

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ANALYTICAL REVIEW

УДК 616.981.21/.958.7:616-036.22:577.21

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-17-27>

ГЕНОМНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин*

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

За последние 30 лет объемы секвенирования, в том числе вируса иммунодефицита человека типа I (ВИЧ-1), выросли многократно. Значительное развитие произошло также в области биоинформатики. Благодаря этому сначала в науке, а затем и в практическом здравоохранении появилось новое направление — геномный эпидемиологический надзор. В настоящее время в отечественных нормативных документах возможности применения биоинформатических методов практически не описаны. В данном литературном обзоре перечислены основные направления, в которых геномный эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией может быть с успехом применен: анализ резистентности ВИЧ-1, расследование случаев передачи вируса, изучение особенностей его возникновения и распространения, оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий, ретроспективный и оперативный анализ динамики и структуры заболеваемости, а также прогнозирование развития эпидемического процесса. В обзоре представлены успешные примеры отечественных и зарубежных исследований, а также даны предложения по внедрению биоинформатических методов в отечественную систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-1, эпидемиологический надзор, геномный эпидемиологический надзор, секвенирование, нуклеотидная последовательность, геном, молекулярный кластер, лекарственная устойчивость

* Контакт: *Киреев Дмитрий Евгеньевич, dmitkireev@yandex.ru*

GENOMIC SURVEILLANCE OF HIV INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION

D. E. Kireev, A. A. Kirichenko, V. G. Akimkin*

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Over the past 30 years, the amount of sequencing data has increased significantly, including for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Significant developments have also occurred in the field of bioinformatics. Because of this, first in science and then in practical healthcare, a new field has emerged — genomic surveillance. Currently, the possibilities of using bioinformatics methods are practically not described in Russian regulatory documents. This review outlines the main applications of genomic surveillance of HIV infection: analysis of HIV-1 drug resistance, investigation of HIV transmission, study of the characteristics of HIV occurrence and spread, assessment of the effectiveness of HIV prevention interventions, retrospective and operational analysis of the dynamics and structure of morbidity, and forecasting the development of the epidemic process. The review presents successful examples of domestic and international research, and makes proposals for the introduction of bioinformatics methods into the Russian system of epidemiological surveillance of HIV infection.

Keywords: HIV-1, surveillance, genomic surveillance, sequencing, nucleotide sequence, genome, molecular cluster, drug resistance

* Contact: *Kireev Dmitry Evgenievich, dmitkireev@yandex.ru*

© Киреев Д.Е. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Акимкин В.Г. Геномный эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 17–27, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-17-27>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kireev D.E., Kirichenko A.A., Akimkin V.G. Genomic surveillance of HIV infection in the Russian Federation // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 17–27, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-17-27>.

Введение. Основные положения эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (РФ) описаны в ФЗ от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого ВИЧ», ФЗ от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», а также в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», которые регламентируют необходимость сбора сведений о каждом новом случае заболевания, алгоритм постановки диагноза и организацию комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий. Для сбора информации о ВИЧ-инфекции в основном используются форма № 4 месячная и годовая «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» и форма № 61 годовая «Сведения о ВИЧ-инфекции». Формы содержат сведения о количестве проведенных тестов, выявленных положительных результатах с описанием контингента обследованных (пол, возраст, принадлежность к уязвимой группе, регион проживания, наличие сопутствующих заболеваний и др.). Таким образом, существующий эпидемиологический надзор в рамках информационной подсистемы позволяет на ежемесячной основе определять динамику и структуру заболеваемости ВИЧ-инфекции в каждом субъекте РФ.

Особенности ВИЧ-инфекции заключаются в высокой стигматизации, неспецифических клинических признаках и длительной латентной фазе болезни. Все это затрудняет и негативно влияет как на регистрацию заболеваемости в целом, так и на определение ее структуры. В частности, в 2022 г. в мире 14% ВИЧ-инфицированных не знали о своем статусе [1], а среди лабораторно подтвержденных случаев инфекции в РФ в 2021 г. более 30% ВИЧ-инфицированных выявлены на поздних стадиях заболевания [2]. Еще сложнее обстоит ситуация с правильным определением пути передачи ВИЧ. Например, в 2021 г. более чем для 60% зарегистрированных случаев болезни путь передачи ВИЧ остался неизвестным [3]. Также показано, что слу-

чай инфицирования, обусловленные гомосексуальными контактами и в результате инъекционного употребления наркотических препаратов, занижены по уже указанной причине стигматизации [4]. В результате с помощью классических методов эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией (эпидемиологического расследования) не всегда возможно объективно оценить структуру заболеваемости и своевременно выявить и определить причину возникновения очагов заболевания.

Ограничением эпидемиологического расследования, проводимого по факту каждого нового выявленного случая инфекции, является и то, что оно позволяет обнаружить ВИЧ-инфицированных контактных лиц, однако не позволяет ответить на вопрос, действительно ли выявленные лица с ВИЧ-инфекцией относятся к одному эпидемиологическому очагу.

Развитие методов секвенирования позволило получить значимое количество геномных данных возбудителей инфекционных болезней, что вместе с широким применением биоинформатических методов анализа дало развитие новому направлению — геномному эпидемиологическому надзору. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. [5] представила стратегию геномного эпидемиологического надзора за возбудителями инфекционных болезней, обладающих пандемическим и эпидемическим потенциалом, с целью разработки наиболее эффективных мер по предотвращению их передачи. В 2024 г. в России также была представлена стратегия геномного эпидемиологического надзора за возбудителями инфекционных болезней и показана его значимая роль в осуществлении оперативного и ретроспективного анализа заболеваемости и прогноза распространения генетических вариантов на примере SARS-CoV-2 [6].

В области ВИЧ-инфекции анализ нуклеотидных последовательностей вируса уже активно внедрен в систему эпидемиологического надзора в Канаде [7], США [8] и Германии [9].

До настоящего момента в России анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 применялся

только с целью оценки распространенности лекарственной устойчивости вируса и проведения расследования очагов ВИЧ-инфекции, потенциально связанных с оказанием медицинской помощи [10].

Однако в настоящее время цели анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 с помощью биоинформатических методов гораздо шире. За последние 20 лет было проведено значительное количество исследований, посвященных совместному анализу геномов ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологических данных о пациентах, которые позволили лучше охарактеризовать протекающую эпидемию и повысить качество эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. В данном обзоре представлены наиболее актуальные направления геномного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Надзор за лекарственной устойчивостью (ЛУ) ВИЧ-1 является первым и наиболее востребованным направлением, где применяются молекулярно-биологические и биоинформатические методы. Способность вируса вырабатывать резистентность в ответ на прием пациентом антиретровирусных (АРВ) препаратов была обнаружена вскоре после начала использования первого из них (азидотимидина) в 1986 г. [11]. Несмотря на то, что с 1996 г. в мире для лечения ВИЧ-инфекции все шире начала применяться высокоактивная антиретровирусная терапия (АРВТ), это не стало преградой для распространения лекарственной устойчивости. Согласно отчету ВОЗ резистентность у пациентов без опыта АРВ препаратов в ряде стран в 2018 г. превышала 20% [12]. С увеличением количества ВИЧ-инфицированных, принимающих АРВ препараты, растет и актуальность проблемы резистентности вируса. АРВТ является эффективным лечебным средством как для самого ВИЧ-инфицированного, так и противоэпидемическим инструментом на популяционном уровне. Резистентность ВИЧ-1, являющаяся причиной неэффективной терапии, повышает летальность и препятствует снижению заболеваемости, а также увеличивает финансовое бремя болезни.

С целью минимизации распространения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на протяжении многих лет во всем мире осуществляют секвенирование основных генов ВИЧ-1. Этот анализ может выполняться с двумя целями.

Во-первых, вирус секвенируют с клиническими целями, в случае обнаружения вирусологического неуспеха у ВИЧ-инфицированного пациента, принимающего АРВ-препараты. Либо анализ на резис-

тентность может быть проведен пациенту перед назначением АРВТ для подбора наиболее эффективных схем. Исследования резистентности ВИЧ с клиническими целями выполняются в различных странах с разной частотой, однако важно отметить, что именно благодаря таким анализам было получено большинство известных на данный момент нуклеотидных последовательностей вируса.

Во-вторых, вирус секвенируют с целью осуществления надзора за распространением лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВ препаратам различных классов. С 2003 г. ВОЗ регулярно выпускает руководства по организации мониторинга ЛУ ВИЧ-1 среди различных категорий пациентов [13]. В настоящее время ВОЗ выделяет надзор за следующими когортами [14]:

- надзор за приобретенной ЛУ ВИЧ среди групп населения, получающих АРВТ;
- надзор за ЛУ ВИЧ среди взрослых, начинающих АРВТ первой линии;
- надзор за ЛУ ВИЧ среди детей, ранее не получавших лечения, у которых впервые была диагностирована ВИЧ-инфекция;
- надзор за ЛУ ВИЧ среди людей, применявших доконтактную профилактику, с диагнозом ВИЧ-инфекция.

В РФ также разработаны и применяются национальные рекомендации по осуществлению надзора за ЛУ ВИЧ-1 [15]. Согласно этому документу основной целью является минимизация возникновения и распространения резистентности к АРВ препаратам в стране, а также ограничения последствий распространения резистентности для здоровья населения. Во многом отечественные методические рекомендации схожи с руководством ВОЗ. Мониторинг ЛУ ВИЧ-1 осуществляется путем периодических исследований (каждые три года) репрезентативной выборки пациентов (250–350 человек). Однако необходимо отметить, что в перечисленных документах не учитываются особенности страны и сложившейся эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции. Различия в плотности населения, уровне и структуре пораженности, охвате АРВТ в РФ достаточно велики, поэтому анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 от 350 ВИЧ-инфицированных лиц РФ не позволит определить реальную распространенность ЛУ в отдельном федеральном округе (ФО) или субъекте РФ. В то же время проводить подобные исследования для каждого ФО чрезвычайно затратно. Централизованный сбор геномной и эпидемиологической информации,

полученной в результате рутинного тестирования ЛУ ВИЧ-1, в национальной базе данных позволит одновременно уменьшить финансовые затраты на проведение надзорных исследований и повысить точность информации о структуре и уровне ЛУ за счет анализа значительно большего количества ВИЧ-инфицированных пациентов.

Расследование случаев передачи ВИЧ. Вследствие высокой вариабельности геном ВИЧ-1 практически у каждого ВИЧ-инфицированного является уникальным. При этом эпидемиологически связанные пациенты имеют вирусы с высоким генетическим сходством, и это сходство тем выше, чем короче эпидемиологическая цепочка и чем меньше времени прошло с момента заражения [16]. Благодаря этому у исследователей появляется возможность после осуществления секвенирования ВИЧ у нескольких пациентов провести сравнение геномов их вирусов и оценить, насколько вероятно наличие эпидемиологической связи между ними. Такой анализ сам по себе не может дать однозначного ответа, однако в случае если результаты сравнения геномов будут дополнены результатами эпидемиологического расследования, достоверность полученных выводов значительно повышается. Такой подход в особенности эффективен, когда речь идет о случаях передачи ВИЧ в ходе оказания медицинской помощи, поскольку проведение медицинских манипуляций обычно хорошо протоколируется.

В 1990 году была опубликована первая работа по оценке генетической близости геномов вируса среди больных гемофилией, инфицированных в результате переливания зараженной партии фактора свертывания крови [17]. А в 1992 году в ходе расследования возможных случаев передачи ВИЧ-1 в ходе оказания стоматологической помощи с применением биоинформатических методов было подтверждено заражение некоторых пациентов ВИЧ-инфекцией от врача [18].

С тех пор во многих странах мира биоинформатические методы начали применяться для расследования очагов ВИЧ-инфекции, потенциально связанных с оказанием медицинской помощи. Несмотря на наличие ряда ограничений, филогенетический анализ оказался настолько эффективным и надежным методом, что стал использоваться в том числе в криминалистике [19]. В РФ биоинформатический анализ геномных данных начал применяться для расследований очагов ВИЧ-инфекции с 2008 года [20]. В 2010 году СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика

ВИЧ-инфекции» [21] были дополнены указанием необходимости его применения в рамках эпидемиологических расследований, а в 2016 году были утверждены методические указания по данной теме [10]. К 2024 году научно-исследовательскими институтами Роспотребнадзора проведено более 100 расследований внутрибольничных очагов ВИЧ-инфекции с применением филогенетического анализа, и более чем в 95% случаев выводы, сделанные на основании результатов биоинформатического анализа, позволили уточнить результаты эпидемиологического расследования.

В контексте расследований передачи ВИЧ-1 важно отметить, что до настоящего времени биоинформатические методы применяются почти исключительно для потенциально внутрибольничных случаев либо случаев, связанных с насилием, в том числе сексуальным [22]. При этом всегда подчеркивается, что филогенетический анализ определяет степень генетической близости вирусов, и на этом основании можно оценить вероятность наличия эпидемиологической связи между исследуемыми лицами. Однако результаты выполненного исследования не позволяют указать направление движения инфекции, то есть не отвечают на вопрос, кто в паре является источником, а кто реципиентом возбудителя инфекции. В том числе по этой причине филогенетический анализ считается лишь дополнительным инструментом эпидемиологического расследования. Однако недавние достижения позволяют, по крайней мере, частично снять это ограничение. С помощью программы Phyloscanner [23] результаты массового параллельного секвенирования возбудителей инфекционных болезней могут быть проанализированы таким образом, что становится возможным сделать вывод о направлении передачи только на основе информации о нуклеотидных последовательностях.

Изучение особенностей возникновения и распространения ВИЧ. Работам по направлению изучению распространения ВИЧ предшествовали исследования, посвященные вирусному разнообразию. Секвенирование ВИЧ-1 началось вскоре после регистрации первых случаев болезни. Уже в 1984–1985 гг. появились работы по изучению его генома [24, 25]. Согласно данным Национальной медицинской библиотеки США (www.ncbi.nlm.nih.gov) к началу 2024 г. насчитывалось более 1,7 млн нуклеотидных последовательностей ВИЧ, и это означает, что отсеквенировано приблизительно 2% всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, произошедших в мире с момента начала эпидемии.

Накопление генетических данных чрезвычайно важно, поскольку данная информация может быть использована в самых разных направлениях изучения ВИЧ и противодействия распространению болезни.

Современная систематика лентивирусов, классифицирующая ВИЧ-1 на группы, субтипы, субсубтипы, циркулирующие и уникальные рекомбинантные формы, основана на результатах филогенетического анализа [26]. При этом именно с помощью биоинформатических методов было показано, что группы (М, N, О и Р) — это результат различных случаев межвидовой передачи вируса от шимпанзе или горилл, а появление субтипов и более мелких таксономических единиц является следствием субэпидемий, развившихся в определенных географических областях и уязвимых группах. Например, до настоящего времени ВИЧ-1 субтипа В как в Европе, так и в РФ, значительно чаще других генетических вариантов выявляется среди лиц, практикующих секс с мужчинами [27].

Изучение вирусного разнообразия на территории позволяет обнаружить новые генетические варианты, которые могут являться причиной значительных изменений в развитии эпидемии. Выявленная на территории Сибирского Федерального округа в 2014 г. новая циркулирующая рекомбинантная форма CRF63_02A6 [28] уже к 2021 году являлась причиной более чем 80% новых случаев ВИЧ-инфекции в Западной Сибири [29].

В ранние годы развития пандемии ВИЧ-инфекции субтипирование ВИЧ-1 служило признаком географического происхождения возбудителя. Одним из примеров может служить расследование внутрибольничной вспышки ВИЧ-инфекции г. Элисте [30], где с помощью молекулярно-генетических методов было подтверждено, что источником являлся человек, инфицированный за пределами страны.

Значительное количество нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, известных к настоящему времени, позволяет с помощью инструмента BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), который проводит поиск наиболее генетически близкородственных нуклеотидных последовательностей в открытых базах данных, осуществлять эффективный поиск ВИЧ-инфицированных, которые могут являться звеньями одной эпидемиологической цепочки. Данный подход широко распространен и в надзоре за другими возбудителями, например, он эффективно использовался в период пандемии COVID-19 [31], а также применяется в ходе расследования вспышек острых кишечных заболеваний инфек-

ционной природы [32, 33]. Поскольку для значительного числа последовательностей ВИЧ-1 присутствует сопутствующая информация о пациенте (пол, возраст, регион проживания, дата диагноза, предполагаемый путь передачи), поиск генетически близких нуклеотидных последовательностей с помощью инструмента BLAST позволяет эффективно выявлять завозные случаи ВИЧ-инфекции [34].

Благодаря значительному объему накопленных данных о геномах ВИЧ-1 и сопутствующей информации о пациентах, биоинформатический анализ данных позволяет ответить на те вопросы, на которые чрезвычайно сложно получить ответ, применяя только эпидемиологический метод. В частности, биоинформатические методы эффективно применяются в целях изучения распространения вируса на территории (филогеография) или оценки скорости его распространения (филодинамика).

В ходе работ по филогеографии ВИЧ был изучен период зарождения эпидемии. Анализ клинических образцов, собранных в различное время в широком временном диапазоне, позволил определить, что заражение человека от обезьян вирусом, который затем образовал наиболее широко распространенную группу М, произошло приблизительно в 1908 г. (95% интервал 1884–1924). А эпицентром наиболее вероятно являлся регион Западной Африки (Демократическая Республика Конго).

В ряде исследований была проведена подробная реконструкция развития эпидемии ВИЧ-инфекции в различных регионах мира — США [35], странах бывшего СССР [36], Западной Европы [37] и прочих странах.

В других исследованиях проводился анализ распространения вируса в уязвимых группах — доноры [38], лица, парентерально употребляющие наркотики [39], мужчины, практикующие секс с мужчинами [40].

Биоинформатический анализ может быть также применен для оценки динамики распространения вируса. Ряд исследований был посвящен расчету базового (R_0) [41] или эффективного (R_e) репродуктивного числа [42, 43] и их зависимости от различных эпидемиологических показателей, например, таких как принадлежность к уязвимой группе, стадия болезни, национальность, регион проживания и т.д. На примерах работ по изучению филодинамики ВИЧ-1 можно отметить преимущество биоинформатических методов по сравнению с методами классического эпидемиологического надзора, которое заключается в том, что анализ

геномных данных позволяет представить информацию об источниках инфекции, а не только об инфицированных людях. В частности, филодинамический анализ генетических последовательностей ВИЧ-1, полученных от уязвимой группы мужчин, практикующих секс с мужчинами, позволил оценить динамику заболеваемости в зависимости от стадии инфекции [44]. Авторами работы было показано, что почти половина (44,7%) случаев передачи вируса реципиентам происходила в течение первого года болезни источника инфекции.

Работы по филодинамике (скорости распространения) ВИЧ-1, кроме определения заболеваемости в различных уязвимых группах, выполняются с целью анализа параметров роста эпидемии [45, 46], времени заноса вируса [47] и связей между субэпидемиями [48].

Оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий. Изучение филогеографии и филодинамики ВИЧ-1 может быть использовано не только для анализа особенностей распространения ВИЧ, описанных выше. Поскольку сравнение нуклеотидных последовательностей вируса позволяет эффективно и объективно определять молекулярные кластеры и скорость распространения вируса, с помощью биоинформатических методов возможно проведение оценки эффективности противоэпидемических мероприятий.

Одной из наиболее ранних работ в этой области считается исследование очага ВИЧ-инфекции, возникшего в результате парентерального употребления оксиморфона в 2014–2015 гг. в США [49]. На первом этапе с помощью филогенетического анализа было подтверждено, что рост заболеваемости в регионе обусловлен эпидемиологически связанными случаями инфекции. В ходе проведения эпидемиологического расследования было показано, что очаг связан с парентеральными инъекциями, выполняемыми общими шприцами. Сформированные противоэпидемические мероприятия включали в себя расширенное тестирование и инициацию программы по обмену шприцев. Через несколько месяцев после старта мероприятий было зарегистрировано снижение количества новых случаев инфекции. Секвенирование и последующий биоинформатический анализ молекулярных кластеров проводился в регионе для каждого нового случая болезни с момента начала расследования. Именно с помощью анализа молекулярных кластеров было показано, что снижение заболеваемости обусловлено прекращением передачи вируса в очаге. Описанное

исследование не единственный пример, где биоинформатические методы были с успехом применены для оценки эффективности противоэпидемических мероприятий [50–53].

Концепция «Н=Н» (неопределяемый = не передающий) подразумевает, что ВИЧ-инфицированные лица, принимающие АРВ-терапию и имеющие неопределяемую вирусную нагрузку, не могут передавать вирус другим людям половым путем. Чтобы получить научное обоснование этой концепции, был проведен целый ряд клинических исследований [54–56]. В частности, именно благодаря этим исследованиям было подтверждено, что АРВ-терапия является не только лечебным средством на индивидуальном уровне, но и профилактическим инструментом на популяционном уровне и может эффективно предотвращать новые случаи инфицирования в форматах до- и постконтактной профилактики. Биоинформатические методы сыграли значимую роль в указанных клинических исследованиях. Именно с помощью филогенетического анализа было достоверно показано, что инфицирование людей в серодискордантных парах происходило не от ВИЧ-позитивных партнеров с подавленной вирусной нагрузкой, а от других ВИЧ-инфицированных лиц.

Ретроспективный и оперативный анализ динамики и структуры заболеваемости. В исследованиях, описанных в предыдущих разделах, биоинформатический анализ геномных и эпидемиологических данных, как правило, выполнялся на определенных выборках, составляющих незначительную часть от всех лиц, живущих с ВИЧ, на изучаемой территории. Однако благодаря увеличению производительности приборов для секвенирования и снижению стоимости анализа, определение нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 стало возможным для значительного количества ВИЧ-инфицированных. В развитых странах с невысоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в настоящее время секвенирование вируса проводится каждому пациенту сразу после постановки диагноза, либо перед началом АРВ-терапии [57]. Это позволяет осуществлять выявление и анализ молекулярных кластеров в оперативном режиме.

Впервые такой подход был применен канадскими учеными [7] для выявления в стране «горячих точек» эпидемии ВИЧ-инфекции. Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводилось для каждого пациента вскоре после постановки диагноза. Полученные последовательности

сразу же загружались в национальную базу данных, где затем в автоматическом режиме проводился биоинформатический анализ. Ежемесячные отчеты с информацией о выявленных крупных молекулярных кластерах отправлялись сотрудникам общественного здравоохранения для формирования и проведения противоэпидемических мероприятий в отношении ВИЧ-инфицированных лиц, оказавшихся внутри выявленных кластеров.

В 2018 г. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) США было выпущено руководство по выявлению кластеров передачи ВИЧ [58]. Документ подробно описывает не только методологию выявления кластеров, но и способы реагирования при обнаружении очагов заболевания. Указывается, что с помощью такого подхода проводимые профилактические мероприятия могут быть эффективно сфокусированы на тех группах, где распространение вируса происходит с наибольшей скоростью.

В работе, опубликованной в 2023 г., американские ученые описывают результаты разработки автоматического программного обеспечения, которое было применено ими для проспективного рутинного анализа молекулярных данных о ВИЧ на заданной территории практически в реальном времени [8]. Результаты анализа передавались специализированным учреждениям, осуществляющим профилактику и оказывающим медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным.

Таким образом, осуществление секвенирования определенной доли выявляемых лиц с ВИЧ-инфекцией на регулярной основе позволяет осуществлять оперативный эпидемиологический анализ и тем самым обнаруживать очаги заболевания на самом раннем этапе их появления. А ретроспективный эпидемиологический анализ собранных данных, осуществляемый на ежегодной основе, позволит уточнить структуру заболеваемости в регионе и провести оценку эффективности проведенных противоэпидемических мероприятий.

Прогнозирование развития эпидемического процесса. Прогнозирование и расчет будущей заболеваемости является сложной задачей, потому что необходимо учитывать множество параметров, ряд из которых нередко отсутствует, а некоторые являются неточными. В частности, в отношении ВИЧ-инфекции обычно затруднительно определить период инфицирования человека. А разнообразие механизмов передачи дополнительно осложняет ситуацию, в том числе потому, что они имеют

различную эффективность. Тем не менее рядом исследователей были разработаны и применены динамические модели, прогнозирующие распространение ВИЧ-1 в популяции [59, 60].

В исследовании, выполненном с использованием нуклеотидных последовательностей вируса от ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих в провинции Китайской Народной Республики Аньхой, были объединены методические подходы биоинформатических методов анализа геномных, клинико-эпидемиологических и динамических моделей [61]. Целью работы было оценить количество новых случаев ВИЧ-инфекции в течение ближайших 5 лет в случае применения различных профилактических и противоэпидемических мероприятий, либо их комбинаций. Результаты исследования показали, что повышение доли ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих терапию на 10% и 20% позволит снизить количество новых случаев инфекции на 2,6% и 8,3% соответственно. В то же время снижение количества половых партнеров на 10% и 20% позволит добиться уменьшения количества новых случаев на 18,7% и 36,7% соответственно. Авторы не только оценили эффективность различных мероприятий, но и провели расчет заболеваемости на среднесрочный период.

Таким образом, объединение биоинформатических методов, которые позволяют оценить скорость распространения вируса, и динамической модели, которая используется для расчета будущей заболеваемости, позволит осуществлять прогнозирование и моделирование развития эпидемии ВИЧ-инфекции в изучаемом регионе.

Заключение. Использование геномных данных позволит усовершенствовать все три подсистемы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. Изменение информационной подсистемы должно позволить в дополнение к клинико-эпидемиологическим данным пациентов осуществлять сбор дополнительной объективной и уникальной характеристики — нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1. Диагностическая подсистема может быть изменена наиболее значимо. После усовершенствования с помощью биоинформатических методов окажется возможным уточнять уровень и структуру заболеваемости в исследуемых регионах и когортах, проводить оценку эффективности противоэпидемических мероприятий, определять границы очагов и выявлять завозные случаи инфекции, причем такие исследования можно будет проводить как оперативно, так и в формате ретроспективного анализа. А в случае наличия архивных клинических образцов

это будет возможно в отношении событий, произошедших много лет назад. В свою очередь, на основе результатов эпидемиологического диагноза появится возможность формирования профилактических и противоэпидемических мероприятий, имеющих наиболее высокую эффективность, а также построение моделей, определяющих будущую заболеваемость ВИЧ-инфекцией.

В результате проведенных усовершенствований геномный эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией может включать в себя:

- непрерывный рутинный сбор нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологической информации о пациентах в базе данных;
- регулярный анализ, выполняющийся в автоматическом режиме, по выявлению молекулярных кластеров вируса;
- ежемесячный оперативный эпидемиологический анализ;
- организацию на основе его результатов противоэпидемических мероприятий;
- проведение ежегодного ретроспективного эпидемиологического анализа;
- прогноз динамики и структуры заболеваемости.

В то же время в ходе внедрения анализа геномных данных ВИЧ-1 в эпидемиологический надзор нельзя забывать, что такой анализ должен быть организован грамотно и с пониманием его ограничений. Нельзя допускать, чтобы результаты анализа использовались с целью осуждения конкретных людей в заражении ВИЧ-инфекцией, а также результаты биоинформатического анализа не должны стать причиной повышения уровня стигматизации в обществе.

Для эффективного внедрения биоинформатических методов в эпидемиологический надзор необходимы следующие компоненты:

- нормативные документы, которые определяют функции и область применения геномного эпидемиологического надзора;
- сеть оснащенных лабораторий с персоналом, квалификация которого позволяет осуществлять

классическое или массовое параллельное секвенирование;

- наборы реагентов, позволяющие проводить секвенирование с высокой чувствительностью и эффективностью;
- валидированные биоинформатические пакеты, программы и скрипты;
- электронную базу данных с инструментами, позволяющими в стандартизированном виде накапливать и сохранять генетическую и эпидемиологическую информацию, а также осуществлять оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, и рассчитывать прогноз будущей заболеваемости.

Необходимо отметить, что важнейшим аспектом, влияющим на эффективность применения биоинформатических методов, является доля ВИЧ-инфицированных пациентов, для которых известен геном вируса, от всех лиц, живущих с ВИЧ в исследуемом регионе [62]. Ряд исследований, основанных на анализе молекулярных кластеров ВИЧ-1, может быть проведен с необходимой точностью только в случае, когда доля таких пациентов («плотность выборки») превышает 10%. При этом при повышении плотности выборки пропорционально возрастает не только достоверность получаемых результатов, но и их информативность [63], поскольку выявляемые молекулярные кластеры все точнее отражают истинные эпидемиологические сети.

В заключение важно добавить, что методы секвенирования нуклеиновых кислот и биоинформатические методы анализа продолжают активно развиваться и их возможности будут непрерывно возрастать. Поэтому описанные в настоящем обзоре области применения наиболее вероятно будут расширяться.

* * *

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания НИОКТР № АААА-А21-121011990056-9 «Разработка новых методик и подходов для совершенствования лабораторной диагностики и эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. HIV statistics, globally and by WHO region, 2023. Epidemiological fact sheet. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf>.
2. Соколова Е.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В. и др. Влияние антиретровирусной терапии на развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 13, № 3. С. 20–26. [Sokolova E.V., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Kravchenko A.V., Kozyrina N.V., Yurin O.G., Chekryzhova D.G. The influence of antiretroviral therapy on the development of the HIV epidemic in the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023, Vol. 13, No. 3, pp. 20–26 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.3.20-6.

3. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. *ВИЧ-инфекция*. Информационный бюллетень № 47. М.: Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. [Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. *HIV infection*. Information Bulletin No. 47. Moscow: Specialized Research Department for the Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2023 (In Russ.)].
4. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I. et al. Prevalence of Pretreatment HIV-1 Drug Resistance in Armenia in 2017–2018 and 2020–2021 following a WHO Survey // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 11. P. 2320. doi: 10.3390/v14112320.
5. World Health Organization. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022–2032. Geneva, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046979>.
6. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024. Т. 101, № 2. С. 163–172. [Akimkin V.G., Semenenko T.A., Khafizov K.F. et al. Genomic surveillance strategy. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2024, Vol. 101, No. 2, pp. 163–172 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-507.
7. Poon A.F., Gustafson R., Daly P. et al. Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping: an implementation case study // *Lancet HIV*. 2016. Vol. 3, No. 5. P. e231–e238. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00046-1.
8. Howison M., Gillani F.S., Novitsky V. et al. An Automated Bioinformatics Pipeline Informing Near-Real-Time Public Health Responses to New HIV Diagnoses in a Statewide HIV Epidemic // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 737. doi: 10.3390/v15030737.
9. Hanke K., Rykalina V., Koppe U. et al. Developing a next level integrated genomic surveillance: Advances in the molecular epidemiology of HIV in Germany // *International journal of medical microbiology*, 2024. Vol. 314, No. 151606. doi: 10.1016/j.ijmm.2024.151606.
10. Методические указания МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией». М., 2016. [Guidelines MU 3.1.3342-16 «Epidemiological surveillance of HIV infection». Moscow, 2016 (In Russ.)].
11. Larder B.A., Darby G., Richman D.D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy // *Science*. 1989. Vol. 243, No. 4899. P. 1731–1734. doi: 10.1126/science.2467383.
12. World Health Organization. HIV drug resistance: brief report 2024. Geneva, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319>.
13. Lazzari S., de Felici A., Sobel H., Bertagnolio S. HIV drug resistance surveillance: summary of an April 2003 WHO consultation // *AIDS*. 2004. Vol. 18. P. S49–S53. doi: 10.1097/00002030-200406003-00010.
14. World Health Organization. HIV drug resistance strategy, 2021 update. Geneva, 2021.
15. Методические рекомендации МР 3.1.5.0075/1-13. 3.1.5. «Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. ВИЧ-инфекции. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам». М., 2013. [Methodological recommendations МР 3.1.5.0075/1-13. 3.1.5. «Epidemiology. Prevention of infectious diseases. HIV infections. Surveillance of the spread of HIV strains resistant to antiretroviral drugs». Moscow, 2013 (In Russ.)].
16. Wertheim J.O., Kosakovsky Pond S.L., Forgione L.A. et al. Social and Genetic Networks of HIV-1 Transmission in New York City // *PLoS pathogens*. 2017. Vol. 13, No. 1. P. e1006000. doi: 10.1371/journal.ppat.1006000.
17. Balfe P., Simmonds P., Ludlam C.A. et al. Concurrent evolution of human immunodeficiency virus type 1 in patients infected from the same source: rate of sequence change and low frequency of inactivating mutations // *Journal of virology*. 1990. Vol. 64, No. 12. P. 6221–6233. doi: 10.1128/JVI.64.12.6221-6233.1990.
18. Ou C.Y., Ciesielski C.A., Myers G. et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice // *Science*. 1992. Vol. 256, No. 5060. P. 1165–1171. doi: 10.1126/science.256.5060.1165.
19. Bernard E.J., Azad Y., Vandamme A.M. et al. HIV forensics: pitfalls and acceptable standards in the use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigations of HIV transmission // *HIV medicine*. 2007. Vol. 8, No. 6. P. 382–387. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00486.x.
20. Сандырева Т.П., Герасимова Н.А., Лопатухин А.Э. и др. Филогенетический анализ в эпидемиологических расследованиях случаев ВИЧ-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2014. Т. 19, № 1. С. 17–21. [Sandyreva T.P., Gerasimova N.A., Lopatukhin A.E. et al. Phylogenetic analysis in epidemiological investigations of cases of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*, 2014, Vol. 19, No. 1, pp. 17–21 (In Russ.)].
21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826–10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». М., 2011.
22. Abecasis A.B., Pingarilho M., Vandamme A.M. Phylogenetic analysis as a forensic tool in HIV transmission investigations // *AIDS*. 2018. Vol. 32, No. 5. P. 543–554. doi: 10.1097/QAD.0000000000001728.
23. Wymant C., Hall M., Ratmann O. et al. STOP-HCV Consortium, The Maela Pneumococcal Collaboration, The BEEHIVE Collaboration. PHY-LOSCANNER: Inferring Transmission from Within- and Between-Host Pathogen Genetic Diversity // *Molecular biology and evolution*. 2018. Vol. 35, No. 3. P. 719–733. doi: 10.1093/molbev/msx304.
24. Shimotohno K., Golde D.W., Miwa M. et al. Nucleotide sequence analysis of the long terminal repeat of human T-cell leukemia virus type II // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984. Vol. 81, No. 4. P. 1079–1083. doi: 10.1073/pnas.81.4.1079.

25. Ratner L., Haseltine W., Patarca R. et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III // *Nature*. 1985. Vol. 313, No. 6000. P. 277–284. doi: 10.1038/313277a0.
26. Abecasis A., Vandamme A.M. Origin and Distribution of HIV-1 Subtypes // *Encyclopedia of AIDS*. N.Y.: Springer, 2015. doi: 10.1007/978-1-4614-9610-6_130-2.
27. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. С. 44–49. [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E. et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015, *Ter. Arkh.*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
28. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia // *AIDS research and human retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 6. P. 592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
29. Сивай М.В., Екушов В.Е., Зырянова Д.П. и др. Реконструкция эпидемии, вызванной CRF63_02A ВИЧ-1 // *Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022: сборник материалов конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2022 года. Москва: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. С. 107. [Sivay M.V., Ekushov V.E., Zyryanova D.P. et al. Reconstruction of the epidemic caused by CRF63_02A HIV-1. *Molecular diagnostics and biosafety 2022: collection of materials from the congress with international participation, Moscow, April 27–28, 2022. Moscow: FBUN Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2022. P. 107 (In Russ.)].**
30. Murzakova A., Kireev D., Baryshev P. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtype G in the Russian Federation // *Viruses*. 2019. Vol. 11, No. 4. P. 348. doi: 10.3390/v11040348.
31. Акимкин В.Г., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В. и др. Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2023. Т. 78, № 4. С. 363–369. [Akimkin V.G., Khabizov K.F., Dubodelov D.V. et al. Molecular Genetic Monitoring and Digital Transformation Technologies in Modern Epidemiology. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2023, Vol. 78, No. 4, pp. 363–369 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn13672.
32. Kuleshov K.V., Vodop'ianov S.O., Dedkov V.G. et al. Travel-Associated Vibrio cholerae O1 El Tor, Russia // *Emerging infectious diseases*. 2016. Vol. 22, No. 11. P. 2006–2008. doi: 10.3201/eid2211.151727.
33. Кулешов К.В., Павлова А.С., Егорова А.Е. и др. Филогеномный анализ изолятов Salmonella enterica subsp. enterica серовар Enteritidis, ассоциированных со спорадической и групповой заболеваемостью в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 13, № 2. С. 76–82. [Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Egorova A.E. et al. Phylogenomic analysis of Salmonella enterica subsp. isolates. enterica serovar Enteritidis associated with sporadic and group morbidity in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023, Vol. 13, No. 2, pp. 76–82 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.2.76-82.
34. Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Осадчая О.А. и др. Связанность эпидемий ВИЧ-инфекции в республике Армения и Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2023. Т. 13, № 2. С. 27–34. [Kireev D.E., Kirichenko A.A., Osadchaya O.A. et al. Connectivity of HIV epidemics in the republic of Armenia and the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023. Vol. 13, No. 3, pp. 27–34 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.3.27-34.
35. Worobey M., Watts T.D., McKay R.A. et al. 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America // *Nature*. 2016. Vol. 539, No. 7627. P. 98–101. doi: 10.1038/nature19827.
36. Diez-Fuertes F., Cabello M., Thomson M.M. Bayesian phylogeographic analyses clarify the origin of the HIV-1 subtype A variant circulating in former Soviet Union's countries. Infection, genetics and evolution // *Infect. Genet. Evol.* 2015. Vol. 33, P. 197–205. doi: 10.1016/j.meegid.2015.05.003
37. Paraskevis D., Pybus O., Magiorkinis G. et al. SPREAD Programme. Tracing the HIV-1 subtype B mobility in Europe: a phylogeographic approach // *Retrovirology*. 2009. Vol. 6, No. 49. doi: 10.1186/1742-4690-6-49.
38. Du L., Wu J., Qian P. et al. Phylogeographical Analysis Reveals Distinct Sources of HIV-1 and HCV Transmitted to Former Blood Donors in China // *AIDS research and human retroviruses*. 2017. Vol. 33, No. 3. P. 284–289. doi: 10.1089/AID.2016.0147.
39. Lai A., Bozzi G., Franzetti M. et al. HIV-1 A1 Subtype Epidemic in Italy Originated from Africa and Eastern Europe and Shows a High Frequency of Transmission Chains Involving Intravenous Drug Users // *PloS One*. 2016. Vol. 11, No. 1. P. e0146097. doi: 10.1371/journal.pone.0146097.
40. Phillips A.N., Sabin C., Pillay D., Lundgren J.D. HIV in the UK 1980–2006: reconstruction using a model of HIV infection and the effect of anti-retroviral therapy // *HIV medicine*. 2007. Vol. 8, No. 8. P. 536–546. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00507.x.
41. Volz E.M., Kosakovsky Pond S.L., Ward M.J. et al. Phylodynamics of infectious disease epidemics // *Genetics*. 2009. Vol. 183, No. 4. P. 1421–1430. doi: 10.1534/genetics.109.106021.
42. Dennis A. M., Hué S., Billock R. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Phylodynamics to Detect and Characterize Active Transmission Clusters in North Carolina // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 221, No. 8, P. 1321–1330. doi: 10.1093/infdis/jiz176.
43. Jovanović L., Šiljić, M., Ćirković V. et al. Exploring Evolutionary and Transmission Dynamics of HIV Epidemic in Serbia: Bridging Socio-Demographic With Phylogenetic Approach // *Frontiers in microbiology*. 2019. Vol. 10, No. 287. doi: 10.3389/fmicb.2019.00287.

44. Volz E.M., Ionides E., Romero-Severson E.O. et al. HIV-1 transmission during early infection in men who have sex with men: a phylodynamic analysis // *PLoS medicine*. 2013. Vol. 10, No. 12. P. e1001568. doi: 10.1371/journal.pmed.1001568.
45. Novitsky V., Kühnert D., Moyo S. et al. Phylodynamic analysis of HIV sub-epidemics in Mochudi, Botswana // *Epidemics*. 2015. Vol. 13. P. 44–55. doi: 10.1016/j.epidem.2015.07.002.
46. Stadler T., Kouyos R., von Wyl V. et al. Swiss HIV Cohort Study. Estimating the basic reproductive number from viral sequence data // *Molecular biology and evolution*. 2012. Vol. 29, No. 1. P. 347–357. doi: 10.1093/molbev/msr217.
47. Gray R.R., Tatem A.J., Lamers S. et al. Spatial phylodynamics of HIV-1 epidemic emergence in east Africa // *AIDS*. 2009. Vol. 23, No. 14. P. F9–F17. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832fa61.
48. Skar H., Axelsson M., Berggren I. et al. Dynamics of two separate but linked HIV-1 CRF01_AE outbreaks among injection drug users in Stockholm, Sweden, and Helsinki, Finland // *Journal of virology*, 2011. Vol. 85, No. 1. P. 510–518. doi: 10.1128/JVI.01413–10.
49. Peters P.J., Pontones P., Hoover K.W. et al. Indiana HIV Outbreak Investigation Team. HIV Infection Linked to Injection Use of Oxymorphone in Indiana, 2014–2015 // *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, No. 3. P. 229–239. doi: 10.1056/NEJMoa1515195.
50. Golden M.R., Lechtenberg R., Glick S.N. et al. Outbreak of Human Immunodeficiency Virus Infection Among Heterosexual Persons Who Are Living Homeless and Inject Drugs — Seattle, Washington, 2018 // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2019. Vol. 68, No. 15. P. 344–349. doi: 10.15585/mmwr.mm6815a2.
51. Alpre C., Dawson E. L., John B. et al. Opioid Use Fueling HIV Transmission in an Urban Setting: An Outbreak of HIV Infection Among People Who Inject Drugs—Massachusetts, 2015–2018 // *American journal of public health*. 2020. Vol. 110, No. 1. P. 37–44. doi: 10.2105/AJPH.2019.305366.
52. Tookes H., Bartholomew T.S., Geary S. et al. Rapid Identification and Investigation of an HIV Risk Network Among People Who Inject Drugs—Miami, FL, 2018 // *AIDS and behavior*, 2020. Vol. 24, No. 1. P. 246–256. doi: 10.1007/s10461-019-02680-9.
53. Metcalfe R., Ragonnet-Cronin M., Bradley-Stewart A. et al. From hospital to the community: redesigning the human immunodeficiency virus (HIV) clinical service model to respond to an outbreak of HIV among people who inject drugs // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 222. P. S410–S419. doi: 10.1093/infdis/jiaa336.
54. Bavinton B.R., Jin F., Prestage G. et al.; Opposites Attract Study Group. The Opposites Attract Study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods // *BMC public health*. 2014. Vol. 14, No. 917. doi: 10.1186/1471-2458-14-917.
55. Cohen M. S., Chen Y. Q., McCauley M. et al.; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission // *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, No. 9. P. 830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
56. Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T. et al.; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study // *Lancet*. 2019. Vol. 393, No. 10189. P. 2428–2438. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0.
57. EACS Guidelines version 12.0, October 2023
58. CDC. Detecting and responding to HIV transmission clusters. A guide for health departments. Draft version 2.0. June 2018.
59. Lou J., Wu J., Chen L., Ruan Y., Shao Y. A sex-role-preference model for HIV transmission among men who have sex with men in China // *BMC public health*. 2009. Vol. 9, No. 1. P. S10. doi: 10.1186/1471-2458-9-S1-S10.
60. Kwon Y. M., Yeun E. J., Kim H. Y., Youn M. S., Cho J. Y., Lee H. J. Application of the transtheoretical model to identify aspects influencing condom use among Korean college students // *Western journal of nursing research*. 2008. Vol. 30, No. 8. P. 991–1004. doi: 10.1177/0193945908319988.
61. Wang Z., Zhang Z., Zhang C., Jin X., Wu J., Su B., Shen Y., Ruan Y., Xing H., Lou J. Trace the History of HIV and Predict Its Future through Genetic Sequences // *Tropical medicine and infectious disease*. 2022. Vol. 7, No. 8, P. 190. doi: 10.3390/tropicalmed7080190.
62. Novitsky V., Moyo S., Le, Q., DeGruttola V., Essex M. Impact of sampling density on the extent of HIV clustering // *AIDS research and human retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 12. P. 1226–1235. doi: 10.1089/aid.2014.0173.
63. Mazrouee S., Hallmark C. J., Mora R., Del Vecchio N., Carrasco Hernandez R., Carr M., McNeese M., Fujimoto K., Wertheim J. O. Impact of molecular sequence data completeness on HIV cluster detection and a network science approach to enhance detection // *Scientific reports*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 19230. doi: 10.1038/s41598-022-21924-8.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин. Вклад в сбор данных — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко. Вклад в анализ данных и выводы — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко. Вклад в подготовку рукописи — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин.

Сведения об авторах:

Киреев Дмитрий Евгеньевич — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: dmitkireev@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7896–2379.

Кириченко Алина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: kotova-kirichenko@mail.ru; ORCID 0000–0002–7116–0138.

Акимкин Василий Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: vgakimkin@yandex.ru; ORCID 0000–0003–4228–9044.