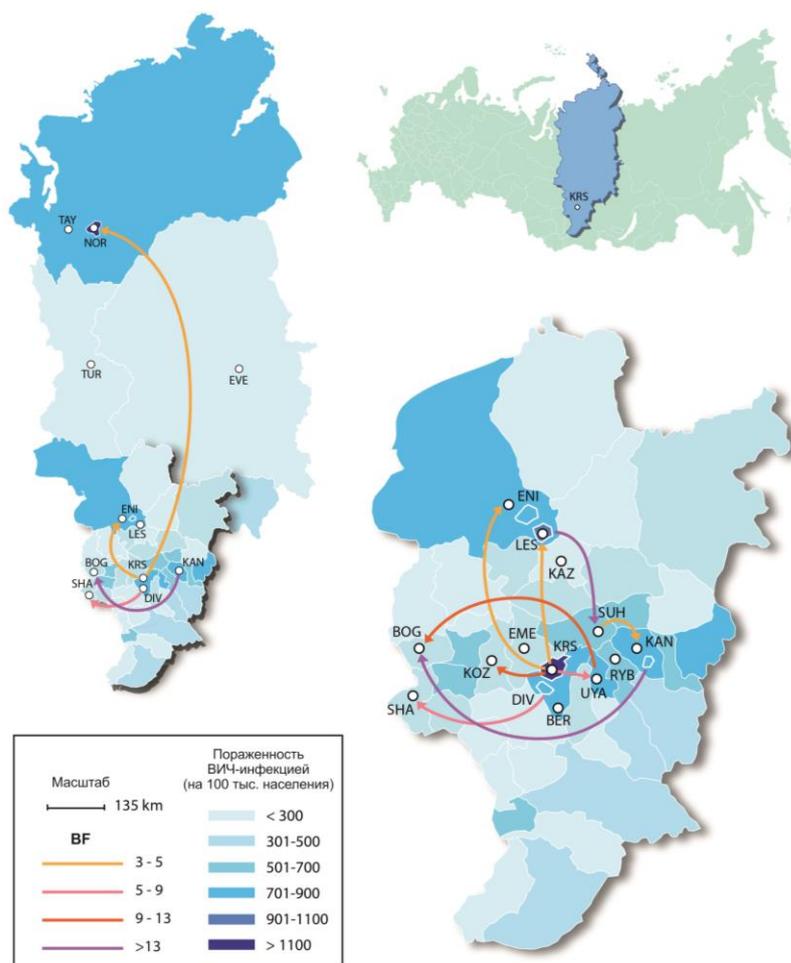


Рисунок 4. Распространение подтипа ВИЧ-1 А6 в Красноярском крае

Сокращения наименования районов: BER-Березовский; BMR-Большемуртинский; BOG-Боготольский; EME-Емельяновский; ENI-Енисейский; EVE-Эвенкийский; KAN-Канский; KOZ-Козульский; RYB-Рыбинский; SHA-Шарыповский; SUH-Сухобузимский; TAY-Таймырский; TUR-Туруханский; UYA-Уярский; KRS-г.Красноярск; DIV- г.Дивногорск; LES- г.Лесосибирск; NOR- г.Норильск
BF – (байесовский фактор) статистическая поддержка миграционных маршрутов.

Не установлено доказательств генетического потока из центральной части в северную часть Красноярского края, за исключением слабой связи между Норильском и Красноярском. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать, что эпидемический процесс на северных территориях Красноярского края поддерживается независимо от города Красноярска.

Оптимизация системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции

Основные параметры существующей системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции регламентированы «Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 года» (Рис. 5).



Рисунок 5. Структура системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции в настоящее время

Первичная информация о вновь установленном ВИЧ-инфицированном пациенте регистрируется в карте эпидемиологического расследования. Собранные данные группируются по 6 основным параметрам (Табл. 4).

Такие параметры как пол, возрастная группа, территория проживания в подавляющем большинстве случаев определяются точно и затруднений не вызывают.

Существенно сложнее однозначно определить контингент и социальную группу. В структуре кодов можно выделить не менее пяти подмножеств:

1. разделение по возможным путям передачи ВИЧ (половой – 121 (гетеросексуальные партнеры ВИЧ), 105 (беспорядочные половые связи); связанный с употреблением наркотиков – код 102 (потребители инъекционных наркотиков) и вертикальный – код 124 (дети, рожденные от

ВИЧ-инфицированных матерей));

2. местонахождение субъекта (лица в местах лишения свободы (код 112), стационарные больные (код 117));

3. группировка по медицинским признакам (обследованные при эпидемиологическом расследовании (код 120), доноры (код 108), больные с рядом клинических показаний, указывающих на наличие ВИЧ-инфекции или с подозрением, или подтвержденным диагнозом СПИД-индикаторного заболевания (код 113));

4. гражданство (граждане РФ (код 100), иностранные граждане (код 200));

5. код 118 (прочие) в своей структуре может содержать не менее 10 разнородных признаков, таких как военнослужащие (код 111), контакт по краснухе (код 135), профосмотры (код 131), медицинские работники (код 130) и т.д.

Таблица 4. Параметры ВИЧ-инфицированного пациента, используемые в информационно-аналитической подсистеме

Параметры	Значение параметра	
Пол	Мужской, женский	
Возраст	до 1 года, 1-14 лет, 15-19 лет, 20-24 года,, 55-59 лет, 60 и старше	
Территория проживания	Муниципальное образование, где проживает ВИЧ-инфицированный пациент	
Путь заражения	Код	Расшифровка
	100	Гомосексуальная связь с гомо/бисексуальным партнером, не употребляющим наркотики
	101	Гомосексуальная связь с наркопотребителем
	104	Гетеросексуальная связь с бисексуальным партнером, не употребляющим наркотики
	108	Наркотический контакт с инфицированным ВИЧ партнером
	109	Переливание крови/пересадка органов от инфицированного ВИЧ донора

Контингенты обследования на ВИЧ-инфекцию	102	Употребляющие наркотики внутривенно, в том числе больные наркоманией или злоупотребляющие наркотиками с вредными последствиями
	104	Больные с заболеваниями, передающимися половым путем
	112	Лица, находящиеся в местах лишения свободы
	120	Обследованные при проведении эпидемиологического расследования
	109	Беременные
	128	Другой контакт с ВИЧ позитивным, при котором имелся риск заражения ВИЧ
	200	Иностранцы граждане и лица без гражданства
	124	Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей
	105	Лица, занимающиеся оказанием коммерческих сексуальных услуг
....	
Социальные группы	Школьник, работающий, подследственный и пр.	

Аналогичную многомерность можно выделить при анализе социальных контингентов:

1. деление по возрастному признаку (школьник, студент, пенсионер);
2. профессиональная занятость (работающий, неработающий);

3. связь с исправительными учреждениями (осужденный, подследственный);
4. связь с армией (военнослужащий, призывник);
5. конкретная профессия (коммерческие секс работники, военнослужащий);
6. прочие признаки (наличие жилой площади (БОМЖ) и т.д.).

Очевидно, что для полноценного использования существующей системы, кодирование должно проводиться по нескольким подмножествам одновременно. Однако существующие нормативные требования декларируют проводить кодировку одним, в исключительных случаях двумя кодами. Поэтому вполне закономерно, что при анализе контингентов наиболее часто используют код 118 – прочие, а при шифровании социальных групп пользуются категориями работающие, неработающие. Для полноценного использования такой системы использовать один код или социальную группу недостаточно. Стремление к точности привело к формированию системы, которая по некоторым параметрам обладает информационной достаточностью (пол, возраст), а по другим – избыточностью (контингенты, риска, социальные группы и пр.).

Введем основной принцип оптимизации системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции – максимально эффективная система управления должна использовать финансовые средства таким образом, чтобы скорость распространения эпидемии была минимальной для данного уровня финансирования.

Адаптация существующей модели управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции к изложенному принципу представлена на рисунке 6.

Использование интенсивных показателей, например, заболеваемости как отношение количества впервые выявленных случаев к численности проживающего населения, в качестве критерия прироста случаев ВИЧ-инфекции на ранней стадии заражения нецелесообразно. При существующем уровне медицинского освидетельствования (охват населения скринингом на уровне 25-30%) эффективность управленческих воздействий можно будет оценить в среднем через 4 года. При меньшем сроке наблюдения неизбежно будут выявляться случаи ВИЧ-инфекции, упущенные в прошлые годы.

Таким образом, для эффективной оценки системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции оптимально использовать сведения о количестве лиц на ранней стадии заражения ВИЧ среди вновь выявленных случаев. На следующем шаге представляется целесообразным объединить данный критерий с регистрируемыми эпидемиологическими параметрами и объемами ресурсного обеспечения управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции посредством математической модели.



Рисунок 6. Система управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции с математической моделью эпидемического процесса

Модель эпидемического процесса ВИЧ-инфекции

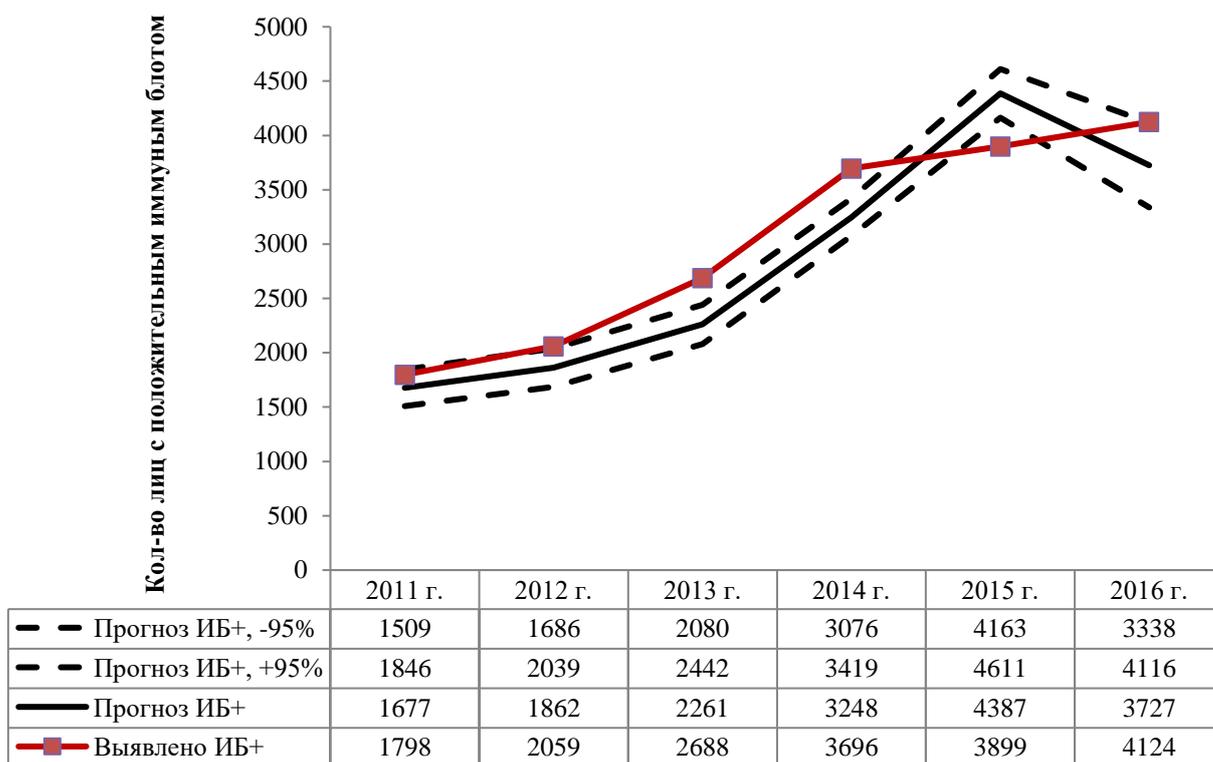
В практической деятельности Центров СПИД не используются математические модели для прогноза заболеваемости ВИЧ-инфекцией вследствие отсутствия соответствующих рекомендаций из министерства здравоохранения. Нормативные документы требуют отчитываться только о фактической ситуации на текущий момент времени.

Для прогноза развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции разработано значительное количество моделей. В подавляющем большинстве из них в качестве входных данных требуются параметры, которых с достаточным уровнем точности нет в практическом здравоохранении. Например, численность уязвимых групп риска – потребителей инъекционных наркотиков, лиц с пониженной социальной ответственностью и пр. Способы определения недостающих параметров обычно остаются за рамками авторских разработок, что резко ограничивает использование таких инструментов в Центрах СПИД.

Сформулируем основные требования к математической модели эпидемического процесса ВИЧ-инфекции:

1. модель должна использовать данные, имеющиеся в практическом здравоохранении;
2. возможность адаптации к любой территории с региональными и эпидемиологическими особенностями;
3. в выходных данных должен быть не только расчет оптимального распределения имеющихся финансовых средств, кадровых, материальных ресурсов, прогноз развития эпидемии при данном распределении, но и определение минимально необходимого финансирования, при котором заболеваемость ВИЧ-инфекцией приобретет отрицательный тренд.

При моделировании эпидемического процесса ВИЧ-инфекции точность прогноза в абсолютных значениях составила ± 142 человека ($p < 0,05$) (Рис.7). Коэффициент репродукции определяется с использованием дополнительного лабораторного теста на давность заражения ВИЧ, который отсутствует в стандартном алгоритме диагностики ВИЧ-инфекции. Таким образом, разработанная детерминистская модель не в полной мере соответствует требованиям, сформулированным к математическим моделям, ориентированным для практического здравоохранения. Тем не менее, предсказательная ценность алгоритма позволяет считать предложенный подход перспективным, поэтому предлагаемая модель была доработана.



Примечание: результат сравнительного анализа истинного количества выявленной ВИЧ-инфекции в положительной реакции иммунного блота (ИБ+) и прогноза с использованием предложенной модели

Рисунок 7. Динамика количества выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Красноярском крае с 2011-2016 гг.

Прогнозирование динамики эпидемического процесса на основе данных о выявлении p24 антигена ВИЧ

Многолетние наблюдения позволили выявить между регистрацией случаев выявления p24 антигена ВИЧ и долей недавнего инфицирования ВИЧ, регистрируемых среди лиц с положительным иммунным блотом, тесную корреляционную связь ($R=0,91$; $p<0,05$).

Следовательно, можно вычислить долю ранней стадии заражения ВИЧ, среди пациентов с положительным иммунным блотом (на тысячу обследованных лиц), зная частоту встречаемости лиц с p24 антигеном, используя следующую формулу:

$$\text{Частота встречаемости (<9 мес. ИБ+)} = \text{Частота встречаемости (p24+)} + 0,6 \pm 0,2 (p < 0,05)$$

Полученная информация позволяет разработать усовершенствованную прогностическую математическую модель, которую можно проверить за большой период: с момента внедрения исследования к p24 антигену ВИЧ в стандартный алгоритм диагностики (2007 г.) и по настоящее время (Рис. 8).

Точность прогноза составила – ± 293 человека. В сравнении с предыдущим способом доверительный коридор более широкий за счет учета

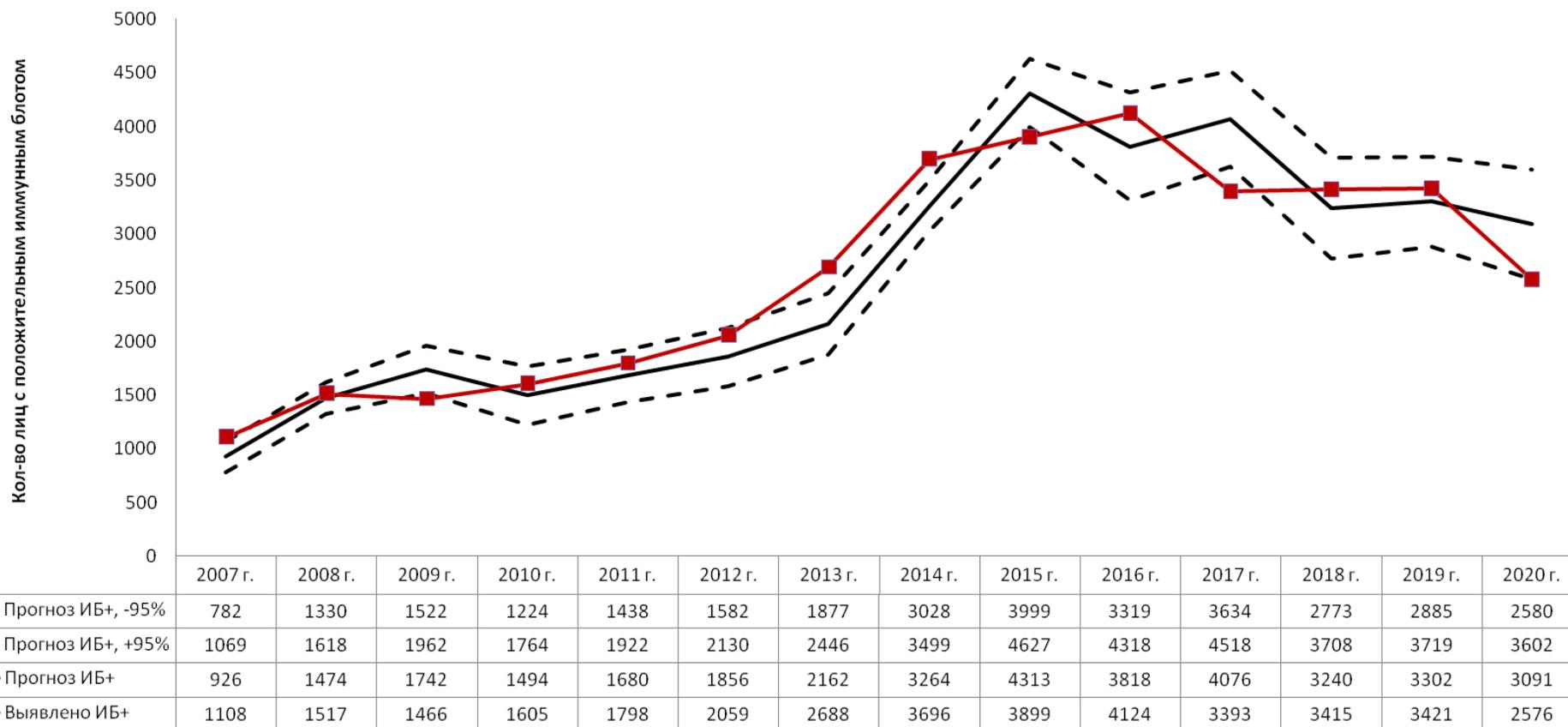
погрешности экстраполяции. Для каждого конкретного региона стоит оценить баланс между вероятной ошибкой прогноза и стоимостью получения более надежной информации.

В качестве метода сравнения был выбран метод наименьших квадратов. Выбор точек, используемых для выравнивания динамического ряда, остается за рамками математической методологии и выбирается исследователем произвольно. Для изучения влияния этого параметра были выбраны три разных периода построения начальной линейной регрессии:

1. 1995 – 2007 гг. погрешность ± 719 человек.
2. 2001 – 2007 гг. погрешность ± 888 человек.
3. 2007 – 2009 гг. погрешность ± 950 человек.

При моделировании вычислялся один год, затем проводилась коррекция с учетом истинного значения. При каждой итерации первоначальная линия регрессии удлинялась на одну точку и расчет повторялся. Средняя погрешность метода наименьших квадратов составила величину ± 852 человека ($p < 0,05$).

Таким образом, дополнение информационно-аналитического компонента частотой встречаемости случаев заражения ВИЧ, выявленных на ранней стадии (определяемых по p24 антигену или исследовании на давность заражения ВИЧ), позволяет создать прогностическую модель краткосрочного тренда заболеваемости с точностью, приемлемой для практического здравоохранения.



Примечание: Сравнительный анализ истинного количества выявленной ВИЧ-инфекции в положительной реакции иммунного блота (ИБ+) и прогноза, использующего для оценки доли ранних случаев заражения только данные о частоте встречаемости р24 антигена

Рисунок 8. Динамика количества выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Красноярском крае с 2007-2020 гг.

Влияние динамики численности населения на развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции

В Красноярском крае с 2007–2020 гг. прирост населения составил отрицательную величину $-1,0\%$ (в среднем $-0,08\%$ в год). Выявленная убыль населения была не значима для проведенных расчетов. Тем не менее, для понимания границ применимости разработанной модели была дана оценка влиянию изменения демографической ситуации на точность прогноза.

В отличие от детерминистской модели, ориентированной на данные, получаемые в практическом здравоохранении, для решения требуемой задачи целесообразно использовать вероятностный подход. В модели такого типа данные, полученные в Красноярском крае или любом ином регионе, считаются не существенными. Основной изучаемый параметр – динамика прироста населения и его влияние на основные регистрируемые эпидемиологические показатели ВИЧ-инфекции.

Результат проведенного эксперимента представлен на рисунке 9.

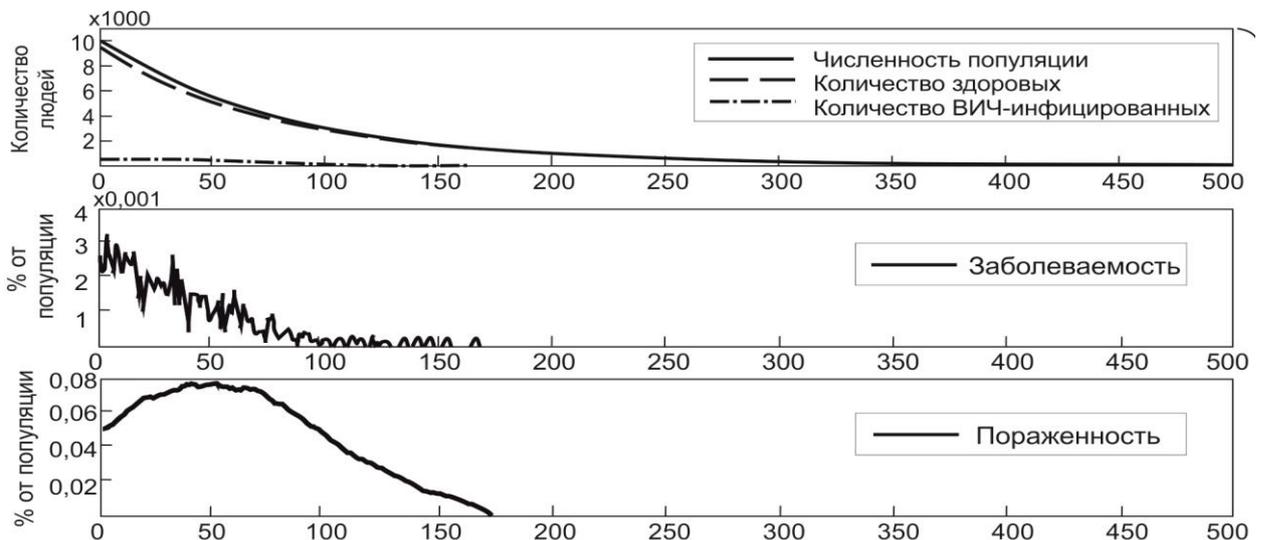


Рисунок 9. Динамика численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией при отрицательном приросте населения

В модельных экспериментах отрицательная динамика численности населения приводит в пределе к полному вымиранию популяции. Данный процесс происходит независимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции. Заболеваемость на первой стадии характеризуется возрастающим трендом, достигает пика и уменьшается до нуля. Пораженность имеет аналогичную динамику, сдвинутую во времени.

Сценарий, который формируется при рождаемости равной смертности, повторяет закономерности, выявленные при отрицательном приросте, но население при этом не вымирает. При внедрении ВИЧ-инфекции в популяцию численность населения сокращается ускоренными темпами. Вследствие уменьшающейся плотности населения вероятность контакта инфицированного и здорового человека становится меньше, чем вероятность зараженному пациенту дожить до этого события.

В математических моделях при сочетании таких параметров вирус

может полностью элиминироваться из популяции. Заболеваемость и пораженность, достигнув максимума, снижаются до нуля. Население при существенном снижении численности сохраняет способность к последующему восстановлению за счет оставшихся здоровых индивидуумов.

Иное развитие событий происходит при положительном приросте населения (Рис. 10).

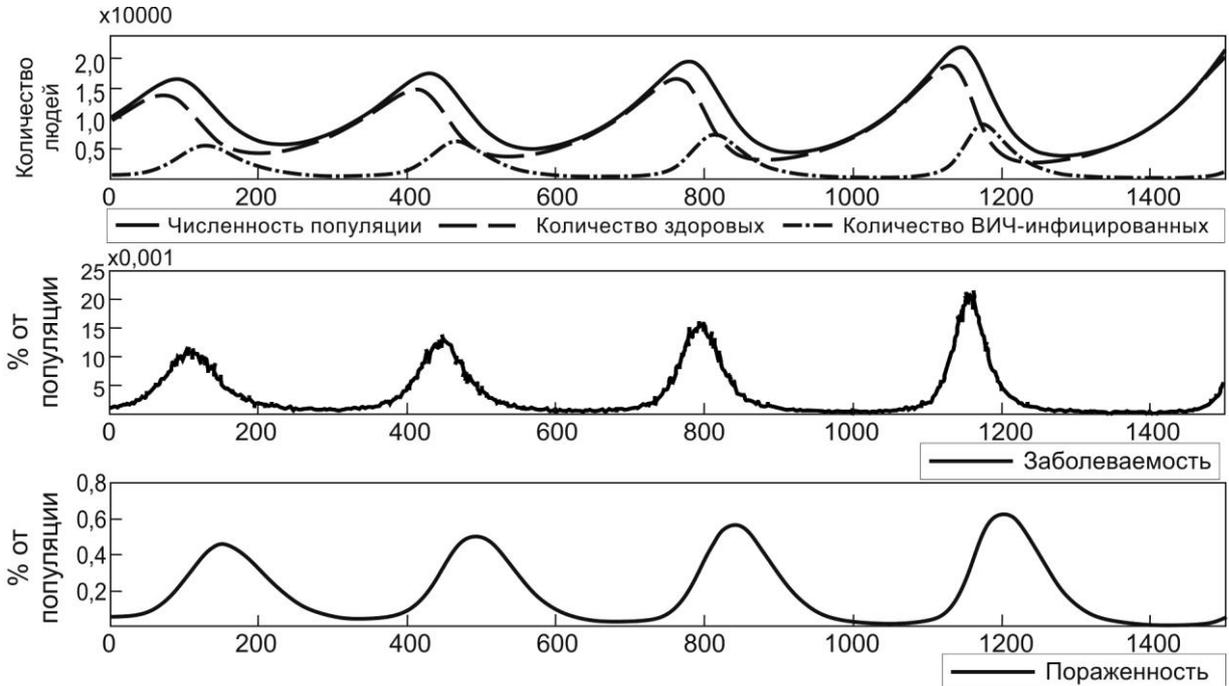


Рисунок 10. Динамика численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией при положительном приросте населения

Проведенный анализ показал, что на начальных стадиях эпидемического процесса ВИЧ стремительно распространяется среди населения. Быстрое наступление момента смерти среди зараженных лиц приводит к сокращению численности популяции. Как следствие, уменьшается заболеваемость и пораженность.

При формировании таких условий относительно низкая доля ВИЧ-инфицированных лиц среди оставшегося населения существенно не сказывается на суммарной продолжительности жизни популяции. Численность начинает восстанавливаться за счет здоровых индивидуумов. Далее сценарий с распространением ВИЧ и уменьшением населения повторяется. На графике формируется достаточно устойчивая циклическая структура, где периоды роста численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией сменяются спадом, и количество населения медленно прирастает.

Согласно отчету ВОЗ самые пораженные ВИЧ-инфекцией страны мира находятся в Африке (Табл. 5).

Таблица 5. Пораженность ВИЧ-инфекцией населения в возрасте от 15-49 лет в наиболее пораженных странах мира (%)

Страна	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2017 г.
Ботсвана	27 (26,0-28,0)	24,5 (22,5-25,6)	23,2 (21-24,2)	22,8 (20,7-24,7)
Свазиленд	25,8 (24,2-27,4)	25,5 (24,2-26,4)	27,4 (25,6-28,3)	27,4 (25,2-28,8)
Лесото	21,9 (21-22,7)	22,1 (20,8-22,9)	22,2 (20,5-22,9)	23,8 (22,5-24,7)

Стоит отметить, что при таких параметрах эпидемического процесса ВИЧ-инфекции численность населения перечисленных стран на протяжении многих десятков лет стабильно прирастает (Рис. 11).

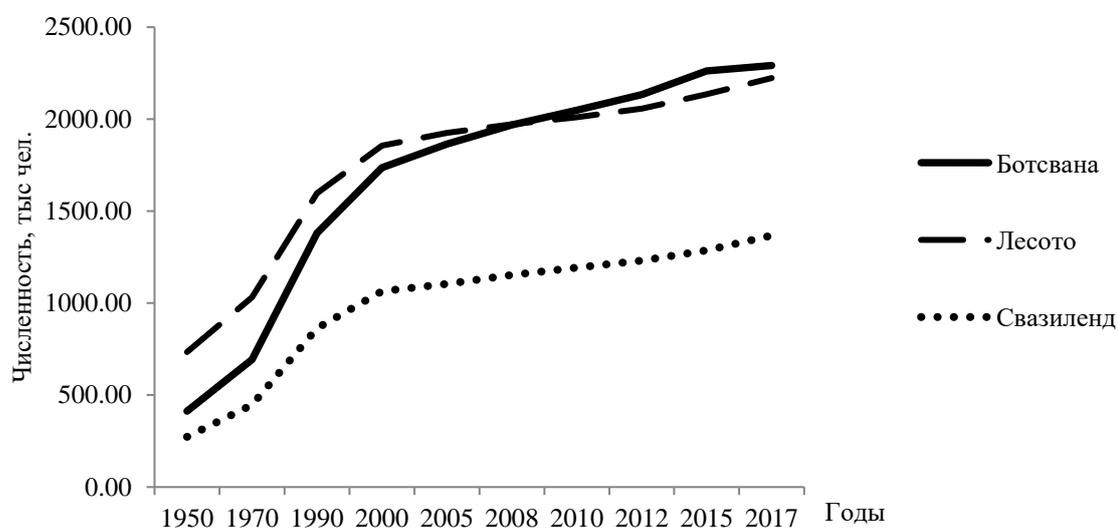


Рисунок 11. Динамика численности населения Ботсваны, Лесото и Свазиленда

Молекулярно-генетические исследования показывают, что ВИЧ-инфекция появилась в Африке в 30-40-х годах 20 века и более 50 лет ВИЧ циркулировал на континенте без активного вмешательства в эпидемический процесс. Проведенные имитационные исследования позволили предположить, что в странах Ботсвана, Лесото и Свазиленд сформировался эволюционно устойчивый баланс между долей здорового и ВИЧ-инфицированного населения, при котором пораженность не реализуется выше 30%. Вероятно, что без активных управленческих воздействий, в частности, со стороны такой международной организации как ЮНЭЙДС, в дальнейшем наблюдался бы спад численности населения, заболеваемости и пораженности с последующей цикличностью.

Моделирование управленческих воздействий показало, что в популяциях с отрицательным и нулевым приростом населения положительный эффект профилактических/противоэпидемических мероприятий пропорционален степени уменьшения вероятности передачи ВИЧ. Эпидемиологически это выражается в линейном снижении заболеваемости и пораженности населения. В популяциях с положительным

приростом уменьшения вероятности передачи ВИЧ менее 40% стратегически неэффективно, а при достижении 80% активность эпидемического процесса снижается в 1,9 раза (Рис. 12).

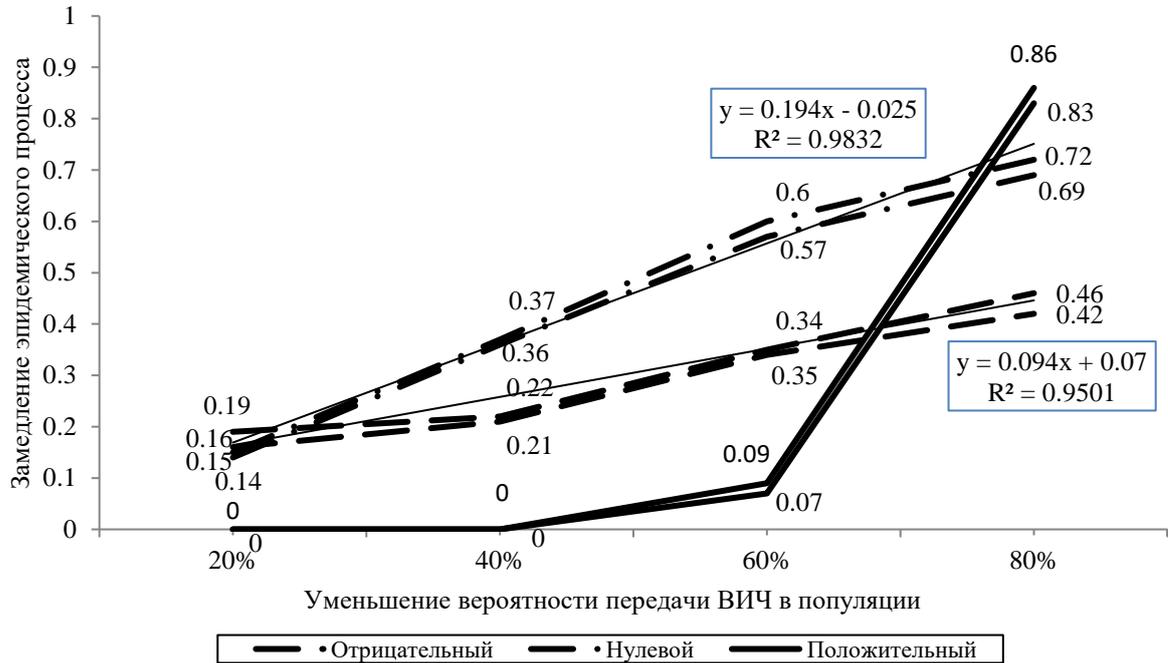


Рисунок 12. Темпы изменения скорости заболеваемости и пораженности в популяциях с различным приростом населения ($p < 0,05$)

Таким образом, при различном приросте населения (положительном, нулевом, отрицательном) и отсутствии системы контроля, параметры развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции будут существенно отличаться и требуют разных подходов к управлению.

Оптимальное распределение ресурсов в системе эпидемиологического контроля за ВИЧ-инфекцией

Анализируя эпидемиологические и экономические параметры, можно составить оптимизационную систему линейных уравнений, решение которой позволит найти такое распределение ресурсов между охватом населения скринингом, лечением и профилактическими мероприятиями, при котором вероятность передачи ВИЧ в популяции будет минимально возможной для данного уровня финансирования (Табл. 6).

Таблица 6. Параметры, использованные при моделировании

Компонент	Уменьшение вероятности передачи ВИЧ (среднее значение), %	Стоимость (среднее значение), руб/человека/год
Охват населения скринингом	45	120
Лечение	95	60000
Профилактика	5	0,5

Для расчета вероятности передачи ВИЧ в популяции необходимо ввести дополнительную переменную, характеризующую отношение удельного веса случаев выявленной и случаев невыявленной ВИЧ-инфекции.

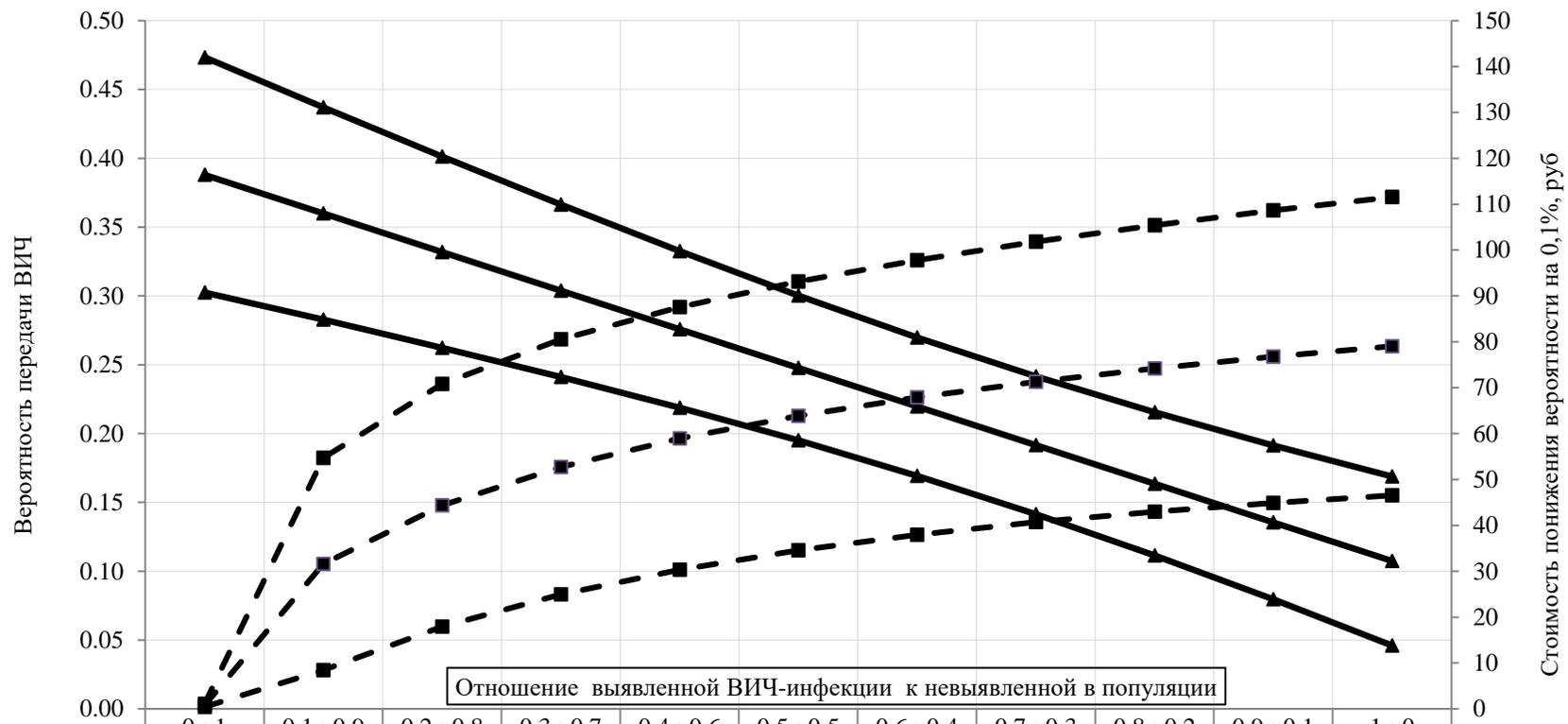
Проведенное исследование показало, что при увеличении в популяции доли случаев выявленной ВИЧ-инфекции, вероятность передачи вируса линейно уменьшается с $0,39 \pm 0,09$ до $0,11 \pm 0,06$. При этом стоимость уменьшения вероятности передачи ВИЧ на 0,1% характеризуется обратной зависимостью. Такая динамика объясняется возрастающей возможностью использования лечебных мероприятий, обладающей самым значительным финансовым весом. Очевидно, что при отсутствии в популяции установленных лиц с ВИЧ-инфекцией применение АРТ невозможно и используется только скрининг населения и профилактическая работа (Рис. 13).

Для использования разработанной методики к конкретной популяции требуются следующие данные (Табл. 7).

Таблица 7. Некоторые параметры проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории Красноярского края на 31.12.2020

Параметр	Значение параметра, абс.	Доля выявленной/ невыявленной ВИЧ-инфекции, %
Численность населения	2866255	
Кол-во ВИЧ-инфицированных лиц, внесенных в Федеральный регистр	19422	0,69 ($\approx 0,7$)
Оценка невыявленной ВИЧ-инфекции в популяции	8738 ± 327	0,31 ($\approx 0,3$)
Кол-во лиц, обследованных в скрининге	683300	
Кол-во лиц, получающих АРТ	14343	
Оценка лиц, охваченных первичной профилактикой	1163980	

Необходимо отметить, что в отличие от скрининга населения или лечения, где ведется персонифицированный учет обследованных лиц, профилактическая работа не содержит таких точных сведений. По оценке Красноярского Центра СПИД на 31.12.2020 года уровень информирования населения в возрастной группе 18-49 лет достиг 90%. Доля данной группы в структуре численности населения Красноярского края составляет 45%, как следствие, общий охват профилактической работой в популяции составил 41% (Табл. 8).



	Отношение выявленной ВИЧ-инфекции к невыявленной в популяции										
	0 : 1	0.1 : 0.9	0.2 : 0.8	0.3 : 0.7	0.4 : 0.6	0.5 : 0.5	0.6 : 0.4	0.7 : 0.3	0.8 : 0.2	0.9 : 0.1	1 : 0
—▲— P передачи ВИЧ (M)	0.39	0.36	0.33	0.30	0.28	0.25	0.22	0.19	0.16	0.14	0.11
—▲— P передачи ВИЧ (M-σ)	0.30	0.28	0.26	0.24	0.22	0.20	0.17	0.14	0.11	0.08	0.05
—▲— P передачи ВИЧ (M+σ)	0.47	0.44	0.40	0.37	0.33	0.30	0.27	0.24	0.22	0.19	0.17
-■- Эффектив. (M), руб	0.78	31.56	44.36	52.73	58.93	63.83	67.86	71.26	74.20	76.76	79.03
-■- Эффектив.(M-σ), руб	0.44	8.41	17.90	24.93	30.30	34.52	37.91	40.68	42.98	44.90	46.54
-■- Эффектив. (M+σ), руб	1.11	54.71	70.82	80.52	87.55	93.13	97.80	101.84	105.41	108.62	111.53

Рисунок 13. Диапазон вероятности передачи (P) ВИЧ и эффективность использования финансовых ресурсов в системе управления, использующей скрининг населения, лечение и профилактические мероприятия

Таблица 8. Охваты населения скринингом, лечением и профилактической работой в Красноярском крае в 2020 году

Показатель	Скрининг	Лечение	Профилактика
Доля лиц, охваченных медицинской услугой внутри группы	0,24	0,74	0,41

Распределение выявленных и невыявленных случаев ВИЧ-инфекции в Красноярском крае в 2020 году составляло отношение 0,7:0,3. Для популяции с таким распределением случаев были оценены возможные комбинации компонентов контроля (скрининг, лечение, профилактика) и итоговая стоимость каждой системы управления. Проведенная оценка всех мероприятий по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД в Красноярском крае составила 1,2-1,3 млрд. рублей. Следовательно, для итогового изучения целесообразно оставить системы управления ВИЧ-инфекцией с аналогичной стоимостью (Табл. 9).

Таблица 9. Системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции, допустимые к реализации в Красноярском крае в 2020 году (цветом выделена использовавшаяся система)

№	Система управления (скрининг : лечение : профилактика)*	Вероятность передачи ВИЧ в популяции	Стоимость управления, руб.	Стоимость уменьшения вероятности на 0,1%
1	1 : 0,5 : 0,9	0,16	1 218 275 520	3 592 408
....
56	0,2 : 0,7 : 0,5	0,24	1 296 504 063	4 926 395
57	0,2 : 0,7 : 0,4	0,24	1 296 390 271	4 940 982
....			
60	0,1 : 0,7 : 0,1	0,24	1 261 925 567	4 914 518

* – в колонке показан охват населения скринингом, лечением и профилактической работой внутри соответствующих групп. Например, 0,2:0,7:0,4 означает охват скринингом 20% популяции, 70% от диспансерной группы находятся на лечении и 40% популяции охвачены профилактической работой.

Из всего возможного многообразия управленческих воздействий на эпидемический процесс ВИЧ-инфекции, тактика, утвержденная нормативными документами и используемая в практическом здравоохранении Красноярского края, не является оптимальной. Целевые показатели охвата населения скринингом, лечением и информирования населения регламентируются приказами Минздрава РФ. Один из главных критериев оценки системы противодействия ВИЧ-инфекции – максимально возможный охват лечением выявленных ВИЧ-инфицированных лиц. С точки зрения персонифицированного подхода улучшение (сохранение) качества жизни индивидуума действительно является приоритетной задачей.

Если рассматривать ВИЧ-инфекцию с точки зрения эпидемиологии и популяционного уровня, то представляется целесообразным выделяемые дополнительные ресурсы направлять на охват населения скринингом.

При таком подходе вероятность передачи ВИЧ в населении снижается до 16%, в сравнении с имеющимся на настоящее время 24%. Необходимо отметить, что эффективные параметры контроля ВИЧ-инфекции в популяции

достижимы и при меньшем финансировании. Вместо 1,296 млрд. рублей, требуемых для охвата населения скринингом, лечением и профилактикой на уровне 0,2 : 0,7 : 0,4, затраты на систему управления 1,0 : 0,5 : 0,9 составят 1,218 млрд. рублей.

Ожидаемый эпидемиологический эффект представлен в таблице 10.

Таблица 10. Прирост количества заболевших в Красноярском крае при различных системах управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции

Кол-во проживающих лиц с подтвержденной ВИЧ-инфекции на 31.12.2020	Прирост при системе контроля 0,2:0,7:0,4 (P=0,24)	Прирост при системе контроля 1,0:0,5:0,9 (P=0,16)	Разница
19422	4661	3107	1554

При охвате населения скринингом на уровне 20%, лечением – 70% и профилактической работе – 40%, в среднем, каждый ВИЧ-инфицированный заражает 0,24 человека в год. При таких параметрах прирост случаев ВИЧ-инфекции в Красноярском крае составил 4661 человек. Изменение охвата населения скринингом до 100% и информирования до 90% даже при снижении (или стабильном сохранении) уровня АРТ позволит уменьшить вероятность передачи ВИЧ до 0,16, а прирост количества заболевших лиц сократить на 33%.

Таким образом, дополнение модели краткосрочного прогнозирования тренда заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией предложенным подходом к управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции позволяет определить наиболее эффективный комплекс управленческих воздействий в условиях ограниченных ресурсов. При этом технология расчета обладает адаптивными свойствами к конкретным эпидемиологическим и региональным особенностям. Использование такого подхода в перспективе позволит снизить активность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и минимизировать риски для населения в условиях имеющегося ограниченного финансирования.

ВЫВОДЫ

1. За период с 1996 по 2020 годы основные проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Красноярском крае сопоставимы с аналогичными характеристиками в России. В период с 1996 по 2020 годы динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Красноярском крае характеризуется двумя пиками: в 2001 г. – 75,0 на 100 тыс. населения и 2016 г. – 144,3 на 100 тыс. населения. В структуре эпидемии 1996-1999 годов преобладали мужчины – 80%, доля лиц в возрасте 19-25 лет составляла 84,6%, парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ занимал до 72%. На 2020 год доля мужчин снизилась до 61%, большая часть которых (85,5%) возрастной категории старше 30 лет, парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ снизился до 26%. По уровню регистрации ВИЧ-инфекции у беременных женщин (1,1% на 2020 год), эпидемический процесс перешел в генерализованную стадию.

2. В период с 2008 по 2018 годы зафиксировано изменение генетической структуры возбудителя с увеличением подтипов ВИЧ-1: А6 (92,3%), CRF063_02А (4,3%), В (1,1%) и уникальные рекомбинанты (2,3%). Филогенетическая реконструкция позволила установить, что подтип А6 был завезен в Красноярский край в период с 1994 по 1999 годы с центром начала распространения в г. Красноярске с последующей независимой циркуляцией в центральной группе районов. Эпидемический процесс в северных территориях поддерживается независимо от города Красноярска.
3. В информационной системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией такие параметры как пол, возраст, территория проживания обладают информационной достаточностью и однозначностью определения. В отличие от этого, система идентификации контингентов риска, социальных групп, путей заражения ВИЧ создана таким образом, что индивидуум одновременно может относиться к пяти и более кодам внутри каждой категории, но шифруется только одним значением параметра. Такой подход к кодировке приводит к информационной избыточности и не оптимален при разработке математической модели эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, предназначенной для использования в практическом здравоохранении.
4. Наиболее информативные критерии, позволяющие построить краткосрочный прогноз динамики развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, – численность проживающего населения, охват популяции скринингом, количество вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, распределение вновь выявленных лиц по давности заражения, летальность. Количественные значения данных параметров за текущий и прошлый год позволяют вычислить коэффициент репродукции, характеризующий скорость распространения ВИЧ от одного невыявленного ВИЧ-инфицированного случая. В Красноярском крае коэффициент репродукции характеризуется тенденцией к снижению. С 2007–2020 годы уменьшение составило от 0,78 до 0,28, соответственно (среднее значение за период $0,45 \pm 0,16$).
5. Разработанная методика прогнозирования заболеваемости ВИЧ-инфекцией, на основе эмпирических данных практического здравоохранения, позволяет рассчитать количество новых случаев инфицирования с точностью ± 293 человека, а дополнение входных данных результатами лабораторного исследования о давности заражения ВИЧ позволяет увеличить точность прогноза в два раза ± 142 человека ($p < 0,05$).
6. Математическое моделирование продемонстрировало, что развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции детерминируется динамикой прироста населения. При отрицательном или нулевом приросте заболеваемость и пораженность, сформировав пики, приобретают отрицательный тренд и в дальнейшем теоретически возможна полная элиминация вируса из популяции, а при положительном приросте возможно формирование эволюционно устойчивого равновесия между долей здоровых и ВИЧ-инфицированных лиц.

7. Эффективные управленческие воздействия в популяциях с отрицательным и нулевым приростом выражаются в линейном уменьшении заболеваемости и пораженности. В популяциях с положительным приростом уменьшение вероятности передачи ВИЧ менее 40% стратегически неэффективно, а при достижении значения показателя 80% активность эпидемического процесса снижается в 1,9 раза.

8. Предложенный концептуальный подход к моделированию эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения позволяет рассчитать наиболее эффективное распределение средств для минимизации риска заражения вирусом иммунодефицита человека в популяции с учетом диагностических, лечебных и профилактических мероприятий. Наиболее эффективная стратегия управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции обеспечивает снижение количества впервые заболевших лиц на 33% в год.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуемая к использованию система управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции представлена на рисунке 14.

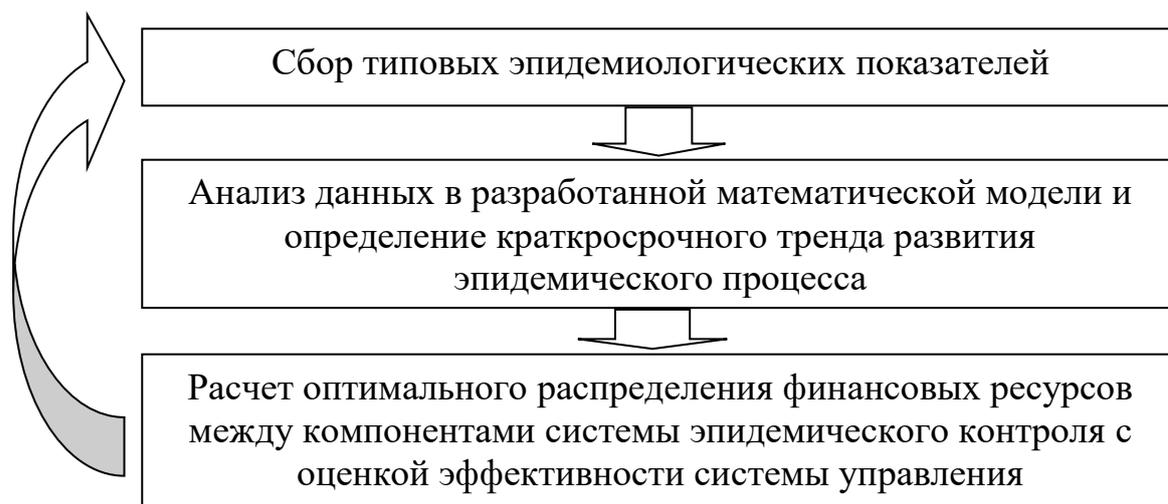


Рисунок 14. Схема предложенного подхода к управлению эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов

В настоящее время эффективность системы управления ВИЧ-инфекцией оценивается по уровню достижения ряда целевых показателей, таких как охват населения скринингом, доля лиц, получающих АРТ, и т.д. При этом остается неизвестным, какой эпидемиологический эффект следует ожидать от достижения набора регламентированных параметров. Сбор эпидемиологических данных выступает в такой системе в качестве констатации факта текущей эпидемиологической ситуации. Метода, позволяющего из собранных данных получить руководство к действию, не предусмотрено.

Поэтому не зависимо от полученной информации, коррекция управления проводится только из эмпирических соображений.

Предложенный концептуальный подход позволяет на основе наиболее информативных критериев (численность популяции, охват населения скринингом, впервые выявленные случаи заболевания ВИЧ-инфекцией, встречаемость случаев заражения ВИЧ, выявленных на ранней стадии, летальность), характеризующих краткосрочный тренд развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, осуществить выбор модели управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции. Оценка качества системы управления проводится посредством анализа итогового эпидемиологического результата. Использование предложенной экспертной системы позволяет рассчитать наиболее эффективный комплекс управленческих действий в условиях ограниченных ресурсов. После получения следующего хронологического набора эпидемиологических показателей система корректируется исходя из региональных и бюджетных особенностей конкретной территории. Необходимо отметить, что для внедрения предложенной системы управления эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции требуются только фактические данные, имеющиеся в любом Центре СПИД (выделенный объем финансирования и параметры перечисленные в наиболее информативных критериях).

Рекомендации предназначены для органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и системы здравоохранения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и приравненных к ним

1. HIV-1 Genetic Variants in the Russian Far East / E. Kazennova, V. Laga, I. Lapovok, N. Glushchenko, **D. Neshumaeв**, A. Vasilyev, M. Bobkova // *AIDS Reserch and Human Retroviruses*. – 2014. – V. 30, № 8. – P. 742-752.
2. Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) / Е.В. Казеннова, **Д.А. Нешумаев**, Д.В. Рукавицин, И.А. Лаповок, В.Ю. Лага, О.В. Ракчеева, А.В. Васильев, А.С. Туманов, Г.А. Воронцова, А.В. Кузнецова, Е.А. Лойфман, И.Н. Старухина, О.И. Кустова, Н.В. Половица, Н.А. Липская, М.Р. Бобкова // *Вопросы вирусологии*. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 31-36.
3. Оценка новой тест-системы ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) / Ю.Е. Загрядская, **Д.А. Нешумаев**, Ю.А. Кокотюха, Е.М. Мейрманова, И.А. Ольховский, В.Ф. Пузырев, А.Н. Бурков, Т.И. Уланова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 23-27.
4. Моделирование динамики эпидемии ВИЧ-инфекции с использованием частоты встречаемости ранних случаев заражения / **Д.А. Нешумаев**, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Е.М. Мейрманова, Т.И. Уланова, Ю.Е. Загрядская // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 53–60.

5. Сравнительный анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в Иркутской области в 1999 и 2012 гг. / А.В. Лебедев, **Д.А. Нешумаев**, Е.В. Казеннова, И.А. Лаповок, В.Ю. Лага, А.С. Туманов, Н.В. Глущенко, Ю.К. Плотникова, О.А. Пономарева, Е.И. Ярыгина, М.Р. Бобкова // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 112-118.
6. **Нешумаев, Д.А.** Математическое моделирование эпидемического и биологических процессов ВИЧ-инфекции / **Д.А. Нешумаев**, Е.Н. Сухарев, В.Л. Стасенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 58-67.
7. **Нешумаев, Д.А.** Скрининг населения необходимый для контроля эпидемии ВИЧ-инфекции / **Д.А. Нешумаев** // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 73-80.
8. **Нешумаев, Д.А.** Система управления ВИЧ-инфекцией: часть 1 – принципы функционирования и оптимальные параметры / **Д.А. Нешумаев**, Е.Н. Сухарев, В.Л. Стасенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 93-101.
9. Molecular Surveillance of HIV-1 Infection in Krasnoyarsk Region, Russia: Epidemiology, Phylodynamics and Phylogeography / **D. Neshumaev**, A. Lebedev, M. Malysheva, A. Boyko, E. Ozhmegova, A. Antonova, E. Kazennova, M. Bobkova // Current HIV Research. – 2019. – V. 17, № 2. – P. 114-125.
10. Определение ранней ВИЧ-инфекции в популяции по частоте встречаемости p24 антигена и в исследовании на давность заражения / **Д.А. Нешумаев**, Е.М. Мейрманова, О.Н. Кунцевич, С.Е. Скударнов, В.Л. Стасенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 68-74.
11. **Нешумаев, Д.А.** Эффективность стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90» в популяциях с различным приростом численности населения / **Д.А. Нешумаев**, Е.Н. Сухарев, В.Л. Стасенко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 58-70.
12. Влияние сообщения о диагнозе на поведение ВИЧ-инфицированных лиц / **Д.А. Нешумаев**, И.А. Ольховский, В.П. Чубаров, Л.В. Рузньева, С.Е. Скударнов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 42-48.
13. **Нешумаев, Д.А.** Моделирование эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в популяциях с различным естественным приростом численности населения / **Д.А. Нешумаев**, Е.Н. Сухарев, В.Л. Стасенко // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 115-125.
14. Шарипова И.Н., Загрядская Ю.Е., Пузырев В.Ф., Ольховский И.А., **Нешумаев Д.А.**, Рузаева Л.А., Обрядина А.П., Бурков А.Н., Уланова Т.И. Иммуноферментная тест-система для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), в том числе ВИЧ-1 группы О, в сыворотке (плазме) крови человека «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК». Патент № 2515051 РФ, МПК С12Q 1/00 (2006.01) А61К 39/00 (2006.01); Заявл. 2013117608/10 от 17.04.2013; Опубл. 10.05.2014, Бюл. № 13.

Публикации в других изданиях

15. Prognostic, economic and epidemiological significance of p24 antigen for early detection of HIV infection / **D. Neshumaev**, L. Ruzaeva, I. Olkhovskiy, N. Shevchenko, M. Vinogradova, I. Sharipova, T. Ulanova // 21st ECCMID/27th ICC. – Mylan, 2011. – R2493.
16. Опыт использования теста для определения давности заражения в диагностическом алгоритме ВИЧ-инфекции / **Д.А. Нешумаев**, Л.А. Рузаева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Е.П. Бойко, Н.А. Ельчининова, Т.И. Уланова, И.Н. Шарипова // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 420.
17. First broad experience of HIV-1 genotypic tropism testing in the Russian Federation / A. Lopatukhin, D. Kireev, D. Kuevda, G. Korovina, N. Dementeva, A. Pokrovskaya, O. Peksheva, N. Urazov, N. Ermolinskaya, N. Gerasimova, L. Volova, A. Kolomeets, **D. Neshumaev**, V. Kotova, A. Shemshura, G. Shipulin // 14th European AIDS Conference. – Brussels, 2013.
18. Возврат лиц на повторное обследование к ВИЧ-инфекции после сообщения о наличии p24 антигена / **Д.А. Нешумаев**, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Н.Я. Манылова, Е.М. Мейрманова, М.Н. Виноградова // Материалы научно-практической конференции «Диагностика и профилактика инфекционных болезней». – Новосибирск, 2013. – С. 81-83.
19. Genetic analysis of HIV-1 variants circulating in the Russian Far East / E. Kazennova, V. Laga, D. Rukavitsyn, I. Lapovok, **D. Neshumaev**, M. Bobkova // Reviews in antiviral therapy infectious diseases. – 2013. – V. 2. – P. 44-45.
20. Эффект сообщения о наличии p24 антигена ВИЧ / **Д.А. Нешумаев**, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Н.Я. Манылова, Е.М. Мейрманова, М.Н. Виноградова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Байкальская неделя противодействия ВИЧ-инфекции 2013: взгляд в будущее». – Иркутск, 2013. – С. 29.
21. Совместное использование филогенетического анализа и теста для определения давности инфицирования при установлении источника ВИЧ-инфекции / **Д.А. Нешумаев**, Е.А. Татьяна, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Е.М. Мейрманова // Материалы научно-практической конференции «Вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибирского Федерального округа». – Красноярск, 2014. – С. 102-103.
22. Опыт совместного использования филогенетического анализа и определения давности инфицирования при расследовании внутрибольничного заражения ВИЧ-инфекции / **Д.А. Нешумаев**, Е.А. Татьяна, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Е.М. Мейрманова, М.Н. Виноградова, Т.И. Уланова, Ю.Е. Загрядская // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2014. – Т. 1. – С. 64-65.
23. Assessment of the ability DS-EIA-HIV-AB-TERM assay correctly identify

long-standing and recent HIV infection / Y. Zagryadskaya, V. Puzyrev, A. Burkov, **D. Neshumaev**, T. Ulanova // BMC Infectious Diseases. 2014. – V.14 (Suppl 2). – P. 70.

24. Оценка скорости развития эпидемии ВИЧ-инфекции по частоте встречаемости ранних случаев заражения / **Д.А. Нешумаев**, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Ю.А. Кокотюха, Е.М. Мейрманова, Т.И. Уланова, Ю.А. Загрядская // Сборник тезисов юбилейной конференции Красноярского Краевого Центра СПИД «Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции. Стратегия профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку». – Красноярск, 2015. – С. 32-34.

25. **Нешумаев, Д.А.** Частота распространенности мутаций лекарственной резистентности ВИЧ в Красноярском крае / **Д.А. Нешумаев** // Сборник тезисов юбилейной конференции Красноярского Краевого Центра СПИД «Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции. Стратегия профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку». – Красноярск, 2015. – С.30-31.

26. Характеристика генетических вариантов ВИЧ-1, выделенных на территории Иркутской области в 2012 году / А.В. Лебедев, Е.В. Казеннова, В.Ю. Лага, И.А. Лаповок, Н.В. Глущенко, М.Р. Бобкова, Ю.К. Плотникова, О.А. Пономарева, **Д.А. Нешумаев** // Сборник материалов XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2015. – С. 227.

27. Расчет максимально эффективного охвата скринингом с использованием частоты выявления ранних случаев заражения ВИЧ-инфекцией / **Д.А. Нешумаев**, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко, Е.М. Мейрманова, Т.И. Уланова, Ю.А. Загрядская // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – Санкт-Петербург. – 2016. – С. 285.

28. HIV-1 genotyping tropism profile in an HIV-positive population throughout the Russian Federation / A. Lopatukhin, D. Kireev, D. Kuevda, A. Pokrovskaya, G. Tsyganova, G. Korovina, A. Pinsker, N. Dementeva, N. Sizova, O. Peksheva, N. Zaytseva, N. Nosov, N. Urazov, V. Gerasimov, N. Ermolinskaya, N. Gerasimova, T. Sandyreva, L. Volova, L. Grezina, A. Kolomeets, I. Sergeeva, **D. Neshumaev**, A. Boyko, V. Kotova, L. Balakhontseva, D. Kolpakov, A. Shemshura, S. Saukhat, E. Bukin, A. Polyakov, R. Kaiser, G. Shipulin, V. Pokrovsky // Cogent Medicine. – 2017. – V. 4. – 1311470.

29. Возможности использования ранней диагностики ВИЧ-инфекции в практическом здравоохранении / **Д.А. Нешумаев**, С.Е. Скударнов, Е.М. Мейрманова, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко // Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва, 2017. – С. 323.

30. **Нешумаев, Д.А.** Выявление лиц с ранним сроком заражения в алгоритме диагностики ВИЧ-инфекции / **Д.А. Нешумаев**, Е.М. Мейрманова // Лабораторная служба. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 71-72.

31. Возможности использования ранней диагностики ВИЧ-инфекции в практическом здравоохранении / **Д.А. Нешумаев**, С.Е. Скударнов, Е.М. Мейрманова, М.А. Малышева, Н.М. Шевченко // Инфекция и

иммунитет. – 2017. – № 5. – С. 689.

32. **Нешумаев, Д.А.** Подходы к оптимизации управления ВИЧ-инфекцией посредством комплексного анализа лабораторных данных / **Д.А. Нешумаев** // Бюллетень лабораторной службы. – 2018. – Т. 15. – С. 61-70.

33. Изменение рискованного поведения после сообщения диагноза «ВИЧ-инфекция» / **Д.А. Нешумаев**, И.А. Ольховский, В.П. Чубаров, Л.В. Рузняява, С.Е. Скударнов // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Байкальская неделя противодействия ВИЧ-инфекции». – Иркутск, 2019. – С. 29.

34. **Нешумаев, Д.А.** Оценка ранней ВИЧ-инфекции в Красноярском крае по выявлению p24 антигена и в исследовании на давность заражения / **Д.А. Нешумаев**, В.Л. Стасенко, Е.А. Пожиленкова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 3, № 13. – Приложение 1. – С. 154.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BF – (Bayes factor) байесовский фактор, оценка статистической значимости миграционных маршрутов

CRF – (circulating recombinant form) циркулирующая рекомбинантная форма

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВИЧ-инфекция – инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека

ИБ – иммунный блот

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека

$T_{пр}$ – темп прироста

$T_{сн}$ – темп снижения

ЭВМ – электронная вычислительная машина (компьютер)

ЮНЭЙДС – программы Организации Объединенных Наций по СПИДу

Подписано в печать 19.12.2024 г.

Формат 60x90/16

Бумага офсетная

П.л.- 2,0

Способ печати - оперативный

Тираж 100 экз.

Типография «ДарМа-печать», 660036, г. Красноярск,
Академгородок 50/28 тел. (391) 2907232