

Алмаз Шарман

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Эпидемиология, молекулярно-клеточные аспекты, принципы
диагностики, терапии, профилактики ВИЧ-инфекции и
синдрома приобретенного иммунодефицита

Академия профилактической медицины
NeiroNex, Бетезда, США

Шарман А.

Синдром приобретенного иммунодефицита: Академия профилактической медицины, *NeiroNex*, Bethesda, MD, USA; 2006 – 303 стр

Лишь за 20 лет со времени открытия вирус иммунодефицита человека, вызывающий ВИЧ-инфекцию и СПИД, унес жизни более 20 миллионов людей. Причина возникновения данного вируса, а также механизмы его действия до сих пор остаются одной из самых больших загадок, с которыми сталкивалось человечество. Несмотря на то, что в настоящее время созданы эффективные методы диагностики и терапии ВИЧ инфекции, болезнь до сих пор остается неизлечимой.

Автор книги, Алмаз Шарман – американский ученый, доктор медицинских наук, профессор, многие годы занимавшийся иммунологией, на основе анализа современной научной литературы дает описание механизмов патогенетического действия вируса и иммунологической защиты против него, всесторонне рассматривает клиническое развитие СПИДа и оппортунистических инфекций, диагностику, современные принципы антиретровирусной терапии и профилактики ВИЧ-инфекции. Это второе дополненное издание книги, вышедшее спустя четыре года после первого издания.

Книга предназначена, прежде всего, для тех, кто занимает “передовую линию обороны в войне против эпидемии ВИЧ” – специалистов занимающихся непосредственно диагностикой, профилактикой и лечением болезни. Публикацию могут найти полезной сотрудники международных донорских организаций, вовлеченных в программы по контролю и профилактике ВИЧ-инфекции, а также ученые-медики и студенты медицинских и других ВУЗов, которых может заинтересовать данная проблема, которую называли «чумой XXI века».

© Almaz Sharman, 2006
© *NeiroNex*, 2006

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ И СЛОВА БЛАГОДАРНОСТИ ...	7
ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ	9
СПИСОК ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	11
ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПУТИ ПЕРЕДАЧИ И ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ, ПРИНЦИПЫ ЭПИДНАДЗОРА	
1 ПАНДЕМИЯ ВИЧ, ЕЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ГЛОБАЛЬНЫЙ ФОНД ПО БОРЬБЕ С ВИЧ/СПИД, ТУБЕРКУЛЕЗОМ И МАЛЯРИЕЙ	15
1.1 Современная ситуация и перспективы борьбы с эпидемией ВИЧ.....	15
1.2 Масштабы и прогноз пандемии ВИЧ/СПИД.....	18
1.3 Эпидемия ВИЧ/СПИД в странах Восточной Европы и Центральной Азии	21
1.4 Прогнозирование эпидемии и ее социально-экономические последствия	24
1.5 Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией.....	27
2 МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА И ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	35
2.1 Социальные и поведенческие аспекты профилактики ВИЧ- инфекции	37
2.2 Передача ВИЧ половым путем и ее профилактика	38
2.3 Перинатальная передача ВИЧ и ее профилактика.....	42
2.4 Заражение и профилактика заражения через кровь и продукты крови	45
2.5 Нозокомиальная трансмиссия среди медработников и пациентов	46
2.6 Заражение ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков и профилактика парентеральной передачи ВИЧ-инфекции	47
3 ФИЛОСОФИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА И ПРОФИЛАКТИКА НАРКОМАНИИ.....	49
3.1 Философия снижения вреда и абстинционизм	49
3.2 Краткая история концепции снижения вреда.....	51
3.3 Основные характеристики концепции снижения вреда	53
4 ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРИНЦИПЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ЭПИДНАДЗОРА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	57
4.1 Поведенческие и другие факторы, влияющие на распространение ВИЧ- инфекции	57
4.2 Исследование риск-факторов ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в Карагандинской области Казахстана...	62
4.3 Принципы дозорного эпиднадзора ВИЧ-инфекции	63
4.4 Использование других источников эпидемиологических данных.....	71

ЧАСТЬ ВТОРАЯ. МОЛЕКУЛЯРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

5 МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА..... 75

- 5.1 История изучения вируса иммунодефицита человека..... 76
- 5.2 Структура вируса ВИЧ..... 79
- 5.3 Геном вируса ВИЧ..... 81
- 5.4 Молекулярная гетерогенность вируса иммунодефицита человека.... 83
- 5.5 Жизненный цикл вируса ВИЧ..... 92

6 ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ..... 99

- 6.1 Динамика иммунного ответа на ВИЧ инфекцию 100
- 6.2 Гуморальный иммунный ответ 101
- 6.3 Клеточный иммунный ответ..... 103
- 6.4 Нарушения Т клеточного звена иммунитета при ВИЧ инфекции.... 105
- 6.5 Другие иммунные нарушения при ВИЧ инфекции..... 108
- 6.6 Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции 111

7 ПАТОГЕНЕЗ И ДИНАМИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ 115

- 7.1 Молекулярно клеточные механизмы развития ВИЧ инфекции 115
- 7.2 Роль генетических факторов в патогенезе ВИЧ инфекции 119
- 7.3 Роль лимфоидных органов в патогенезе ВИЧ инфекции 120
- 7.4 Патогенетические этапы развития ВИЧ инфекции..... 122
- 7.5 ВИЧ-инфицированные с отсутствием прогрессирования и
длительным выживанием..... 126

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СПИДА. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

8 КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА 131

9 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ И НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ..... 139

- 9.1 Прогностические индикаторы развития ВИЧ-инфекции 139
- 9.2 Влияние антиретровирусной терапии и химиопрофилактики на
клиническое течение ВИЧ-инфекции..... 142
- 9.3 Острая ВИЧ-инфекция 144
- 9.4 Асимптоматическая стадия и ранние клинические симптомы
ВИЧ-инфекции..... 145

10 ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ 151

- 10.1 Пневмония, вызываемая *Pneumocystis Carinii* 152
- 10.2 Токсоплазмоз 154
- 10.3 Другие оппортунистические инфекции, вызываемые
простейшими и микоплазмами 156
- 10.4 Оппортунистические инфекции, вызываемые вирусами 157
- 10.5 Оппортунистические инфекции, вызываемые бактериями, кроме
микобактерий 159
- 10.6 Лечение и профилактика оппортунистических инфекций 160

11 СПИД И ТУБЕРКУЛЕЗ	165
11.1 Клинические особенности и диагностика туберкулеза при ВИЧ-инфекции	165
11.2 Терапия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных	166
11.3 Мультирезистентный туберкулез у ВИЧ-инфицированных	168
11.4 Дифференциальная диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных	170
12 НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СПИДе.....	173
12.1 Патогенез неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции	174
12.2 ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия и деменция	176
12.3 Судороги, нейрососудистые нарушения и периферическая нейропатия	177
12.4 Саркома Капоши	179
12.5 Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией.....	183
 ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ	
13 ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	189
13.1 Динамика иммунного ответа на ВИЧ инфекцию и принципы серологического тестирования.....	191
13.2 Иммуноферментный анализ	192
13.3 Иммуноблот	194
13.4 Определение ВИЧ-ассоциированных нуклеиновых кислот при помощи полимеразной цепной реакции.....	197
13.5 Определение вирусного антигена р24.....	201
13.6 Алгоритм лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции	202
13.7. Экспресс методы и новые подходы в диагностике ВИЧ инфекции	204
13.8 Субтипирование вируса ВИЧ.....	208
13.9 Диагностика СПИДа и мониторинг антиретровирусной терапии .	209
13.10 Проточная цитофлуорометрия	210
14 ПРИНЦИПЫ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.....	215
14.1 Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	226
14.2 Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	236
14.3 Ингибиторы протеазы	240
14.4 Ингибиторы слияния	248
14.5 Принципы комбинированной антиретровирусной терапии.....	249
 ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ КНИГИ	257
Биографическая справка об авторе.....	303

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ И СЛОВА БЛАГОДАРНОСТИ

В 1983 году во время работы в Институте иммунологии в Москве мне попались весьма любопытные публикации из Соединенных Штатов об иммунодефиците среди гомосексуалистов – иммигрантов из Пуэрто-Рико. Болезнь характеризовалась развитием редких видов пневмонии и рака. Поскольку причина такого синдрома была неясна, его просто обозначили как Синдром иммунодефицита гомосексуалистов. В последующем появилась масса публикаций о том, что аналогичный синдром наблюдается среди потребителей инъекционных наркотиков, которые пользовались общими шприцами. Стало ясным, что речь идет о более общем явлении, получившем название Синдрома Приобретенного Иммунодефицита (СПИД), вызываемом ранее неизвестным патогеном – вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Считается, что вирус ВИЧ произошел в 1930-х годах из центральной Африки в результате мутации сходного по структуре вируса патогенного для обезьян. По микробиологическим стандартам вирус ВИЧ это достаточно примитивное существо, однако, он удивительным образом оказался способным паразитировать и уничтожать именно те клетки иммунной системы, которые призваны защищать организм человека от вирусов. Благодаря своей гибкой молекулярной структуре вирус ВИЧ способен быстро мутировать и избегать тем самым действия, казалось бы, наиболее совершенных лекарственных средств, называемых антиретровирусными препаратами. Поразительно, каким образом природа в процессе достижения эволюционного совершенства создала этого гомункулуса, лишь за двадцать лет унесшего 20 миллионов жизней людей.

Изучение природы вируса и разработка методов лечения и вакцинации от СПИДа является одной из наиболее занимательных и вместе с тем дорогостоящих проектов, в котором оказались вовлеченными тысячи лучших умов мировой биологии и медицины. Парадоксом является то, что, несмотря на огромные инвестиции и интеллектуальные усилия, проблема излечения больных СПИДом остается пока неразрешенной, в то время как методы защиты от заражения вирусом ВИЧ предельно просты. В основном это безопасный секс и пользование чистыми иглами при введении наркотиков и лекарственных средств. Следует признать, что причиной пандемии ВИЧ в значительной степени является невежество и безрассудство людей, не знающих или пренебрегающих указанными простыми методами защиты от инфекции.

Написать эту книгу меня побудил, прежде всего, профессиональный интерес к ретровирусологии и иммунологии - относительно новых областей естествознания, призванных решать многие аспекты ВИЧ инфекции. Наиболее яркие и важные открытия в биомедицине последних двух десятилетий произошли именно в рамках изучения ВИЧ-инфекции. По этой причине репликация вируса ВИЧ и клеточные механизмы патогенеза ВИЧ инфекции имеют гораздо более широкое значение для медицины и биологии в целом. Вместе с тем, эти механизмы имеют конкретное практическое приложение в смысле понимания будущих направлений в диагностике, антиретровирусной терапии и профилактике ВИЧ инфекции. К сожалению, несмотря на обилие научных статей и обзоров, существует очень мало цельных руководств и монографий, в которых можно было бы в консолидированной форме получить информацию по ВИЧ-инфекции, включая ее молекулярно-клеточные аспекты в контексте с вопросами диагностики, антиретровирусной

терапии и принципов профилактики. Пожалуй, в наибольшей степени такой дефицит информации ощущается в среде русскоязычных читателей. Хотя данная монография и далеко не претендует на полноту, хочется надеяться, что она послужит полезным источником информации для многих специалистов, посвятивших свою профессиональную деятельность решению этой сложной проблемы.

Мне хотелось бы выразить благодарность многим людям, которые в той или иной степени сыграли роль в моей научной судьбе и поэтому внесли определенный вклад в появление данной книги. Прежде всего, моему отцу, академику Шарманову, благодаря колоссальному авторитету и дальновидности которого мне посчастливилось войти в этот занимательный мир медицины и иммунологии. Это он почти четверть века назад впервые дал мне почитать книгу об иммунологии и иммуногенетике, написанную патриархом отечественной иммунологии – академиком Рэмом Петровым.

Я также благодарен моему коллеге по международному проекту MEASURE, замечательному голландскому врачу-исследователю Тису Бёрме, который сейчас работает координатором программ по ВИЧ/СПИД Всемирной Организации Здравоохранения. В 1998 году Тис Бёрма открыл для меня мир Африки вместе с поражающими воображение проблемами СПИДа. В связи с этим не могу не вспомнить моих коллег – докторов Матондо из Замбии, Мбуру из Кении, а также многих других с кем мне приходилось работать в области ВИЧ/СПИДа, и кто рано ушел из жизни из-за этой болезни.

В последние годы проблема ВИЧ/СПИД открылась в новой ипостаси – проблеме инъекционной наркомании и философии снижения вреда, которая описана в конце данной книги. Инъекционная наркомания - это сложенные судьбы и трагедии сотен тысяч семей. Снижение вреда – это не просто метод профилактики ВИЧ-инфекции, а скорее новое гуманистическое мировоззрение, либеральный взгляд, который учит нас быть более сдержанными к слабостям окружающих, понять их и помочь им.

Как видно, ВИЧ/СПИД - это широкое медико-социальное явление, которое затрагивает как молекулярно-клеточные аспекты, так и социальные проблемы. В применении фундаментальных знаний и разумном решении социальных проблем мне представляется будущее в решении этой одной из наиболее трудных задач, с которыми когда-либо сталкивалось человечество.

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Настоящее издание книги является вторым по счету, вышедшим спустя четыре года после первого издания, опубликованного в 2002 году. С того времени произошли значительные события, повлиявшие на развитие пандемии и серьезно изменившие перспективы борьбы с ВИЧ/СПИД. К числу таких событий в первую очередь следует отнести создание Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией. Глобальный фонд явился поистине уникальным явлением, отразившим добрую волю многих стран консолидировать свои усилия перед лицом глобальной опасности, которую представляют указанные инфекционные заболевания. На сегодняшний день Глобальный фонд обязался предоставить более 5,4 миллиарда долларов США на борьбу с пандемией ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией в более чем 130 странах мира.

2003-й год ознаменовался инициативой президента США Джорджа Буша выделить 15 миллиардов долларов США на борьбу с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией в развивающихся странах. Одновременно бывший президент США Билл Клинтон объявил о создании Фонда Клинтона, призванного обеспечить больных СПИДом доступными антиретровирусными лекарствами. Данная инициатива позволила создать консорциум из 55 стран, заставивших фармацевтические компании снизить стоимость антиретровирусных препаратов почти в два раза, а также снизить на 80 процентов стоимость диагностических наборов для мониторинга лечения.

2003-й год также ознаменовался инициативой Всемирной Организации Здравоохранения обеспечить к 2005 году 3 миллиона людей планеты лечением от СПИДа. Хотя многие считают данную инициативу “провалившейся”, она, тем не менее, позволила увеличить доступ к антиретровирусным препаратам от 400 тысяч до 1,3 миллиона больных СПИДом.

Новое издание книги в определенной степени отразило указанные события. В частности, отдельный раздел посвящен деятельности Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией. В главе, посвященной лечению СПИДа, представлена информация о новых антиретровирусных препаратах, а также схемах лечения, которые заимствованы из Руководства от 6 октября 2005 года по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного группой экспертов для Министерства здравоохранения США.

В новом издании внесены существенные дополнения, касающиеся факторов передачи вируса ВИЧ и эпидемиологии ВИЧ-инфекции. Также представлены результаты исследования распространенности ВИЧ и факторов риска в Карагандинской области Казахстана, проведенного летом 2002 года под руководством Американских центров по контролю заболеваний CDC.

Глава по молекулярно-иммунологическим аспектам ВИЧ-инфекции значительно дополнена материалами, касающимися новых рекомбинантных форм вируса, обнаруженных за последние два года. Кроме того, в этой главе дается историческое описание открытия вируса Робертом Галло и Люком Монтенье.

Новое издание книги дополнено целым разделом, посвященным классификации и клиническому течению СПИДа, проявлениям оппортунистических инфекций и

схемам их лечения и профилактики. Такая важная проблема как ко-инфекции ВИЧ и туберкулеза обсуждается в отдельной главе.

Глава, посвященная диагностике, дополнена описанием таких методов, как иммуноблот, субтипирование вируса ВИЧ и проточная цитофлюориметрия. Раздел, касающийся антиретровирусной терапии, дополнен описанием новых препаратов, в частности фузеона, относящегося к новому поколению антиретровирусных препаратов.

В книге широко использованы материалы из последнего издания монографии Мандэлла и Беннета под названием Инфекционные Болезни, опубликованного в 2005 году. Заимствованные мною фотографии, рисунки и таблицы публикуются с официального разрешения издателей соответствующих публикаций и представлены с соответствующими ссылками.

Мне хотелось бы выразить благодарность следующим коллегам за их конструктивные замечания и рекомендации: доктору Валерию Чернявскому из Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезу и малярией; доктору Цогту из Всемирной организации здравоохранения; доктору Александру Косухину из Объединенной программы ООН по СПИДу (UNAIDS); а также профессору Шахмурату Исмаилову из Национального центра по борьбе с туберкулезом Минздрава Республики Казахстан. Их советы оказались исключительно полезными при написании второго издания данной книги.

Надеюсь, данная книга окажется полезной для клиницистов, эпидемиологов и ученых-медиков, работающих в области ВИЧ/СПИД и инфекционных болезней, а также для сотрудников международных донорских организаций, вовлеченных в программы по контролю и профилактике ВИЧ-инфекции.

Список основных условных сокращений

APV (ART)	Антиретровирусная терапия
БААРТ (HAART)	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ (HIV)	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ (WHO)	Всемирная организация здравоохранения
ГФСТМ (GFATM)	Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией
ДНК (DNA)	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОТС (DOTS)	Стратегия борьбы с туберкулезом
ДЭН	Дозорный эпиднадзор
ИППП (STD)	Инфекции передающиеся половым путем
ИФА (ELISA)	Иммуноферментный анализ
ЛЖСВС (PLWHA)	Люди живущие с ВИЧ/СПИД
МАФ (LFA)	Местный Агент Фонда Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией
МСМ (MSM)	Мужчины имеющие секс с мужчиной
МТБ (MTB)	Микобактерия туберкулеза
НИОТ	Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	Ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПО (NGO)	Неправительственные организации
НХЛ	Неходжкинская лимфома
ООН	Организация Объединенных Наций
ОТ (RT)	Обратная транскриптаза
ПИН (IUD)	Потребитель инъекционных наркотиков
ПЛЦНС (PLCNS)	Первичная лимфома центральной нервной системы
ППМР (PMTCT)	Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку
ПР (PR)	Принципиальный реципиент Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией
ПЦР (PCR)	Полимеразная цепная реакция
РНК (RNA)	Рибонуклеиновая кислота
СиДиСи (CDC)	Центры США по контролю и профилактике заболеваний
СКК (CCM)	Страновой координационный комитет Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией
СПИД (AIDS)	Синдром приобретенного иммунодефицита
ЮНИСЕФ (UNICEF)	Детский фонд Организации Объединенных Наций
ЮНЭЙДС (UNAIDS)	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу
3ТС	Ламивудин (EpiVir)
ABC	Абакавир (Ziagen)
APV	Ампренавир (Agenarase)
ATV	Атазанавир (Reyataz)
AZT	Зидовудин (Retrovir)
CCR	Ко-рецептор лимфоцитов для связывания вирусов ВИЧ тропных к макрофагам
CD4	Т-лимфоцит CD4
CD8	Т-лимфоцит CD8
CRF	Циркулирующие рекомбинантные формы вируса ВИЧ
CXCR4	Ко-рецептор лимфоцитов для связывания вирусов ВИЧ тропных к Т-лимфоцитам
d4T	Ставудин (Zerit)
ddC	Зальцитабин (Hivid)

ddI	Диданозин (Videx)
DLV	Делавирдин (Rescriptor)
EVF	Ефавиренц (Sustiva)
f-APV	Фозампренавир (Lexiva)
FTC	Емтрицитабин (Emtriva)
gp120	Поверхностный белок вируса ВИЧ, связывающийся с CD4
gp41	Трансмембранный белок вируса ВИЧ, ответственный за клеточное слияние
HSV	Вирус Herpes Simplex
IDV	Индинавир (Crixivan)
IgA	Иммуноглобулин А
IgG	Иммуноглобулин G
IL	Интерлейкины – химические вещества, регулирующие иммунный ответ
MIP-1 α	СС-хемокин или лиганд для ко-рецептора CCR5 (macrophage inflammatory protein 1 α)
MIP-1 β	СС-хемокин или лиганд для ко-рецептора CCR5 (macrophage inflammatory protein 1 β)
NVF	Нелфинавир (Viracept)
NVP	Невирапин (Viramune)
<i>P.carinii</i>	<i>Pneumocistis Carinii</i> – пневмоцист, вызывающий пневмонию
p24	Капсидный белок вируса ВИЧ
RANTES	СС-хемокин или лиганд для ко-рецептора CCR5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)
RTV	Ритонавир (Norvir)
SDF-1	Стромальный клеточный фактор - лиганд для ко-рецептора CXCR4
SQV	Саквинавир (Invirase)
T20	Енфувиртид (Fuzeon)
TDF	Тенофовир (Viread)
TNF	Фактор некроза опухолей – химические вещества, регулирующие клеточный иммунный ответ
TPV	Типранавир (Aptivus)

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПУТИ ПЕРЕДАЧИ И ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ, ПРИНЦИПЫ ЭПИДНАДЗОРА

ПАНДЕМИЯ ВИЧ, ЕЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ГЛОБАЛЬНЫЙ ФОНД ПО БОРЬБЕ С ВИЧ/СПИД, ТУБЕРКУЛЕЗОМ И МАЛЯРИЕЙ

1.1 Современная ситуация и перспективы борьбы с эпидемией ВИЧ

В 1983 году одновременно французским исследователем Люком Монтенье из Института Пастера в Париже и Робертом Галло из Американских национальных институтов здоровья был идентифицирован вирус, относящийся к особой категории так называемых человеческих ретровирусов, вызывающих синдром приобретенного иммунодефицита. Оба автора в последующем получили Нобелевские премии за то, что заложили начало целой новой отрасли естествознания – ретровирусологии. Однако даже тогда мало кто осознавал, что речь идет о вирусе – виновнике колоссальной пандемии, которая лишь за 20 лет унесет более 20 миллионов жизней.

Важность пандемии ВИЧ в современном мире, которая привела к серьезному социально-экономическому кризису во многих странах, сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Многие международные лидеры, включая бывших президентов Билла Клинтона и Нельсона Манделу, постоянно призывают к консолидации международных усилий на борьбу с пандемией ВИЧ.

Однако, несмотря на многочисленные усилия и финансовые инвестиции, пандемия продолжает интенсивное распространение, угрожая стабильности в ранее достаточно благоприятных регионах. Совсем недавно считалось, что ВИЧ/СПИД – это проблема в основном стран Африканского континента. В начале 90-х годов инфекция быстро распространилась в Юго-Восточной Азии. Конец девяностых годов характеризовался молниеносным развитием эпидемии в странах Восточной Европы. Уровень распространенности ВИЧ-инфекции в странах Восточной Европы, составлявший в 1995 году около 30 тысяч зараженных, за последующие 2-3 года достиг полумиллионной цифры и в настоящее время составляет более 1,4 миллиона, дважды превысив уровень стран Западной Европы. Сегодня ряд специалистов считает, что, например, на Украине эпидемия ВИЧ стала практически неуправляемой и ее распространенность составляет около 1 процента среди общего населения. Ранее характеризовавшаяся концентрацией среди потребителей инъекционных наркотиков эпидемия в этой стране стала быстро распространяться по гетеросексуальному пути на общее население. А ведь совсем недавно в странах постсоветского пространства к эпидемии относились как к чему-то абстрактному и “заморскому” и лишь страшные эпизоды, такие как массовое заражение младенцев в Элисте, напоминали о том, что эпидемия где-то рядом. Сегодня, в связи с возрастающей проблемой наркомании и продолжающейся эрозией нравственных норм, наиболее уязвимыми к инфекции оказались молодые люди – будущее нации, что ставит проблему борьбы с этой смертельной инфекцией в ряд с важнейшими стратегическими задачами.

Важным обнадеживающим фактором является то, что существуют конкретные и достаточно эффективные меры профилактики ВИЧ, такие как применение презервативов, обмен шприцев и улучшение общей осведомленности об инфекции и методах ее предотвращения. Достаточно простые, на первый взгляд, эти меры, тем не менее, требуют значительных усилий, финансовой поддержки и политической

воли. Реализация профилактических программ должна подкрепляться периодической оценкой и мониторингом ситуации, которые возможны лишь при условии функционирования эффективной системы эпиднадзора и рационального применения методов лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

Серьезной проблемой также является то, что, даже, несмотря на умеренные масштабы эпидемии, уже в ближайшее время значительное число людей будет нуждаться в специфическом лечении от СПИДа. Стоимость годового курса лечения сегодня составляет от 300 до 600 долларов США. Если данную цифру помножить на число больных, речь пойдет о миллионах долларов, необходимых на лечение больных СПИДом. Очевиден вывод об экономической целесообразности своевременной эффективной профилактики с тем, чтобы не допустить дальнейшего распространения эпидемии.

Вместе с тем, ранняя дискуссия о том, что важнее – профилактика или лечение ВИЧ инфекции, сегодня потеряла всякую актуальность¹. Всеобщим консенсусом сегодня является то, что применение антиретровирусных препаратов следует рассматривать в качестве одного из важных профилактических инструментов снижения вреда. Эти препараты позволяют значительно снизить концентрацию вируса в организме ВИЧ-инфицированного (вирусную нагрузку), ограничив тем самым вероятность заражения других лиц при половом контакте и применении использованных игл. За последние годы появилась группа новых высокоэффективных лекарственных препаратов, способных подавлять различные этапы репликации вируса ВИЧ. В частности, особое внимание уделяется новому поколению антиретровирусных препаратов группы ингибиторов слияния клеток. Такой препарат, как Фузион, способен эффективно блокировать связывание вируса с клетками-мишенями и слияние последних². Наконец, благодаря технологическим инновациям, и не без активного лоббирования международных активистов, стоимость лечения СПИДа за последние годы снизилась более чем в 20 раз – с 15 тысяч долларов до 600 долларов в год на больного.

Серьезную проблему представляет лекарственная устойчивость вируса ВИЧ, который, благодаря достаточно простой молекулярной структуре, склонен к спонтанным мутациям. На сегодня разработано около 20 антиретровирусных препаратов аналогов нуклеозидов и ингибиторов протеазы. Несмотря на высокую индивидуальную эффективность, эти препараты склонны быстро терять противовирусную специфичность ввиду того, что вирус быстро мутирует и приобретает устойчивость. В связи с этим в середине 90-х годов была разработана концепция высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART- highly active antiretroviral therapy). Смысл ее заключается в применении комбинации (коктейля) из 3-4 антиретровирусных препаратов с тем, чтобы как можно быстрее подавить репликацию вируса – до того, как он начнет мутировать. В настоящее время одобрено более 500 протоколов высокоактивной антиретровирусной терапии, знание и применение которых требует серьезной подготовки.

В июне 2002 года Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала документ под названием “Расширение антиретровирусной терапии в условиях с ограниченными ресурсами” (Scaling-up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited

¹ Данный вопрос активно дебатировался во время двух предыдущих международных конференций по СПИДу в Дурбане, Южно-Африканской Республике в 2000 году и Барселоне - Испании в 2002 году, но, ввиду очевидности, практически не обсуждался во время конференции 2004 года в Таиланде.

² Смотрите раздел 14.4 о Фузоне.

Settings). Данный всеобъемлющий документ затрагивает многие аспекты антиретровирусной терапии, включая рекомендуемые схемы комбинированной терапии, информацию о токсических эффектах препаратов, принципы мониторинга, применение методов терапии для беременных, детей и подростков, потребителей инъекционных наркотиков, больных туберкулезом и т.д. Это первая публикация, которая дает реалистичные рекомендации по антиретровирусной терапии с учетом недостаточных ресурсов и ограниченных возможностей правильного применения принципов высокоактивной антиретровирусной терапии. Безусловно, она позволяет значительно улучшить знания врачей, способствует мобилизации ограниченных ресурсов в целях лечения ВИЧ-инфицированных.

Однако, несмотря на такие, весьма обнадеживающие тенденции, СПИД продолжает оставаться неизлечимой болезнью. Высокоактивная антиретровирусная терапия способна лишь приостанавливать развитие инфекции, но не способна излечивать больных. Недавно были представлены убедительные доказательства того, что даже в условиях высокоактивной антиретровирусной терапии вирус способен локализоваться в резервном пуле лимфоцитов, недоступном для лекарственных препаратов. Это ведет к развитию хронической латентной инфекции, препятствующей полному очищению от вируса, который непременно ведет к реактивации болезни и гибели больного. Нет существенных сдвигов в разработке вакцин против ВИЧ-инфекции, хотя новые подходы по синтезу молекулярных компонентов клеток-мишеней, таких как CD4, и ко-рецепторы связывания, безусловно, заслуживают особого внимания.

Отсутствие заметного прогресса в ряде вопросов, касающихся ВИЧ-инфекции объясняется объективными причинами. Важным обстоятельством является то, что со времени появления и идентификации вируса ВИЧ в середине 80-х годов понимание патогенеза ВИЧ-инфекции и методов ее профилактики и лечения претерпели значительные изменения. Причиной тому явилось не только то, что произошли изменения в молекулярной структуре вируса и появились новые его разновидности, но и то, что, помимо традиционных гомосексуального и гетеросексуальных путей передачи, в ряде стран стала превалировать парентеральная передача вируса через зараженные иглы и донорскую кровь. Парентеральный путь передачи характеризуется своеобразными эпидемиологическими и патогенетическими характеристиками. Существенные изменения претерпела также и клиническая картина СПИДа. Если на заре пандемии синдром характеризовался в основном двумя так называемыми оппортунистическими состояниями – пневмонией, вызываемой *Pneumocystis Carinii*, и редким видом рака – Саркомой Капоши, то в последние годы основным проявлением синдрома становится туберкулез и гистоплазмоз.

Такие изменения отразились в современных подходах к контролю и профилактике ВИЧ-инфекции, которые являются многовекторными и должны предусматривать как особенности путей передачи вируса, так и понимание его молекулярных характеристик (принадлежность к отдельным разновидностям) и особенностей иммунологической защиты, отражающихся в характере клинического течения и оппортунистических инфекций. Это четко проявляется в современных подходах к борьбе с ВИЧ/СПИД, охватывающих самые разнообразные аспекты проблемы ВИЧ/СПИД – от анализа эффективности традиционных методов профилактики до молекулярно-генетической оценки процесса репликации вируса. Такие подходы являются весьма оправданными ввиду многогранности и, вместе с тем, интегрированности данной проблемы.

1.2 Масштабы и прогноз пандемии ВИЧ/СПИД

ВИЧ/СПИД является пандемией, со случаями инфекции, зарегистрированными практически во всех странах мира. Со времени первой регистрации случаев ВИЧ на сегодня инфицированными данным вирусом оказались 65 миллионов человек, 43 миллиона из которых погибли. В настоящее время более 40 миллионов людей в мире живут с ВИЧ/СПИД; 8 тысяч из них погибает ежедневно. В настоящее время в мире насчитывается более 14 миллионов детей-сирот, чьи родители скончались от СПИДа. Согласно ВОЗ, СПИД является ведущей причиной смерти в субэкваториальной Африке и находится на четвертом месте в мире по причине смертности (UNAIDS, WHO, 2005). В таблице 1.1 представлена статистика по эпидемии ВИЧ/СПИД в различных регионах мира на декабрь 2004 года по данным Объединенной программы ООН по СПИДу (ЮНЭЙДС) и Всемирной Организации Здравоохранения.

В мире более 90 процентов инфицированных лиц проживают в развивающихся странах, причем 70 процентов – в Африке. Наиболее высокая распространенность инфекции наблюдается в субэкваториальной Африке – таких странах, как Замбия, Зимбабве, Ботсвана, Южно-Африканская Республика, Намибия, где более 25 процентов взрослого населения заражено ВИЧ. При этом следует отметить, что в странах субэкваториальной Африки число ВИЧ-инфицированных лишь за последнее десятилетие возросло с 7 до 25 миллионов человек.

В 1998 году, во время работы в Африке, автору данной книги открылась ужасающая картина эпидемии в городе Ндола на севере Замбии, где распространенность ВИЧ-инфекции в то время составляла 28 процентов среди общего населения. Почти каждый третий житель города был инфицирован вирусом. После смерти от СПИДа эти люди оставляли большое число детей-сирот, забота о которых требовала огромных средств и усилий. Распространенная картина в субэкваториальной Африке – это общины, состоящие лишь из детей-сирот и престарелых.

В последнее время особую озабоченность вызывает рост эпидемии на Евразийском континенте, который включает Россию, Китай и Индию, и куда, как ожидается, в будущем переместится эпицентр пандемии ВИЧ/СПИД. Такую озабоченность, в частности, выразили Генеральный Секретарь ООН Кофи Аннан и Руководитель ЮНЭЙДС Доктор Питер Пийот, которые призвали концентрировать внимание на распространение эпидемии ВИЧ в указанных регионах мира.

В ноябре 2002 года в известном международном дипломатическом издании *Foreign Affairs* (Иностранные Дела) было опубликовано аналитическое исследование группы Eberstadt, показавшее возможные масштабы распространения ВИЧ-инфекции в России, Индии и Китае. Авторы прогнозировали воздействие эпидемии на демографическую ситуацию и экономическое развитие. Прогноз основывался на вариантах оптимистичного, промежуточного и пессимистичного сценариев развития эпидемии. Результаты данного аналитического исследования представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.1. Статистика и особенности эпидемий ВИЧ/СПИД в различных регионах мира по данным ЮНЭЙДС и ВОЗ на конец 2004 года (UNAIDS/WHO, 2005).

Регион	Начало эпидемии	Взрослые и дети с ВИЧ/СПИД	Число новых случаев ВИЧ среди взрослых и детей	Уровень распространности среди взрослого населения	Процент ВИЧ-инфицированных женщин	Основные пути заражения среди взрослых
Субэкваториальная Африка	Конец 70х Начало 80х	25,4 млн	3,1 млн	7,4	57%	Гетеросексуальный*
Северная Африка и Ближний Восток	Конец 80х	540 000	92 000	0,3%	48%	Гетеросексуальный, ПИН**
Южная и Юго-Восточная Азия	Конец 80х	7,1 млн	890 000	0,6%	30%	Гетеросексуальный, ПИН
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	Конец 80х	1,2 млн	295 000	0,1%	22%	ПИН, Гетеросексуальный, МСМ***
Латинская Америка	Конец 70х Начало 80х	1,7 млн	240 000	0,6%	36%	МСМ, ПИН, Гетеросексуальный
Карибский бассейн	Конец 70х Начало 80х	440 000	53 000	2,3%	49%	Гетеросексуальный, МСМ
Восточная Европа и Центральная Азия	Начало 90х	1,4 млн	210 000	0,8%	34%	ПИН
Западная Европа	Конец 70х Начало 80х	610 000	21 000	0,3%	25%	МСМ, ПИН
Северная Америка	Конец 70х Начало 80х	1,0 млн	44 000	0,6%	25%	МСМ, ПИН, Гетеросексуальный,
ВСЕГО		42 млн	5 млн	1,2%	50%	

*Гетеросексуальная передача ВИЧ; ** ПИН - передача при употреблении инъекционных наркотиков;

***МСМ – передача половым путем среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами)

Таблица 1.2. Прогностические параметры эпидемии ВИЧ в России, Китае и Индии в 2000-2025 гг., при условиях мягкой, умеренной и тяжелой эпидемии (Eberstadt, 2002)

Параметры эпидемии	Россия	Китай	Индия
Кумулятивное число новых ВИЧ-инфекций (в млн)			
Мягкая эпидемия	4	32	30
Умеренная эпидемия	13	70	110
Тяжелая эпидемия	19	100	140
Смертность от СПИДа (в млн)			
Мягкая эпидемия	3	19	21
Умеренная эпидемия	9	40	56
Тяжелая эпидемия	12	58	85
Кумулятивное число новых ВИЧ-инфекций (в млн)			
Мягкая эпидемия	0,2	1,2	1,0
Умеренная эпидемия	0,5	2,6	3,0
Тяжелая эпидемия	0,7	3,9	4,9

Если в 2001 году общее число ВИЧ-инфицированных в России, Индии и Китае составляло около 7 миллионов человек, то, даже по самым оптимистическим прогнозам, число ВИЧ-инфицированных в указанных странах к 2025 году достигнет 66 миллионов, а число погибших от ВИЧ-инфекции составит 43 миллиона. Эти цифры сравнимы с сегодняшней оценкой распространенности и смертности от ВИЧ в мире. Иными словами, ожидается, что в ближайшие четверть века Евразийский континент может претерпеть уровень эпидемии, который превысит современные планетарные масштабы. При неблагоприятном развитии событий общее число ВИЧ-инфицированных и погибших от СПИДа в России, Индии и Китае в 2025 году составит более 250 миллионов и 155 миллионов, соответственно. Очевидно, что при этом распространение эпидемии ВИЧ на Евразийском континенте будет иметь гораздо более серьезные последствия для мировой экономики и политической стабильности, нежели нынешняя эпидемия в субэкваториальной Африке (Eberstadt, 2002).

Частота новых случаев ВИЧ-инфекции в мире продолжает увеличиваться и на сегодня составляет около 16 тысяч новых инфекций в день. Приблизительно половина случаев новых инфекций наблюдается среди молодых лиц в возрасте 10-24 лет. Масштабы разрушительной эпидемии ВИЧ/СПИД являются поистине беспрецедентными в современной истории. Это потребовало созыва специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН в июне 2001 года, на которой международное сообщество установило конкретные цели по ограничению распространения эпидемии и борьбе с ее последствиями. Декларация Обязательств, принятая на данной сессии, в частности, призывает к 25-процентному снижению распространенности ВИЧ-инфекции среди молодежи во всем мире – к 2010 году.

1.3 Эпидемия ВИЧ/СПИД в странах Восточной Европы и Центральной Азии

Согласно Руководству по второму поколению эпиднадзора ВИЧ, существует три уровня эпидемии ВИЧ: низкий уровень, концентрированная эпидемия и генерализованная эпидемия (UNAIDS/WHO, 2000). При низком уровне эпидемии не наблюдается существенной распространенности ВИЧ/СПИД среди каких-либо групп населения. Эпизоды ВИЧ отмечаются лишь среди определенных групп с поведением высокого риска – работников секса, потребителей инъекционных наркотиков и гомосексуалистов. При концентрированной эпидемии ВИЧ-инфекция еще не получает распространения среди общего населения, но быстро распространяется среди групп риска. При генерализованной эпидемии инфекция получает распространение среди общего населения и наблюдается среди более 1 процента беременных женщин.

Ситуация в странах Восточной Европы и Центральной Азии с быстро-распространяющейся ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков может быть охарактеризована как концентрированная эпидемия ВИЧ. Основную угрозу в этих странах составляет распространение эпидемии через так называемые «мостовые» группы, к которым относятся потребители инъекционных наркотиков, занимающиеся коммерческим сексом и работники секса, потребляющие инъекционные наркотики.

В сравнении с другими регионами мира, такими как Африка и Юго-Восточная Азия, страны Восточной Европы и Центральной Азии сегодня все еще характеризуются относительно низким распространением эпидемии ВИЧ. Однако число инфицированных ВИЧ/СПИД в этих странах увеличилось с 30 тысяч в 1995 году до 1,4 миллиона к концу 2004 года, и существуют серьезные основания полагать, что эпидемия начинает быстро распространяться в данном регионе (рис. 1.1).

Быстрое распространение эпидемии ВИЧ в настоящее время наблюдается в России, где в 2003 году официально насчитывалось 200 тысяч ВИЧ-инфицированных. Однако реальные цифры варьируют между оценкой ЮНЭЙДС в более чем 700 тысяч, и неофициальными данными Российской академии медицинских наук, свидетельствующими о цифрах в более чем 1 миллион ВИЧ-инфицированных. Согласно этим данным, масштабы эпидемии ВИЧ в России более чем в два раза превышают распространенность ВИЧ-инфекции в Соединенных Штатах. К этому следует добавить, что в России лишь за десятилетний период, начиная с 1990 года, отмечался 33-кратный рост числа других болезней, передающихся половым путем, являющихся важнейшими факторами, предрасполагающими к заражению ВИЧ (Eberstadt, 2002).

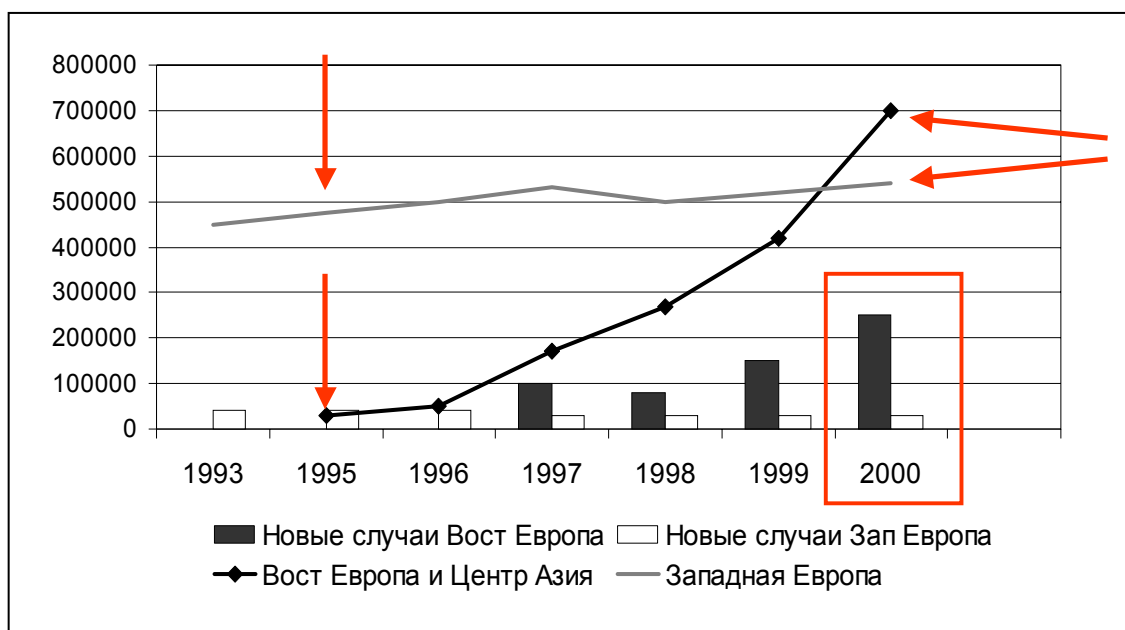


Рисунок 1.1. Тенденции ВИЧ-инфекции в Восточной Европе, Центральной Азии и Западной Европе, 1993 – 2000.

Современной тенденцией в странах бывшего Советского Союза стало распространение эпидемии ВИЧ от потребителей инъекционных наркотиков к другим группам населения за счет гетеросексуальной трансмиссии. Как показано на рисунке 1.2, начиная с 1997 года, на Украине число вновь выявленных ВИЧ инфицированных, заразившихся гетеросексуальным путем, неуклонно растет. Данное обстоятельство является отражением значительного распространения других болезней передаваемых половым путем, в частности сифилиса. За счет указанной тенденции, распространенность ВИЧ-инфекции на Украине сегодня превысила 1 процент среди общего населения.

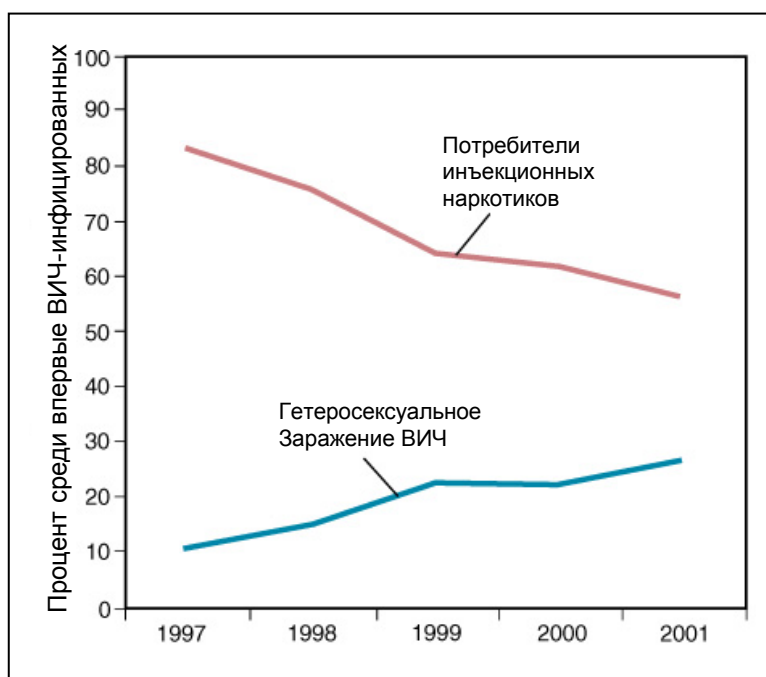


Рисунок 1.2. Процент среди впервые ВИЧ-инфицированных согласно пути заражения на Украине в 1997-2001 гг. (Данные из Европейского центра по эпидемиологическому мониторингу СПИДа. (HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2002. No. 68. Saint-Maurice, France: Institut de Veille Sanitaire, 2003.)

Распространение эпидемии ВИЧ в значительной степени обусловлено социальными проблемами, которые поразили пост-советские страны. Наиболее значимыми являются такие, как рост преступности, девальвация моральных норм, распространение проституции и наркомании. Важным фактором является ухудшение ситуации в тюрьмах и колониях, где наблюдается высокая частота туберкулеза, в частности его мультирезистентных форм, а также ВИЧ и других инфекций, передающихся половым путем. Регулярные амнистии ведут к распространению инфекций среди общего населения. Лишь в 2000 году в России было освобождено около 300 тысяч заключенных, многие из которых являются носителями опасных инфекций. Аналогична ситуация и в других пост-советских странах.

Свидетельством быстрого распространения эпидемии ВИЧ являются результаты прогностического исследования, проведенного группой John Stover, показавшего, что при отсутствии профилактических мероприятий число ВИЧ-инфицированных в 24 странах Восточной Европы и Центральной Азии может возрасти с 1 миллиона в 2002 году до 3,8 миллионов в 2010 году (Stover et al., 2002). Исследование также показало, что возможно предотвратить около 54 процентов или 1,3 миллиона новых случаев ВИЧ-инфекции, если эффективно применять такие профилактические мероприятия, как программы снижения вреда (обмен шприцев), распространение и социальный маркетинг презервативов, просветительские мероприятия (рис 1.3).

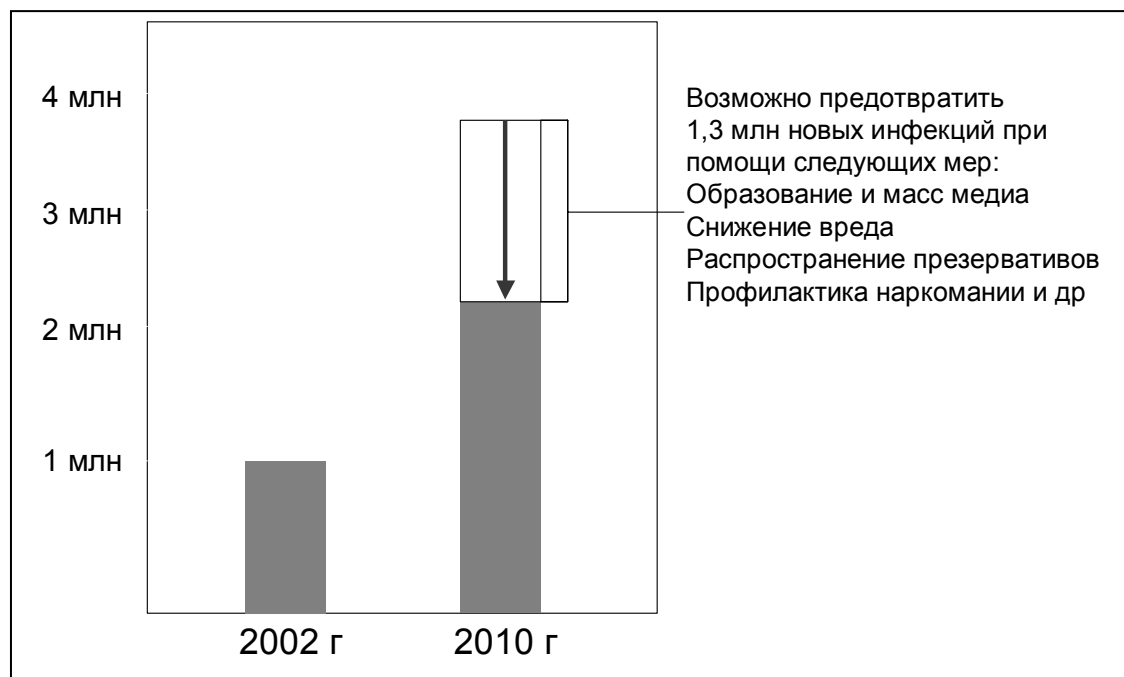


Рисунок 1.3 Прогноз эпидемии ВИЧ/СПИД и возможность предотвращения новых случаев ВИЧ-инфекций при помощи стратегии профилактики в 24 странах Восточной Европы и Центральной Азии, по данным Stover et al, 2002.

Очевидно, что ближайший прогноз развития эпидемии зависит от того, в каком объеме будут финансироваться противоэпидемические мероприятия. Суммы финансовых средств, направляемых постсоветскими государствами на борьбу с ВИЧ-инфекцией, явно недостаточны для того, чтобы реализовывать сколько-нибудь эффективные программы. Например, 6 миллионов долларов, ежегодно выделяемых правительством России на борьбу с ВИЧ-инфекцией, далеко несравнимы с 6 миллиардами долларов, которые затрачиваются на решение этой проблемы в Соединенных Штатах. Весьма странными кажутся эти цифры в сравнении с 20

миллионами долларов – вкладом, который правительство России обязалось внести в международные усилия ООН по борьбе с эпидемией ВИЧ. В значительной степени борьба с эпидемией ВИЧ в постсоветских государствах реализуется за счет финансовой и технической помощи со стороны международных донорских организаций, таких как Фонд Сороса, Врачи без границ, Американское агентство по международному развитию, ЮНИСЕФ и другие подразделения ООН (Eberstadt, 2002). Большую значимость приобретает поддержка Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией.

1.4 Прогнозирование эпидемии и ее социально-экономические последствия

Для того чтобы прогнозировать будущее эпидемии на Евразийском континенте, важно проанализировать факторы, которые обусловили быстрое распространение эпидемии в субэкваториальной Африке, а также условия, обеспечившие относительное сдерживание роста эпидемии в развитых странах Запада. В условиях Африки быстрое распространение эпидемии отчасти связано со следующими предпосылками: 1) экономической нестабильностью, 2) высокой распространенностью множества других инфекционных заболеваний, которые предрасполагают к более тяжелому течению ВИЧ-инфекции, и 3) поведенческими факторами, определяющими гетеросексуальную передачу инфекции. В странах же Запада эпидемия распространялась на принципиально другой почве – в условиях относительного материального благополучия и достаточно контролируемых поведенческих факторов риска.

Страны Евразийского континента занимают по указанным факторам срединное положение, характеризуясь меньшей скоростью распространения эпидемии ВИЧ по сравнению с Африкой, но, вместе с тем, слабо контролируемые поведенческими факторами риска, по сравнению со странами Запада. Учитывая указанные обстоятельства, и на основании дифференцированного анализа были разработаны прогнозы распространенности ВИЧ-инфекции на 2010 год для Евразийских стран. По этим оценкам, уровни распространенности ВИЧ-инфекции, вероятно, составят 8 миллионов или 11 процентов в России, 20 миллионов или 2,5 процента в Китае и 20-25 миллионов или 3-4 процента в Индии (Eberstadt, 2002).

Указанные тенденции, безусловно, должны отразиться на демографической ситуации. В упомянутом выше аналитическом исследовании группы Eberstadt, представлены возможные демографические последствия мягкого, умеренного и тяжелого развития эпидемии ВИЧ в России, Индии и Китае. Результаты анализа представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3. Демографические параметры в России, Китае и Индии в 2000-2025 гг., при условии отсутствия эпидемии ВИЧ, а также при мягкой, умеренной и тяжелой эпидемии (Eberstadt, 2002)

Параметры эпидемии	Россия	Китай	Индия
Общее население (в миллиардах)			
Отсутствие эпидемии	0,14	1,46	1,38
Мягкая эпидемия	0,13	1,42	1,34
Умеренная эпидемия	0,12	1,39	1,30
Тяжелая эпидемия	0,12	1,37	1,26
Работоспособное население (в млн)			
Отсутствие эпидемии	89	1000	932
Мягкая эпидемия	86	981	910
Умеренная эпидемия	81	963	879
Тяжелая эпидемия	78	947	854
Средняя продолжительность жизни (в годах)			
Отсутствие эпидемии	73	77	71
Мягкая эпидемия	69	74	68
Умеренная эпидемия	63	71	62
Тяжелая эпидемия	56	69	58

Как видно, распространение эпидемии ВИЧ может привести к тому, что в 2025 году население России недосчитает приблизительно 10-20 миллионов человек из прогнозируемой общей численности населения в 140 миллионов. Причем, данная когорта принадлежит к экономически активным лицам в возрасте 15-64 лет. В результате быстрого распространения эпидемии ВИЧ средняя продолжительность жизни в России в 2025 году может составить лишь 56 лет по сравнению с прогнозируемыми 73 годами (Eberstadt, 2002).

Согласно оценке Всемирного Банка, при условии отсутствия эпидемии ВИЧ уровень Валового Национального Продукта (ВНП) на душу населения в России увеличился бы на 50 процентов за период времени с 2000 по 2025 гг. Анализ реальной ситуации позволяет заключить, что в результате эпидемии ВИЧ ожидается приблизительно двукратное снижение экономической продуктивности и уровня ВНП на душу населения. Общий показатель ВНП будет, вероятно, сохраняться на уровне 2000 года или, согласно пессимистическому сценарию, даже снизится на 40 процентов. Такая тенденция будет являться результатом уменьшения численности трудоспособного населения в когорте 15-64 лет, в наибольшей степени подверженной эпидемии ВИЧ.

Важно отметить, что государства Центральной Азии, многие из которых граничат с Россией и Китаем, а также находятся в географической близости с Индией, подвергаются многообразным демографическим, эпидемиологическим, культурным, политическим и другим влияниям, определяющим характер эпидемии ВИЧ в указанных близлежащих странах. Анализ этих факторов будет иметь большое значение для прогнозирования эпидемии и разработки стратегии профилактики в Центральной Азии. Резонно ожидать, что также, как и в России, неконтролируемое распространение эпидемии ВИЧ в Центральной Азии приведет к снижению численности населения, особенно трудоспособной ее части, а также к ограничению продолжительности жизни. Это, безусловно, будет иметь серьезные социальные и экономические последствия.

Экономические последствия эпидемии ВИЧ должны рассматриваться в контексте с анализом стоимости профилактики и лечения ВИЧ-инфицированных. Клинической особенностью ВИЧ-инфекции является то, что она ведет к медленной гибели, сопровождающейся инвалидностью, значительными затратами на медицинское обслуживание и поддержание жизни. Хотя стоимость антиретровирусных препаратов значительно снизилась в последние годы, важным обстоятельством является то, что, в отличие от терапии туберкулеза и других заболеваний, лечение СПИДа является пожизненным процессом и ассоциировано с разнообразными усилиями по поддержанию жизни больных, включая дорогостоящие мероприятия на терминальной стадии заболевания.

Как указывалось выше, ВИЧ-инфекция, как правило, поражает людей в наиболее трудоспособный период их жизни. Результатом, очевидно, является не только снижение численности населения, но, что исключительно важно, ограничение трудовых ресурсов. Такой ход событий, безусловно, вызовет снижение государственных инвестиций в образование и техническую подготовку. Другим макроэкономическим следствием может явиться уменьшение объема и качества иностранных инвестиций в передачу технологии и даже в развитие сырьевого сектора ввиду сомнительности перспектив развития и экспорта национального капитала, а также опасности для здоровья иностранного персонала, вовлеченного в экономику той или иной страны, пораженной эпидемией ВИЧ.

При анализе влияния эпидемии ВИЧ на макроэкономическую ситуацию важно учитывать такой фактор, как ассоциированная с состоянием здоровья экономическая продуктивность. Это особенно необходимо с учетом нынешних мировых экономических тенденций, характеризующихся трансформацией от сырьевого типа экономики к технологической – в большей степени ориентированной на квалифицированные трудовые ресурсы, которые должны обладать достаточным уровнем здоровья. Известно, что между здоровьем и экономикой существует тесная взаимосвязь. Если, благодаря материальному благополучию, люди способны обеспечивать адекватный уровень здоровья, то улучшение здоровья, в свою очередь, ведет к большей экономической продуктивности и, следовательно, к материальному благополучию и уменьшению заболеваемости. Интегрированным фактором, характеризующим как экономическое благополучие, так и уровень здоровья, является средняя продолжительность жизни, которая, как указывалось выше, будет значительно снижаться в условиях неконтролируемой эпидемии ВИЧ.

Важным фактором успеха противоэпидемических мероприятий является активное участие гражданского общества и его сотрудничество с государственными структурами. Это особенно четко проявилось в эффективной программе по борьбе с ВИЧ/СПИД в Таиланде, где в 90-е годы неправительственные организации сыграли колоссальную роль в реализации образовательных и других программ среди групп повышенного риска. В этом смысле более успешными в борьбе с ВИЧ/СПИД, вероятно, окажутся страны с более демократическими устоями, где сильно влияние неправительственных организаций. Если исходить из такого принципа, то из упомянутых выше трех стран Евразийского континента в наиболее трудном положении, вероятно, окажется Китай, где авторитарный режим, скорее, не позволит эффективно вовлечь гражданское общество в противоэпидемические кампании. Более выгодна ситуация в России, где отмечается отчетливая тенденция к демократизации и усилению влияния неправительственных организаций, особенно в сфере социального развития и здравоохранения.

Несмотря на важную роль, которую играют неправительственные организации, государство обязано активно участвовать в борьбе с эпидемией ВИЧ. В частности, оно может играть большую роль в обеспечении эпидемического надзора за распространением ВИЧ-инфекции и предупреждении граждан о риске заражения вирусом ВИЧ. Государство обязано проводить просветительские мероприятия, обучая граждан и особенно группы риска безопасному поведению. Исключительно важным является своевременное лечение болезней, передающихся половым путем, которые представляют собой благоприятную почву для распространения ВИЧ-инфекции. Однако наиболее оптимальным является гармоничное взаимодействие государства и всего гражданского общества в решении этой сложнейшей проблемы.

1.5 Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией

История создания Глобального фонда

Важнейшим элементом глобальной стратегии борьбы с ВИЧ/СПИД является деятельность Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией. Целью Глобального фонда является привлечение финансовых ресурсов для борьбы с этими тремя наиболее опасными заболеваниями.

Глобальный фонд был создан в январе 2002 года, когда был сформирован постоянный Секретариат Фонда. Этому предшествовало заявление лидеров восьми ведущих стран мира на встрече 2000 года в Окинаве (Япония) о необходимости выделения ресурсов в целях борьбы с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией. В апреле 2001-го года Генеральный секретарь ООН Кофи Аннан призвал к созданию Глобального фонда, который стал бы средством привлечения дополнительных ресурсов. Специальная сессия по СПИДу Генеральной Ассамблеи ООН завершилась в июне 2001-го года принятием поручения о создании такого Фонда. Это решение было одобрено лидерами восьми ведущих стран, выделивших для этой цели соответствующие финансовые средства во время своей встречи в Генуе (Италия) в июле 2001-го года.

С того времени Глобальный фонд стал уверенно набирать силы и превратился в важнейший фактор интеграции международных усилий в борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией. На сентябрь 2005 года общая сумма, которая была обещана Глобальному Фонду, составила 8,6 миллиардов долларов США: 98 процентов 40 государствами, и 2 процента – частными организациями и лицами. После пяти раундов заявок, Правление Глобального Фонда одобрило выделение 4,3 миллиардов долларов.

Принципы деятельности Глобального фонда

Глобальный фонд был основан на принципах, которые подробно описаны в документе под названием «Программный документ Глобального фонда». Подробную информацию о Глобальном фонде можно найти на сайте <http://www.theglobalfund.org/ru/>. Ниже представлено краткое описание принципов функционирования Глобального фонда.

Глобальный фонд действует в качестве финансового инструмента, а не исполнительного учреждения. Главная цель Глобального фонда состоит в том,

чтобы привлекать ресурсы для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, управлять ими и распределять их. Являясь финансовым механизмом, Глобальный фонд работает в тесном сотрудничестве с другими многосторонними и двусторонними организациями, занимающимися вопросами здравоохранения и развития, с тем, чтобы обеспечить координацию вновь финансируемых программ с уже существующими. Во многих случаях эти партнеры принимают участие в работе Страновых координационных механизмов, оказывая важное техническое содействие в вопросах разработки предложений и реализации программ. Там, где это возможно, Глобальный фонд действует, полагаясь на существующие системы финансового менеджмента, мониторинга и отчетности.

Важной целью Глобального фонда является обеспечение доступности и действенности дополнительных финансовых ресурсов. При этом, Глобальный фонд приступает к финансированию программ только тогда, когда он уверен, что его содействие не приведет к замене или сокращению других источников фондообразования — как тех, которые направлены на борьбу со СПИДом, туберкулезом и малярией, так и тех, которые оказывают поддержку общественному здравоохранению в более широком плане. Глобальный фонд активно ищет пути для пополнения финансовых средств за счет иных доноров и для использования своих собственных грантов как катализаторов дополнительных вложений средств донорами или самими реципиентами.

Одним из принципов выделения грантов Глобального фонда является оказание поддержки тем программам, которые также поддерживаются национальными бюджетами. Глобальный фонд поощряет инновационные механизмы сотрудничества между партнерами в странах-реципиентах и содействует активному участию в программах представителей гражданского общества и частного сектора.

Важным фактором в деятельности Глобального фонда является необходимость добиваться равновесия в выборе между различными регионами, заболеваниями и видами деятельности. Принимая решение о выделении грантов, Глобальный фонд отдает предпочтение предложениям из стран и регионов, где в этом имеется наибольшая необходимость. Критериями выбора при этом являются тяжесть бремени заболеваний и скудость имеющихся финансовых ресурсов, необходимых на борьбу с этими эпидемиями. Глобальный фонд также стоит за предоставление грантов в тех регионах мира, где возникают новые очаги эпидемий, с тем, чтобы предотвратить дальнейшее их распространение.

Глобальный фонд стремится обеспечить интегрированный и сбалансированный подход к профилактике и лечению. Глобальный фонд выделяет средства на профилактику и лечение, исходя из потребностей и приоритетов, характерных для конкретной страны. Гранты, направляемые на борьбу с ВИЧ-инфекцией, как правило, предусматривают профилактические мероприятия среди молодежи, которые составляют в среднем около 40% вновь инфицированных. Значительная часть средств направляется на антиретровирусную терапию. В таблице 1.4 представлена информация по грантам Глобального фонда, выделенным странам бывшего Советского Союза. Приоритетом в этих странах являются программы снижения вреда среди потребителей инъекционных наркотиков, которые на сегодняшний день вносят основной вклад в распространение эпидемии в данном регионе.

Таблица 1.4. Гранты, выделяемые Глобальным Фондом в странах бывшего Советского Союза

Страна	Раунд заявки	Дата начала	Сумма запрошенная в \$ США	Сумма выделенная на июль 2006 в \$ США	Принципиальный реципиент	Местный агент фонда
Армения	2	01/11/03	7 249 891	4 422 582	World Vision Intl	KPMG
Азербайджан	4	01/06/05	10 341 550	5 323 582	Министерство здравоохранения	UNOPS
Беларусь	3	01/12/04	17 369 100	5 759 670	UNDP	KPMG
Эстония	2	01/10/03	10 290 626	6 249 249	Министерство соц развития	PriceWater house Coopers
Грузия	2	01/03/04	12 125 644	5 270 905	Центр медицинских и социальных проектов	KPMG
Казахстан	2	01/12/03	22 085 999	10 044 975	Республиканский центр профилактики и контроля СПИДа	KPMG
Кыргызстан	2	01/03/04	17 073 306	7 454 538	Национальный центр СПИДа	PriceWater house Coopers
Молдова	1	01/05/03	11 719 047	7 957 941	Министерство здравоохранения	PriceWater house Coopers
Россия	3	15/08/04	88 742 354	31 596 307	Open Health Institute	PriceWater house Coopers
Россия	4	01/09/05	120 543 828	11 924 695	Российский фонд здравоохранения	PriceWater house Coopers
Россия	5	-	12 693 915	0	-	-
Таджикистан	1	01/05/03	2 425 245	2 425 245	UNDP	PriceWater house Coopers
Таджикистан	4	01/01/05	8 128 972	2 240 248	UNDP	Finoconsult Ltd
Украина	1	15/03/04	94 232 345	37 346 098	International HIV/AIDS Alliance	PriceWater house Coopers
Узбекистан	3	01/12/04	24 075 843	2 704 658	Национальный центр СПИДа	PriceWater house Coopers

Использование процессов независимой оценки в принятии решений о выделении грантов. Привлечение Глобальным фондом независимой Группы технической оценки содействует тому, что ресурсы нацеливаются на финансирование технически выверенных программ, имеющих наибольшие шансы на успех.

Ключевые структуры Глобального фонда и процесс выделения грантов

Как представлено на рисунке 1.4, ключевыми структурами Глобального фонда являются: Правление директоров, секретариат, страновые координационные комитеты, основной реципиент и местный агент фонда.



Рисунок 1.4 Основные структуры Глобального фонда

Правление директоров. Международное правление Глобального Фонда состоит из 23 членов – представителей донорских, правительственных и неправительственных организаций, частного сектора и уязвимых групп. Правление встречается на заседаниях в различных странах мира – в Швейцарии, Таиланде и др., по меньшей мере, два раза в год, и отвечает за общее управление и принятие решений по выделению грантов.

Секретариат: Секретариат Глобального Фонда расположен в Женеве. Он представлен 70 членами. Сотрудники Секретариата отвечают за ежедневную деятельность, включая мобилизацию частных и общественных ресурсов, ведение грантовой деятельности, обеспечение финансовой, юридической и административной поддержки, а также предоставление отчетов о деятельности Глобального Фонда его Правлению и общественности.

Страновые координационные комитеты (СКК): Основной деятельностью СКК является формирование партнерства на национальном уровне, подготовка и подача заявок на гранты Глобального Фонда, проведение мониторинга их выполнения, а также координация сотрудничества с другими донорами и организациями внутри страны. СКК призваны стать многосекторальными структурами с привлечением представителей из различных правительственных и неправительственных организаций, общественных и религиозных групп, частного сектора, людей, живущих с ВИЧ, туберкулезом и малярией, а также билатеральных и мультилатеральных международных организаций.

Принципиальный реципиент (ПР): Принципиальный реципиент – это местная организация, предложенная СКК и утвержденная правлением Глобального Фонда, которая несет юридическую и административную ответственность за выполнение гранта. Это может быть как какая-либо одна организация (например, Центр СПИДа), так и несколько организаций. Например, ПР в Казахстане является Республиканский центр СПИДа, в Кыргызстане – Республиканский центр СПИДа и Центр Туберкулеза. В то же время, в Таджикистане ПР является Программа развития ООН. По мере одобрения грантовой заявки Правлением Глобального Фонда, Секретариат ведет переговоры о финансировании на 2-летний срок. Выделение средств Принципиальному реципиенту зависит от того, насколько правильно он выполняет грантовую деятельность.

Местный агент Фонда (МАФ) – это независимая организация, назначаемая Секретариатом Глобального Фонда для того, чтобы оценивать административную и финансовую деятельность Основного Реципиента. МАФ также занимается общим наблюдением и верификацией отчетной финансовой и программной документации

Принципиального Реципиента. Например, Секретариат Глобального Фонда назначил международные консалтинговые фирмы KPMG и *PriceWaterhouseCooper* в качестве МАФ для грантов Глобального Фонда в ряде стран бывшего Советского Союза (см. Таблицу 1.4).

Выделение грантов Глобального фонда – это достаточно скрупулезный процесс, включающий в себя множество этапов. Как представлено на рисунке 1.5, поступающие предложения сначала проходят первичный скрининг в Секретариате и затем направляются в Группу технической оценки, которая оценивает предложения по их техническим достоинствам и обоснованности, используя для этого методики, проверенные практикой.

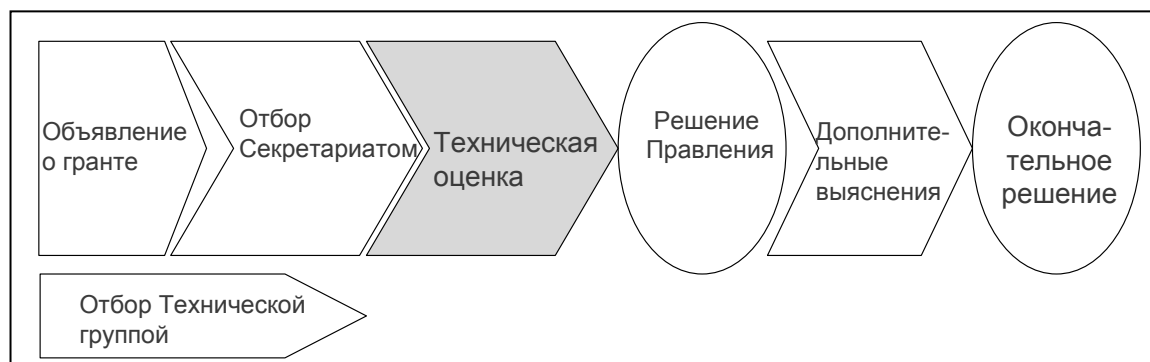


Рис 1.5. Процесс принятия решений о выделении грантов Глобального фонда

По результатам процесса оценки, предложения классифицируются по четырем основным категориям: (1) готовые и удовлетворяющие требованиям для предоставления средств; (2) удовлетворяющие требованиям после ограниченного количества пояснений; (3) не удовлетворяющие требованиям в текущем раунде, но рекомендуемые к пересмотру и повторному представлению; и (4) не удовлетворяющие требованиям для предоставления средств. Совет директоров рассматривает рекомендации, сделанные в отношении полученных предложений Группой технической оценки, и утверждает предложения (1) и (2) категорий, исходя из имеющихся в его распоряжении средств.

Проблемы с реализацией программ Глобального фонда

Несмотря на ясность в целях, задачах и принципах деятельности Глобального фонда, остается множество проблем, которые требуют быстрых решений для того, чтобы обеспечить рациональное использование выделенных средств и обеспечить оптимальную реализацию страновых программ. К числу таких проблем следует отнести трудности с использованием протоколов антиретровирусной терапии и закупкой лекарств, не всегда достаточно эффективную деятельность страновых координационных комитетов, и недостаточную вовлеченность неправительственных организаций в процессе реализации грантов Глобального фонда. Помимо указанных, существует также множество других проблем, которые требуют незамедлительного решения.

Антиретровирусная терапия и закупки лекарств. Трудности с применением протоколов антиретровирусной терапии следует отнести к категории объективных. Это связано с тем, что, к сожалению, не существует универсальных и эффективных протоколов лечения СПИДа, которые бы учитывали весь спектр лекарственной резистентности вируса и побочных эффектов антиретровирусных препаратов.

Информация по указанным вопросам постоянно обновляется, и врачам требуются глубокие познания, для того, чтобы эффективно ориентироваться в огромном потоке литературы по данному вопросу. Глобальный фонд настоятельно рекомендует странам использовать схемы лечения, адаптированные в соответствии с регулярно обновляемыми рекомендациями ВОЗ. Кроме того, Глобальный фонд рекомендует использовать лекарственные препараты - генерики, которые дешевле, чем традиционные антиретровирусные препараты, но, как правило, не уступают им по качеству.

Важной проблемой является несовершенство процесса закупок антиретровирусных препаратов. На рисунке 1.6 представлен цикл закупок антиретровирусных препаратов, который представляет собой достаточно сложный процесс, требующий значительного практического опыта и согласованности действий.

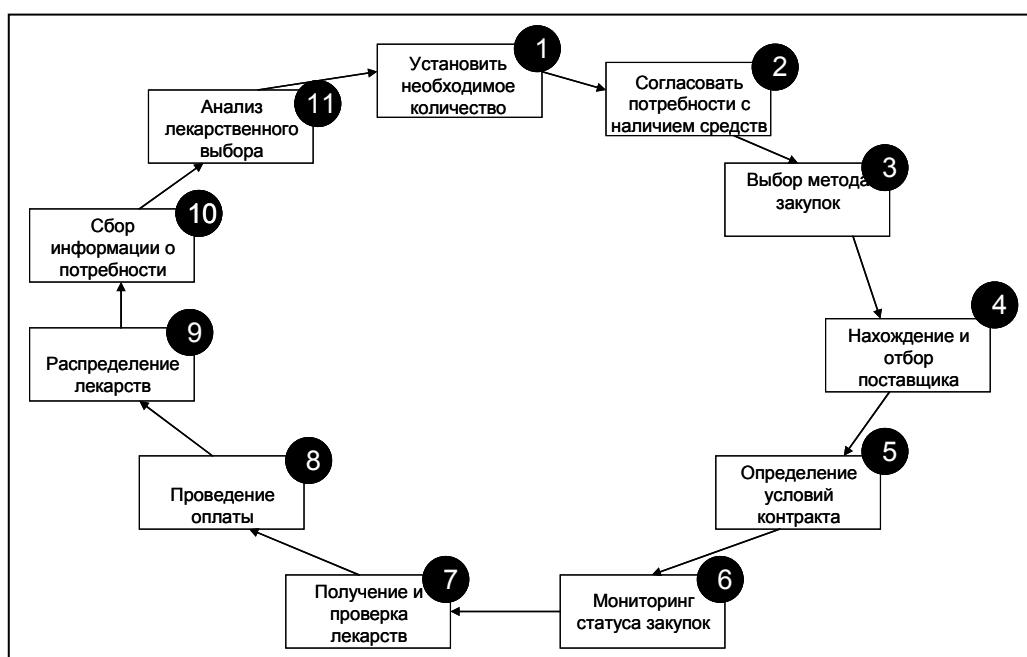


Рисунок 1.6. Цикл закупок антиретровирусных препаратов

Поскольку поддержание ВИЧ-инфицированных, включая терапию антиретровирусными (АРВ) препаратами, составляет значительную часть грантовых заявок, важным является прилагать серьезные усилия для создания технических возможностей в процессе закупок, проведении переговоров по снижению закупочных цен на АРВ-препараты, применении протоколов высокоактивной антиретровирусной терапии, лечении оппортунистических инфекций и паллиативной помощи.

Страновые координационные комитеты (СКК). Во многих странах мира, включая Центральноеазиатские государства, СКК не функционируют так, как это изначально виделось Глобальному Фонду. Свою роль СКК зачастую видят лишь в написании и подписании грантовых заявок, но не более того. Роль СКК в общей координации и мониторинге выполнения гранта, а также его взаимоотношения с Секретариатом Фонда остаются до конца не ясными. Заседания СКК проводятся нерегулярно, часто без конкретных повесток и задач.

В связи с этим важно предпринять действия для того, чтобы работа СКК стала прозрачной, многосекторальной, представительной и движимой консенсусом. Все

это потребует сильного лидерства, интенсивных дискуссий, общественного диалога и должного распространения информации. Причем, участие гражданского общества следует считать критическим условием успеха. Исключительно важным следует считать усиление возможностей в администрировании, координации, процессе закупок, мониторинге и оценке.

Неправительственные организации. Успех в выполнении проекта Глобального Фонда зависит от эффективности механизмов администрирования, а также от финансовой прозрачности. В этом смысле роль неправительственных организаций (НПО) в выполнении грантов Глобального Фонда может оказаться неоценимой. Благодаря поддержке международных организаций, во многих постсоветских странах были созданы благоприятные условия для совершенствования технических возможностей НПО. Однако их способность эффективно выполнять гранты Глобального Фонда остается до конца не ясной. Коммуникационные возможности, исполнительность, а также мотивированность НПО должны совершенствоваться. Необходимо избегать повторяемости программ Глобального Фонда и проектов, выполняемых НПО. Это потребует лучшей координации с другими донорами.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА И ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В 2001 году группа эпидемиологов под руководством ВОЗ провела расчеты финансовых средств, необходимых для борьбы с пандемией ВИЧ в глобальном масштабе. Было подсчитано, что ежегодно необходимо 9,2 миллиарда долларов США, которые должны направляться в развивающиеся страны. Из этой суммы 4,8 миллиарда должны направляться на профилактические мероприятия, а остальные средства - на лечение СПИДа и мероприятия по социальной поддержке инфицированных (Schwartlander, Stover, Walker, et al., 2001). Данные расчеты сформировали научную основу для создания Глобального Фонда по борьбе с ВИЧ, туберкулезом и малярией, который призван ежегодно собирать и направлять средства на борьбу с эпидемией ВИЧ в развивающихся странах. В таблице 2.1 перечислены основные типы мероприятий, направленных на профилактику ВИЧ-инфекции, а также на лечение и поддержание ВИЧ-инфицированных.

Таблица 2.1 Основные мероприятия по профилактике ВИЧ-инфекции и лечению и поддержанию ВИЧ-инфицированных (Stover, Walker, Garnett, et al 2002)

Профилактические мероприятия

(требуется 4,8 миллиарда долларов США)

Школьное образование о ВИЧ/СПИД
Внешкольные программы по принципу равный равному
Программы аутрич для работников секса и их клиентов
Распространение и пропаганда использования презервативов
Социальный маркетинг презервативов
Лечение инфекций, передающихся половым путем
Добровольное консультирование и тестирование
Профилактические программы на рабочем месте
Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку
Масс-медиа кампании
Программы аутрич для гомосексуалистов
Программы снижения вреда

Программы по лечению и поддержке ВИЧ-инфицированных

(требуется 4,4 миллиарда долларов США)

Паллиативное лечение
Лечение оппортунистических состояний
Диагностика ВИЧ-1
Профилактика оппортунистических состояний
Высокоактивная антиретровирусная терапия с применением 3-х препаратов
Лабораторный мониторинг высокоактивной антиретровирусной терапии
Забота о сиротах
Общинная забота о сиротах
Забота о сиротах в школах

Если борьба с инъекционной наркоманией в основном ограничивается программами снижения вреда (см. ниже), то предупреждение гетеросексуальной трансмиссии через вышеуказанные мостовые группы должна предусматривать более широкий спектр профилактических мероприятий, включающих распространение и социальный маркетинг презервативов, просветительские мероприятия и пропаганду здорового образа жизни.

Частота случаев ВИЧ-инфекции, которые потенциально можно предупредить благодаря использованию апробированных профилактических мероприятий, зависит от множества факторов. Наиболее важными из них являются: 1) характер эпидемии (генерализованная или концентрированная), 2) текущий уровень распространенности и 3) ожидаемый темп распространения (таблица 2.2). Данный показатель варьирует от 40 процентов в странах со стабильным или снижающимся уровнем эпидемии (таких как Сенегал и Таиланд), до 70 процентов в странах с быстро распространяющейся эпидемией (таких как Камерун и Китай) (Stover, Walker, Garnett, et al 2002). Как указывалось в ряде известных аналитических исследований данного вопроса, раннее начало мероприятий по контролю эпидемии оказывает гораздо больший эффект на снижение эпидемии по сравнению с мероприятиями, которые начинают осуществляться в более поздние периоды эпидемии (Rowley, Anderson, 1994; Grassly, Garnett, Schwartlander, et al, 2001).

Таблица 2.2. Возможности предупреждения новых случаев ВИЧ-инфекций в 2002-2010 гг. (Stover, Walker, Garnett, et al 2002)

	Число стран	Число новых инфекций (млн)	Число предупрежденных инфекций (млн)	Процент предупрежденных инфекций
Все страны	126	45,4	16,9	63%
Субэкваториальная Африка	38	21,0	8,8	58%
Восточная Европа и Центральная Азия	24	2,8	1,3	54%
Сев. Африка и Ближний Восток	15	0,9	0,3	62%
Южная и Юго-Восточная Азия	21	18,5	5,7	69%
Латинская Америка и Карибские страны	28	2,3	0,7	67%
По типу эпидемии				
Генерализованная	41	22,5	9,5	58%
Концентрированная	85	22,9	7,4	68%
По уровню эпидемии на 2001 год				
Высокий (>5%)	24	16,6	6,2	63%
Средний (1-5%)	25	5,0	2,8	43%
Низкий (0,5-1%)	13	9,7	3,4	64%
Очень низкий (<0,5%)	64	14,2	4,4	69%
По прогнозируемому росту частоты инфицирования				
Высокий рост ($\geq 50\%$ увеличение)	80	14,8	4,6	69%
Низкий рост (<50% увеличение)	46	30,6	12,3	60%

Ниже представлены научные основы профилактики ВИЧ-инфекции, разработанные путем анализа поведенческих факторов, связанных с развитием желаемого предупредить данное заболевание. Кроме того, в данной главе дается описание основных механизмов передачи ВИЧ-инфекции и конкретных путей ее предупреждения. Хотя в мире доминирующим механизмом передачи ВИЧ является гетеросексуальный (при половом контакте мужчины и женщины), во многих странах эпидемия концентрируется среди потребителей инъекционных наркотиков. Соответственно, профилактические мероприятия должны отражать данный механизм передачи инфекции. Вместе с тем, важно предусматривать и другие мероприятия, направленные на предупреждение гетеросексуальной и гомосексуальной трансмиссии, а также профилактику заражения через инфицированную кровь и перинатальное заражение.

2.1 Социальные и поведенческие аспекты профилактики ВИЧ-инфекции

Существует три основных типа относительно успешных мероприятий по профилактике ВИЧ, которые основаны на поведенческой и социальной теории и практике: 1) индивидуальные мероприятия, основанные на познании; 2) мероприятия на общественном уровне и 3) мероприятия, основанные на общественной мобилизации (Kelly et al, 1993). Считается, что концептуальные программы, направленные на конкретные группы и фокусированные на предоставлении информации, мотивировании и развитии поведенческих навыков, являются наиболее эффективными с точки зрения изменения поведения повышенного риска (Fisher et al 1992).

Национальная комиссия США по научным и поведенческим основам СПИДа рассматривает восемь основных факторов, которые необходимы лицам, нуждающимся в снижении риска заражения ВИЧ/СПИД (National Commission on AIDS, 1993):

1. Сильное желание осуществить действия по снижению/избежанию рискованного поведения;
2. Отсутствие барьеров, способных блокировать поведенческие изменения;
3. Наличие необходимых навыков по осуществлению поведенческих изменений;
4. Лучшее восприятие положительных элементов нового поведения по сравнению с отрицательными сторонами;
5. Осознание того, что сверстники поддерживают поведенческие изменения;
6. Постоянство в поддержании имиджа с новым типом поведения;
7. Осознание того, что новое поведение положительным образом подкрепляется;
8. Вера в то, что можно изменить поведение.

Эмпирически было доказано, что эти факторы являются важными в отмене или ограничении поведенческих факторов риска (National Commission on AIDS, 1993).

Многие из этих поведенческих факторов являются последовательными и динамичными. Согласно модели поведенческих изменений Prochaska, человек преодолевает несколько фаз поведенческих изменений: 1) до-осознательный (не осознает риска или нет намерений изменить «проблематичный» фактор риска в ближайшем будущем); 2) осознательный (серьезно рассматривает необходимость преодоления проблемы, но не предпринимает каких-либо действий); 3) подготовка (есть намерения предпринять эффективные действия в ближайшем будущем); 4) действие (изменяет поведение, окружение или навыки для того, чтобы преодолеть «проблему»; и 5) поддержание (стабилизирует новые поведенческие навыки и избегает вероятности повторения «проблем» (Prochaska et al, 1992, Holtgrave et al, 1995).

Разработка и выполнение программ профилактики ВИЧ должны предусматривать знание этих факторов и фаз поведенческих изменений. Ответственность за осуществление этих изменений должны делить между собой общественность и отдельные лица, причем функции должны подстраиваться к местному общественному окружению. По указанной причине мероприятия на общественном

уровне и мобилизация общественности должны рассматриваться в качестве составной части индивидуальных циклов поведенческих изменений.

Хотя вирус ВИЧ был изолирован из множества биологических жидкостей, заражение вирусом может происходить только лишь при контакте с кровью, спермой, другими секреторными жидкостями гениталий, а также грудным молоком. В соответствии с этим, принципы профилактики ВИЧ-инфекции основываются на предупреждении передачи вируса при половом контакте, через зараженные иглы и кровь, а также на предотвращении перинатальной трансмиссии и заражения через грудное молоко. Реализация этих принципов зависит от понимания эпидемиологии ВИЧ-инфекции и знания особенностей поведения человека. Научно-обоснованные принципы являются фундаментом, на котором разрабатываются и выполняются профилактические мероприятия и осуществляется оценка их эффективности. Ниже будут рассмотрены механизмы заражения ВИЧ при половом контакте, вертикальной передачи от матери к ребенку, использовании зараженной крови, в условиях несоблюдения мер предосторожности медработниками, а также при инъекционном потреблении наркотиков. Также будут обсуждены принципы профилактики при указанных путях заражения ВИЧ.

В таблице 2.3 представлена информация о том, как конкретные профилактические мероприятия могли бы оказать влияние на отдельные поведенческие факторы, связанные с ВИЧ/СПИД.

2.2 Передача ВИЧ половым путем и ее профилактика

Заразность и восприимчивость к передаче ВИЧ половым путем

Вероятность приобретения или передачи ВИЧ-инфекции при половом контакте в основном зависит от таких факторов, как количество половых партнеров и распространенность ВИЧ-инфекции среди данного населения. Следует отметить, что сама по себе передача ВИЧ-инфекции половым путем недостаточно эффективна, однако различные поведенческие и биологические факторы способны значительно увеличивать вероятность передачи ВИЧ-инфекции. Например, анальный секс считается более рискованным, по сравнению с вагинальным сексом, который в свою очередь является более рискованным, чем оральный секс (Samuel et al, 1993). Помимо этого, наличие других заболеваний, передающихся половым путем, в особенности тех, которые сопровождаются изъязвлением половых путей, способствует значительному повышению риска инфицирования и восприимчивости индивидуума к заражению вирусом ВИЧ (Quinn TC, 1996; Cohen, 1998).

Таблица 2.3. Основные профилактические мероприятия и их потенциальное влияние на поведенческие факторы, связанные с риском ВИЧ/СПИД (Stover, Walker, Garnett, et al 2002)

	Уменьшение случаев неприменения презервативов			Уменьшение случаев нелеченных инфекций, передающихся половым путем			Снижение числа половых партнеров			Увеличение возраста первой половой связи	Увеличение частоты случаев применения чистых инъекционных игл
	Высо- кий риск	Сред- ний риск	Сла- бый риск	Высо- кий риск	Сред- ний риск	Сла- бый риск	Высо- кий риск	Сред- ний риск	Сла- бый риск	Высокий риск	Слабый риск
Вмешательства											
Пропаганда/масс-медиа	..	17%	17%
Добровольные консультации/тестирование	50%	34%	16%
Программы равный равному для работниц секса	39%	42%	3%
Школьные программы	..	34%	33%	..	0,30	..
Внешкольные программы
Программы на рабочем месте	39%	34%	1%	23%
Социальный маркетинг презервативов	21%	11%	5%	0,12	..
Распространение презервативов	57%	10%	5%	11%	35%
Программы снижения вреда	33%	60%*
Программы равный равному - для гомосексуалистов	33%	17%
Лечение инфекций, передаваемых половым путем	54%	14%	..	47%	..	22%	50%
Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку	50%	34%	16%

* Предполагается 60-процентное снижение числа партнеров с тенденцией использования нечистых шприцов

Степень заразности ВИЧ-инфицированных при половом контакте характеризуется значительной вариабельностью. Показано, что некоторые ВИЧ-инфицированные лица способны заражать партнеров при лишь единственном половом контакте и в связи с этим способны передавать ВИЧ множеству людей (Peterman, Stoneburner, Allen, et al., 1988; Clumeck, Taelman, Hermans, et al., 1989; Johnson, Petherick, Davidson, et al., 1989).

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфицированные лица становятся в большей степени заразными на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Это, в частности, было продемонстрировано в перспективном исследовании ВИЧ-инфицированных мужчин с гемофилией и их партнеров (Goedert, Eyster, Bigger, et al., 1987; Laga, Taelman, Van der Stuyft, et al., 1989; Lazzarin, Saracco, Musicco, et al., 1991; European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV, 1992; Seidlin, Vogler, Lee, et al., 1993). Указанные наблюдения были подтверждены лабораторными исследованиями, показавшими, что степень выделения вируса ВИЧ со спермой и концентрация вируса в крови обратно коррелирует с концентрацией CD4 Т-лимфоцитов, уровень которых в значительной степени уменьшается на поздних стадиях ВИЧ инфекции (Anderson, Hill, 1987; Ho, Moudgil, Alam, 1989; Anderson, O'Brien, Politch, et al., 1992).

Кроме того, было продемонстрировано, что, по сравнению с более ранними стадиями инфекции, вирус ВИЧ чаще выделяется из цервикагинальных секретов у женщин с уже развившимися симптомами СПИДа (Hénin, Mandelbrot, Henrion, et al., 1993). Следует отметить, что первичная ВИЧ-инфекция, характеризующаяся выраженной вирусемией, также может характеризоваться повышенной заразностью (Boyce et al, 1997). Данное обстоятельство имеет большое значение с точки зрения понимания того, что ВИЧ инфицированные начинают представлять угрозу заражения уже на начальных стадиях инфекции, когда они еще не знают о своем заболевании. В целом важно иметь в виду, что, несмотря на индивидуальные различия в степени заразности, а также различия в зависимости от этапа инфекционного процесса, практически все ВИЧ-инфицированные в той или иной степени представляют угрозу заражения для своих партнеров.

Антиретровирусная терапия может существенным образом повлиять на вероятность половой передачи ВИЧ-инфекции другим лицам. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что степень гетеросексуальной передачи ВИЧ-инфекции снижается на 50 процентов при условии применения антиретровирусной терапии (Musicco M, Lazzarin A, Nicolasi A, et al, 1994). Например, лечение зидовудином значительно подавляет (но не полностью очищает) концентрацию вируса в сперме и цервикагинальных секретах ВИЧ инфицированных (Anderson, O'Brien, Politch, et al., 1992; Rasheed, Li, Xu, Kovacs, 1996; Zhang, Dornadula, Beumont, et al., 1998). Таким образом, антиретровирусная терапия обеспечивает существенный, хотя неполный защитный эффект (Eron, Vernazza, Johnston, et al., 1998; Haase, Schacker, 1998).

Поскольку вирус ВИЧ присутствует как в клетках крови, так и цервикагинальных секретах, половой контакт с ВИЧ-инфицированной женщиной во время менструаций ассоциируется не только с повышенным риском восприятия инфекции женщиной, но и с повышенным риском передачи инфекции от женщины к мужчине (Lazzarin, Saracco, Musicco, et al., 1991; European Study Group, 1992). Также было показано, что вероятность заражения ВИЧ может быть связана с кровотечениями менеструального характера (Padian, Shiboski, Jewell, 1991).

Вероятность передачи ВИЧ через слюну при орально-оральном и орально-генитальном контакте низка, однако, тем не менее, существует. С 1987 года опубликовано лишь только 42 случая заражения ВИЧ, вероятно ассоциированные с оральной передачей (Rothenberg, Scarlett, del Rio, et al., 1998). Дело в том, что вирус ВИЧ обнаруживается в слюне в очень низких концентрациях для того, чтобы вызывать заражение других лиц (Levy, Greenspan, 1988; Goto, Yeh, Notkins, et al., 1991). Однако этой концентрации достаточно для того, чтобы устанавливать наличие вируса в слюне и секретах слизистой рта при помощи иммуноферментного анализа.

Важными факторами, способствующими повышенной гетеросексуальной передаче ВИЧ, являются генитальные язвы и другие инфекции, передающиеся половым путем. Причем генитальные язвы способствуют заражению ВИЧ как среди мужчин, так и среди женщин (Piot, Laga, 1989; Plummer, Simonsen, Cameron, et al., 1991). Данное явление, вероятно, обусловлено привлечением лимфоцитов и других иммунных клеток, содержащих вирус, в зону воспалительного процесса в гениталиях. В частности, это было продемонстрировано обнаружением высоких концентраций вируса в воспалительных секретах гениталий (Stamm, Handsfield, Rompalo, et al., 1988; Cameron, Simonsen, D'Costa, et al., 1989; Kreiss, Coombs, Plummer, et al., 1989).

Помимо язвенных процессов, неязвенные инфекции в гениталиях, наблюдающиеся при таких инфекциях, как гонорея и уретрит у мужчин, также способствуют повышенной трансмиссии вируса. Причем терапия антибиотиками способствует снижению вероятности инфицирования ВИЧ (Moss, Overbaugh, Welch, et al., 1995; Atkins, Carlin, Emery, et al., 1996).

Предупреждение половой передачи ВИЧ

Предупреждение заражения половым путем может осуществляться благодаря безопасному половому поведению (которое включает половое воздержание и ограничение числа половых партнеров), применению презервативов и лечению болезней, передающихся половым путем.

Применение презервативов. Показано, что постоянное применение латексных презервативов является эффективным методом предупреждения заражения ВИЧ как для отдельных индивидуумов, так и групп людей. Множество эпидемиологических исследований позволило установить, что постоянное применение презервативов способно значительно снизить вероятность заражения ВИЧ среди гетеросексуальных пар, если один из партнеров является ВИЧ-положительным, а второй нет (Centers for Disease Control and Prevention, 1993; Thompson, Yager, Martin, 1993; Weller, 1993; Saracco, Musicco, Nicolosi, et al., 1993; Chen, Dellabeta, Laga, Holmes, 1994; Johnson, 1994; De Vincenzi, 1994).

Программа, направленная на стопроцентное применение презервативов работницами секса в Таиланде в конце 80-х и начале 90-х годов, привела к колоссальным поведенческим изменениям среди общего населения и снижению уровней инфицирования ВИЧ и другими инфекциями, передающимися половым путем (Hanenberg, Rojanapithayakorn, Kunasol, Sokal, 1994; Nelson, Celentano, Eiumtrakol, et al., 1996).

Важными характеристиками презервативов, обеспечивающими их защитные свойства, являются такие, как их устойчивость к разрывам, низкая частота «соскальзываний» и «протеканий». Современные высококачественные презервативы обеспечивают высокий уровень защиты от указанных нежелательных явлений. Частота разрывов, «соскальзываний» и «протеканий» составляет менее 2 процентов при использовании высококачественных латексных презервативов (Trussell, Warner, Hatcher, 1992; Centers for Disease Control and Prevention, 1993; Thompson, Yager, Martin, 1993;). Исследования в системе *in vitro* показали, что даже при незначительном «протекании» презервативов они, тем не менее, обеспечивали эффективную защиту от контакта с жидкостями, содержащими частицы, совпадающие по размерам с вирусом ВИЧ (Carey, Herman, Retta, et al, 1992)

Обеспечение широкого применения презервативов достигается благодаря их бесплатному распространению в системе медицинских учреждений, пунктах обмена шприцев, а также местах встречи и скопления представителей групп риска. Презервативы могут продаваться через сеть аптек, магазинов, коммерческих киосков. Продажа презервативов по заниженной цене (ниже коммерческой) называется социальным маркетингом. Такой субсидированный подход оказывает более благоприятный психологический эффект на изменение полового поведения нежели бесплатное распространение. В связи с этим, социальный маркетинг презервативов рассматривается в качестве одного из основных профилактических направлений в борьбе против эпидемии ВИЧ. В то время как социальный маркетинг рекомендуется в качестве метода профилактики среди общей популяции молодежи, бесплатное распределение презервативов все же необходимо проводить среди групп риска – потребителей инъекционных наркотиков и работников секса.

Изменение полового поведения. Изменение полового поведения мужчин и женщин с повышенным риском ВИЧ-инфицирования является важным методом профилактики ВИЧ-инфекции. Профилактика заражения ВИЧ половым путем также ассоциирована с предупреждением передачи вируса у лиц, потребляющих инъекционные наркотики, а также с лечением болезней, передающихся половым путем.

Предупреждение партнеров. Предупреждение партнеров является важным механизмом профилактики заражения ВИЧ половым путем. Хотя большинство лиц, зараженных ВИЧ, осознают важность предупреждения, по меньшей мере, одного полового партнера, многие не делают этого. Хотя эффективность метода установления контактов и предупреждения партнеров достаточно активно дебатруется, многие склоняются к мнению о том, что использование его представляет собой эффективную стратегию, в особенности, когда речь идет о целенаправленной профилактике первичной ВИЧ-инфекции (Marks, Richardson, Maldonado, 1991; Landis, Schoenbach, Weber, et al., 1992; Bayer, Toomey, 1992; Pavia, Benyo, Niler, et al. ,1993).

Контроль инфекций, передающихся половым путем. Контроль инфекций, передающихся половым путем (ИППП), также представляет собой важный метод, позволяющий снизить вероятность передачи ВИЧ половым путем. Как указывалось выше, ИППП значительно повышают риск приобретения и передачи ВИЧ. Лица, зараженные ИППП, в большей степени подвержены заражению ВИЧ при половом контакте с инфицированным человеком, а те лица, которые инфицированы как ВИЧ, так и ИППП, представляют большую угрозу заражения других людей при половом контакте, нежели те, которые инфицированы ВИЧ, но не имеют ИППП.

Мероприятия, направленные на повышение осведомленности о ВИЧ-инфекции и других ИППП, а также меры по ограничению поведения повышенного риска (такие, как социальный маркетинг презервативов) эффективны по отношению предупреждения заражения как ВИЧ, так и других ИППП. Успех указанных мероприятий может быть достигнут путем обеспечения адекватного доступа к медицинскому обслуживанию по лечению ИППП, а также за счет совершенствования самой службы путем широкого обучения работников первичной медицинской помощи и стимулирования здорового поведения. Таким образом, программы профилактики ВИЧ и ИППП должны координироваться для того, чтобы обеспечить их максимальную эффективность.

2.3 Перинатальная передача ВИЧ и ее профилактика

Пути перинатальной передачи ВИЧ

Вертикальная передача ВИЧ от инфицированной женщины к плоду/младенцу (перинатальная передача) может происходить в период беременности (*in utero*), во время родов (*intrapartum*), а также в послеродовом периоде (*postpartum*) посредством грудного вскармливания. Значительный прогресс был достигнут в идентификации факторов риска передачи ВИЧ-инфекции в указанные периоды, разработке методов ранней диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных, а также разработке методов профилактики перинатальной трансмиссии при помощи антиретровирусных препаратов (см. также главу 14 “Антиретровирусная терапия” о невирапине).

О вероятности внутриутробной передачи вируса свидетельствуют многочисленные данные, касающиеся наличия вируса ВИЧ в тканях плода и плаценте уже на 8-й неделе беременности (Lewis, Reynolds-Kohler, Fox, et al., 1990; Douglas, King, 1992). Также о перинатальной передаче свидетельствует обнаружение вируса у 30-50 процентов инфицированных младенцев. Идентификация вируса у младенцев оказалась возможной, благодаря использованию полимеразной цепной реакции (Rogers, Ou, Rayfield, et al., 1989; Krivine, Firtion, Cao, et al., 1992; Burgard, Mayaux, Blanche, et al., 1992). Пока не представляется возможным установить, в каком именно триместре беременности происходит перинатальная трансмиссия ВИЧ, однако некоторые данные свидетельствуют о том, что такая передача может происходить достаточно рано (Rogers, Schochetman, Hoff, 1994).

Изучение перинатальной передачи ВИЧ осложняется трудностями с определением вируса в крови у младенцев. Даже, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, полимеразная цепная реакция позволяет диагностировать перинатальную передачу ВИЧ лишь у менее чем 50 процентов ВИЧ-инфицированных младенцев. Это, вероятно, связано с относительно низкой вирусной нагрузкой, секвестрацией самого вируса, а также другими причинами (Borkowsky, Krasinski, Pollack, et al., 1992; Report of a Consensus Workshop, Siena, Italy, January 17–18, 1992. Early diagnosis of HIV infection in infants, 1992). В связи с этим, следует отметить бессмысленность диагностики ВИЧ у младенцев при помощи иммуноферментного анализа, поскольку при перинатальной трансмиссии имеет место пассивная передача антител от ВИЧ-инфицированной матери плоду. Причем пассивные антитела сохраняются в крови у таких младенцев в течение 12-18 месяцев после рождения.

Статистический анализ, с помощью перспективного метода, показал, что вероятность вертикальной передачи ВИЧ от ВИЧ-инфицированной матери к младенцу составляет от 13 до 40 процентов. Наиболее высокий уровень вертикальной передачи отмечается в Заире и странах субэкваториальной Африки (Ryder, Nsa, Hassig, et al., 1989; Blanche, Rouzioux, Moscato, et al., 1989; Hutto, Parks, Lai, et al., 1991; Gabiano, Tovo, de Martino, et al., 1992). Различия в вертикальной передаче обусловлены такими факторами, как стадия ВИЧ-инфекции у матери, ее статус питания, частота грудного вскармливания и др. Риск вертикальной передачи более выражен у матерей с острой первичной инфекцией или у матерей с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, с развившимися симптомами СПИДа, по сравнению с асимптоматическими стадиями инфекции. Вместе с тем, пока не удалось установить какой-либо корреляции между степенью вирусной нагрузки и риском вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Значительная часть младенцев заражается от ВИЧ-инфицированных матерей во время родов. Причем заражение происходит за счет контакта с материнской кровью и цервикальными секретами инфицированной матери. Хотя статистически частота заражения при вагинальных родах существенно не отличается от заражения при кесаревом сечении, мета-анализ литературных данных позволил установить, что кесарево сечение все же обеспечивает определенную защиту от перинатальной передачи (Blanche, Rouzioux, Moscato, et al., 1989; Hutto, Parks, Lai, et al., 1991; Goedert, Duliege, Amos, et al., 1991; Ehrnst, Lindgren, Dictor, et al., 1991; European Collaborative Study, 1992; Gabiano, Tovo, de Martino, et al., 1992; The International Perinatal HIV Group, 1999).

О возможности передачи ВИЧ при грудном вскармливании свидетельствовали ранние исследования, позволившие установить наличие вируса в грудном молоке (Thiry, Sprecher-Goldberger, Jonckheer, et al., 1985). Последующие когортные исследования на основе сравнения грудного и искусственного вскармливания подтвердили возможность передачи вируса ВИЧ через грудное молоко. Причем вероятность передачи через грудное молоко при отсутствии антиретровирусной терапии составляет от 14 до 29 процентов (Blanche, Rouzioux, Moscato, et al., 1989; Ryder, Manzila, Baende, et al., 1991; Dunn, Newell, Ades, et al., 1992; European Collaborative Study, 1992; Gabiano, Tovo, de Martino, et al., 1992; Phuapradit, 1998).

Было показано, что матери, заразившиеся вирусом ВИЧ в послеродовом периоде, являются более вероятными источниками вертикальной передачи через грудное молоко по сравнению с теми, которые заразились в более раннем периоде (до или во время беременности). Это, вероятно, связано с более высокой вирусной нагрузкой на начальных стадиях ВИЧ инфекции у таких женщин (Van de Perre, Simonon, Msellati, et al., 1991; Palasithran, Ziegler, Stewart, et al., 1993).

Важным фактором перинатальной передачи ВИЧ также может явиться нарушение целостности плаценты из-за патологических изменений самой плаценты (хориоамнионит, фунизит) или в результате преждевременных или длительных родов (St. Louis, Kamenga, Brown, et al., 1993; Kuhn, Steketee, Weedon, et al., 1999).

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ

Первичная профилактика перинатального заражения ВИЧ должна основываться на тестировании и консультациях в учреждениях оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста. В связи с тем, что значительная часть

женщин не раскрывает фактов поведения повышенного риска и не знает о вероятности ВИЧ-инфицирования партнеров, стандартное медицинское обслуживание обычно включает рутинное тестирование на ВИЧ и соответствующие консультации, особенно в регионах с повышенной распространенностью ВИЧ-инфицирования. Причем, данный подход не должен ограничиваться только лишь женщинами, которые сами сообщают о том, что их поведение связано с риском заражения ВИЧ.

Профилактика постнатальной передачи ВИЧ при грудном вскармливании должна основываться на взвешивании плюсов и минусов, связанных с кормлением грудным молоком ВИЧ-инфицированной матерью или с отказом от такого вскармливания при наличии других альтернатив. Вероятность передачи ВИЧ через грудное молоко послужила причиной интенсивных дебатов о том, нужно ли рекомендовать грудное вскармливание ВИЧ-инфицированным женщинам. Центры по Контролю Заболеваний США рекомендуют отказ от грудного вскармливания женщинами, у которых диагностируется ВИЧ. Данные рекомендации легко объяснимы в США, где альтернативные, безопасные и питательные заменители грудного молока довольно широко доступны. Однако если такие условия не соблюдаются, особенно в ситуациях, когда инфекции и недостаточность питания среди младенцев широко распространены, искусственное вскармливание может лишь увеличить риск заболеваемости и смертности детей от других инфекционных заболеваний.

Такая ситуация нередко наблюдается в развивающихся странах, где из-за малодоступности альтернативных заменителей грудного молока младенцы могут погибнуть от множества других причин в результате отказа от грудного вскармливания. В 1992 году были опубликованы результаты математического моделирования заболеваемости и смертности младенцев, связанных с вертикальной передачей ВИЧ при грудном вскармливании по сравнению с другими причинами, ассоциированными с неадекватностью или отсутствием альтернативных источников вскармливания младенцев (Hu, Heyward, Byers, et al., 1992). Эти исследования показали, что для большинства развивающихся стран преимущества грудного вскармливания превосходят риск заражения ВИЧ. По указанной причине в 1992 году ВОЗ и ЮНИСЕФ пришли к соглашению о том, что «В странах, где основными причинами младенческой смертности являются инфекционные заболевания и недостаточность питания, беременным женщинам следует продолжать рекомендовать вскармливание грудью, независимо от того, заражены ли они ВИЧ» (World Health Organization, 1992). В 1996 году UNAIDS опубликовал пересмотренный документ, согласно которому грудное вскармливание рекомендуется для всех групп населения, независимо от статуса ВИЧ-инфицирования, однако при этом необходимо консультировать женщин об опасности заражения ВИЧ посредством грудного вскармливания (UNAIDS, 1996). Принимая во внимание эту рекомендацию, необходимо вместе с тем учитывать, что данная ситуация может существенно различаться в зависимости от доступности заменителей грудного молока в той или иной стране. Поэтому, где это возможно, необходимо все же изыскивать возможности адекватного применения заменителей грудного молока в целях профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Недавно проведенные исследования показали высокую эффективность нового антиретровирусного препарата невирапина в профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции (см. главу 14, Антиретровирусная Терапия – о схемах применения невирапина в целях профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку). ВОЗ и ЮНЭЙДС поддержали дальнейшие клинические

испытания данного препарата и возлагают серьезные надежды на его эффективное применение в будущем. Компания Boehringer Ingelheim, которая разработала невирапин, объявила о важной инициативе – предоставлении препарата бесплатно многим странам, где существует необходимость профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции

2.4 Заражение и профилактика заражения через кровь и продукты крови

Первый случай заражения ВИЧ, ассоциированный с переливанием крови, был зарегистрирован в 1982 году. Наиболее известным случаем заражения вирусом ВИЧ через гемотрансфузию является судьба американского теннисиста Дэвида Эша, заразившегося вирусом в результате переливания цельной крови во время кардиохирургической операции.

Реципиенты крови и препаратов крови, которая не прошла адекватного скринирования на наличие ВИЧ, находятся под наибольшим риском заражения ВИЧ. Причем введение цельной крови, инфицированной ВИЧ, ассоциируется со 100-процентной вероятностью приобретения ВИЧ-инфекции реципиентом (Ward, Deppe, Samson, et al., 1987; Donegan, Stuart, Niland, et al, 1990).

Вирус ВИЧ может передаваться через цельную кровь, клеточные компоненты крови (эритроцитарную, лейкоцитарную массы), плазму и факторы свертывания крови (Curran, Lawrence, Jaffe, et al., 1984; Evatt, Ramsey, Lawrence, et al., 1984). Вместе с тем, иммуноглобулины, плазменная вакцина против гепатита В и другие препараты крови, приготовленные на основе фракционирования с удалением вирусных частиц, как правило, являются безопасными в смысле инфицирования ВИЧ (Centers for Disease Control and Prevention, 1986; Wells MA, Wittek AE, Epstein JS, et al, 1986).

Профилактика заражения ВИЧ при переливании крови

В 1983 году многие центры переливания крови в Соединенных Штатах и ряде европейских странах выступили с инициативой, призывающей доноров с риском ВИЧ-инфицирования отказываться от сдачи крови. В 1985 году, с появлением первых тест-наборов по диагностике ВИЧ, появилась возможность скринирования донорской крови на наличие вируса ВИЧ, что значительно снизило частоту заражения ВИЧ при гемотрансфузии (Peterman, Lui, Lawrence, et al., 1987; Lackritz, Satten, Aberle-Grasse, et al., 1995).

Важную роль в снижении риска гемотрансфузионного заражения ВИЧ также сыграло скринирование на гепатит С и общее уменьшение количества гемотрансфузий. Помимо скринирования и отбора доноров, важными в профилактике ВИЧ-инфицирования являются термическая и химическая обработка, которые способны в значительной степени инактивировать вирусы. Все это требует, помимо технологического оснащения, серьезного пересмотра практики забора крови и приготовления препаратов крови в центрах переливания крови, а также реформы их административной структуры и практики менеджмента. Современной тенденцией также является создание условий для интегрированной профилактики инфекций, передаваемых через кровь, в особенности ВИЧ-инфекции и гепатита С.

2.5 Нозокомиальная трансмиссия среди медработников и пациентов

Под нозокомиальной трансмиссией понимают заражение, связанное с медицинской практикой. Контакт кожи и слизистых оболочек с жидкостями, контаминированными кровью, нередко имеет место при проведении медицинских процедур. Результатом может явиться профессиональное заражение медработников вирусом ВИЧ (Henderson, Fahey, Willy, 1990; Wong, Stotka, Chinchilli, 1991; Chamberland, Conley, Bush, et al, 1991; Tokars, Bell, Culver, et al., 1992; Marcus R, Culver DH, Bell DM, et al., 1993; Ippolito, Puro, De Carli, 1993; Tokars, Marcus, Culver, 1993; Gerberding, 1994).

Результаты перспективных исследований, проведенных среди медработников, показали, что средняя частота заражения в результате укола ВИЧ-инфицированной иглой составляет 0,3 процента (Henderson, Fahey, Willy, 1990; Tokars, Marcus, Culver, 1993; Gerberding, 1994). Частота заражения ВИЧ при контакте кожи и слизистых очень низка. В Соединенных Штатах на 1998 год отмечено 54 случая заражения ВИЧ медработниками при контакте с ВИЧ-инфицированной кровью. Среди этих случаев 46 произошли в результате чрезожного контакта – в основном при уколе зараженной иглой, и 7 - в результате контакта слизистых и кожи с зараженной кровью (Centers for Disease Control and Prevention, 1997).

Частота передачи ВИЧ от больных к медработникам гораздо выше, чем от медработников к больным. Это, очевидно, связано с тем, что медработники чаще контактируют с кровью различных людей, по сравнению с больными (Chamberland, Bell, 1992; Gerberding J., 1999). Наиболее известным примером заражения пациентов от медработника является серия случаев передачи инфекции от ВИЧ-инфицированного стоматолога в американском штате Флорида. Предполагается, что, по меньшей мере 6 пациентов заразились от данного стоматолога, что было подтверждено при помощи молекулярного анализа генотипа данного вируса (Ciesielski, Marianos, Ou, et al., 1992; Centers for Disease Control and Prevention, 1993). Случаи заражения ВИЧ через нестерильные иглы имели место в Румынии и бывшем Советском Союзе. Наиболее шумевшим явилась история заражения младенцев в Элисте в конце 80-х годов (Pokrovsky, Eramova, 1989; Hersh, Popovici, Apetrei, et al., 1991;). Об аналогичном случае было сообщено из Австралии, где заражение 4 пациентов произошло в результате использования нестерильных хирургических инструментов (Chant K, Lowe D, Rubin G, et al., 1993).

Профилактика заражения ВИЧ среди медицинских работников

Эффективная профилактика передачи ВИЧ среди медработников требует многостороннего подхода, направленного на уменьшение частоты профессионального контакта с кровью. Это, в частности, требует соблюдения мер безопасности, применения защитных средств, а также специального обучения медработников. Эти меры предполагают, что любая кровь должна рассматриваться в качестве потенциально инфицированной, и при любом потенциальном контакте с кровью от любого больного должны предусматриваться меры безопасности. Наиболее оптимальным является использование одноразовых инструментов для проведения медицинских процедур. Дезинфекция и стерилизация медицинских инструментов представляется исключительно важной мерой профилактики.

К сожалению, не всегда удастся избежать опасного контакта с ВИЧ-инфицированной кровью. В таких случаях было рекомендовано проводить пост-контактную профилактику при помощи зидовудина, что позволило снизить частоту

заражения на 81%. В последнее время рекомендуется применять новые поколения антиретровирусных препаратов в целях постконтактной профилактики (Centers for Disease Control and Prevention, 1990; Cardo, Colver, Ciesielski, et al., 1997; Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

2.6 Заражение ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков и профилактика парентеральной передачи ВИЧ-инфекции

Заражение при использовании инъекционных наркотиков происходит в результате контаминации игл кровью ВИЧ-инфицированных. Важнейшими факторами, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, являются следующие: продолжительность потребления инъекционных наркотиков, частота обмена шприцев/игл, частота инъекций, число партнеров, обменивающихся иглами, а также распространенность ВИЧ-инфекции среди инъекционных наркопотребителей (Centers for Disease Control and Prevention, 1987; Des Jarlais, Friedman, Novick, et al., 1989; Schoenbaum, Hartel, Selwyn, et al., 1989; Lange, Synder, Lozovsky, et al., 1988).

Впервые многие поведенческие аспекты передачи ВИЧ-инфекции при употреблении инъекционных наркотиков были изучены в рамках крупномасштабного исследования под названием “Alive”, проведенного в 80-90-х годах Университетом Джонса Хопкинса в Балтиморе, США. Данное исследование позволило установить, что инфицирование чаще наблюдается при использовании героина и кокаина, по сравнению с использованием лишь героина. Вероятно, это связано с тем, что применение кокаина требует более частых инъекций (Chaisson, Bacchetti, Osmond, et al., 1989; Koblin, McCusker, Lewis, et al., 1990; Anthony, Vlahov, Nelson, et al., 1991).

В странах Восточной Европы и Центральной Азии важным фактором парентеральной трансмиссии может явиться практика смешивания ханки (полуобработанного опиумного деривата) с кровью. Считается, что, благодаря такому методу, усиливается опиатное действие ханки, которая сама по себе гораздо слабее героина. При групповом введении такой ханки, смешанной с кровью, вероятность заражения ВИЧ значительно возрастает.

Исследование в рамках проекта Alive в Балтиморе, проведенное в конце 80-х годов позволило установить высокую частоту инфекций, передающихся половым путем (в частности сифилиса), среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (16,8 процентов из 703), по сравнению с неинфицированными (11,3 процента из 2218) (Nelson, Vlahov, Cohn, et al., 1991). Такая разница может свидетельствовать о том, что, как ВИЧ, так и другие инфекции, передающиеся половым путем, могут, в частности, явиться результатом небезопасного полового поведения, характерного для многих потребителей инъекционных наркотиков. Следует отметить, что высокая частота сифилиса и других инфекций, передающихся половым путем, также наблюдалась во время исследований, проведенных Центрами по контролю заболеваний США среди инъекционных наркопотребителей в Казахстанских городах Караганде и Темиртау (см. Раздел 4.2).

Ранее было показано, что наличие поведенческих факторов риска и частота ВИЧ-инфицирования среди потребителей инъекционных наркотиков ассоциируются с низким социальным статусом, отсутствием жилища (бездомные), а также принадлежностью к расовым/этническим меньшинствам (Selik, Castro, Pappaioanou, et al., 1989; McCusker, Koblin, Lewis, et al., 1990; Kral, Bluthenthal, Booth, Watters, 1998).

Профилактика и лечение потребления инъекционных наркотиков

Профилактика и лечение потребления инъекционных наркотиков является важным фактором, ограничивающим заражение ВИЧ среди наркопотребителей. Ряд исследований показал, что лица, находящиеся на реабилитационной терапии, значительно меньше потребляют инъекционные наркотики и характеризуются более здоровым поведением. В странах Восточной Европы и Центральной Азии лечение наркомании характеризуется высокой дороговизной и относительно ограниченной доступностью для большинства наркопотребителей, что предрасполагает к применению инъекционных наркотиков, таких как героин или ханка (частично обработанный дериват опиума). Данная ситуация требует создания комплексного подхода, предусматривающего совмещение просветительских и лечебных мероприятий, включая отмену ограничений на приобретение инъекционных игл и шприцев, поддержку программ обмена игл, обучение правильной дезинфекции и применению дезинфектантов, а также возможное применение метадоновой терапии.

В ряде исследований была продемонстрирована возможность поведенческих изменений и связанного с этим снижения риска заражения ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков. Поведенческие изменения могут произойти благодаря программам по обмену игл, просветительским мероприятиям, программам по добровольному тестированию и консультированию. Они, безусловно, снижают риск заражения ВИЧ, но не способны полностью исключать возможность инфицирования среди данной популяции (Magura, Grossman, Lipton, et al. 1989; Guydish, Abramowitz, Woods, et al., 1990; Neaigus, Sufian, Friedman, et al., 1990).

Ряд исследований показал, что социальная поддержка является важным фактором снижения риска ВИЧ-инфицирования среди потребителей инъекционных наркотиков. Все это имеет отношение к понятию снижения вреда. Более подробно о философии снижения вреда написано в следующей главе.

ИНЪЕКЦИОННАЯ НАРКОМАНИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. ФИЛОСОФИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА

3.1 Философия снижения вреда и абстенционизм

Традиционно борьбу с потреблением наркотиков принято проводить на основе абстенционизма, то есть действий, направленных на снижение потребления наркотиков в обществе за счет добровольного или принудительного отказа. Абстенционизм, долгое время считавшийся единственным разумным подходом в борьбе со злоупотреблением наркотиков, и на сегодняшний день расценивается Правительством Соединенных Штатов и руководством некоторых других стран как безальтернативная доктрина в борьбе с распространением наркотиков и их злоупотреблением. Вместе с тем, исторический анализ показал, что борьба со злоупотреблением наркотиков на основе принудительных мер ассоциируется и приводит к насилию, росту криминальных ситуаций, коррупции, переполнению тюрем и другим отрицательным последствиям, что в, конечном итоге, может привести к негативному эффекту, порой, даже более опасному, нежели само потребление наркотиков. В связи с этим возник вопрос о поиске других подходов, альтернативных запретным мерам. Одним из таковых явилась философия снижения вреда.

Снижение вреда является относительно новой концепцией. Она подразумевает то, что потребление наркотиков практически всегда имеет место в любом обществе, несмотря на активное противодействие в виде карательных мер, запретов или просвещения и воспитания. Поскольку данная ситуация является, по сути, неизбежной, необходимо проведение мер по ограничению вредного влияния злоупотребления наркотиков на здоровую часть общества, то есть снижения потенциального вреда. Таким образом, концепция снижения вреда направлена, прежде всего, на ограничение и профилактику отрицательных последствий злоупотребления наркотиками. Тем самым, данный подход создает реальные условия и здоровую основу для борьбы и с самим потреблением наркотиков.

Следует отметить, что абстенционизм и снижение вреда не являются взаимоисключающими подходами, несмотря на принципиальные различия между ними. Согласно концепции снижения вреда, добровольный отказ от наркотиков, в большинстве случаев, является нереальным, а, как указывалось выше, мероприятия, направленные лишь на запрет, могут привести к усугублению вредных последствий злоупотребления, что, в конечном итоге, может привести к отрицательному эффекту. Вместе с тем, рассматривая абстенционизм как нереальный или малоэффективный подход, с точки зрения «снижения вреда», в долгосрочной перспективе отказ от наркотиков должен все же иметь место. Необходимо стремиться к гармоничному сочетанию мер по снижению вреда с мероприятиями, направленными на ограничение употребления наркотиков, основанными на разъяснительной работе, профессиональной подготовке работников образования, общественных лидеров и т.д. Именно в таком сочетанном подходе и заключается философия снижения вреда, предусматривающая единство альтернативных взглядов на столь важную социальную проблему, как злоупотребление наркотиков. По своей сути, философия снижения вреда предусматривает иерархию целей. В

основе ее лежат прагматические задачи по немедленному ограничению общества от вредного влияния наркопотребления. Конечной же целью является снижение уровня потребления наркотиков за счет разумного применения методов, относящихся к абстинционизму.

Основные принципы работы по снижению вреда включают:

- акцент на достижение краткосрочных прагматических целей, основанных на иерархии риска (см. ниже);
- акцент на уменьшении вреда, как для человека, так и для общества в целом;
- вовлечение в работу по разработке и проведению программ активных потребителей наркотиков.

Типичная иерархия целей снижения вреда выглядит следующим образом:

- сокращение уровня совместного использования инъекционного оборудования;
- сокращение частоты инъекционного употребления;
- снижение уровня использования уличных наркотиков;
- снижение уровня использования рецептурных наркотиков;
- увеличение числа людей, воздерживающихся от наркотиков.

В последние годы особый интерес к концепции снижения вреда связан с эпидемией ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков. Известно, например, что во многих больших городах более 40% наркопотребителей являются зараженными ВИЧ (Stimpson, Choopanya, 1998). Серьезное беспокойство вызывает перспектива распространения ВИЧ инфекции от группы инфицированных потребителей наркотиков на остальные группы населения. Подобное распространение происходит, в основном, по гетеросексуальному пути через так называемые «мостовые группы». К таковым относятся работницы коммерческого секса, потребляющие наркотики, а также сексуально-активные наркопотребители. По данным различных исследований, в мире около 40% потребителей инъекционных наркотиков находятся в половых отношениях с лицами, не потребляющими наркотики. Кроме того, около одной трети наркопотребителей - женщины, что представляет серьезную опасность вертикальной передачи ВИЧ новорожденным (Riley, 2002). Таким образом, мероприятия по снижению вреда приобретают особую актуальность.

Наибольшее беспокойство вызывает скорость распространения инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков, которая чрезвычайно высока. Так, например, в Таиланде, где в январе 1988 году лишь один процент наркопотребителей был заражен ВИЧ, уже в следующем году (1989) 61% оказались ВИЧ-положительными (Stimpson, Choopanya, 1998). В подобной ситуации разумным подходом оказалась борьба с распространением ВИЧ среди инъекционных наркопотребителей путем предоставления им чистых игл и шприцев, либо помощи в дезинфекции данного инструментария. Таким образом, возникли первые пункты обмена шприцев, явившиеся основным компонентом программ по снижению вреда, направленных на борьбу с распространением ВИЧ-инфекции.

3.2 Краткая история концепции снижения вреда

Концепция снижения вреда впервые зародилась в Великобритании и Голландии в 70-е годы и получила значительное развитие в Австралии, Испании, ряде штатов США, а в последнее время в странах Восточной Европы и бывшего Советского Союза. Прообразом концепции снижения вреда явилась модель Мерси, которая зародилась в Великобритании в начале 1980-х годов. Предпосылкой модели явилось принятое в Великобритании законодательство, позволившее врачам свободно выписывать рецепты на наркотические средства, включая героин. Немаловажным оказалось распространение либеральных взглядов, допускающих обмен шприцев среди потребителей инъекционных наркотиков. Развитие разумного диалога с силовыми структурами привело к значительному смягчению карательных действий по отношению к данной группе. Уже первые годы работы модели Мерси доказали ее состоятельность, что, в частности, было видно на примере значительного снижения скорости распространения ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков, а также снижения преступности и коррупции по сравнению с другими регионами Великобритании, где указанные показатели сохраняли тенденцию высокого роста (Riley, 2002).

Эта инициатива в последующем была поддержана в Голландии, где, помимо указанных выше элементов снижения вреда, был добавлен компонент социальной поддержки наркопотребителей. Такой подход был основан на понимании того, что наркотическую зависимость следует рассматривать как болезнь (социальную и физическую), а, следовательно, лица подверженные данной болезни, заслуживают поддержки общества в виде социальной защиты и, если возможно, лечения. Такие новшества оказались весьма плодотворными в связи с тем, что программы по обмену шприцев приобрели определенную привлекательность для клиентов проектов, что позволило значительно расширить охват данной целевой группы. Более того, отказ от порицания и стигматизации наркопотребителей распространился и на полицию, которая стала концентрировать свои усилия в борьбе с транспортировкой и торговлей наркотиками. В настоящее время голландская модель снижения вреда считается одной из самых прогрессивных и эффективных.

Под впечатлением вышеизложенных успехов, программа снижения вреда стала активно поддерживаться в ряде других стран, в особенности в Австралии, где в 80-90-е годы она получила одобрение и финансовую поддержку со стороны государства. На сегодняшний день значительная часть ведущих международных экспертов в области снижения вреда (Дэвид Барроуз, Алекс Водак, Эндрю Болл) - выходцы из Австралии, а международный консорциум по снижению вреда руководится группой экспертов из австралийского города Мельбурн.

Если программы обмена шприцев, наряду с вопросами социальной поддержки и юридической защиты, могут решаться по воле местных государственных руководителей и общественных лидеров, сложнее обстоит дело с лечением и медицинской реабилитацией лиц, потребляющих наркотики. Первоначальные надежды на эффективность принципов группового анонимного лечения (имевшего успех в деле лечения алкоголизма) в лечении и реабилитации потребителей наркотиков пока недостаточно оправдали себя. К сожалению, не приведены убедительные научные доказательства, говорящие об эффективности комплексной психосоматической реабилитации, получившей развитие в системе наркологической службы стран бывшего Советского Союза. Такой подход продолжает иметь место и

поддерживается государственными и частными наркологическими структурами практически на всем постсоветском пространстве.

До тех пор, пока не созданы эффективные теоретические и практические методы борьбы с наркотической зависимостью, промежуточное решение проблемы может быть связано с применением метадона и других наркотических средств, относящихся к группе «заместителей». Впервые метадоновые программы возникли в ряде провинций Канады в конце 1950-х и в некоторых штатах США в начале 1960-х годов. Тогда метадоновые программы имели целью лишь борьбу с наркозависимостью за счет контролируемого снижения дозы наркотика. В современных условиях метадоновые программы приобрели иное значение в связи с возможностью предотвратить заражение ВИЧ-инфекцией путем замены инъекционных наркотиков на метадон, принимаемый перорально (Riley, 2002).

Метадоновые программы с успехом применяются во многих странах. Например, в странах Европейского Союза из более чем трехсот тысяч зависимых от героина сто тысяч (что составляет 30% всех потребителей героина) вовлечены в метадоновые программы, благодаря чему они способны вести активную социальную деятельность, посещая работу и не подвергая себя и окружающих опасности заражения ВИЧ через контаминированные иглы. Во многих случаях метадоновые программы стали неотъемлемой частью программ по снижению вреда. Такие программы действуют во всех странах Европейского Союза и странах Центральной и Восточной Европы, за исключением Албании, Румынии и стран СНГ (в Кыргызстане заместительное лечение метадоном разрешено в 2001 – 2002 гг).

В Казахстане долгое время скептически относились к заместительной метадоновой терапии, а метадон относили к числу сильных наркотиков. Несмотря на то, что заместительная терапия предусматривалась в рамках программы Глобального Фонда и пилотных проектов в Карагандинской и Павлодарской областях, Министерство здравоохранения республики долгое время не давало разрешения на применение метадона. Однако в сентябре 2005 года Министерство здравоохранения Казахстана все же решилось на проведение пилотных испытаний препарата среди 50 ВИЧ-инфицированных в Карагандинской и Павлодарской областях. Импульсом для принятия такого решения стало выступление Президента Казахстана Н.А. Назарбаева на Гражданском Форуме в сентябре 2005 года, когда он, сославшись на рекомендацию бывшего американского президента Билла Клинтона, призвал казахстанских медиков внедрять инновационные методы профилактики ВИЧ-инфекции, включая использование метадона.

Теоретические принципы и практические успехи программ по снижению вреда получили широкое признание. В частности, еще на заре эры СПИДа Всемирная Организация Здравоохранения в Меморандуме от 1986 года указала на то, что борьба с потреблением наркотиков не должна доминировать над приоритетами по борьбе с распространением ВИЧ-инфекции. Концепция снижения вреда (включая метадоновую программу) официально признана ВОЗ в качестве эффективного подхода в профилактике ВИЧ-инфекции. Принципы снижения вреда получили одобрение Национальных институтов здоровья США и Института медицины Национальной академии наук США.

Вместе с тем, несмотря на такое признание, ряд важных принципов снижения вреда, в частности обмен шприцев и заместительная опиатная терапия метадоном, пока не получили официального одобрения Федерального правительства США. Несмотря на

это, такие программы активно действуют в ряде штатов при поддержке местных правительств и частных субсидий. Такое противоречие объясняется тем, что ряд консервативных федеральных законодателей в США считают, что поддержка обмена шприцев и заместительной опиатной терапии может лишь способствовать дальнейшему распространению наркомании. Подобной точки зрения придерживаются и руководители некоторых других государств, в частности постсоветских стран, где официальное разрешение метадоновых программ задерживается из-за консерватизма этих руководителей.

Признавая то, что обмен шприцев и метадоновые программы являются далеко не идеальными средствами борьбы с вредными последствиями потребления инъекционных наркотиков, концепцию снижения вреда все же следует рассматривать в качестве одного из немногочисленных научно доказанных подходов к профилактике ВИЧ-инфекции.

3.3 Основные характеристики концепции и программы в области снижения вреда

Основными принципами концепции снижения вреда являются следующие:

Прагматизм: Снижение вреда предусматривает то, что существование определенной группы людей, потребляющих наркотические средства, является неизбежным, и определенный уровень наркопотребления допустим для любого общества.

Гуманные намерения: Прием наркотиков должен рассматриваться в качестве сознательного решения. При этом так же, как поддержку такого поведения, «моралистический» подход и осуждение следует считать недопустимыми. Важно уважать достоинство наркопотребителя.

Фокусирование на вредных последствиях: Не следует фокусироваться на объеме потребляемого наркотика. Важнее уделять внимание вредным последствиям наркопотребления.

Концепция снижения вреда предусматривает проведение следующих конкретных программ:

Просветительские программы

Просветительские программы должны помогать в снижении риска, связанного с применением наркотиков, особенно с их инъекционным введением. Также, не иницируя применение наркотиков, программы должны быть направлены на осторожное разъяснение путей безопасного применения наркотических средств, поскольку потребители будут их применять в любом случае. Просветительские материалы должны быть разработаны с учетом местных особенностей и интересов конкретной адресной группы.

Обмен шприцев и повышение их доступности

Обмен шприцев является одним из ключевых компонентов концепции снижения вреда. Смысл его заключается в том, что большинство лиц, потребляющих наркотики инъекционным путем, как правило, неспособны прекратить их

применение. Совместное использование одних и тех же шприцев и игл сразу же несколькими наркопотребителями (что нередко случается) ведет к колоссальному риску заражения такими инфекциями, как ВИЧ и гепатит С. Предупредить такое заражение можно лишь путем индивидуального применения чистых игл и шприцев.

Наиболее эффективным путем предупреждения является бесплатное предоставление стерильных игл и шприцев в обмен на использованные. Обычно такой обмен осуществляется в специальных пунктах обмена шприцев. Их часто называют пунктами доверия, поскольку, помимо шприцев, там предоставляются информационные материалы, и имеют место контакты с клиентами проекта, когда проводятся доверительные беседы, касающиеся как вредных последствий злоупотребления наркотиков, так и многих других повседневных проблем, сопровождающих их нелегкую жизнь. Кроме того, такие пункты предоставляют уникальную возможность для проведения других профилактических мероприятий, таких как лечение инфекций, передаваемых половым путем, раздача презервативов, лечение туберкулеза, вакцинирование против гепатита и др. К сожалению, из-за финансовых трудностей и отсутствия практического опыта, в большинстве случаев пункты обмена шприцев ограничиваются лишь предоставлением чистых игл и шприцев. Поэтому важны поддержка и обучение персонала таких пунктов другим аспектам снижения вреда, помимо прямого обмена шприцев.

Метадоновая терапия

Метадон, синтезированный в 1943 году в Германии, представляет собой синтетический заменитель опиатов, обладающий более продолжительным действием по сравнению с традиционными наркотическими средствами (действие метадона длится 24-36 часов). Основным эффектом от применения метадона является то, что наркозависимые гораздо реже нуждаются в потреблении наркотиков. При этом значительно снижается действие многочисленных факторов риска злоупотребления наркотиками. Ранее были проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие эффективность метадоновых программ в обеспечении снижения смертности, преступности, заражения вирусом ВИЧ и гепатитом, а также ряда других негативных последствий злоупотребления наркотиками.

Как указывалось выше, пионером в разработке программ по снижению вреда явилась Великобритания, где в течение длительного времени существовала возможность легального назначения наркотических средств зависимым больным. Метадон обычно выписывался для перорального применения. Но иногда врачи выписывают рецепты на инъекционное применение метадона и даже героина. Определенная часть лиц легально применяет кокаин, амфетамины и другие средства. Впоследствии, на основании британского опыта Швейцария внедрила трехлетнюю программу по легализации использования героина. Эта программа оказалась весьма успешной, поскольку она продемонстрировала то, что, если наркотические средства потребляются в контролируемых гигиенических условиях, вред от их применения значительно снижается. В 1998 году аналогичная программа была внедрена в Голландии, а, начиная с 2002 года, она существует в Германии.

Сотрудничество с силовыми структурами

Конструктивное сотрудничество с силовыми структурами явилось одним из ключевых факторов успеха упомянутой выше британской модели снижения вреда

Мерси. Идея заключалась в том, что городская полиция была приглашена участвовать в работе региональной совещательной комиссии по профилактике и лечению наркозависимости. Совместная работа органов здравоохранения и силовых структур предусматривала обучающие программы для полицейских, касающиеся наркомании и ВИЧ/СПИД. Кроме того, было заключено соглашение, препятствующее полицейским проводить наблюдение и аресты наркопотребителей, а также тех, кто вовлечен в процессы распространения и обмена шприцев. При этом департаменту полиции было рекомендовано публично поддержать программы обмена шприцев.

Все это позволило городской полиции сэкономить ресурсы, сфокусировать свои действия на трафике наркотиков и воспринять более осторожный подход по отношению к потребителям наркотиков. Такой подход в последующем широко распространился в Великобритании, Голландии и Германии. Важным психологическим эффектом программы оказалось то, что наркопотребители более не рассматривались как преступники, что помогло избежать чрезмерных наказаний и привело к большей приверженности к программам по снижению вреда. В последние годы отмечается тенденция расширения таких программ с включением, помимо легального приема героина, таких веществ, как амфетамины, кокаин, экстази и др. В Голландии, в частности, полиция активно поддерживает программы по снижению вреда и даже непосредственно участвует в процессе обмена шприцев. Достойными внимания являются такие важные действия, как декриминализация марихуаны и создание так называемых зон толерантности.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРИНЦИПЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ЭПИДНАДЗОРА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

4.1 Поведенческие и другие факторы, влияющие на распространение ВИЧ-инфекции

Долгое время важным фактором распространения эпидемии среди общего населения являлось заражение через донорскую кровь. Благодаря установлению эффективной программы донорского скринирования и обработки факторов свертывания и других трансфузионных препаратов, во многих странах отмечается тенденция к значительному ограничению заражения ВИЧ через кровь и ее продукты. Однако этого пока не наблюдается в странах Восточной Европы и Центральной Азии, где заражение через донорскую кровь продолжает представлять серьезную опасность.

Значительное влияние на характер эпидемии ВИЧ/СПИД в последнее время оказало использование антиретровирусной терапии, в особенности комбинированного применения нескольких ингибиторов протеаз, которые позволили в значительной степени замедлить развитие оппортунистических состояний, таких как пневмония, вызываемая *P. carinii*. Вместе с тем, однако, наблюдается увеличение частоты туберкулеза, в особенности его лекарственно устойчивых форм в качестве осложнений ВИЧ-инфекции.

Во всех странах наблюдается тенденция к повышению роли гетеросексуальной трансмиссии, несмотря на доминирование в начале и середине 80-х годов гомосексуальной передачи в США и странах Западной Европы, а также преимущественное парентеральное заражение наркопотребителей через контаминированные иглы в странах Восточной Европы и Центральной Азии, наблюдавшееся в конце 90-х годов. В настоящее время основным путем передачи ВИЧ в мире является гетеросексуальный, причем инфекция у женщин составляет приблизительно половину новых случаев инфицирования среди взрослых.

В связи с возрастанием роли гетеросексуальной трансмиссии ВИЧ сексуальное поведение становится важной детерминантой распространения эпидемии ВИЧ. К индикаторам сексуального поведения, имеющим отношение к ВИЧ/СПИД, относятся такие, как число половых партнеров, время начала половой жизни, частота случайных половых связей и коммерческого секса, знание симптомов инфекций, передаваемых половым путем, и др. Исследования данного вопроса во многих странах мира показали, что, в целом, мужчины чаще имеют множество половых партнеров, чем женщины, а также, что частота смены половых партнеров ассоциирована с более высоким социально-экономическим статусом (Boily, Anderson, 1991).

Аналогична ситуация с сексуальным поведением и в странах Центральной Азии, в частности в Казахстане. Информация о многих параметрах сексуального поведения, потенциально имеющих отношение к распространению ВИЧ/СПИД по гетеросексуальному пути, собиралась во время Медико-демографического исследования Казахстана, проведенного в 1999 году. Исследование включало

общенациональную репрезентативную выборку из 4800 женщин в возрасте 15-49 лет и 1440 мужчин в возрасте 15-54 лет (Sharman, 2000).

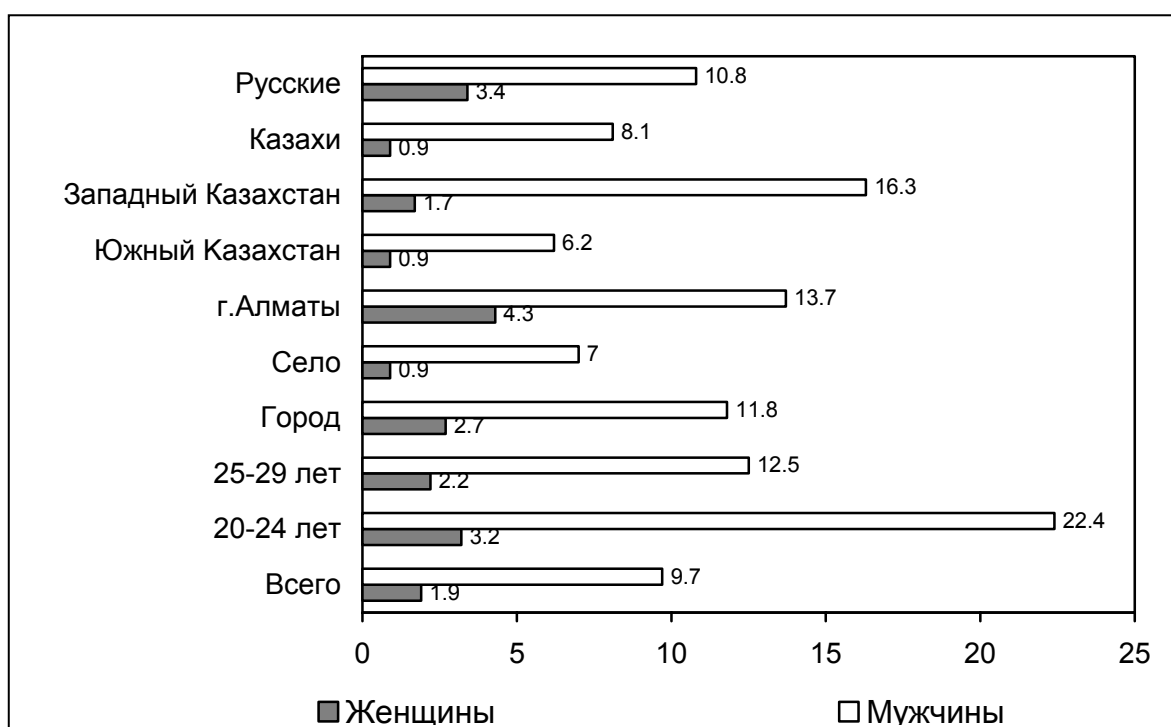


Рисунок 4.1. Процентное распределение мужчин и женщин, состоящих в браке, имеющих одного или более партнеров вне брака, по данным Медико-демографического исследования Казахстана, 1999 год (Sharman, 2000).

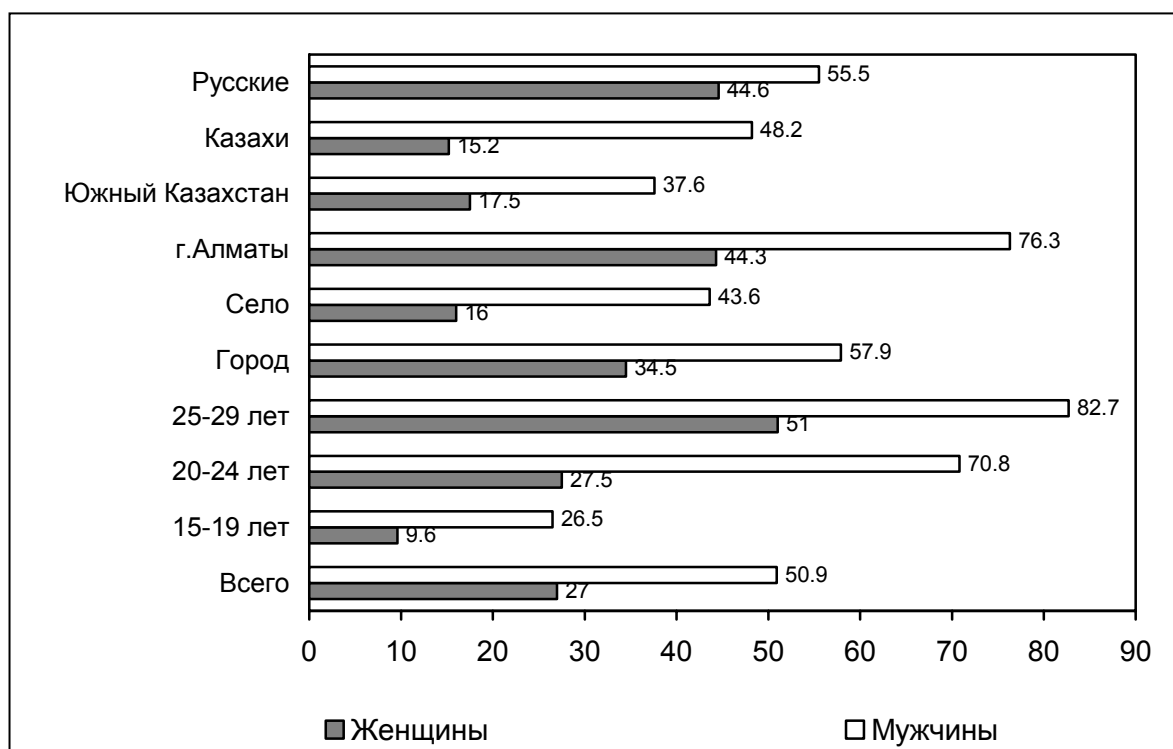


Рисунок 4.2. Процентное распределение мужчин и женщин, не состоящих в браке, имеющих одного или более партнеров, по данным Медико-демографического исследования Казахстана, 1999 год (Sharman, 2000).

На рисунках 4.1 и 4.2 представлены данные о процентном распределении женщин и мужчин, состоящих и не состоящих в браке, имеющих одного или более половых партнеров вне брака. Как видно, в Казахстане частота внебрачных связей чаще наблюдается среди мужчин, чем женщин, особенно в молодом возрасте – 20-24 лет. В целом, аналогична ситуация по наличию множества половых партнеров среди людей, не состоящих в браке.

Сексуальное поведение полового партнера в равной степени имеет значение для распространения эпидемии, как и поведение самого индивидуума. Свидетельством тому является ситуация с женщинами, которые оказывались инфицированными ВИЧ своими стабильными половыми партнерами, которые имели множество случайных половых связей (Allen, Lindan, Serufila, et al., 1991; Temmerman, Mohammed Ali, Ndinya-Achola, et al., 1992; Dallabetta, Miotti, Chipangui, et al., 1993).

Распространение эпидемии ВИЧ в значительной степени связано с незнанием путей передачи вируса. Во многих странах осведомленность людей о путях передачи инфекции сохраняется на низком уровне, в результате чего они не имеют достаточного представления о мерах защиты от ВИЧ/СПИД. Улучшение знаний о путях заражения ВИЧ и мерах защиты от ВИЧ является одним из основных компонентов стратегии профилактики ВИЧ/СПИД.

По данным Медико-демографического исследования 1999 года, уровень знаний мужчин и женщин Казахстана о мерах защиты от ВИЧ/СПИД был сравнительно высоким (рис 4.3). Однако значительная часть мужчин и женщин все еще нуждается в улучшении осведомленности о мерах профилактики.

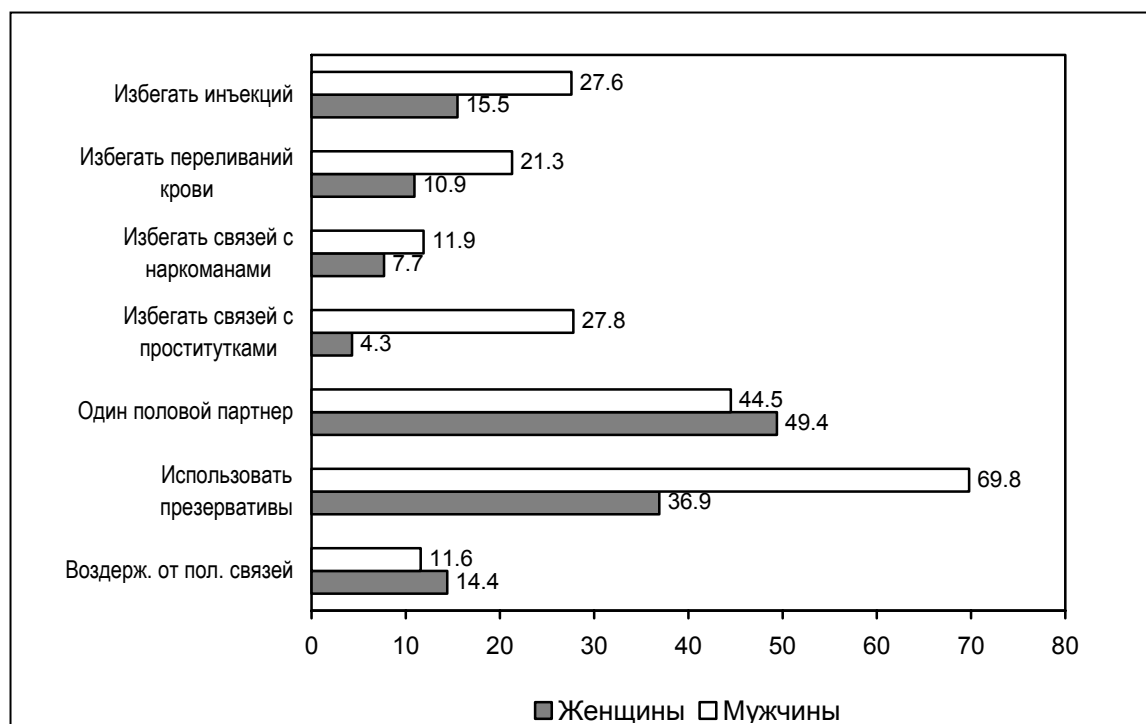


Рисунок 4.3. Осведомленность мужчин и женщин об основных методах профилактики ВИЧ/СПИД, по данным Медико-демографического исследования Казахстана, 1999 год (Sharman, 2000).

В 1970-х годах была популярна концепция “стержневой группы”, заключавшаяся в том, что в распространении и поддержании эпидемии в отдельной популяции людей

ведущую роль играет относительно небольшая по численности (стержневая) группа лиц повышенного риска. Данная концепция имела отношение к инфекциям, передаваемым половым путем, в частности распространению гонореи в Соединенных Штатах (Yorke, Heathcote, Nold, 1978). Что касается хронических инфекций, таких как ВИЧ/СПИД, данная концепция, вероятно, уместна лишь для начальных стадий инфекций, но не для генерализованных эпидемий с распространением ВИЧ-инфекции среди лиц молодого возраста с относительно низким уровнем поведения повышенного риска.

Известно, что инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), такие как сифилис, гонорея и хламидии, являются важными факторами, предрасполагающими к распространению эпидемии ВИЧ. Улучшение осведомленности о симптомах ИППП – один из основных путей профилактики ВИЧ. Как видно из рисунков 4.4 и 4.5, значительная часть мужчин и женщин в Казахстане не осведомлены об основных симптомах ИППП. В особенности низкая осведомленность отмечается среди лиц молодого возраста (15-19 лет).

Наконец, одним из ключевых факторов предупреждения распространения ВИЧ/СПИД является применение презервативов. Несмотря на определенный скептицизм, имевший место на заре пандемии ВИЧ, значение распространения и социального маркетинга презервативов как эффективного метода профилактики ВИЧ/СПИД в настоящее время является общепризнанным. В частности, определенные успехи в борьбе с ВИЧ-инфекцией в таких странах, как Таиланд, Уганда, Сенегал в значительной степени связывают с эффективной программой социального маркетинга презервативов. Также эффективной оказалась программа распространения презервативов среди работниц секса в Кении, Демократической Республике Конго и Боливии (Lamptey, Kamenga, Weir, 1997; Kamenga, Ryder, Jingu, et al., 1991; Moses, Plummer, Ngugi, et al., 1991; Laga, Alary, Nzila, et al., 1994; Levine, Revallo, Kaune, et al., 1998; UNAIDS, 1998a, UNAIDS, 1998b; UNAIDS, 1999).

Как видно, существует множество поведенческих факторов, имеющих отношение к распространению эпидемии ВИЧ/СПИД. В связи с этим, помимо сбора серологических данных, ключевое значение в целях анализа эпидемии ВИЧ/СПИД имеет сбор информации о поведенческих факторах риска. На этом принципе основано второе поколение эпиднадзора эпидемии ВИЧ/СПИД.

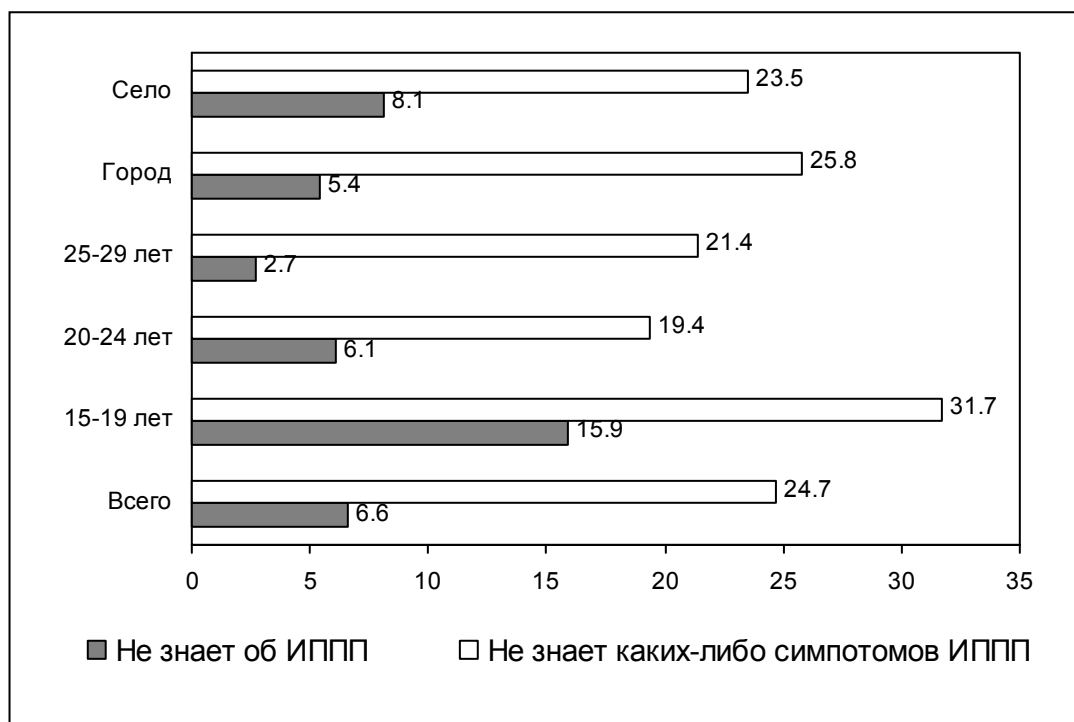


Рисунок 4.4. Степень неосведомленности женщин об ИППП и симптомах ИППП, по данным Медико-демографического исследования Казахстана, 1999 год (Sharman, 2000).

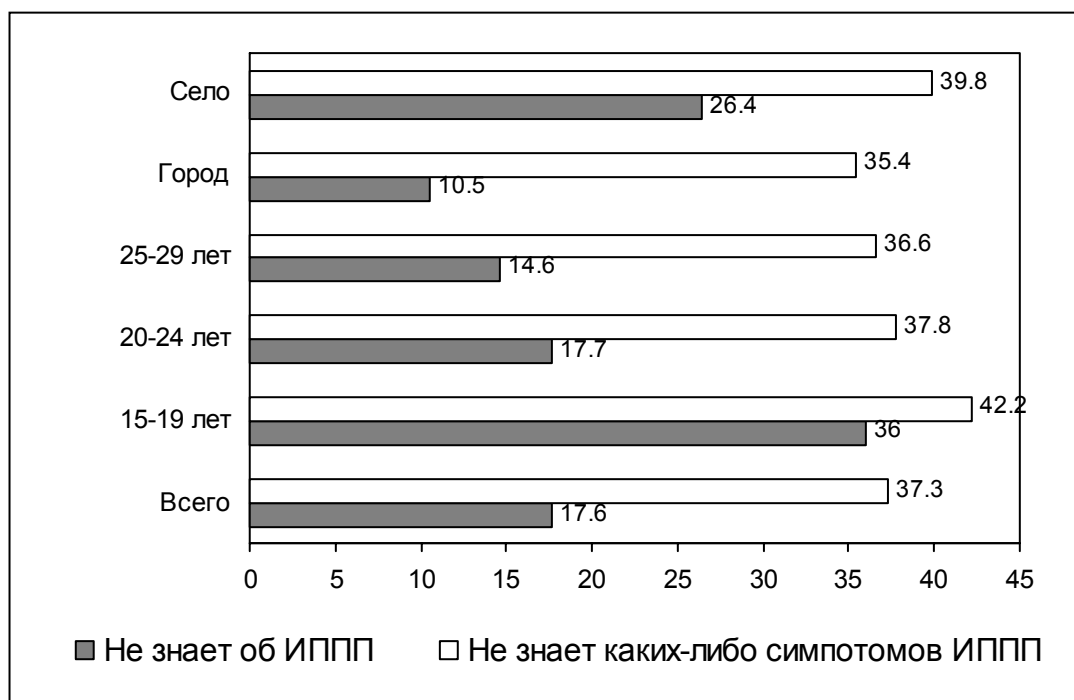


Рисунок 4.5. Степень неосведомленности мужчин об ИППП и симптомах ИППП, по данным Медико-демографического исследования Казахстана, 1999 год (Sharman, 2000).

4.2 Исследование риск-факторов ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в Карагандинской области Казахстана

В мае-июле 2002 г. Центрами по контролю заболеваний США (СиДиСи) было проведено крупномасштабное исследование распространенности ВИЧ, других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и разновидностей гепатита среди 1799 потребителей инъекционных наркотиков в городах Темиртау и Караганде, Карагандинской области Казахстана. Ранее аналогичные исследования проводились в Соединенных Штатах (проект Alive) и ряде других стран (Nelson, Vlahov, Cohn, 1991).

Уникальность Карагандинского исследования для постсоветских стран заключалась в том, что оно проводилось с использованием репрезентативной выборки, основанной на принципе *respondent driven sample* – выборки, формируемой самими респондентами. Этот метод основан на том, что выборка строится самими участниками исследования, начиная от клиентов пунктов обмена шприцев, которые, благодаря соответствующим материальным стимулам, привлекают других респондентов, входящих в сеть потребителей инъекционных наркотиков. Кроме того, данное исследование характеризовалось как связанное, то есть, в ходе него информация о распространенности инфекций соотносилась с поведенческой. Такой подход позволил получить объективные данные не только о распространенности ВИЧ и других сопутствующих инфекций, но и установить их взаимосвязь с определенными факторами риска среди данной когорты потребителей инъекционных наркотиков.

Как показали результаты исследования, распространенность ВИЧ среди ПИНов в Темиртау составляла 24,7 процента, в Караганде – 2,3 процента. Факторами, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, оказались следующие: проживание в Темиртау, по сравнению с Карагандой; продолжительность употребления инъекционных наркотиков; опыт употребления ханки; принадлежность к женскому полу; использование чужого шприца; наличие эпизодов ареста или задержания; наличие в прошлом половых отношений с потребителями инъекционных наркотиков.

Десятикратная разница в распространенности ВИЧ в Темиртау и Караганде, расположенных друг от друга на расстоянии лишь в 30 километров, не может быть объяснена лишь социально-демографическими различиями. Основными факторами, вероятно, являются относительная замкнутость и непересекаемость сетей потребителей инъекционных наркотиков в Темиртау и Караганде, что создает естественные преграды для передачи ВИЧ от потребителей инъекционных наркотиков Темиртау к потребителям инъекционных наркотиков в Караганде.

Интересно, что одним из факторов, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, стало употребление ханки, что частично позволяет объяснить снижение темпов распространенности ВИЧ-инфекции в Казахстане и других странах СНГ, которое началось в 2002 г., в связи массовым переходом инъекционного наркопотребления с ханки на героин, более опасного с точки зрения инфицирования ВИЧ.

Исследование также показало высокую распространенность вирусного гепатита С среди потребителей инъекционных наркотиков Темиртау и Караганды – 85 и 74 процента, соответственно. Факторами, связанными с этой инфекцией, наряду с большим стажем употребления инъекционных наркотиков, стали употребление

ханки, пребывание в местах лишения свободы и использование чужого шприца. Существуют эпидемиологические признаки ассоциации ВИЧ-инфекции и гепатита С, который, в основном, передается парентеральным путем.

Также отмечалась высокая распространенность ИППП среди ПИНов в Темиртау, более 12 процентов которых имели хотя бы одну из трех ИППП: сифилис, гонорею, хламидийную инфекцию. Причем, распространенность сифилиса составляла 6,5 процента, гонореи – 3,1 процента, хламидийной инфекции – 4,3 процента. В Караганде распространенность трех инфекций среди потребителей инъекционных наркотиков была чуть выше, чем в Темиртау, и составляла 15 процентов. Однако следует отметить, что данное исследование не позволило продемонстрировать значимую связь ВИЧ с другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Карагандинское исследование продемонстрировало высокую степень риска полового поведения потребителей инъекционных наркотиков, которая характеризуется большим числом половых партнеров и низким уровнем использования презервативов, особенно с постоянными и случайными половыми партнерами. Учитывая значительную распространенность ИППП среди обследованных потребителей инъекционных наркотиков, можно предполагать повышенную вероятность распространения среди них эпидемии ВИЧ по гетеросексуальному пути – за счет передачи ВИЧ от потребителей инъекционных наркотиков к общему населению.

Важным результатом Карагандинского исследования явилась возможность экстраполировать многие поведенческие и серологические данные в более широком контексте. В частности, детальный анализ результатов дозорного эпиднадзора в различных регионах Казахстана, с применением данных Карагандинского исследования, позволил установить более реалистичную картину распространенности эпидемии ВИЧ в Казахстане в 2005 году – в среднем, около 13 тысяч ВИЧ-инфицированных. Эта цифра существенно отличается от официальной статистики в пять тысяч, и значительно ниже предполагаемой распространенности, рассчитанной на основе применения гипотетического десятикратного коэффициента, которым долгое время руководствовались международные организации, занимающиеся вопросами контроля эпидемии ВИЧ/СПИД в Казахстане и других пост-советских странах.

4.3 Принципы дозорного эпиднадзора ВИЧ-инфекции

На заре пандемии ВИЧ/СПИД Всемирная Организация Здравоохранения приняла на себя инициативу по сбору, анализу и опубликованию эпидемиологических данных по распространенности ВИЧ-инфекции в различных странах и в глобальном масштабе. Эти данные основывались на серологической оценке и предусматривали сбор информации по принципу дозорного эпиднадзора. Эпиднадзор в рамках данной инициативы осуществлялся на репрезентативной группе населения - в основном, посетителей антенатальных клиник. Данная система в значительной степени оправдала себя, поскольку позволила создать уникальную базу данных, необходимую для разработки крупномасштабных программ по профилактике и контролю эпидемии ВИЧ в различных регионах мира.

Однако, с течением времени стало ясно, что сбор лишь серологических данных не позволяет создавать программы, которые были бы направлены на снижение

распространенности поведенческих факторов риска ВИЧ-инфекции. В связи с этим, была разработана концепция второго поколения эпиднадзора ВИЧ, ключевым элементом которого является интеграция серологической и поведенческой информации.

В мае 2000 года, в результате многочисленных совещаний рабочих групп, вышел в свет документ, описывающий методологию, ключевые индикаторы и рекомендации по осуществлению второго поколения эпиднадзора ВИЧ (UNAIDS, 2000). Этот документ является методологической основой системы эпиднадзора, и его рекомендуется взять за основу при разработке и выполнении программ по сбору и анализу эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции. Документ приемлем для многих стран мира, включая государства Восточной Европы и Центральной Азии. Ниже будут представлены основные методологические принципы эпиднадзора ВИЧ-инфекции.

Второе поколение эпиднадзора ВИЧ-инфекции заключается в сборе и анализе эпидемиологической информации, касающейся распространенности ВИЧ-инфекции, а также поведенческих факторов риска. Целью эпиднадзора является планирование и эффективное выполнение программ по контролю и профилактике эпидемии ВИЧ-инфекции.

Задачами эпиднадзора ВИЧ-инфекции являются:

- установление географической распространенности ВИЧ-инфекции;
- мониторинг тенденций распространения ВИЧ-инфекции;
- обеспечение информацией, необходимой для прогнозирования эпидемии ВИЧ;
- анализ информации в целях планирования профилактических мероприятий, направленных против распространения ВИЧ/СПИД;
- использование информации в целях мобилизации национальных ресурсов, а также привлечения донорской помощи.

Поскольку одна из основных задач эпиднадзора - изучение тенденций распространения эпидемии ВИЧ в течение определенного периода времени и на отдельной территории, сбор эпидемиологических данных необходимо проводить через регулярные промежутки времени, с использованием стандартной методологии и с одинаковым охватом населения. При разработке системы эпиднадзора необходимо принимать во внимание следующие важные обстоятельства:

- ВИЧ-инфекция неравномерно распространена среди населения, что зависит от наличия определенных типов поведения, ассоциированных с повышенным риском заражения ВИЧ;
- Пути заражения ВИЧ весьма ограничены, и в конкретной популяции лица в различной степени подвержены путям заражения ВИЧ;
- Эпидемия ВИЧ-инфекции в неодинаковой степени и не одновременно начинается в различных географических регионах и популяциях.

Система эпиднадзора ВИЧ в странах бывшего Советского Союза зародилась на основе массового скринирования, которое требовало немалых средств, но в реальности недостаточно охватывало тех лиц, которые, в самом деле, несут в себе риск распространения эпидемии. По мере распространения эпидемии, в

особенности среди лиц повышенного риска (инъекционных наркопотребителей и работников секса) актуальность стала приобретать методология дозорного эпиднадзора, основанная на отборе относительно небольшой по объему репрезентативной группы (дозорной популяции), представляющей людей, несущих основной риск распространения эпидемии ВИЧ. В рамках дозорного эпиднадзора проводится серологическое исследование, а также оценка поведенческих риск-факторов ВИЧ-инфекции. Эпиднадзор проводится с определенным интервалом времени, благодаря чему возможно изучение тенденций распространения эпидемии.

Репрезентативность выборки не означает лишь уменьшения числа субъектов исследования. Репрезентативная выборка с определенной статистической достоверностью отражает ситуацию достаточно широкой группы населения (дает эпидемиологический разрез). Благодаря гомогенности и ограниченным масштабам, использование репрезентативной выборки позволяет качественно и мобильно охарактеризовать исследуемую популяцию в конкретном географическом регионе и изучить тенденции развития эпидемии с течением времени. По указанной причине систему дозорного эпиднадзора с использованием репрезентативной выборки рекомендовано широко внедрять в целях сбора эпидемиологической информации по ВИЧ-инфекции.

Дозорный эпиднадзор может осуществляться как на уровне отдельных групп населения, например популяции инъекционных наркопотребителей, так и на базе клиник и других учреждений здравоохранения (антенатальных клиник, кожнодиспансеров, инфекционных больниц). Ниже представлены общие рекомендации по планированию и выполнению программ дозорного эпиднадзора.

Административные аспекты

Многие административные и методологические аспекты дозорного эпиднадзора должны быть с самого начала согласованы с руководством здравоохранения, администрацией и муниципалитетом исследуемого региона. Для этого важно вначале установить соответствующие контакты с руководством, а также научными и профессиональными группами, которые будут принимать участие в общей разработке и выполнении программы, разработке анкеты, обучении анкетированию, создании/вовлечении лабораторной службы, анализе и интерпретации данных и разработке практических рекомендаций, касающихся профилактических вмешательств.

Условием успеха дозорного эпиднадзора является наличие профессионально подготовленного персонала, имеющего доступ к исследуемой популяции и способного проводить анкетирование, а также другие необходимые мероприятия, предусмотренные дозорным эпиднадзором. В последнее время отмечается тенденция привлечения к такой работе разнообразных общественных неправительственных организаций, представленных волонтерами и координируемых профессиональными работниками из числа представителей центров СПИДа.

Важной является координация совместной работы профессиональных групп (центров СПИДа), неправительственных организаций, волонтеров, лабораторной службы, а также представителей международных донорских организаций, если последние вовлечены в разработку системы эпиднадзора в данном регионе. Рекомендуются привлекать также представителей масс-медиа (прессы, радио и

телевидения), которые могут помочь в информационной подготовке населения и региональной администрации, а также способствовать правильному освещению целей исследования и в последующем, его результатов и значимости для исследуемого региона. Кроме того, исключительно важным является установление контактов с силовыми структурами, с тем, чтобы они не препятствовали сбору данных, особенно среди групп риска, которые обычно находятся под пристальным вниманием полиции.

Отбор популяции для дозорного эпиднадзора.

Важный элемент системы дозорного эпиднадзора - отбор репрезентативной популяции, которая должна стать предметом эпиднадзора (дозорной популяции). В условиях концентрированной эпидемии ВИЧ, к таким популяциям могут относиться: 1) инъекционные наркопотребители, посещающие пункты обмена шприцев, 2) работницы секса, 3) регулярные посетители кожно-венерологических диспансеров.

По мере возможности, в качестве дозорной популяции важно отобрать более или менее доступные группы, отражающие основные пути распространения ВИЧ/СПИД. Например, в условиях эпидемии, концентрированной среди инъекционных наркопотребителей, первостепенное значение имеет выбор клиентов пунктов обмена шприцев в качестве дозорной популяции. К сожалению, такие лица являются труднодоступными. Относительная репрезентативность может быть достигнута при помощи метода “снежного кома”, который основан на привлечении труднодоступных наркопотребителей благодаря работе регулярных клиентов пунктов обмена шприцев. Труднодоступные наркопотребители могут привлекаться за счет бесплатной раздачи пищевых пакетов, благодаря предоставляемой возможности бесплатного медицинского обслуживания, или при помощи других методов.

Помимо инъекционных наркопотребителей, в условиях концентрированной эпидемии приемлемым является создание дозорной популяции из числа работниц секса. Распространенность ВИЧ, а также частота поведения высокого риска среди указанной популяции могут отражать степень вероятности генерализации эпидемии по гетеросексуальному пути.

При генерализованной эпидемии, дозорными популяциями обычно являются беременные женщины, посещающие антенатальные клиники. Такие женщины, как правило, сдают кровь на определение резус-фактора и других медицинских показателей. Сдаваемые образцы крови можно анонимно направлять и для тестирования на ВИЧ, что позволяет объективно оценивать распространенность инфекции среди данной популяции. Анонимность и отсутствие возможности идентификации исследуемого (unlinked survey), являются важными условиями обеспечения репрезентативности эпиднадзора.

Следует отметить, что, иногда, даже в условиях концентрированной эпидемии, имеет смысл проводить эпиднадзор среди беременных женщин – посетительниц антенатальных клиник (женских консультаций). Это, в частности, рекомендуется при значительном повышении распространенности (превалентности) ВИЧ-инфекции среди групп повышенного риска, и наличии свидетельств начала генерализации эпидемии.

Статистическая выборка

Достижение репрезентативности представляет собой, пожалуй, наиболее сложную задачу. Это связано с тем, что, по объективным причинам, установление общего числа лиц, относящихся к группам риска, представляется практически невозможным. Кроме того, степень распространения эпидемии может сильно различаться в отдельных географических регионах. Научные подходы, позволяющие обеспечить максимальную репрезентативность (power sampling technique), являются довольно трудновыполнимыми. По указанной причине, принято ориентироваться на такие, достаточно простые, рекомендации, как проведение забора крови и анкетирование, до тех пор, пока не наберется минимальное репрезентативное число лиц в дозорной популяции.

Например, одной из рекомендаций по минимальному числу инъекционных наркопотребителей является 250 клиентов пунктов обмена шприцев. Исследование такой дозорной популяции должно осуществляться в течение 8 недель (2 месяцев). Важно отметить, что это лишь рекомендации, и объем дозорной популяции может варьировать в зависимости от конкретной ситуации, а также технических и финансовых возможностей. Аналогичным образом минимальная дозорная популяция может быть установлена для работниц секса, клиентов кожвендиспансеров и др., в зависимости от оценочного числа лиц, относящихся к указанным категориям.

Что касается дозорной популяции женщин – посетительниц антенатальных клиник, то, ввиду их значительной текучести и вариабельности, рекомендуется исследовать более 400 женщин, причем, в более короткий период времени, например, в течение 4 недель. Таким образом, возможно достигнуть большой статистической достоверности и точности в исследовании данной популяции.

Основным препятствием в достижении репрезентативности выборки является то, что многие клиенты клиник и пунктов обмена шприцев склонны отказываться от участия в эпиднадзоре. Помимо этого, в связи с анонимностью исследований, велика вероятность двойного исследования/охвата одних и тех же клиентов. По мере возможности, необходимо избегать таких ситуаций.

Как указывалось выше, гарантия анонимности - одно из основных условий репрезентативности выборки. Исследуемые лица должны быть уверены в том, что их серологический статус ни в коей мере не ассоциируется с их именем и другими паспортными и демографическими характеристиками. В противном случае, велика вероятность отказа от исследования, что, безусловно, может отразиться на репрезентативности статистической выборки.

Второе поколение эпиднадзора позволяет ассоциировать серологический статус с определенными поведенческими характеристиками. Недавно были разработаны методологические подходы, позволяющие ассоциировать серологический статус с поведенческими характеристиками (Sharman, 2002). Знание таких ассоциаций является ключевым в разработке целенаправленных профилактических мероприятий против эпидемии ВИЧ/СПИД.

Частота проведения эпиднадзора

Обычно эпиднадзор проводят ежегодно. Это позволяет эффективно оценивать тенденции распространения эпидемии. При этом рекомендуется обеспечивать широкий охват дозорной популяции. Такой подход обладает преимуществами, по сравнению с более частыми исследованиями (каждые полгода), меньшей по численности дозорной популяции. Ежегодные исследования позволяют тщательно подготовиться к эпиднадзору, а также проанализировать полученные данные. По возможности, в целях проведения ежегодного эпиднадзора рекомендуется привлекать одних и тех же работников (интервьюеров, лаборантов).

Методология тестирования на ВИЧ, используемая в дозорном эпиднадзоре

Тестирование на ВИЧ в деталях описано в главе 13 “Диагностика ВИЧ-инфекции”. Согласно рекомендациям ВОЗ, в популяциях с уровнем распространенности ВИЧ более 10 процентов достаточно проводить лишь однократное тестирование на ВИЧ. Такой подход, очевидно, предусматривает использование тест-наборов ИФА с высокой чувствительностью и специфичностью, таких, как Vironostika Organon Teknika. Следует, однако, отметить, что в реальной ситуации часто используются тест-наборы с относительно низкой чувствительностью и специфичностью, которые обычно применяются для скринирования донорской крови³. По указанной причине, даже в популяциях с распространенностью ВИЧ-инфекции, превышающей 10 процентов, рекомендуется использование, по меньшей мере, двух тест-наборов – одного для скринирования и другого для подтверждения диагноза. В целях подтверждения диагноза идеальным является использование таких высокочувствительных тест наборов ИФА, как Vironostika Organon Teknika и др.

Очевидно, что при более низкой распространенности ВИЧ-инфекции (менее 10 процентов), применение, по меньшей мере, двух различных тест-систем является обязательным. Причем, рекомендуется использование высокочувствительных систем в качестве тестов, подтверждающих диагноз.

В последнее время большую популярность приобретают тест-наборы, позволяющие исследовать слюну и экссудаты ротовой полости, такие, как OraSure HIV-1 Oral Specimen Collection Device (Epitope, SmithKline Beecham) и Omni-SAL (Saliva Diagnostic Systems; Vancouver, WA). Эти системы с успехом применяются в целях дозорного эпиднадзора. Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, их рекомендуется применять в качестве лишь скрининговых тестов, а в целях подтверждения диагноза необходимо использовать тест-системы для слюны и экссудатов ротовой полости, основанные на принципах ИФА, такие, как GAC ELISA (IgG antibody capture ELISA) и GAC RIA (IgG antibody capture radioimmunoassay) (Emmons, Paparello, Dreker, et al., 1995; Emmons, 1997; Gallo, George, Fitchen, et al., 1997).

³ Многие тест-наборы ИФА Российского производства и производства других стран СНГ обладают относительно низкой чувствительностью и специфичностью. В целях эпиднадзора их не рекомендуется использовать в качестве единственного теста, и необходимо обязательно проводить подтверждающее тестирование с применением другого высокочувствительного тест-набора ИФА или иммуноблота.

Анкетирование

Как указывалось выше, важным элементом второго поколения дозорного эпиднадзора является сбор поведенческой информации, касающейся сексуального поведения, а также поведения, predisposing к применению инъекционных наркотиков (героина или ханки). Сбор такой информации, особенно в ассоциации с серологической оценкой на наличие ВИЧ-инфекции, может оказаться исключительно полезным с точки зрения разработки мер, направленных на поведенческие изменения и профилактику ВИЧ-инфекции, особенно среди групп риска.

Разработка информативной и, вместе с тем, небольшой по объему анкеты - исключительно важная задача. В мире разработаны стандартные прототипы анкет, позволяющих изучить особенности сексуального поведения и другие поведенческие факторы, связанные с риском потребления инъекционных наркотиков (Family Health International Behavioral Survey Questionnaire, MEASURE DHS+ Questionnaire HIV/AIDS Module). Многие из вопросов анкеты могут быть заимствованы из указанных прототипных анкет. Однако, важно приспособить эти вопросы к местным культурным, этническим и эпидемиологическим особенностям.

Работа по разработке анкеты должна начинаться с создания индикаторов, которые ожидается получить и проанализировать в результате эпиднадзора. Индикаторами, касающимися ВИЧ/СПИД и сексуального поведения, могут явиться следующие: знание о ВИЧ/СПИД и методах профилактики, использование презервативов во время последней рискованной половой связи, средний возраст при первой половой связи, знание о симптомах ИППП и др. Индикаторы должны отражать конкретные цели и задачи эпиднадзора. Анкеты должны быть составлены в соответствии с исследуемыми индикаторами.

Помимо индикаторов, также важно иметь проект таблиц (tabulation plan), который составляется на основе комплекса индикаторов и вопросов анкет. Окончательные таблицы получают в результате ввода и статистического анализа анкетных и серологических данных. Разработка индикаторов и проектов таблиц в самом начале эпиднадзора, безусловно, помогает в правильном составлении анкеты.

Прежде чем применить анкеты в полевых условиях, их необходимо протестировать в условиях, близких к реальным. Особое внимание должно уделяться достоверности перевода анкеты, ее культурной и этнической адекватности. Для этого можно использовать принцип перевода/обратного перевода анкеты, а также консультации с местными экспертами – филологами, наркологами и др.

При разработке анкеты необходимо максимально уменьшить ее объем, сохранив при этом ключевые вопросы. Такая необходимость обусловлена тем, что длительное анкетирование, как правило, не представляется возможным, особенно когда это касается потребителей инъекционных наркотиков и работников секса. По этой причине важно максимально использовать возможность контакта с указанными группами риска, не дискредитируя исследование в целом.

Сбор данных, анализ и интерпретация

После создания административных и технических возможностей, а также разработки инструментов исследования, следующим этапом является сбор серологических и поведенческих данных на основе тестирования крови и проведения анкетирования. Это требует соответствующей подготовки персонала, и поэтому обучению следует уделять особое внимание. Несмотря на то, что анкетирование, на первый взгляд, кажется достаточно простым, оно, тем не менее, требует определенных профессиональных навыков и необходимых личных качеств интервьюера. Лицо, выбранное в качестве интервьюера, должно быть способным устанавливать необходимый психологический контакт с исследуемым (потребителем инъекционных наркотиков или работницей секса), чего не всегда легко удастся достигнуть. По указанной причине, правильный подбор интервьюеров является одним из ключевых условий проведения эпиднадзора.

Видимо, нет нужды подробно останавливаться на важности качества лабораторной работы, от которой зависит правильность постановки диагноза. Несмотря на то, что многие современные тест-наборы ИФА достаточно унифицированы и просты в обращении, а оборудование для ИФА обычно автоматизировано, проведение лабораторного исследования, тем не менее, требует профессионализма и большой ответственности лаборанта. Важно перепроверять тест-наборы на качество, а также необходимо перепроверять качество и унифицированность лабораторных процедур.

Сбор данных, обычно, проводят централизованно – в пункте обмена шприцев, а также медицинском или другом учреждении. Важными условиями при выборе локализации должны стать доступность и удобства при проведении анкетирования, а также возможности для проведения медицинских процедур – забора и хранения крови. Часто пункты обмена шприцев располагаются в недостаточно приспособленных местах. Однако нередко пункты располагаются при центрах СПИДа, поликлиниках и других учреждениях, которые отвечают большинству требований проведения эпиднадзора. Недостатком может явиться лишь то, что многие наркопотребители и работницы секса с неохотой посещают такие учреждения. Важно оценить все положительные и отрицательные стороны данной локализации с тем, чтобы создать максимально благоприятные условия для исследования.

После проведения исследования, полученные данные – анкеты и результаты серологического тестирования - вводят в компьютер для статистической обработки. В целях ввода данных можно использовать самые разнообразные программы. Если база данных небольшая, то можно применить стандартную программу MS Excel. В Центрах по контролю заболеваний США (CDC) предпочитают использовать статистический пакет EpiInfo, который хорошо себя зарекомендовал. В целях ввода большой базы данных лучше использовать профессиональные пакеты, такие, как ISSA, пользование которых, однако, требует специальной профессиональной подготовки.

Степень обработки данных зависит от поставленных задач и от объема базы данных. Минимальным требованием должна стать возможность оценки распространенности (превалентности) сероположительных случаев среди данной дозорной популяции. В последующем эту консолидированную информацию возможно дезагрегировать в зависимости от поло-возрастных и поведенческих характеристик. Элементарный статистический анализ данных можно провести, опять-таки, с использованием таких

простых программ, как MSeXcel или EpiInfo. Для более углубленного анализа рекомендуется применять такие статистические пакеты, как SPSS, SAS и др. Статистический анализ позволяет представить результаты исследования в виде конкретных индикаторов и таблиц.

Важным элементом интерпретации данных является анализ того, как быстро меняется распространенность ВИЧ-инфекции среди исследуемых групп на определенной географической территории – зоне охвата дозорного эпиднадзора. Кроме того, второе поколение эпиднадзора позволяет ассоциировать конкретные поведенческие характеристики с серологическим статусом определенных групп риска. Наконец, благодаря данным о тенденциях распространения ВИЧ-инфекции, возможно разработать прогностические характеристики эпидемии. Все это позволяет целенаправленно использовать профилактические мероприятия с тем, чтобы предупредить дальнейшее распространение эпидемии.

4.4 Использование других источников эпидемиологических данных

Дозорный эпиднадзор относится к категории активного эпидемиологического слежения. К данной категории можно отнести и некоторые другие инновационные методы. Одной из них является методология, получившая название PLACE. Она заключается в идентификации и углубленном изучении мест, где происходит наиболее активное распространение ВИЧ. К таким местам относятся бары, бордели, бильярдные, и другие. Там обычно наблюдается концентрация так называемых «мостовых групп» (работниц секса и потребителей инъекционных наркотиков), которые могут нести наибольший риск распространения инфекции. Методология PLACE позволяет дать углубленные поведенческие характеристики посетителей таких мест с тем, чтобы более целенаправленно применять просветительские программы, а также такие мероприятия, как социальный маркетинг презервативов.

Помимо активного слежения, существует множество других источников, позволяющих получать данные о новых случаях ВИЧ-инфекции. Как правило, это данные, получаемые в системе регистрации различных инфекционных заболеваний и из других видов медицинской регистрации, а также информация, получаемая в результате скринирования доноров крови. Например, в Соединенных Штатах широко используют информацию, регулярно получаемую от частнопрактикующих врачей, больниц, а также информацию, содержащуюся в свидетельствах о смерти и системе регистрации случаев рака. Благодаря комбинации активного слежения и регистрации случаев ВИЧ, возможно обеспечивать эффективный анализ эпидемии, а также изучать и прогнозировать тенденции развития эпидемии в том или ином регионе или стране.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Вирусы представляют собой наименьшие по размерам инфекционные агенты. Они гораздо меньше бактерий, и могут быть видны только под электронным микроскопом. Вирусы состоят из молекул нуклеиновой кислоты – ДНК или РНК, окруженных множеством белковых молекул. В зависимости от типа нуклеиновой кислоты, вирусы принято подразделять на ДНК-вирусы и РНК-вирусы. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к РНК-вирусам или так называемым ретровирусам.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. Это означает, что для размножения они должны проникнуть в клетку хозяина, встроиться в ее генетическую структуру и запустить механизмы воспроизводства новых вирусных частиц. Этот процесс называется вирусной репликацией. Особенностью вируса ВИЧ является то, что для паразитирования он выбирает лимфоциты, то есть те клетки, которые призваны защищаться от вирусной инфекции. Другой особенностью является то, что для встраивания в геном лимфоцита вирус ВИЧ должен вначале превратить свою молекулу РНК в молекулу ДНК, а затем встроить ее в геном лимфоцита. Эти процессы носят название обратной транскрипции и интеграции, и блокирование их составляет основу современной антиретровирусной терапии.

Паразитическая природа вирусов объясняется тем, что, в отличие от бактерий, они лишены важнейших элементов, необходимых для жизнедеятельности, таких, как рибосомы и ферменты, необходимые для синтеза белков, липидов и углеводов. По этой причине, они вынуждены внедряться в клетки инфицированного хозяина и использовать его ресурсы.

Аналогично многим другим вирусам, молекула РНК вируса ВИЧ помещена в капсулу или конверт (envelope), который состоит из множества так называемых структурных белков. Помимо структурных белков, вирусная частица содержит множество так называемых регуляторных белков, которые помогают вирусу встраиваться в геном клетки, размножаться и формировать новые вирусные частицы. Как структурные, так и регуляторные белки можно обнаружить при помощи специального биохимического метода, называемого иммуноблотом, который позволяет поставить окончательный диагноз ВИЧ-инфекции.

Углубленные исследования молекулярной структуры вируса позволили установить, что, помимо двух основных разновидностей – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, существует значительное множество молекулярных разновидностей вируса, которые обозначаются буквами латинского алфавита (А, В, С). Кроме того, существуют смешанные (так называемые рекомбинантные) разновидности вируса. Знание этих разновидностей будет, вероятно, иметь большое значение при разработке вакцин и методов целенаправленной терапии ВИЧ-инфекции.

Для того, чтобы внедриться внутрь иммунных клеток, вирус ВИЧ должен связаться с рецептором CD4 и другой вспомогательной молекулой, называемой ко-

рецептором. К настоящему времени идентифицировано два таких ко-рецептора: CXCR4 и CCR5 (см. ниже). После связывания с рецепторами иммунных клеток, вирус внедряется внутрь клеток и претерпевает ряд изменений, ведущих к воспроизводству новых вирусных частиц. Этот процесс характеризуется как жизненный цикл вируса.

5.1 История изучения вируса иммунодефицита человека

Считается, что вирус иммунодефицита человека произошел в результате мутации другого вируса, патогенного для шимпанзе рода *Pan troglodytes troglodytes* из резервуара в Центральной Африке. Это произошло приблизительно в 1930-х годах (Korber, Muldoon, Theiler, et al., 2000; Gao, Balles, Robertson, et al., 1999). Имеются свидетельства того, что впервые инфицирование человека вирусом ВИЧ произошло в 1959 году в Демократической Республике Конго (Vidal, Peeters, Mulanga-Kabeya, et al., 2000). По крайней мере, наиболее старый (1959 г.) образец крови, в котором был обнаружен вирус, имеет отношение к представителю племени Банту из Конго (Zhu et al. 1998). Однако, до появления первых клинических случаев синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа), данный вирус долгое время оставался неизвестным.

ВИЧ/СПИД был впервые установлен в 1981 году в ассоциации с необычной пневмонией, вызываемой *Pneumocystis carinii* и саркомой Капоши, обнаруженной среди молодых, ранее здоровых мужчин гомосексуалистов из Нью-Йорка, Лос-Анджелеса и Сан-Франциско. (Centers for Disease Control and Prevention 1981a, 1981b). В последующем были установлены другие аналогичные случаи среди больных с гемофилией и частыми переливаниями крови, а также у лиц, потребляющих инъекционные наркотики и их половых партнеров. Уже в то время ряд оснований позволил предположить, что обнаруженный синдром обусловлен инфекционным агентом, который определенным образом поражает иммунную систему. На основе эпидемиологических и лабораторных характеристик, была обнаружена взаимосвязь между иммуносупрессией, вызванной истощением лимфоцитов, несущих маркер CD4⁺, и вероятным этиологическим фактором – новым типом ретровирусов человека (Masur, Michelis, Greene, et al, 1981; Gottlieb, Schroff, Schanker, et al, 1981; Durack, 1981).

Следует отметить, что лишь за десятилетие до этого было введено понятие ретровирусологии. Это было связано с открытием обратной транскриптазы и новых видов человеческих ретровирусов, вызывающих Т-клеточную лимфому – вирусов I и II типов, открытых в 1980 и 1982 годах, соответственно (Kalyanaraman, Sarngadharan, Robert-Guroff, et al., 1982; Poiesz, Ruscetti, Reitz, et al. 1988).

К концу 1983 года был установлен, выделен и описан третий тип ретровирусов человека – вирус иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1). Первооткрывателями вируса ВИЧ считаются американский ученый Роберт Галло из Национальных институтов здоровья США и французский исследователь Люк Монтень из Института Пастера в Париже. (Barre-Sinoussi, Chermann, Rey, et al. 1983; Gallo, Salahuddin, Popovic, et al. 1984; Popovic, Sarngadharan, Read, et al. 1984; Schupbach, Popovic, Gilden, et al. 1984; Sarngadharan, Popovic, Bruch, et al. 1984; Mitsuya, Weinhold, Furman, et al. 1985; Gallo, Montagnier, 1988).

История открытия вируса американским исследователем Робертом Галло и французом Люком Монтень заслуживает особенного внимания. Длительное время

являвшиеся соперниками, оспаривавшими пальму первенства в открытии вируса ВИЧ, эти два замечательных ученых в декабре 2003 года опубликовали совместную статью в *New England Journal of Medicine*, ознаменовавшую долгожданный консенсус в этом важном вопросе (Gallo, Montagnier, 2003). Как указывают авторы, история открытия вируса фактически началась в 1970-е годы, когда большинство людей верили в то, что инфекционные болезни, вызываемые бактериями и вирусами, более не представляют угрозу индустриально развитым странам. В то время, также, не верили в вероятность вирусной природы рака, и что ретровирусы способны инфицировать людей.

В таких условиях заниматься вопросом поиска ретровирусов в опухолевых клетках считалось ересью. К таким группам «еретиков» относились лаборатории Галло и Монтенье. Признание пришло лишь после того, как были открыты ретровирусы, вызывающие Т-клеточную лимфому у человека - вирусы HTLV-1 и HTLV-2. Это открытие стало возможным в результате более 15 лет фундаментальных исследований ретровирусов у животных, с которыми была связана разработка чувствительных биохимических методов изучения обратной транскриптазы – фермента, обнаруживаемого в ретровирусах.

Другим важным направлением, способствовавшим данному открытию, стала разработка методов культивирования Т-лимфоцитов. В результате данной разработки стало возможным изучение факторов роста Т-лимфоцитов, называемых интерлейкинами. Впоследствии была продемонстрирована роль интерферона в развитии ретровирусов. Таким образом, к началу 1980-х годов ученые располагали достаточно обширным набором методов, который позволил детально изучать ретровирусы, ассоциированные со СПИДом у человека.

В то время было уже известно, что СПИД - это продолжительная болезнь, с длительным инкубационным периодом, тяжелыми иммунными нарушениями и оппортунистическими инфекциями. Было множество предположений относительно этиологических факторов, включая грибки, химические агенты и даже аутоиммунные реакции. Однако ученые, работавшие в области ретровирусологии, были убеждены в том, что причина СПИДа связана с ретровирусами. Этому был ряд оснований. Во-первых, важнейшим проявлением СПИДа является значительное уменьшение уровня субпопуляций Т-лимфоцитов, которые несли на себе CD4-антиген⁴. Было установлено, что мишенью для вируса являются Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности CD4-антиген. Таким уникальным свойством могли обладать только лимфотропные ретровирусы, а именно вирус HTLV, который, как было показано, переносится через кровь и слизистые гениталий при половых контактах. Все это, в достаточной степени, совпадало с эпидемиологической характеристикой СПИДа. Наконец, Американские центры по контролю заболеваний опубликовали случаи заболеваний СПИДом у больных с гемофилией, получавших отфильтрованную сыворотку крови. Это говорило о том, что этиологическим фактором мог быть только микроорганизм размером не более вирусных частиц.

Все это дало старт интенсивным поискам вируса группы HTLV в биологических материалах, полученных у больных СПИДом. Эти исследования были, в основном, сконцентрированы в Национальных институтах здоровья США и в Институте Пастера в Париже. В начале 1983 года ученым в Париже удалось выделить вирус из

⁴ CD-антигены, или антигены кластерной дифференциации, были открыты незадолго до этого, благодаря моноклональным антителам, разработанным Колером и Милштейном. Указанные исследователи впоследствии получили Нобелевскую премию за это открытие.

лимфоузла пациента с лимфаденопатией. Для этого потребовалось культивировать Т-лимфоциты, выделенные из лимфоузлов, и воздействовать на них интерлейкином-2 и антиинтерфероновой сывороткой. Было показано, что выделенный вирус существенно отличался от вирусов группы HTLV по антигенным свойствам и морфологии.

Технологический прорыв произошел в конце 1983 года, когда исследователям из Национальных институтов здоровья в США удалось выделить вирус из клеточной линии, полученной от больного Саркомой Капоши, находившегося в Институте Пастера в Париже. Вирус, выделенный таким образом, обладал интенсивным потенциалом роста и способностью быстро заражать другие клеточные линии. Стало ясным, что именно этот вирус является этиологической причиной СПИДа. Однако, детальная характеристика выделенного вируса стала доступной только лишь в 1991 году, в результате использования нового для того времени метода полимеразной цепной реакции.

Год 1984-й стал годом интенсивных научных изысканий в США и Франции. Идентификация вируса, вызывающего СПИД, представляла определенные сложности ввиду того, что данная болезнь характеризовалась длительным инкубационным периодом, поэтому было затруднительным четко установить причинно-следственные связи. Кроме того, больные СПИДом обладали множеством других оппортунистических инфекций, включая, в том числе, те, которые вызываются вирусами. Все это потребовало выделения вирусов от большого числа больных с синдроматикой СПИДа. В 1985 году были получены убедительные доказательства связи СПИДа с инфекцией, вызываемой вирусом ВИЧ. Клонирование вируса показало, что он принадлежит к семейству лентитретовирусов. Вскоре после этого удалось установить уникальные характеристики вируса и разработать первую диагностическую тест-систему.

Непрямыми доказательствами того, что вирус ВИЧ вызывает СПИД, стало своеобразное свойство этого вируса селективно поражать CD4+ Т лимфоциты, а также систематическое выделение данного вируса от больных с различными формами и стадиями СПИДа. Важным подтверждением стала клиническая эффективность лекарственных препаратов, которые селективно подавляют ферменты вируса ВИЧ. Кроме того, было показано, что мутации одного из корцепторов вируса ВИЧ (CCR5) ведут к развитию лекарственноустойчивых форм заболевания. Позднее, в Западной Африке был открыт вирус ВИЧ второго типа, и мировое научное сообщество окончательно приняло доказательства этиологической природы СПИДа, связанной с вирусом ВИЧ.

Данная история стала наглядным примером исключительной важности международного сотрудничества в решении важнейших задач здравоохранения. Важно отметить, что открытие вируса явилось лишь альфой, но не омегой в решении вопросов, связанных с данным заболеванием. Многие еще предстоит сделать для того, чтобы разработать эффективные методы лечения СПИДа. Однако открытие Роберта Галло и Люка Монтенье заложило начало интенсивным научным изысканиям, связанным с разработкой эффективных методов диагностики, терапии и профилактики ВИЧ-инфекции. Эти исследования потребовали колоссального объема финансирования, которое было обеспечено как на государственном уровне, например, через Национальные институты здоровья США, так и частном – за счет инвестиций фармацевтических компаний.

Благодаря такой финансовой поддержке и эффективным научным разработкам, за достаточно короткий промежуток времени удалось понять динамику вирусного процесса, включая репликацию и распространение вируса, а также выяснить механизмы развития синдрома иммунодефицита и иммунного ответа на вирусную репликацию. Важнейшим достижением стало выяснение пространственной структуры поверхностных вирусных белков, а также механизмов инфицирования Т-лимфоцитов, которое, как сейчас стало ясным, происходит благодаря использованию двойной рецепторной системы – молекул CD4 и одного из так называемых хемокиновых рецепторов.

Современная ретровирусология является наиболее динамично и быстро развивающейся отраслью биомедицины. Так получилось, что она, в основном, занимается изучением вируса ВИЧ-1 и ассоциированных с вирусом клинических синдромов. В сравнении с любым другим вирусом, молекулярная и клеточная биология вируса ВИЧ оказалась изученной в наибольшей степени. Однако, несмотря на такое внимание, пока не удалось создать эффективных методов лечения, вакцинации и восстановления иммунной системы.

5.2 Структура вируса ВИЧ

Ретровирусы представляют собой достаточно широкое семейство заключенных в оболочку («конверт») вирусов, основным принципом репликации которых является транскрипция РНК вириона в линейную двойную цепь ДНК, которая в последующем интегрируется в геном клетки – хозяина. Ферментом, ответственным за данный процесс, является РНК-зависимая-ДНК-полимераза. Данный фермент обеспечивает обратный поток генетической информации – от РНК к ДНК, а не наоборот, как это обычно происходит согласно основному постулату генетики: ДНК-РНК-белок. РНК-зависимую-ДНК-полимеразу иначе называют обратной транскриптазой.

Существует две основные разновидности вируса ВИЧ - ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Обе они относятся к ретровирусам и содержат две одноцепочечные молекулы РНК, которые под влиянием обратной транскриптазы способны превращаться в ДНК и внедряться в геном Т-лимфоцитов. Результатом данного процесса является гибель Т-лимфоцита. При гибели значительного количества Т-лимфоцитов развивается синдром иммунодефицита.

Методом электронной микроскопии было установлено, что вирион ВИЧ имеет округлую форму и содержит 72 наружных выступа, обусловленных наличием наружных белков gp120 и трансмембранных белков gp41. Сам вирион выступает на поверхности инфицированного лимфоцита в виде бугорка и способен внедрять в клетку множество собственных белков, включая, также, и антигены гистосовместимости I и II классов. (рисунок 5.1). Вирусная мембрана богата холестерином и содержит интегрированные мембранные белки (Arthur, Bess, Sowder, et al., 1992)

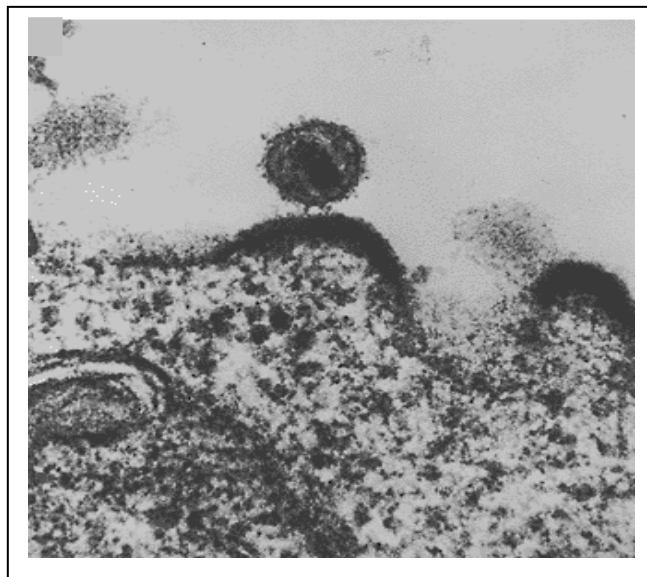


Рисунок 5.1. Электронная микроскопия вируса иммунодефицита человека на поверхности CD4+ Т-лимфоцита (Займствовано из RC Gallo. The human immunodeficiency virus. Sci Am, January 1987).

Как видно из рисунка 5.2а, зрелый вирион ВИЧ содержит две молекулы одноцепочечной РНК, окруженные белками, составляющими сердцевину (core) вируса – p17, p18, p24 и p7. На поверхности вириона содержатся белки gp120 и gp41. Белок gp120 является ключевым в обеспечении связывания вируса с рецептором Т-лимфоцита. Кроме указанных белков, вирион содержит множество других, так называемых регуляторных белков, ответственных за регуляцию репликации и интеграции вируса (см. ниже).

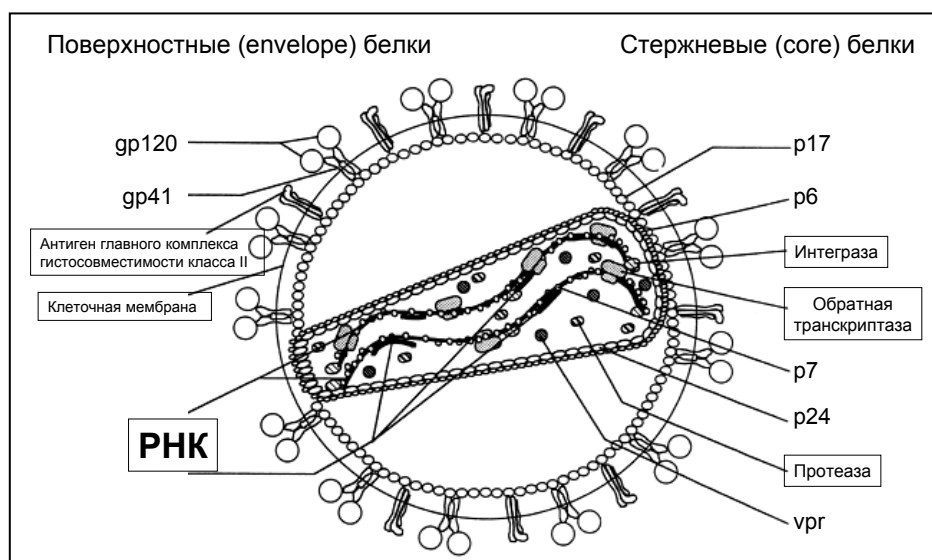


Рисунок 5.2 а: Схематическое изображение структуры вируса ВИЧ.

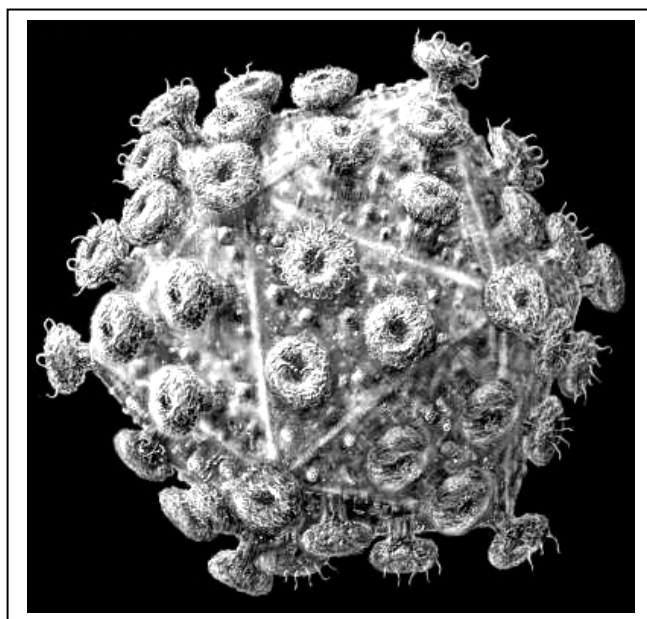


Рисунок 5.2 b: Модель пространственной структуры вируса ВИЧ.
Займствовано из: Russell Kightley Media,
www.rkm.com.au/biograph.html

5.3 Геном вируса ВИЧ

Аналогично другим ретровирусам, молекула ВИЧ-1 содержит гены, ответственные за кодирование структурных белков вируса (см. рис 5.3). В таблицах 5.1 и 5.2 представлено описание отдельных генов ВИЧ и вирусных белков, кодируемых данными генами. К ним относятся: *gag* - ответственный за кодирование белка p24, формирующего сердцевину вируса (core proteins); *pol*, обеспечивающий кодирование ферментов, осуществляющих процессы обратной транскрипции и интеграции вируса, и *env*, кодирующий поверхностные или «конверточные» (envelope) гликопротеины.

Помимо этого, вирус ВИЧ-1 содержит множество других генов, таких, как *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* и *vpu*, кодирующих белки, участвующие в регуляции генетической экспрессии вируса. По краям этих генов содержатся так называемые длинные терминальные повторения (long terminal repeats -LTRs), представляющие собой важные элементы регуляции генетической экспрессии вируса. К ним относятся такие элементы, как последовательность полиаденилового сигнала, последовательность промоторов TATA, усилители NF-kB и SP1, последовательность трансативирующего ответа (transactivating response sequences – TAR) – место связывания белка *tat*, а также элемент отрицательного регулирования (negative regulatory element - NRE), удаление которого ведет к усилению генетической экспрессии. Основными отличиям генома ВИЧ-1 от генома ВИЧ-2 являются отсутствие гена *vpu* и присутствие гена *vpx* у ВИЧ-2; последнего гена нет у ВИЧ-1.

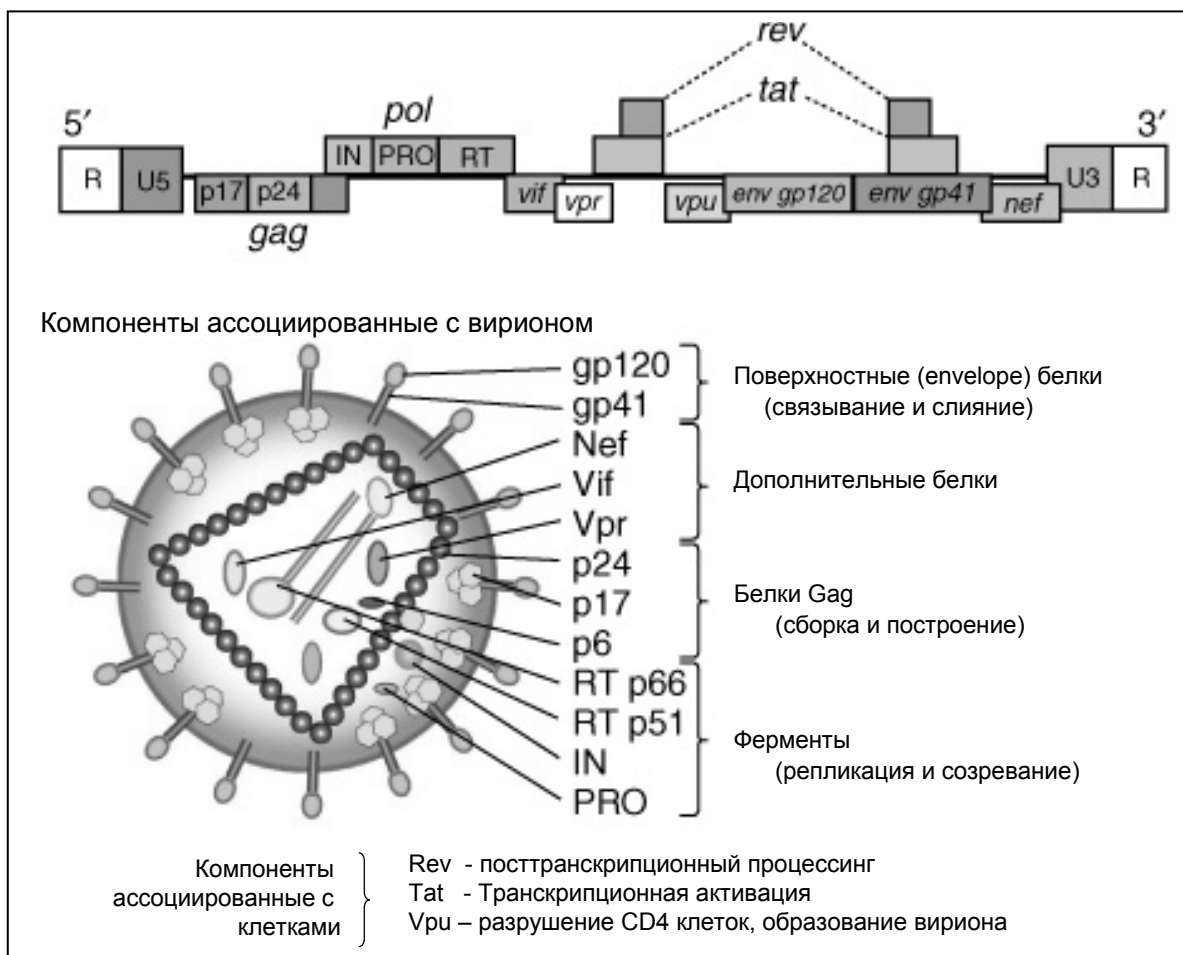


Рисунок 5.3. Генетическая организация вируса ВИЧ-1. Геном вируса содержит гены, ответственные за синтез белков, выполняющих структурные, ферментативные и регуляторные функции. *Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 115-1, стр. 1507, Elsevier Inc.*

Таблица 5.1. Структурные гены вируса ВИЧ и их функции

Ген	Продукт(ы)	Функция
gag	Групп-специфичные антигены	Структурные белки:
	p24	капсидный белок
	p7p9	стержневой нуклеокапсидный белок
	p18	матричный белок (стабилизирует капсулу)
pol	обратная транскриптаза	продуцирует dsДНК провирус
	интеграза	обеспечивает интеграцию dsДНК провируса в клеточную ДНК
	протеаза	расщепляет полипротеин
env	gp120	поверхностный белок, связывающийся с CD4 рецептором лимфоцитов
	gp41	трансмембранный белок, ответственный за клеточное слияние

Таблица 5.2. Регуляторные гены вируса ВИЧ

Ген	Продукт(ы)	Функция
LTR (U3 U5)	нуклеотидные повторения терминальных участков ДНК	интеграция и экспрессия вирусных генов
tat	трансактивационный белок	трансактиватор транскрипции (усиливает транскрипцию)
rev	регуляторный белок вириона	усиливает транспорт вирусных генов в цитоплазму
nef	регуляторный фактор	подавляет транскрипцию

5.4 Молекулярная гетерогенность вируса иммунодефицита человека

Вирусы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 на 40-60% сходны друг с другом (гомологичны) по типу белков, которые они кодируют (Gurtler, 1996). В отличие от ВИЧ-1, молекулярно-генетическая характеристика ВИЧ-2 недостаточно изучена, что, вероятно, связано с его меньшей эпидемиологической значимостью. Разновидность ВИЧ-2 была впервые обнаружена в 1986 году в Западной Африке, и впоследствии ее распространенность была установлена в Европе, Южной Америке, Канаде и Соединенных Штатах.

Подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ-1

Молекулярная структура и гетерогенность вируса ВИЧ-1 в настоящее время является предметом углубленного изучения множеством лабораторий мира. Считается, что лучшее понимание молекулярной гетерогенности данного вируса является исключительно важным для разработки эффективных методов антиретровирусной терапии и целенаправленной вакцинации.

ВИЧ-1 подразделяется на три типа - М (major - основной), О (outlier - посторонний) и N (non-M, non-O) (Robertson, Anderson, Bradac, et al., 1999). Тип М несет основную ответственность за распространение ВИЧ в мире, в то время как тип О встречается редко – в основном, в таких африканских странах, как Камерун, Габон, а также во Франции. Но даже там эти разновидности встречаются в незначительном числе. Что же касается типа N, лишь несколько случаев инфекции, вызванной данным типом, было обнаружено в Камеруне (Thomson, Pérez-Álvarez, Nájera, 2002).

Вirus ВИЧ-1 в дальнейшем подразделяется на 10 различных подтипов, обозначаемых буквами латинского алфавита: А–D, F–H, J, и K. Подтипы вируса различаются между собой в зависимости от нуклеотидной последовательности генов *env* (30 процентов) и генов *gag* (14 процентов). Следует отметить, что внутри подтипов А и F выделяются дополнительные разновидности, обозначаемые, как А1 и А2, а также F1 и F2. Считается, что указанные разновидности филогенетически тесно взаимосвязаны. (Thomson, Delgad, Manjón, et al., 2001; Delgado, Thomson, Villahermosa, et al., 2002; Esteves, Parreira, Venenno, et al., 2002).

Как видно из рисунка 5.4, основные типы вируса ВИЧ – М, О и N, вероятнее всего, произошли в результате независимой мутации аналогичных разновидностей вируса

иммунодефицита обезьян (SIV - simian immunodeficiency virus), а не за счет разветвления одной из разновидностей, скажем, типа М (Gao, Balles, Robertson, et al., 1999).

Анализ нуклеотидной последовательности вируса с помощью молекулярного секвестрирования позволил установить наличие так называемых рекомбинантных форм, которые произошли в результате множественного инфицирования двумя или более подтипами вируса, например, подтипами А и В, или В и С. Такие рекомбинантные формы вируса обозначаются, как циркулирующие рекомбинантные формы - CRFs (circulating recombinant forms) (Robertson, Anderson, Bradac, et al., 1999; Peeters, 2000).

Первые рекомбинантные вирусы были описаны в Таиланде и Центральной Африке. Всего к настоящему времени (октябрь 2006 г.) известно 34 рекомбинантные формы, которые обозначаются цифрами, в зависимости от времени их обнаружения, а также буквами, соответствующими родительским подтипам. Примерами обозначений рекомбинантных форм являются: CRF02_AG или CRF03_AB (HIV Sequence Database. Los Alamos National Laboratory NM. <http://hiv-web.lanl.gov>).

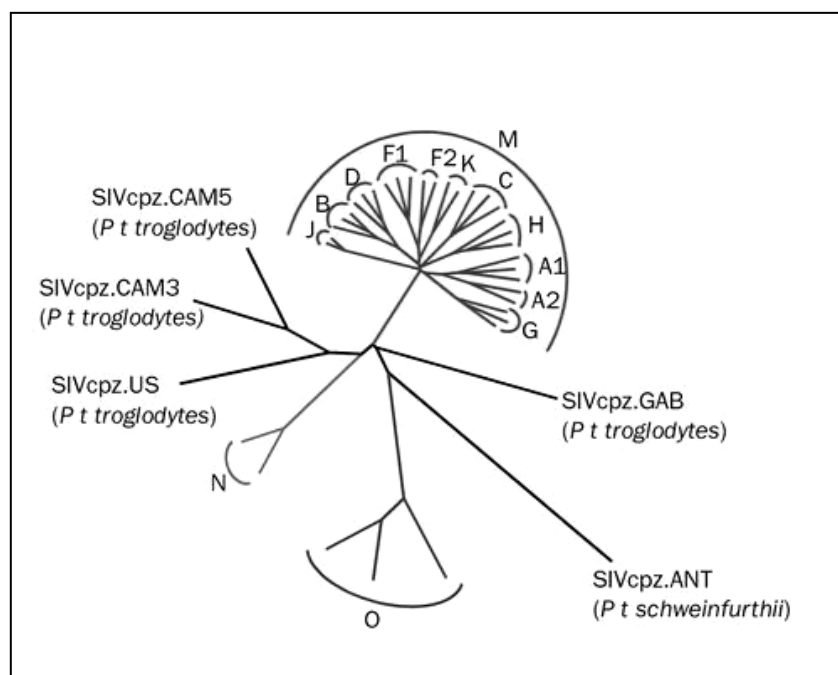


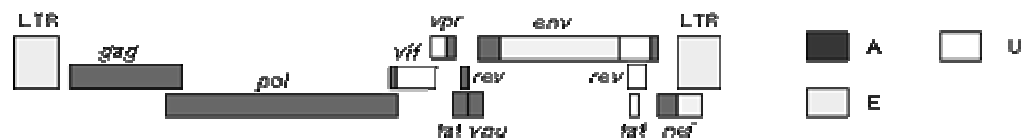
Рисунок 5.4. Филогенетическое распределение М, О и N типов, а также подтипов вируса иммунодефицита человека, по отношению к распределению основных типов вируса иммунодефицита обезьян (SIV - simian immunodeficiency virus) (заимствовано из Thomson , Pérez-Álvarez, and Nájera, The Lancet, 2002)

Большинство рекомбинантных форм имеют происхождение из Африки, за исключением пяти, недавно обнаруженных в Юго-Восточной Азии и Латинской Америке. Следует ожидать, что число рекомбинантных форм вируса будет, вероятно, увеличиваться. Причем, эти рекомбинантные формы приобретают все большую значимость в эпидемиологии ВИЧ-инфекции, составляя около 18 процентов новых случаев ВИЧ за последние годы (WHO-UNAIDS, 2000).

Ниже представлено описание и мозаичная генетическая структура рекомбинантных форм вируса ВИЧ, в наибольшей степени изученных на сегодняшний день. Структуру можно анализировать на основе информации, представленной выше, на рисунке 5.3. и в таблице 5.1. Как указывалось выше, база данных по

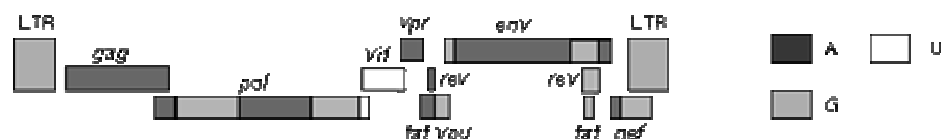
рекомбинантным формам постоянно пополняется, и спустя некоторое время возможны существенные изменения в общей мозаике генетического разнообразия вируса ВИЧ.

Рекомбинантная форма: **CRF01_AE** Разновидность: [CM240](#) Подтип: **A, E**



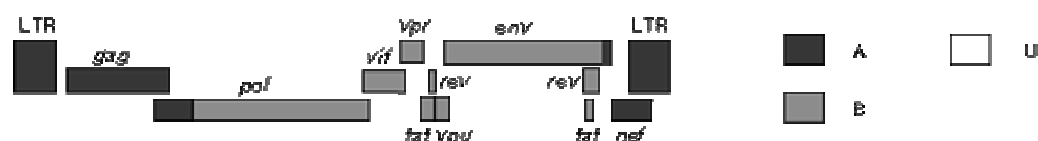
CRF01_AE (разновидность CM240) представляет собой рекомбинантную форму вируса подтипа A/E, которая получила распространение в азиатских странах, но имеет происхождение в Центральной Африке. Первые публикации: Murphy et al. 1993; Carr et al. 1996; Gao et al. 1996.

Рекомбинантная форма: **CRF02_AG** Разновидность: [1bNG](#) Подтип: **A, G**



CRF02_AG представляет собой рекомбинантную форму вируса подтипа A/G, которая получила распространение в западной и Центральной Африке (Howard and Rasheed 1996; Carr et al. 1998). Любопытно, что данная рекомбинантная форма была недавно обнаружена в Тайване, а также среди потребителей инъекционных наркотиков в Узбекистане и Таджикистане (Chris Beuger, февраль 2005, личная переписка).

Рекомбинантная форма: **CRF03_AB** Разновидность: [Kal153](#) Подтип: **A, B**



CRF03_AB представляет собой рекомбинантную форму вируса подтипа A/B, которая была впервые изолирована в Калининграде и получила распространение среди потребителей инъекционных наркотиков в России и в Украине (Liitsola et al. 1998; Lukashov 1999).

Рекомбинантная форма: **CRF04_cpx** Разновидность: [94CY032](#) Подтип: **A, G, H, K, U**



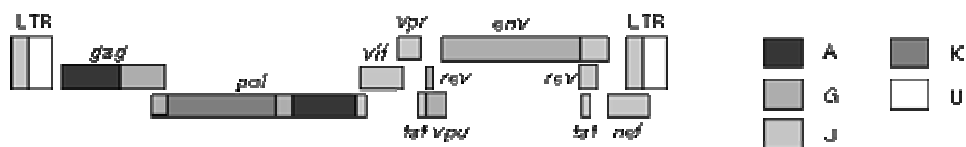
CRF04_cpx (разновидность 94CY032) относят к рекомбинантной форме, распространенной среди греков и киприотов (Gao et al. 1998; Nasioulas et al. 1999).

Рекомбинантная форма: **CRF05_DF** Разновидность: [V11310](#) Подтип: **D, F**



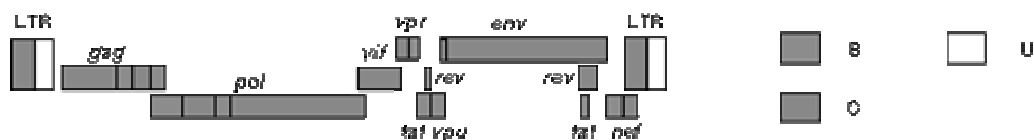
Данная разновидность была впервые обнаружена у двоих бельгийских граждан, заразившихся от половых партнеров из Демократической Республики Конго Laukkanen et al. 2000.

Рекомбинантная форма: **CRF06_cpx** Разновидность: [BFP90](#) Подтип: **A, G, J, K**



Данная рекомбинантная форма была изолирована от больного из Буркина Фасо и Республики Мали в западной Африке (Oelrichs et al. 1998; Montavon et al. 1999; Triques et al. 2000).

Рекомбинантная форма: **CRF07_BC** Разновидность: [97CN54](#) Подтип: **B', C**



Первое описание данной разновидности было представлено Su, L. et al. 2000 в Китае. Последовательность была изучена Rodenburg et al. 2001.

Рекомбинантная форма: **CRF08_BC** Разновидность: [97CNGX-6F](#) Подтипы: **B', C**



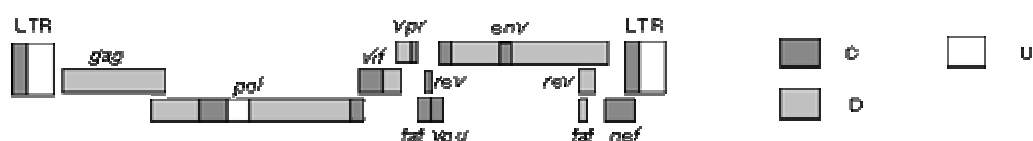
Данная последовательность была впервые обнаружена в Южном Китае и упоминается в публикациях McCutchan 2000 и Piyasirisilp et al. 2000. Информация в последующем была дополнена Rodenburg et al. 2001.

Рекомбинантная форма: **CRF09_cpx** Разновидность: [P2911](#) Подтипы: **Не опубликованы**

[мозаичная структура пока не разработана]

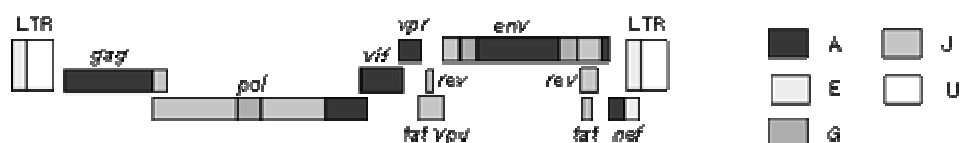
Данная последовательность была впервые описана McCutchan 2000 и Brodine 2003 среди американских военнослужащих.

Рекомбинантная форма: **CRF10_CD** Разновидность: [TZBF061](#) Подтипы: **C, D**



Данная последовательность была впервые обнаружена в 2001 году в Танзании – Юго-Восточной Африке (Koulinska et al. 2001).

Рекомбинантная форма: **CRF11_cpx** Разновидность: [GR17](#) Подтипы: **A, G, CRF01_AE, J**



Данная последовательность была впервые опубликована в 2000 году в Центральной Африке группой Paraskevis et al., а в 2002 году дополнена группой Montavon et al.

Рекомбинантная форма: **CRF12_BF** Разновидность: [ARMA159](#) Подтипы: **B, F**

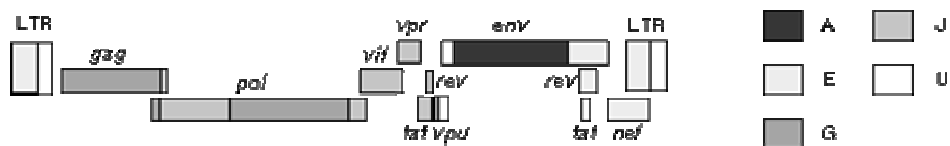


Данная последовательность была впервые опубликована в Аргентине и Уругвае группой Jean Carr et al. 2001. В последующем данная информация была дополнена группой Thomson et al. 2001; 2002.

Рекомбинантная форма: **CRF13_cpx**

Разновидность: [96CM-1849](#)

Подтипы: **A, CRF01_AE, CRF11-cpx, G, J, U**



Данная последовательность была впервые описана в Камеруне, Западная Африка (Wilbe et al., 2002)

Рекомбинантная форма: **CRF14_BG**

Разновидность: [X397](#) Подтип: **B, G**



Данная последовательность была впервые описана в Испании группой Rafael Najera (Delgado et al. 2002).

Рекомбинантная форма: **CRF15_01B**

Разновидность: [99TH.MU2079](#)

Подтипы: **CRF01_AE, B**



Данная рекомбинантная форма была впервые описана в Таиланде группой Фрэнсин МакКутчан в 2003 году (Tovanabutra et al. 2003).

Рекомбинантная форма: **CRF16_A2D**

Разновидность: [OOKE_KISII5009](#)

Подтипы: **A2, D**



Данная разновидность была обнаружена в Кении и Южной Корее. Это самая последняя рекомбинантная форма, идентифицированная на момент к концу 2005 года. Поиски других рекомбинантных форм продолжаются.

Географическое распределение подтипов и рекомбинантных форм ВИЧ

Как указывалось выше, все разновидности вируса ВИЧ-1 имеют происхождение из Центральной Африки. В мире наиболее распространенными подтипами вируса являются подтипы С, А (А1), В, и рекомбинантная форма CRF02_AG. В Африке более 75 процентов разновидностей вируса принадлежит к подтипам А, С, и D. В Азии наиболее распространенными являются подтипы Е, С и В. Причем, подтип Е в наибольшей степени распространен в Юго-Восточной Азии, в то время как подтип С получил широкое распространение в Индии. В Соединенных Штатах наиболее распространенным подтипом вируса является В (Korber, Theiler, Wolinsky, 1998; Meyers, Berzofsky, Korber, et al, 1992). Географическое распределение различных подтипов и рекомбинантных форм вируса ВИЧ представлено на рисунке 5.5.

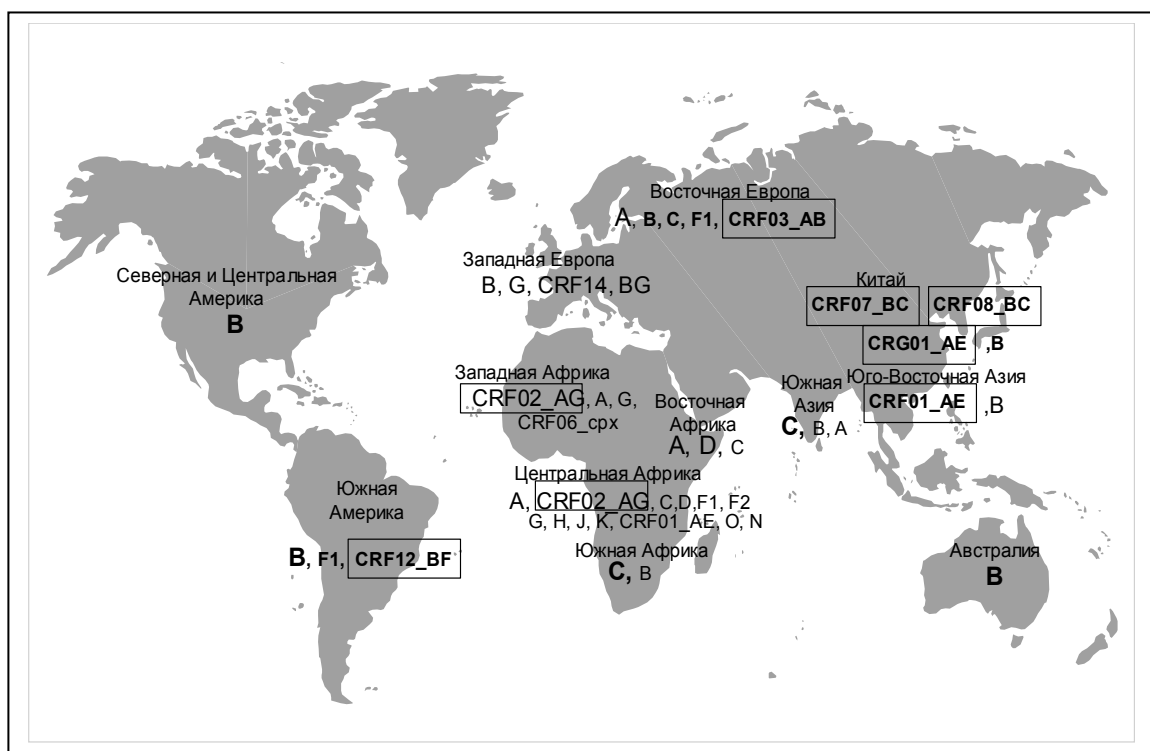


Рисунок 5.5. Географическое распределение различных подтипов и рекомбинантных форм вируса ВИЧ (заимствовано из Michael M Thomson, Lucía Pérez-Álvarez, and Rafael Nájera, The Lancet, 2002).

В Европейской части России наиболее распространенным подтипом вируса является АВ. Любопытно, что в Азиатской части России распространение получил подтип ВС, который, вероятнее всего, происходит из Юго-Восточной Азии и Индии (Chris Beyrer, Johns Hopkins University, personal communications, 2002). В Центральной Азии возможно распространение рекомбинантной формы вируса с характеристиками CRF02_AG подтипа А/Г. Как указывалось выше, данная рекомбинантная форма была недавно обнаружена в Тайване, а также среди потребителей инъекционных наркотиков в Узбекистане и Таджикистане (Chris Beyrer, февраль 2005, личная переписка).

Большинство инфекций в южной части Африки, Индии и Эфиопии вызываются вирусом подтипа С, которые также циркулируют, но в меньшей степени, в Бразилии и России. Рекомбинантные формы, содержащие компоненты подтипа С, распространены в Танзании, а такие формы, как CRF07_BC и CRF08_BC, часто встречаются среди инфицированных наркопотребителей в Китае. Подтип А вируса

ВИЧ получил распространение в центральной и восточной частях Африки (Кении, Уганде, Танзании и Руанде), а также в странах восточной Европы (Украине и России). Любопытно отметить, что заражение данным подвидом вируса в бывшем Советском Союзе, главным образом, происходит инъекционным путем, что принципиально отличает эпидемиологическую характеристику данного подтипа вируса в Африке, где заражение происходит, в основном, гетеросексуальным путем.

В Западной Африке и определенных регионах Центральной Африки наиболее распространенной генетической формой вируса является его рекомбинантная форма CRF02_AG. Подтип В, вариативность которого на 17 процентов локализуется в гене *env*, помимо Соединенных Штатов, нередко обнаруживается в ряде стран Юго-Восточной Азии, Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Западной и Центральной Европе, Латинской Америке и Австралии, а также среди гомосексуалистов, проживающих в Южной Африке и России. Считается, что впервые инфицирование данным подтипом вируса произошло в конце 1970-х годов. Рекомбинантная форма CRF01_AE распространена в Юго-Восточной Азии. В конце 1980-х годов эта форма вируса встречалась исключительно среди работников секса в Таиланде, а также их клиентов. Затем данная форма начала распространяться на наркопотребителей, и в последующем перенеслась на такие страны, как Китай, Япония и Корея.

К менее распространенным, по глобальным масштабам, но часто встречающимся на локальном уровне, генетическим формам вируса ВИЧ относятся: подтип D, в основном встречающийся в Восточной Африке (Уганде, Танзании и Кении); подтип F, нередко встречающийся в Бразилии, и распространенный в Румынии среди детей, проживающих в интернатах, зараженных контаминированными иглами и кровезаменителями; подтип G, распространенный в Центральной Африке, Нигерии, а также в Португалии и северо-восточной части Испании. (Thomson, Delgado, Manjón, et al., 2001; Delgado, Thomson, Villahermosa, et al., 2002; Esteves, Parreira, Venenno, et al., 2002).

Следует отметить также локальную распространенность таких рекомбинантных форм, как CRF12_BF в Аргентине, и CRF03_AB в Калининграде, Санкт-Петербурге, Смоленске и Перьми (Thomson, Villahermosa, Vázquez-de Parga, et al., 2000; Thomson, Delgado, Herrero, et al., 2002; Thomson, Pérez-Álvarez, and Nájera, 2002). Такие разновидности вируса ВИЧ, как A2, F2, H, J, K, а также ряд рекомбинантных форм лишь в незначительной степени циркулируют в Центральной Африке, и не играют существенной роли в глобальной эпидемиологии ВИЧ-инфекции. Было установлено, что в ряде стран Западной Европы вирусы ВИЧ имеют происхождение из других континентов (из Африки, например) и они передаются, в основном, гетеросексуальным путем (Thomson, Nájera, 2001).

В последнее время определенное внимание уделяется рекомбинантным формам вируса со сложной мозаичной структурой, явившихся результатом суперинфекции различными подтипами или рекомбинантными формами. В частности, такие разновидности были недавно обнаружены в Демократической Республике Конго, Аргентине, Кубе, Танзании и Испании (Thomson, Delgado, Manjón, et al., 2001; Cuevas, Ruibal, Villahermosa, et al., 2002; Vidal, Peeters, Mulanga-Kabeya, et al., 2000; Thomson, Delgado, Herrero, et al., 2002; Hoelscher, Kim, Maboko, et al., 2001).

Например, в Аргентине обнаружена разновидность вируса, происхождение которого связано с рекомбинацией CRF12_BF с подтипом В, который наложился в результате

суперинфекции (Thomson, Delgado, Herrero, et al., 2002). В Испании установлена рекомбинация вируса CRF14_BG с суперинфекцией В (Delgado, Thomson, Villahermosa, et al., 2002). Суперинфекция рекомбинантной формы АЕ подтипом В также недавно документирована (Jost, Bernard, Kaiser, et al., 2002). Тот факт, что новые рекомбинантные формы обнаруживаются в ограниченных географических регионах, таких, как, например, Галиция в Испании, позволяет предположить, что обнаружение других рекомбинантных форм с уникальной мозаичной структурой в будущем будет, вероятно, нередким явлением (Thomson, Delgado, Manjón, et al., 2001; Cuevas, Ruibal, Villahermosa, et al., 2002).

Значимость изучения молекулярной гетерогенности ВИЧ

В настоящее время активно обсуждается стратегия разработки целенаправленных вакцин и лекарственных препаратов, обладающих специфическим действием по отношению к отдельным молекулярным разновидностям вируса ВИЧ. Данный вопрос имеет предысторию в связи с разработкой вакцин против других вирусов. В связи с этим, казалось бы, возможно применение ранее разработанных принципов получения противовирусных вакцин при изыскании эффективной вакцины против ВИЧ-инфекции. Например, вакцина против кори применяется уже около 40 лет, и более миллиарда детей в мире были успешно вакцинированы ею. Вирус полиомиелита имеет три основные разновидности, и вакцина против нее успешно применяется около 50 лет. С другой стороны, противогриппозная вакцина пока недостаточно эффективна, и необходимо ежегодно менять ее антигенные свойства. Это связано со склонностью вируса гриппа ежегодно менять свои антигенные характеристики.

Как оказалось, ситуация с вакциной против вируса ВИЧ гораздо сложнее ввиду ряда причин. Во-первых, пока недостаточно изучены иммунологические механизмы защиты против ВИЧ-инфекции, на основе которых можно было бы сконструировать эффективную вакцину против ВИЧ. Во-вторых, поскольку вакцина должна быть высокоспецифичной, важным препятствием является наличие большого количества молекулярных вариантов вируса, а также разнообразных рекомбинантных форм. В идеальной ситуации, вакцины должны быть направлены против конкретных антигенных детерминант вируса. Поскольку каждая молекулярно-генетическая разновидность вируса ВИЧ несет уникальную антигенную структуру, вакцина против одной разновидности, скажем А, должна существенно отличаться от вакцины, специфичной к другой разновидности – скажем, рекомбинантной формы CRF14_BG. В долгосрочной перспективе, создание высокоспецифичных вакцин, безусловно, окажется приоритетной задачей. По этой причине, знание различных молекулярно-генетических форм будет приобретать все большее практическое значение.

В ближайшей перспективе необходима разработка поливалентной вакцины, которая была бы способна защищать против множества известных молекулярных форм вируса ВИЧ. В ряде экспериментальных работ была подтверждена теоретическая вероятность разработки такой вакцины (Pu, Coleman, Omori, et al., 2001). Современный подход в данном вопросе основан на конструировании вакцины путем насаждения множества молекулярных эпитопов, соответствующих отдельным подтипам и рекомбинантным формам вируса ВИЧ. Однако требуются более углубленные экспериментальные и клинические исследования, для того чтобы подтвердить практическую значимость такого подхода (Ferrari, Kostyu, Cox, 2000; Hanke, McMichael, 2000; Schultz, Bradac, 2001)

Тем временем, конструирование поливалентных вакцин, обладающих нейтрализующими свойствами по отношению к одновременно нескольким молекулярным вариантам вируса ВИЧ, рекомендовано Совместной Комиссией ВОЗ/ЮНЭЙДС в качестве наиболее перспективного направления (Hanke, McMichael, 2000; Schultz, Bradac, 2001; WHO-UNAIDS Vaccine Advisory Committee. Geneva, 21–23 February 2000).

5.5 Жизненный цикл вируса ВИЧ

Жизненный цикл вируса ВИЧ-1 может рассматриваться в рамках двух различных фаз развития инфекционного процесса. На рисунке 5.6 схематично представлены основные внутриклеточные этапы репликации вируса ВИЧ.

Начальный, достаточно короткий период, характеризуется прикреплением вируса, проникновением, обратной транскрипцией, проникновением внутрь ядра клетки и интеграцией в молекулу ДНК с формированием так называемого провируса. Вторая фаза происходит в течение всего жизненного цикла инфицированной клетки, по мере того, как вирусные и клеточные белки регулируют образование других вирусных белков, а также новых инфекционных вирионов.

Как указывалось выше, ключевым фактором патогенетического действия вируса ВИЧ является обратная транскрипция геномной РНК в провирусную ДНК при помощи фермента обратной транскриптазы. Поэтому одним из основных принципов современной антиретровирусной терапии является блокирование фермента обратной транскриптазы.

Связывание с рецепторами и ко-рецепторами иммунных клеток

Жизненный цикл вируса начинается с момента прикрепления вирусного белка gp120 к молекуле CD4 на поверхности Т-лимфоцита. Молекула CD4 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой в 55 килодальтон. Ее роль в патогенезе ВИЧ-инфекции была впервые установлена в 1984 году, то есть практически одновременно с выделением и описанием самого вируса (Dalglish, et al, 1984; Klatzmann, Barre-Sinoussi, Nugeyre, et al., 1984; Klatzmann, Champagne, Chamaret, et al., 1984). Молекулы CD4, в основном, обнаруживаются на Т-лимфоцитах, ответственных за хелперную и индьюсерную функции иммунной системы. Данный гликопротеин, также, обнаруживается на поверхности моноцитов/макрофагов и дендритных клеток, а также клеток Лангерганса.

Кристаллографические исследования позволили установить, что, для связывания с рецептором CD4, вирусный белок gp120 имеет специальный «карман», представляющий собой своеобразную структурную деформацию молекулы. Причем, показано, что конкретный участок рецептора CD4, предназначенный для связывания с вирусом, ассоциирован с аминокислотой фенилаланином в 43-й позиции (Wyatt, Sodroski, 1998). Также была продемонстрирована роль углеводных молекул – гликозамингликанов в связывании с молекулой gp120 при участии хемокиновых рецепторов (Reitter, 1998).

Долгое время считалось, что CD4 является единственной молекулой, ответственной за связывание вируса с иммунными клетками. Однако впоследствии было показано, что, даже несмотря на удаление CD4-рецептора, способность Т-лимфоцитов к инфицированию вирусом ВИЧ сохранялась. В другом

экспериментальном исследовании было установлено, что экспрессия человеческого CD4-рецептора на лимфоцитах мышей не обеспечивала их инфицирования вирусом ВИЧ, даже несмотря на то, что вирусный белок gp120 эффективно связывался с рецептором CD4 (Maddon, Dalgleish, McDougal, et al., 1986). Эти данные свидетельствовали о том, что, помимо CD4-рецептора, существуют дополнительные клеточные факторы, необходимые для связывания и проникновения вируса, однако природа этих дополнительных факторов длительное время оставалась неустановленной (Broder, Berger, 1995; Alkhatib, Broder, Berger, 1996).

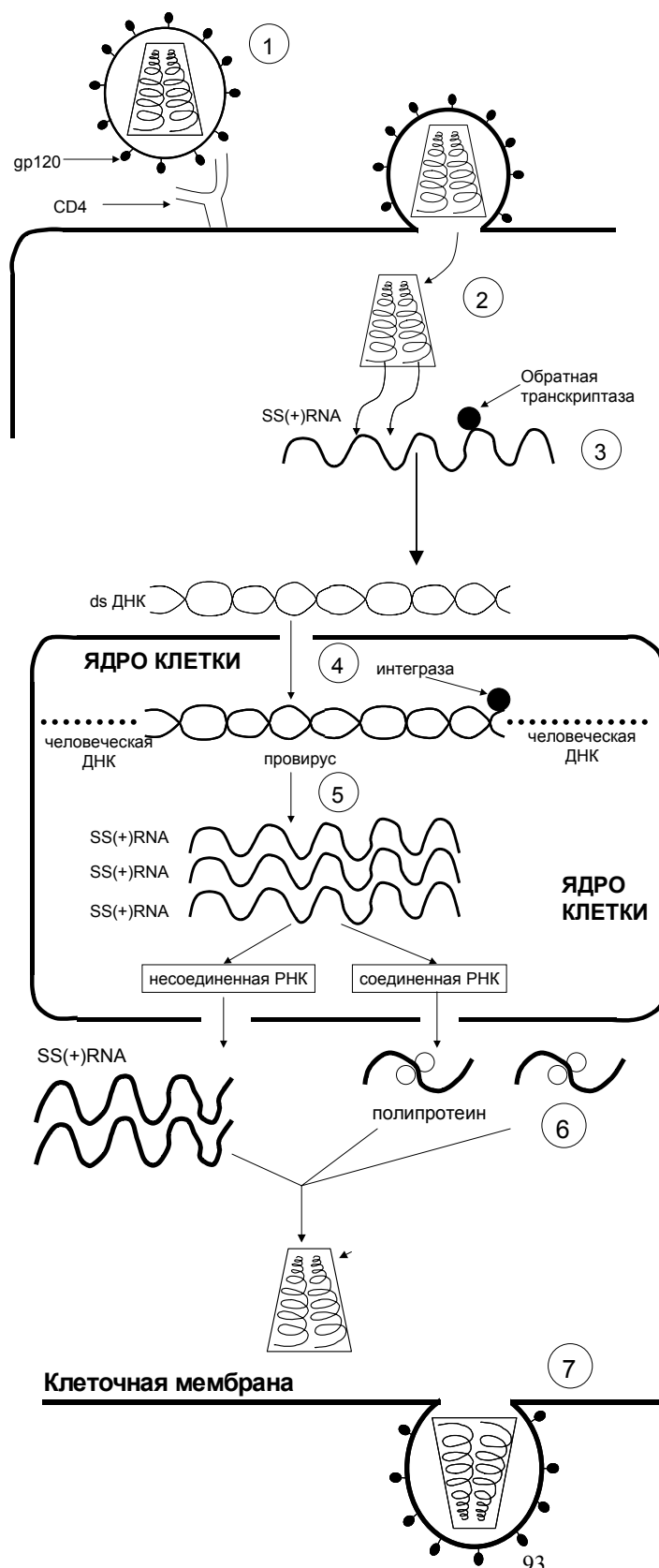


Рисунок 5.6 Жизненный цикл вируса ВИЧ

1. Связывание с рецепторами лимфоцита
2. Вторжение вируса (РНК) внутрь клетки
3. Обратная транскрипция и образование ДНК провируса
4. Интеграция ДНК провируса в геном клетки-хозяина
5. Репликация вируса с образованием РНК праймеров новых вирусных частиц
6. Выход РНК новых вирусных частиц из ядра в цитоплазму
7. Отпочковывание, инкапсулирование и формирование новых вирусных частиц, выход в тканевую жидкость.

К середине 90-х годов стало ясным, что существуют две разновидности вируса ВИЧ. Одна из них предпочтительно связывается с Т-лимфоцитами, а другая – с макрофагами. Такое предпочтительное связывание было охарактеризовано, как «тропизм» вируса к Т-лимфоцитам или макрофагам, а соответствующие разновидности вируса были названы, как Т-тропные и М-тропные, соответственно. Позднее было показано, что, помимо молекулы CD4, для связывания вируса ВИЧ необходимо присутствие вспомогательных рецепторов, или так называемых ко-рецепторов.

В частности, в серии исследований, проведенных в 1995-1996 годах, было установлено, что такими ко-рецепторами являются молекула CXCR4 (фузин) для вирусов, тропных к Т-лимфоцитам и CCR - для вирусов, тропных к макрофагам. Оба ко-рецептора вируса ВИЧ принадлежат к семейству так называемых трансмембранных белков G (Feng Y, 1996; Berson, Long, Doranz, et al. 1996; Bleul, Farzan, Choe, et al. 1996; Oberlin, Amara, Bachelierie, et al. 1996; Paxton, Martin, Tse, et al. 1996; Samson, Labbe, Mollereau, et al. 1996; Combadiere, Ahuja, Tiffany, et al. 1996; Raport, Gosling, Schweickart, et al. 1996; Deng, Liu, Ellmeier, et al. 1996; Dragic, Litwin, Allaway, et al. 1996; Alkhatib, Combadiere, Broder, et al. 1996; Choe, Farzan, Sun, et al. 1996; Doranz, Rucker, Yi, et al. 1996; O'Brien, 1998; Kwong et al, 1998; Rizzuto et al, 1998; Wyatt et al, 1998).

Все рецепторы различаются между собой тем, что они способны связываться со свойственными только лишь им молекулами. Этими уникальными молекулами являются так называемые лиганды. Они, словно ключ к замку, подходят к конкретному рецептору. Не исключением являются рецепторы иммунных клеток. Как указывалось выше, лигандом для рецептора CD4 является вирусный белок gp120. Естественным лигандом Т-лимфоцитарного ко-рецептора CXCR4 является так называемый стромальный клеточный фактор - SDF-1. Показано, что данный лиганд, вместе с антителами к рецептору CXCR4, способен эффективно блокировать проникновение Т-тропных вирусов. Легко догадаться, что в использовании этих лигандов можно видеть одну из перспектив антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции (Feng, Broder, Kennedy, et al. 1996; Berson, Long, Doranz, et al. 1996; Bleul, Farzan, Choe, et al., 1996; Oberlin, Amara, Bachelierie, et al., 1996).

Лигандами для ко-рецептора CCR5, связывающего М-тропные вирусы, являются так называемые СС-хемокины (цитокины, участвующие в регуляции воспаления и являющиеся хемоаттрактантами). К СС-хемокинам относятся такие, как про-воспалительный протеин 1α - MIP- 1α (macrophage inflammatory protein- 1α), MIP- 1β , и вещество называемое RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted). Показано, что ко-рецептор М-тропных вирусов CCR5 способен связываться со всеми тремя β -хемокинами - RANTES, MIP- 1α и MIP- 1β . Причем, указанные СС-хемокины способны подавлять инфицирование активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов вирусом ВИЧ. Также примечательно, что СС-хемокины избирательно подавляли инфицирование клеток М-тропными вирусами, но не влияли на инфицирование Т-тропными вирусами (Walker, Moody, Stites, et al., 1986; Cocchi, DeVico, Garzino-Demo, et al., 1995).

Механизмы действия хемокинов и фактора SDF-1 остаются до конца не выясненными. Однако предполагается, что подавление инфекции, скорее всего, происходит на уровне блокирования рецепторов, но не за счет подавления внутриклеточной передачи. Учитывая сложность взаимодействия вируса ВИЧ с иммунными клетками, можно предположить, что в будущем будут обнаружены другие вирусные ко-рецепторы.

Модель связывания М-тропных и Т-тропных вирусов с CCR5 и CXCR4 ко-рецепторами и роль соответствующих лигандов представлена на рисунке 5.7.

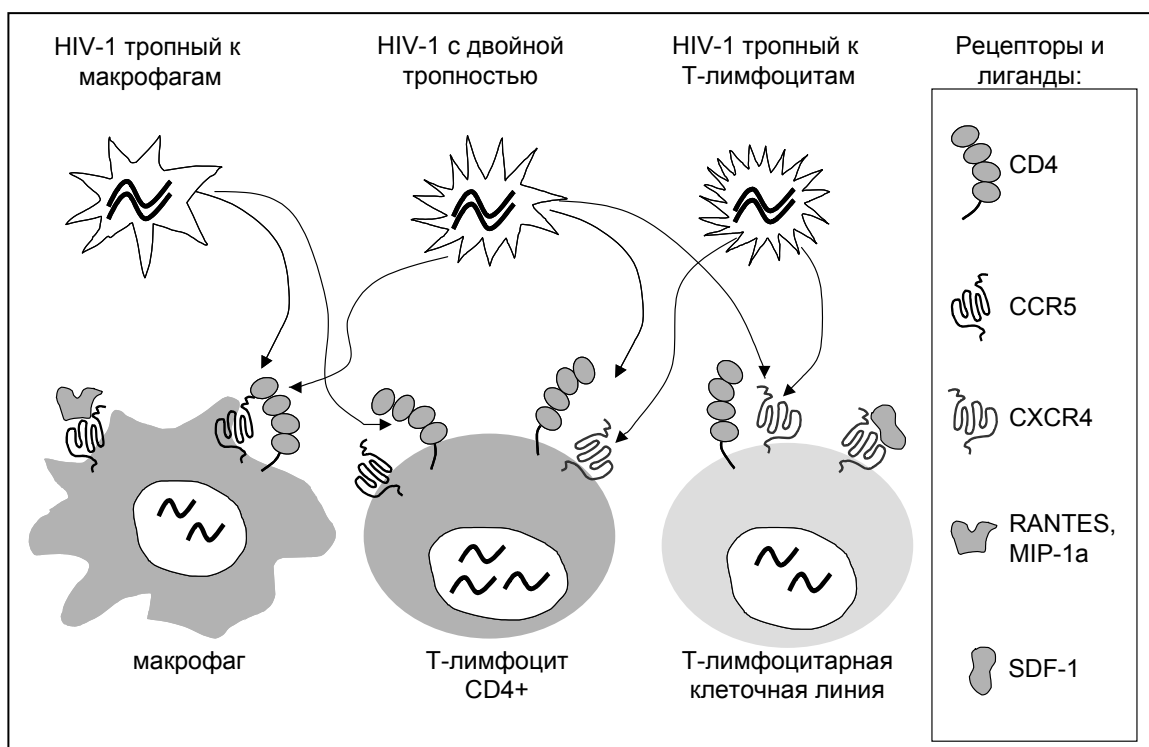


Рисунок 5.7. Модель связывания М-тропных и Т-тропных вирусов с CCR5 и CXCR4 ко-рецепторами и роль соответствующих лигандов (заимствовано из Michael M Thomson, Lucía Pérez-Álvarez, and Rafael Nájera, *The Lancet*, 2002).

Понимание факта необходимости ко-рецепторов для реализации патогенетического действия вируса является ключевым в разработке новых подходов в антиретровирусной терапии (на основе блокирования ко-рецептора CXCR4 или ко-рецептора CCR5), а также методов вакцинации против ВИЧ-инфекции (Baggiolini, Moser, 1997). На этом принципе, в частности, основан новый препарат Т-20 (фузеон), который в настоящее время прошел клинические испытания и рекомендован к применению в США.

Проникновение вируса внутрь клетки

Период после вторжения вируса в клетку также является достаточно непростым. Показано, что для начала процесса обратной транскрипции вирус должен внедрить в клетку так называемый белок циклофилин А, который предназначен для прикрепления вирусного капсидного белка р17. При отсутствии циклофилина происходит блокирование последующего вторжения вируса в клетку. Интересно, что циклофилин по своей природе является связывающим белком для циклоспорина – известного иммунодепрессанта, подавляющего активацию Т-лимфоцитов. Это дает основание полагать, что процесс внедрения вируса, в той или иной мере, ассоциирован с активацией Т-лимфоцитов (Sherry, Zybarth, Alfano, et al 1998, Braaten, Franke, Luban, 1996).

Обратная транскрипция и вирусная репликация

После вторжения вируса внутрь клетки происходит главный процесс – обратная транскрипция, которая характеризуется образованием молекулы ДНК (провируса) из вирусной РНК. Обратная транскрипция является уникальной особенностью, характерной для всех ретровирусов, включая вирус ВИЧ (Wong-Staal F, 1990). Этот

процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия четырех компонентов: 1) вирусной РНК; 2) транспортной РНК – праймера, на шаблоне которой строится ДНК; 3) фермента обратной транскриптазы; и 4) нуклеозидов цитоплазмы. Лимитирующими факторами, без которых процесс обратной транскрипции невозможен, являются: 1) обратная транскриптаза и 2) нуклеозиды. Нуклеозиды отсутствуют в вирусных частицах, но в избытке содержатся в лимфоцитах. По указанной причине, современная стратегия антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД основана на следующих двух принципах: а) блокировании обратной транскриптазы при помощи антиретровирусных препаратов и б) подавлении образования нуклеозидов путем использования гидроксимочевины, способной подавлять фермент рибонуклеозид редуктазу (Lori, Malykh, Cara, et al. 1994; Rutschmann, Opravil, Iten, et al., 1998).

Процесс обратной транскрипции завершается образованием провируса (вирусной ДНК) из вирусной РНК. Молекула вирусной ДНК теперь уже способна перемещаться в ядро клетки, где встраивается в хромосому. Это явление, называемое интеграцией, происходит при участии другого вирусного белка – интегразы. Находясь в составе хромосомы, провирус может в течение длительного времени находиться в неактивном состоянии, но в конечном итоге начинает кодировать синтез вирусных белков и образовывать другие вирусные копии. Этот процесс, собственно, и называется вирусной репликацией. Многократный процесс репликации приводит к формированию большого количества вирусных частиц, которые наводняют кровь и тканевые жидкости инфицированного больного. Данное явление ассоциируется с понятием вирусной нагрузки. Оценку эффективности и мониторинг антиретровирусной терапии необходимо проводить на основании определения степени вирусной нагрузки, которая обратно коррелирует со степенью подавления вирусной репликации.

Регуляция вирусной репликации

Интенсивность репликации вируса зависит от множества внешних факторов, таких, как наличие цитокинов, а также от степени клеточной активации (Honda et al, 1998). Молекулярными факторами, ответственными за регулирование вирусной репликации, являются факторы каппа-В клеточного ядра (NF-κB). Они относятся к семейству факторов транскрипции, ведущих к каскаду процессов, способствующих экспрессии вирусного генома (Kawakami, 1988, Nabel, Baltimore, 1987).

Уникальным свойством ВИЧ-1 является то, что экспрессия вируса регулируется ферментами клетки-хозяина. В частности, транскрипция провируса инициируется при помощи фермента РНК-полимеразы II. При этом матричная РНК вируса и геномная реплика подвергаются обработке клеточными ферментами (сращиваются, инкапсулируются, подвергаются полиаденилированию) и транспортируются в цитоплазму, где происходит синтез вирусных белков. Процесс сращивания фрагментов вирусной РНК является ключевым, поскольку он определяет тип вирусных белков, которые в последующем должны синтезироваться. Данный процесс контролируется регуляторным белком Rev.

На ранней стадии инфекции активированные лимфоциты образуют матричную РНК, ответственную за кодирование регуляторных белков. Белками, кодируемыми такой матричной РНК, являются Tat, Rev, и Nef. Белок Tat усиливает активность промоторов вирусной РНК, главным образом путем удлинения РНК, в результате чего вирус способен производить большее количество вирусных антигенов. Белок

Rev подавляет процесс сращивания фрагментов РНК вируса. В результате накопления белков Rev происходит усиление экспрессии фрагментированных частиц вирусной РНК, которые кодируют поздние вирусные белки, такие как Gag, Pol, Env, Vpr, Vpg и Vif. Данный процесс имеет большое значение, поскольку он определяет фазность развития инфекции. Регуляторные белки можно установить при помощи метода Northern blot (Kim, Byrn, Groopman, Baltimore, 1989). Матричную РНК, ответственную за кодирование регуляторных белков, можно определить при помощи полимеразной цепной реакции в течение 6 часов после попадания вируса в организм (Klotman, Kim, Buchbinder, et al., 1991).

Инкапсулирование и формирование зрелой вирусной частицы

Другим важным этапом жизненного цикла вируса ВИЧ является инкапсулирование вирусной РНК, которое происходит за счет специфического сигнала, исходящего из кодона, расположенного между концом 5' генома и иницирующего кодона для белков Gag. В отсутствие такого сигнала происходит формирование зрелых вирусных частиц, лишенных геномной РНК. Сборка вирусной частицы осуществляется на клеточной мембране лимфоцита, при участии белков p7 и p17, кодируемых белком Gag, а также поверхностных белков gp41 и gp120. Собранная и инкапсулированная вирусная частица включает поверхностные белки, клеточную мембрану и ассоциированные клеточные белки, а также матрицу, состоящую из белка p17 и внутреннего стержня, представленного РНК, вирусными ферментами (обратной транскриптазой и интегразой), а также вирусными белками p7, p24, Vpr и p6.

Зрелая вирусная частица характеризуется формированием своеобразных выступов на поверхности лимфоцита (рис 5.1). В таком виде и завершается жизненный цикл вируса ВИЧ.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Защитная реакция организма на попадание инфекционного агента заключается в иммунном ответе, в результате которого, как правило, происходит уничтожение бактерий или клеток, зараженных вирусами, и выведение их из организма. Иммунная система человека функционирует за счет интегрированного взаимодействия множества клеточных элементов (макрофагов, лимфоцитов, натуральных киллеров), а также специальных молекул – антител и цитокинов, синтезируемых иммунными клетками.

Зараженные вирусом клетки вначале распознаются макрофагами, моноцитами, дендритными клетками и клетками Лангерганса. После распознавания вируса, указанные клетки дают сигнал другим клеткам иммунной системы, для того чтобы они нейтрализовали вирус и уничтожили зараженные вирусом клетки. Основную роль в иммунной защите от вирусов играют лимфоциты, которые подразделяются на две основные категории – Т-лимфоциты и В-лимфоциты. Антитела синтезируются В-лимфоцитами. Они высоко специфичны к вирусным антигенам и способны нейтрализовать их. Антитела к вирусным белкам можно достаточно легко обнаружить в крови и тканевых жидкостях при помощи так называемого иммуноферментного анализа. Этот метод составляет основу скрининговой диагностики ВИЧ-инфекции (см. раздел 13.2). Выработку антител называют гуморальным иммунным ответом.

Клеточный иммунный ответ реализуется за счет цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. При этом антитела способны направлять противовирусную активность клеток иммунной системы. В данном случае говорят об антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Т-лимфоциты играют важную роль в регуляции иммунного ответа. Их принято подразделять на две основные категории – хелперы/индьюсеры и супрессоры/цитотоксические лимфоциты. Первые предназначены для усиления иммунного ответа, в то время как вторые, наоборот, подавляют иммунный ответ, а также оказывают цитотоксическое действие. Указанные две категории Т-лимфоцитов можно идентифицировать по наличию на их поверхности специальных молекул – кластерных детерминант CD, которые иначе называют рецепторами указанных клеток. Хелперные/индьюсерные лимфоциты несут на своей поверхности рецептор CD4. Супрессорные Т-лимфоциты распознаются по наличию рецептора CD8. Парадокс заключается в том, что вирус ВИЧ способен связываться с CD4 рецептором и поэтому поражает именно те лимфоциты, которые предназначены помогать другим иммунным клеткам защищаться от вируса. Результатом массовой гибели хелперных Т-лимфоцитов является иммунодефицит, неспособность организма нейтрализовать вирус ВИЧ, и его повышенная восприимчивость к другим инфекциям. Результатом является развитие Синдрома Приобретенного Иммунодефицита (СПИДа).

Лимфоциты регулируют иммунный ответ при помощи специальных веществ, называемых цитокинами. Наиболее известными цитокинами являются

интерлейкины (IL-1, 2, 3 и др), интерферон, фактор некроза опухолей (TNF) и др. Предполагается, что цитокины могут играть важную роль как в механизмах противовирусной защиты, так и патогенезе развития ВИЧ-инфекции (см ниже). То же самое можно сказать и об антителах, которые могут не только нейтрализовать вирус, но в определенной ситуации способствовать его репликации.

В самом деле, функционирование иммунной системы и процессы, ведущие к развитию иммунодефицита, являются чрезвычайно сложными и до конца не ясными. Более или менее понятными являются внешние проявления ВИЧ-инфекции, такие, как выработка антител, динамика появления отдельных вирусных антигенов и стадии клинического течения. Знание этих проявлений имеет большое значение для диагностики, подбора оптимальной антиретровирусной терапии и мониторинга лечения.

Ниже будут представлены особенности гуморального и клеточного иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию, нарушения клеток иммунной системы, наблюдающиеся при данном заболевании, а также роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции. Более подробно патогенез ВИЧ-инфекции будет описан в следующей главе.

6.1 Динамика иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию

Начальный эпизод вирусемии при первичной ВИЧ-инфекции характеризуется выраженным иммунным ответом, в результате которого происходит значительное снижение концентрации вируса в плазме крови. Следствием является замедление прогрессирования инфекции и, соответственно, начала клинических проявлений СПИДа, которые появляются, в среднем, в течение 10 лет после инфицирования вирусом.

На рисунке 6.1 показана динамика иммунного ответа в виде титров антител, специфичных к вирусному белку р24. Антитела к вирусу ВИЧ появляются, в среднем, в течение 2 недель после инфицирования, однако их концентрация остается на относительно низком уровне в течение определенного периода времени. Этот начальный период характеризуется, как «окно», в течение которого достаточно трудно определить антитела, хотя вирус начинает циркулировать в крови, представляя собой угрозу заражения для других лиц.

У данного феномена есть положительное применение, позволяющее установить новые случаи инфицирования и, следовательно, оценить уровень инфицированности (заболеваемости) среди населения. Данный подход называется «расстроенный анализ» (detuned assay). Он заключается в том, что, если в начальном периоде ВИЧ-инфекции одновременно применить тест-наборы с низкой чувствительностью и тест-наборы с повышенной чувствительностью, то антитела не будут проявляться в первом наборе, но будут установлены при помощи второго набора. В данном случае можно говорить о новом случае ВИЧ-инфекции. Эта идея продолжает активно прорабатываться многими эпидемиологами, занимающимися ВИЧ/СПИД. Однако основной проблемой является то, что многие компании прекратили выпускать низкочувствительные тест-системы.

По мере возрастания титров антител, наблюдается снижение концентрации вируса в крови, которая падает до минимального уровня в течение первых 12 месяцев заболевания (Clark, Saag, Decker, et al. 1991; Sei, Tsang, Chu, et al., 1989; Allain,

Laurian, Paul, et al. 1986; Paul, Falk, Kessler, et al., 1987). В результате наступает так называемый латентный период, без каких-либо клинических проявлений, который длится в течение нескольких лет. Однако, по мере снижения концентрации CD4+ Т-лимфоцитов (до уровня 200 клеток на микролитр крови), появляются клинические симптомы СПИДа в виде оппортунистических инфекций, неизбежно ведущих к гибели больного. В конечной стадии вновь наблюдается возрастание вирусной нагрузки и снижение титров анти-p24 антител.

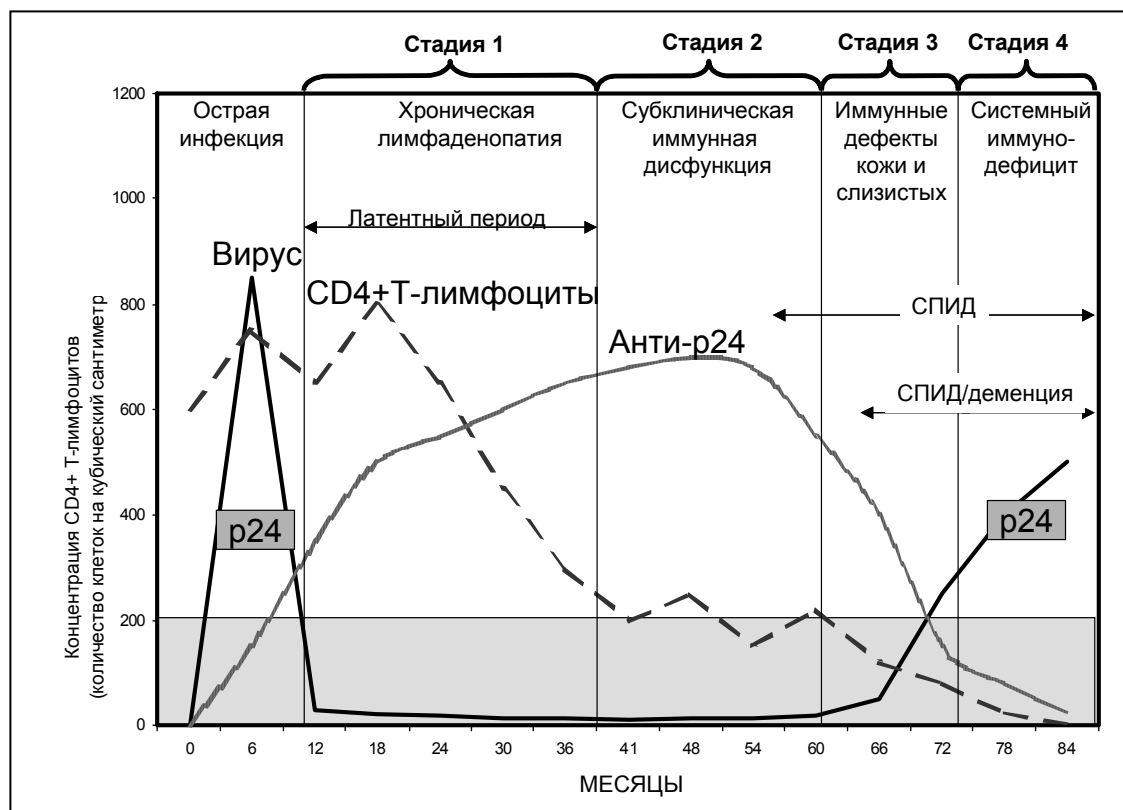


Рисунок 6.1. Динамика иммунного ответа при ВИЧ-инфекции в соответствии со стадиями вирусной репликации, развитием иммунодефицита и клиническим течением инфекционного процесса.

Иммунный ответ при ВИЧ-инфекции содержит элементы как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунитета. Он направлен как против множественных антигенов самого вируса, так и против вирусных белков, продуцируемых инфицированными клетками. Как указывалось выше, важнейшим патогенетическим фактором ВИЧ-инфекции является то, что те клетки и рецепторы (CD4+ Т-лимфоциты), которые предназначены обеспечивать защиту от вируса ВИЧ, в первую очередь поражаются вирусом, и поэтому становятся неспособными обеспечивать эффективную защиту.

6.2 Гуморальный иммунный ответ

Определение уровня антител к вирусным антигенам (p24, gp120 и gp 41) составляет основу скрининга на наличие вируса в крови и других тканевых жидкостях (слюне, например). Их можно установить при помощи иммуноферментного анализа и иммуноблота (см. главу 13).

Первыми появляются антитела, специфичные к структурным антигенам вируса, кодируемым *gag* генами - p24 и p17, а также p55. После антител к антигенам *gag*,

появляются антитела к поверхностным белкам - gp160, gp120, p88, и gp41, а также к продуктам вирусного гена *pol* - p31, p51, and p66. Кроме того, могут обнаруживаться антитела к низкомолекулярным белкам, синтезируемым регуляторными генами вируса *vpr*, *vpu*, *vif*, *rev*, *tat* и *nef* (Fauci and Lane, 2000).

Хотя ясно, что во время ВИЧ-инфекции появляются антитела одновременно ко множеству вирусных антигенов, роль этих антител до конца не ясна. Большинство этих антител несут нейтрализующую функцию, то есть, способны подавлять вирусную репликацию. Пока лишь известно, что антитела к поверхностным белкам вируса, таким, как gp120 и gp41, направлены к участкам вирусного антигена, которые характеризуются повышенной вариабельностью, то есть склонны к молекулярным изменениям, и поэтому потенциально способны избегать антивирусного действия иммунной системы.

В частности, было показано, что антитела способны связываться с так называемым V3 регионом вирусного белка gp120 (с аминокислотами, в последовательности от 423 до 437). Тем самым нейтрализующие антитела препятствуют связыванию вируса с CD4 рецептором клетки мишени (Matthews, Langlois, Robey, et al., 1986; Putney, Matthews, Robey, et al. 1986; Palker, Clark, Langlois, et al., 1988; Rusche, Javaherian, McDanal, et al. 1988; Goudsmit, Debouck, Meloen, et al., 1988; Javaherian, Langlois, McDanal, et al., 1989; Kido, Fukutomi, Katunuma, 1990; Clements, Price-Jones, Stephens, et al. 1991; Freed, Myers, Risser, 1991; Niwa, Yano, Futaki, et al., 1996).

Аналогичным образом нейтрализующие антитела способны связываться с аминокислотными последовательностями от 728 до 745 вирусного белка gp41 (Muster, Steindl, Purtscher, et al., 1993; Conley, Kessler, Boots, et al., 1994; Reitz, Wilson, Naugle, et al., 1988).

Хотя, очевидно, что по мере первоначального возрастания титров противовирусных антител наблюдается снижение вирусной нагрузки, пока нет убедительных данных, свидетельствующих о корреляции между титром нейтрализующих антител и клиническим течением заболевания. Однако ряд исследований позволяет считать, что наличие нейтрализующих антител ассоциируется с более благоприятным течением ВИЧ-инфекции (Sei, Tsang, Roboz, et al., 1988; Pantaleo, Menzo, Vaccarezza, et al., 1995; Cao, Qin, Zhang, et al. 1995; Montefiori, Pantaleo, Fink, et al., 1996; Scarlatti, Leitner, Hodara, et al., 1996).

Парадоксом является то, что антитела, направленные против поверхностных белков, обладают как защитной функцией, так и могут вносить вклад в распространение ВИЧ-инфекции. Защитные свойства противовирусных антител связаны, прежде всего, с их нейтрализующей функцией, вызывающей гибель вирусных частиц и препятствующей тем самым инфицированию других иммунных клеток. Кроме того, защитные антитела участвуют в феномене антителозависимой клеточной цитотоксичности, также способной уничтожать вирусные частицы (Borrow, Lewicki, Hahn, et al. 1994; Koup, Safrit, Cao, et al., 1994; Musey, Hughes, Schacker, et al., 1997; Clark, Saag, Decker, et al., 1991; Sei, Tsang, Roboz, et al., 1988; Sei, Tsang, Chu, et al., 1989; Lathey, Pratt, Spector, 1997).

Антитела, принимающие участие в антителозависимой клеточной цитотоксичности, способны активировать специальную группу клеток иммунной системы, именуемую естественными киллерами (ЕК), через специальные Fc рецепторы. Естественные киллеры непосредственно уничтожают инфицированные клетки. Было

продемонстрировано, что антитела против вирусных антигенов gp120 и gp41 способны индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность, направленную против вируса ВИЧ. Причем, данный процесс может усиливаться при помощи интерлейкина-2 (Lyerly, Matthews, Langlois, et al., 1987; Ojo-Amaize, Nishanian, Keith, et al., 1987; Weinhold, Lyerly, Matthews, et al., 1988; Tyler, Nastala, Stanley, et al., 1989; Koup, Sullivan, Levine, et al., 1989; Tyler, Stanley, Zolla-Pazner, et al., 1990; Tanneau, McChesney, Lopez, et al., 1990; Murayama, Cai, Rinaldo, 1990).

Как указывалось выше, помимо защитной функции, антитела могут, наоборот, способствовать распространению ВИЧ-инфекции. В системе *in vitro* было показано, что антитела, направленные против вирусного белка gp41, могут привлекать вирус к иммунным клеткам посредством Fc рецептора и благодаря феномену так называемого *антигенного усиления* (Robinson, Montefiori, Mitchell, 1988; Robinson, Kawamura, Gorny, et al., 1990). Присутствие таких «усиливающих» антител коррелирует с прогрессированием клинических симптомов СПИДа (Homsy, Meyer, Levy, 1990). Кроме того, неинфицированные клетки могут уничтожаться иммунными клетками в том случае, когда они абсорбируют свободно-циркулирующие вирусные антигены, например, gp120 (но не сами вирусы). Данный феномен носит название *уничтожение свидетеля*, и может вносить существенный вклад в снижение концентрации CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции (Wong, Warren, Anderson, et al., 1993).

6.3 Клеточный иммунный ответ

Т-клеточный иммунитет играет важную роль в иммунологической защите организма от вирусной инфекции, включая защиту от вируса ВИЧ. Как указывалось выше, Т-клетки подразделяются на две основные категории – хелперные/иньюсерные, несущие маркер CD4 и супрессорные/цитотоксические, несущие маркер CD8.

Попытки установить наличие CD4+ Т-лимфоцитов, специфичных по отношению к вирусу ВИЧ, пока оказались неудачными. Вероятно, это связано с тем, что указанная популяция клеток, являясь мишенью для вируса ВИЧ, первой погибает при ВИЧ-инфекции. Ситуация, однако, отличается в отношении CD8+ Т-лимфоцитов, среди которых удается идентифицировать клоны, специфичные к антигенам вируса ВИЧ. Причем, такие популяции клеток появляются уже в течение первых недель инфекционного процесса. Они способны оказывать цитолитическое действие по отношению к лимфоцитам, инфицированным вирусом ВИЧ. Более того, удалось идентифицировать клетки, обладающие цитолитической активностью и специфичные ко множеству вирусных антигенов, кодируемых шестью генами вируса ВИЧ - *gag*, *env*, *pol*, *tat*, *rev* и *nef*, а также к самому ферменту - обратной транскриптазе. При этом, как оказалось, важна ассоциация вирусного антигена с антигенами гистосовместимости I класса (Walker, Chakrabarti, Moss, et al., 1987; Plata, Autran, Martins, et al. 1987; Koup, Sullivan, Levine, et al., 1989; Riviere, Tanneau-Salvadori, Regnault, et al., 1989; Nixon, Townsend, Elvin, et al., 1988; Gotch, Nixon, Alp, et al., 1990; Walker, Flexner, Paradis, et al., 1988; Hosmalin, Clerici, Houghten, et al., 1990; Lieberman, Fabry, Kuo, et al., 1992; Koenig, Earl, Powell, et al., 1988; Hammond, Obah, Stanhope, et al., 1991; Clerici, Lucey, Zajac, et al., 1991; Koenig, Fuerst, Wood, et al., 1990).

При анализе цитолитического действия CD8⁺ Т-лимфоцитов удастся выделить две субпопуляции клеток. Первая способна спонтанно (без предварительной стимуляции) уничтожать инфицированные вирусом лимфоциты. Вторая субпопуляция требует предварительной активации митогеном, таким, как фитогемагглютинин, или антителами, специфичными к CD3 рецептору (Fauci and Lane, 2000).

Следует отметить, что характер и интенсивность цитолитического действия лимфоцитов коррелирует с прогнозом развития ВИЧ-инфекции. Было показано, что те больные, у которых наблюдается выраженный цитолитический ответ с вовлечением множества клонов CD8⁺ лимфоцитов, имеют шансы на более благоприятное течение заболевания по сравнению с больными, у которых цитолитический ответ и вовлеченность клонов CD8⁺ Т-лимфоцитов ограничены (Klein, vanBaalen, Holwerda, et al., 1995; Greenough, Brettler, Somasundaran, et al., 1997; Riviere, McChesney, Porrot, et al., 1995). Причем, у больных с асимптоматичным течением ВИЧ-инфекции обнаруживается чрезвычайно высокий количественный и функциональный уровень цитолитических лимфоцитов и их предшественников (Hoffenbach, Langlade-Demoyen, Dadaglio, et al., 1989; Moss, Rowland-Jones, Frodsham, et al., 1995; Altman, Moss, Goulder, et al., 1996; Ogg, Jin, Bonhoeffer, et al., 1998).

Молекулярный анализ отдельных клонов CD8⁺ лимфоцитов показал, что на начальных этапах инфекции наблюдается количественное увеличение клонов, которые в последующем уменьшаются и теряют цитолитическую активность. Причем отмечается определенная связь между молекулярными характеристиками отдельных клонов и степенью прогрессирования заболевания (Pantaleo, Demarest, Schacker, et al., 1997).

Потеря цитолитической активности CD8⁺ лимфоцитов вероятно связана с тем, что вирусные регуляторные белки Tat, Nef и Vpr способны подавлять экспрессию молекул I класса Главного Комплекса Гистосовместимости, необходимых для распознавания цитолитическими клетками инфицированных мишеней (Howcroft, Strebel, Martin, et al., 1993; Schwartz, Marechal, Gall, et al., 1996; Collins, Chen, Kalams, et al., 1998; Kerkau, Bacik, Bennink, et al., 1997).

Также было продемонстрировано, что потеря цитолитической активности CD8⁺ Т-лимфоцитов при ВИЧ инфекции коррелирует с постепенным количественным снижением концентрации CD4⁺ Т-лимфоцитов. Это подтверждает концепцию о том, что CD4⁺ Т-лимфоциты выполняют важную иммунорегуляторную функцию, участвуя в поддержании антиген-специфического цитолитического эффекта CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также других эффекторных функций посредством интерлейкина 2 (Torseth, Berman, Merigan, 1988; Kinter, Fauci, 1996; Rosenberg, Billingsley, Caliendo, et al., 1997).

Помимо классического цитолитического действия CD8⁺ Т-лимфоцитов, существует, по крайней мере, три дополнительные формы иммунологической защиты, опосредованной клетками иммунной системы - 1) супрессия вируса CD8⁺ лимфоцитами; 2) антителозависимая клеточная цитотоксичность и 3) цитотоксичность естественных киллеров.

Супрессивное влияние CD8⁺ лимфоцитов связано со способностью этих клеток подавлять репликацию вируса ВИЧ, не вовлекая цитолитических механизмов.

Предполагается, что механизм супрессивного влияния в данном случае связан с выработкой CD8⁺ лимфоцитами растворимого фактора, способного подавлять вирусную репликацию. Ранее было показано, что CD8⁺ лимфоциты, CD4⁺ лимфоциты, а также моноциты и В-лимфоциты способны выделять так называемые b-хемокины, такие, как RANTES, MIP-1 α , и MIP-1 β . Указанные хемокины являются потенциальными ингибиторами репликации вируса ВИЧ, действуя путем блокирования ко-рецептора CCR5, специфичного для М-тропных разновидностей вируса ВИЧ. Помимо хемокинов, вероятно, существуют другие растворимые факторы, способные подавлять вирусную репликацию без вовлечения цитолитических механизмов (Walker, Moody, Stites, et al., 1986; Walker, Levy, 1989; Walker, Erickson, Hsueh, et al., 1991; Chen, Weinhold, Bartlett, et al., 1993; Copeland, McKay, Rosenthal, 1995; Mackewicz, Balckbourn, Levy, 1995; Cocchi, DeVico, Garzino-Demo, et al., 1995; Kinter, Ostrowski, Goletti, et al., 1996; Zagury, Lachgar, Chams, et al., 1998; Furci, Scarlatti, Burastero, et al., 1997; Scala, D'Offizi, Rosso, et al., 1997; Ullum, Lepri, Victor, 1998; Saha, Bentsman, Chess, et al. 1998).

Определенную роль в иммунной защите от ВИЧ-инфекции могут играть антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ) и цитотоксичность естественных киллеров (ЕК), которые являются взаимосвязанными процессами. Общим между ними является то, что они осуществляют цитотоксическое действие за счет прямого влияния естественных киллеров. Отличием является то, что в первом случае цитотоксичность опосредована и направляется вирус-специфичными антителами, в то время как во втором случае наблюдается спонтанное уничтожение естественными киллерами. Указанные механизмы являются относительно примитивными, и их предназначением является обеспечение надзора за опухолевой трансформацией и начальным заражением вирусами и другими инфекционными агентами. Важным условием является распознавание антигенов I класса гистосовместимости модифицированных опухолевыми или инфекционными антигенами. Отрицательной стороной действия АЗКЦ и ЕК является то, что, уничтожая клетки мишени, в данном случае CD4⁺ Т-лимфоциты, указанные процессы вносят существенный вклад в развитие иммунодефицита при ВИЧ-инфекции (Tyler, Nastala, Stanley, et al., 1989; Murayama, Cai, Rinaldo, 1990; Skowron, Cole, Zheng, et al., 1997).

6.4 Нарушения Т-клеточного звена иммунитета при ВИЧ-инфекции

Спектр Т-клеточных нарушений при ВИЧ-инфекции достаточно широк. Практически все эти нарушения находят объяснение в количественном истощении CD4⁺ Т-лимфоцитов. Вместе с тем, показано, что Т-клеточные нарушения могут наблюдаться и на ранних сроках заболевания, даже в период, когда уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов сохраняется на нормальном уровне. Степень и спектр иммунных нарушений зависят от стадии инфекционного процесса. Одним из первых проявлений является нарушение иммунного ответа на такие растворимые антигены, как столбнячный токсин и гриппозную вакцину. Затем следуют нарушения пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на аллоантигены и митогены. В конечном итоге, происходит нарушение множества других функций иммунной системы, таких, как секреция интерлейкина-2 и экспрессия рецепторов к данному лимфокину, снижение секреции гамма-интерферона а также образования иммуноглобулинов В-лимфоцитами (Pantaleo, Fauci, 1996; Clerici, Stocks, Zajac, et al., 1989, Fauci, 2002).

Т-лимфоциты у ВИЧ-инфицированных претерпевают множество фенотипических изменений. Помимо нарушения секреции интерлейкина-2 и экспрессии рецептора к данному цитокину, наблюдается снижение концентрации CD4⁺ клеток, несущих маркер CD28, являющийся важным фактором, обеспечивающим эффективную активацию Т-лимфоцитов. Причем, CD4⁺ клетки, лишенные данного маркера, неспособны адекватно реагировать на стимуляцию моноклональными антителами к CD3, а также экспрессировать такие маркеры активации, как HLA-DR, CD38 и CD45RO (Choremi-Papadopoulou, Viglis, Gargalianos, et al., 1994; Borthwick, Bofill, Gombert, et al., 1994).

Концентрация CD8⁺ Т-лимфоцитов способна варьировать в течение инфекционного процесса. После окончания острой фазы первичной инфекции, наблюдается некоторое повышение концентрации CD8⁺ Т-лимфоцитов, которая сохраняется на таком, несколько повышенном, уровне в течение всего латентного периода инфекции. Данное явление, вероятно, отражает экспансию клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к вирусу ВИЧ. Кроме того, в такой экспансии определенную роль могут играть гомеостатические механизмы, направленные на замещение CD4⁺ Т-лимфоцитов, погибающих в результате прямого действия вируса ВИЧ. Однако, эти механизмы более неспособны справляться с массовой гибелью лимфоцитов во время развившейся инфекции, когда происходит снижение числа CD8⁺ Т-лимфоцитов (Pantaleo, Demarest, Soudeyns, et al., 1994; Wilson, Ogg, Allen, et al., 1998).

Цитотоксическая функция CD8⁺ Т-лимфоцитов в выраженной степени проявляется на ранней стадии инфекционного процесса. По мере развития инфекции, однако, данная функция, по неизвестной причине, полностью теряется. Однако, показано, что по мере развития инфекции происходит значительное изменение фенотипа CD8⁺ Т-лимфоцитов, которые начинают экспрессировать маркеры клеточной активации, такие, как HLA-DR, на фоне отсутствия рецепторов к интерлейкину-2 (маркера CD25) и потери так называемого клоногенного потенциала. Считается, что особенности фенотипа CD8⁺ Т-лимфоцитов могут иметь определенное прогностическое значение у ВИЧ-инфицированных лиц. Показано, в частности, что те больные, которые экспрессируют маркеры HLA-DR⁺ /CD38 на поверхности CD8⁺ Т-лимфоцитов, имеют более благоприятный прогноз, нежели те лица, у которых фенотип CD8⁺ Т-лимфоцитов характеризуется, как HLA-DR⁺ /CD38⁺. Поскольку функция CD8⁺ Т-лимфоцитов в значительной степени определяется наличием адекватной поддержки со стороны CD4⁺ Т-лимфоцитов, количественные изменения последних, безусловно, отражаются на функционировании CD8⁺ клеток (Giorgi, Ho, Hirji, et al., 1994; Mocroft, Bofill, Lipman, et al., 1997; Liu, Hultin, Cumberland, et al., 1996).

Глубокий иммунодефицит, развивающийся у ВИЧ-инфицированных, трудно объяснить лишь эффектом прямого инфицирования иммунных клеток и количественного снижения их содержания в крови. Более вероятно, что нарушение функций CD4⁺ Т-лимфоцитов обусловлено комбинированным влиянием как количественного уменьшения числа клеток, так и разнообразными непрямыми эффектами вирусного процесса.

Неуклонное снижение популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных может быть связано с неспособностью иммунной системы к достаточно быстрой регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов с тем, чтобы компенсировать деструктивное влияние вируса ВИЧ. Такая инертность иммунной системы может быть

обусловлена, по меньшей мере, двумя причинами. Первая связана с разрушением резерва тимусных и костномозговых предшественников Т-лимфоцитов. Вторая причина имеет отношение к разрушительному влиянию вируса ВИЧ на микроокружение лимфоидной ткани, которое играет важную роль в восстановлении иммунокомпетентных клеток (Ioachim, Lerner, Tapper, 1983; Fernandez, Mouradian, Metroka, et al., 1983; Janossy, Pinching, Bofill, 1985; Biberfeld, Chayt, Marselle, et al., 1986; Racz, Tenner-Racz, Kahl, et al., 1986; Pallesen, Gerstoft, Mathiesen, 1987; Turner, Levine, Gill, et al., 1987; Pantaleo, Graziosi, Demarest, et al., 1993; Stanley, McCune, Kaneshima, et al., 1993).

Цитопатический эффект вируса может найти объяснение в разнообразных механизмах. В частности, определенное значение могут иметь следующие процессы: нарушение целостности клеточной мембраны в результате обширного отпочковывания вирусных частиц через клеточную поверхность (Leonard, Zagury, Desportes, et al., 1988; Lynn, Tweedale, Cloyd, 1988); вмешательство вирусного генома в процессы развития клеточной РНК; накопление в цитоплазме больших количеств гетеродисперсных молекул РНК; нарушение процессов белкового синтеза в результате накопления избыточных количеств вирусных РНК (Somasundaran, Robinson, 1988; Koga, Lindstrom, Fenyó, et al., 1988); накопление большого количества разрозненных частиц вирусной ДНК в клеточной цитоплазме (Shaw, Hahn, Arya, et al., 1984); развитие патологических процессов тирозинового фосфорилирования белков; внутриклеточное связывание вирусного белка gp120 с мембранным рецептором CD4 (Koga, Sasaki, Yoshida, et al., 1990; Cao, Park, Cooper, et al., 1996).

Видовые особенности цитопатического действия вируса определяются молекулярной последовательностью поверхностного белка gp120, что указывает на важность поверхностных структур вируса в данном процессе. Важным условием распространения инфекционного процесса, вероятно, является слияние мембран инфицированных клеток с мембранами неинфицированных CD4+ клеток благодаря формированию так называемого синцития. По крайней мере, было установлено, что существует корреляция между способностью вируса формировать синцитии в системе *in vitro* и агрессивностью клинического течения инфекции. Причем, эффективность формирования синцития зависит от наличия специальных лейкоцитарных молекул LFA-1 на поверхности человеческих CD4+ Т-лимфоцитов (Yoffe, Lewis, Petrie, et al., 1987; Hildreth, Orentas, 1989; Pantaleo, Butini, Graziosi, et al., 1991).

Гуморальный и клеточный иммунный ответ обеспечивают защитные функции, благодаря удалению вируса и клеток, инфицированных вирусом. Однако, поскольку мишенями для иммунной защиты являются сами же иммунные клетки, защитные процессы могут оказаться основной причиной удаления иммунокомпетентных клеток и нарушения иммунологических функций. Растворимые вирусные белки, в частности gp120, способны связываться с высокой степенью аффинности с молекулами CD4 на поверхности неинфицированных Т-лимфоцитов и моноцитов. Кроме того, вирус и/или вирусные белки связываются с дендритными или фолликулярными дендритными клетками. При этом противовирусные антитела способны распознавать такие молекулы и вызывать их элиминацию посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (Weinhold, Lyster, Stanley, et al., 1989; Zarling, Ledbetter, Sias, et al., 1990; Manca, Habeshaw, Dalglish, 1990; 335).

Другой важный механизм элиминации иммунных клеток ассоциирован с существованием гомологии между неpolиморфными детерминантами антигенов I типа Главного Комплекса Гистосовместимости с вирусными антигенами gp120 и gp41. Такое сходство может вести к образованию аутоантител к собственным белкам, которые способны уничтожать клетки за счет привлечения антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (Golding, Shearer, Hillman, et al. 1989; Grassi, Meneveri, Gullberg, et al. 1991; Silvestris, Williams, Dammacco, 1995)..

Кроме того, существует теория так называемого «слепого гомеостаза», вкратце упомянутая выше. Согласно этой теории, иммунная система стремится восстановить популяцию Т-лимфоцитов вне зависимости от того, к какому типу они принадлежат. В таких условиях результатом селективного уничтожения CD4⁺ Т-лимфоцитов будет являться усиленное формирование обеих субпопуляций Т-лимфоцитов – как CD4⁺, так и CD8⁺, что может вести к дальнейшему дисбалансу с преобладанием CD8⁺ Т-лимфоцитов. Если верна, данная теория имеет отношение лишь к ранним фазам инфекционного процесса, поскольку развившаяся болезнь характеризуется выраженным дефицитом обеих субпопуляций Т-лимфоцитов (Fauci and Lane, 2000).

Формирование комплекса вирусного антигена gp120 с антителами к gp120 ведет к перекрестному связыванию поверхностных рецепторов CD4, в результате чего Т-лимфоциты становятся неспособными реагировать на антигенные стимулы, поступающие путем стимуляции другого клеточного рецептора - CD3. Кроме того, перекрестное связывание рецепторов CD4 вирусным антигеном gp120 и/или комплексом gp120/анти-gp120 может вести к нарушениям процессов передачи антигенного сигнала, секреции интерлейкина-2 и экспрессии интерлейкиновых рецепторов. Результатом может явиться неадекватная активация клеток, являющаяся ключевым условием апоптоза и гибели иммунных клеток. Кроме того, важную роль могут сыграть суперантигены, имеющие происхождение от других микробов, которые вызывают состояние неадекватной активации иммунной системы (Banda, Bernier, Kurahara, et al., 1992, Garcia, Dadaglio, Cilote, et al., 1996; Laurence, Hodge, Posnett, 1992; Oyaizu, McCloskey, Coronese, et al, 1993). Более подробно механизмы апоптоза и действия суперантигенов, а также другие патогенетические механизмы развития ВИЧ-инфекции будут описаны в главе 3.

6.5 Другие иммунные нарушения при ВИЧ-инфекции

Нарушения В-лимфоцитов

Нарушения В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных проявляются неадекватной активацией, что отражается в спонтанной пролиферации, секреции иммуноглобулинов и гипергаммаглобулинемии, а также повышенной спонтанной секреции таких цитокинов, как TNF α и интерлейкин-6. Другим проявлением дефекта В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных является ослабленная реакция на первичную и вторичную иммунизацию белковыми и полисахаридными антигенами. Такие нарушения могут, отчасти, служить причиной повышенной заболеваемости ВИЧ-инфицированных разнообразными бактериальными инфекциями, а также причиной повышенной смертности детей, неспособных адекватно реагировать на обычное бактериальное окружение (Kehrl, Rieckmann, Kozlow, et al.; 1992; Rieckmann, Poli, Fox, et al., 1991; Rieckmann, Poli, Kehrl, et al., 1991; Amadori, Chieco-Bianchi, 1990; Ginaldi, De Martinis, D'Ostilio, et al. 1998).

При ВИЧ-инфекции отмечается некоторое снижение количества В-лимфоцитов. Было показано, что продукты экспрессии генов V_H3, расположенные на поверхности В-лимфоцитов, могут служить в качестве вирусных рецепторов, наравне с CD4 молекулами на поверхности Т-лимфоцитов, что может явиться причиной прямого цитотоксического действия вируса на В-лимфоциты. При этом, также, может наблюдаться действие вируса в качестве суперантигена (Berberian, Goodglick, Kipps, et al. 1993; Goodglick, Zevit, Neshat, et al, 1995).

В ряде исследований было продемонстрировано общее повышение концентрации иммуноглобулинов класса Е у ВИЧ-инфицированных. Предполагается ассоциация между повышением уровня иммуноглобулинов Е и появлением разновидностей вируса ВИЧ, индуцируемых синцитиумом (Wright, Nelson, Ledford, et al., 1990; Mazza, Grieco, Reddy, et al.,1995; Viganò, Balotta, Trabattini, et al.,1996).

Нарушения моноцитов и макрофагов

Также, как и Т-лимфоциты, моноциты несут на своей поверхности CD4 рецепторы и, следовательно, являются мишенями для вируса ВИЧ. Однако количественное содержание моноцитов у больных с ВИЧ-инфекцией, как правило, остается на уровне нормы. Дело в том, что степень цитотоксичности вируса по отношению к моноцитам является относительно низкой. Это означает, что клетки моноцитарного ряда могут служить в качестве резервуара для вируса ВИЧ, и принимать участие в его распространении даже в условиях антиретровирусной терапии (Cheng-Mayer, Liu, Landau, et al.,1997; Rana, Besson, Cook, et al.,1997; Di Marzio, Tse, Landau,1998; He, Chen, Farzan, et al. 1997; Perelson, Essunger, Cao, et al.,1997)

Хотя в условиях *in vivo* достаточно сложно выявить инфицированные циркулирующие моноциты, инфицирование тканевых макрофагов, в особенности макрофагов головного мозга (инфильтрирующих макрофагов или оседлых клеток микроглии), а также альвеолярных макрофагов, довольно легко установить (Weinberg, Mathhews, Cullen, et al., 1991; Schnittman, Psallidopoulos, Lane, et al.,1989; Valentin, Gegerfelt, Matsuda, et al.,1991; Collman, Hassan, Walker, et al.,1989; Koenig, Gendelman, Orenstein, et al.,1986; Armstrong, Horne,1984).

Инфицирование моноцитарных предшественников в костном мозгу является патогномичным признаком ряда гематологических нарушений у ВИЧ-инфицированных. Кроме того, у таких лиц наблюдаются такие нарушения, как недостаточная секреция интерлейкинов 1 и 12 и, наоборот, усиленная секреция интерлейкина 10, нарушения антиген-презентирующих свойств и способности индуцировать Т-клеточный ответ, дефекты Fc рецепторов и системы комплемента, нарушения окислительного метаболизма (респираторного взрыва), а также дефекты хемотаксиса и антигензависимой клеточной цитотоксичности (Ennen, Seipp, Norley, et al.,1990; Yoo, Chen, Kraus, et al. 1996; Polyak, Chen, Hirsch, et al., 1997; Meyaard, Schuitemaker, Miedema, 1993; Bender, Augor, Quinn et al., 1986; Baldwin, Fleischmann, Chung, et al., 1990; Kent, Stent, Sonza, et al., 1994; Poli, Botazzi, Acero, et al., 1985; Muller, Rollag, Froland, 1990; Spear, Kessler, Rothberg, et al., 1990; Lafrenie, Wahl, Epstein, et al., 1996).

Механизмы моноцитарных нарушений не могут быть объяснены лишь прямым цитотоксическим действием вируса ВИЧ. При воздействии на моноциты вирусным белком gp120, а также определенными цитокинами, может происходить неадекватная активация клеток, что ведет к дисфункции иммунной системы.

Следствием указанных процессов может явиться неэффективная антибактериальная активность моноцитов-макрофагов по отношению к таким патогенам, как *Candida*, *Toxoplasma gondii*, и *Histoplasma capsulatum* (Crowe, Vardaxis, Kent, et al., 1994; Biggs, Hewish, Kent, et al., 1995; Chaturvedi, Newman, 1997).

Нарушения дендритных клеток и клеток Лангерганса

Дендритные клетки представляют собой первую линию обороны слизистых оболочек и лимфоидных органов против вируса ВИЧ. Предполагается также, что эти клетки обеспечивают перенос вируса к лимфоидным органам, предоставляя его CD4⁺ Т-лимфоцитам и способствуя вирусной диссеминации. Дендритные клетки экспрессируют ряд хемокиновых рецепторов, которые могут использоваться в качестве корецепторов для связывания вируса (Granelli-Piperno, Moser, Pope, et al., 1996; Rubbert, Combadere, Ostrowski, et al., 1998; см. также главу 1, раздел «Жизненный цикл вируса ВИЧ» и подраздел «Связывание с рецепторами и корецепторами иммунных клеток»).

В настоящее время не существует единой точки зрения относительно действия вируса ВИЧ на функции дендритных клеток. Есть сообщения о том, что при ВИЧ-инфекции нарушается способность дендритных клеток предоставлять антигены иммунным клеткам, хотя другие группы исследователей не обнаружили каких-либо дисфункций дендритных клеток (Macatonia, Lau, Patterson, et al., 1990; Karhumaki, Viljanen, Cottler-Fox, et al., 1993; Hsia, Tsai, Zvaifler, et al., 1995). Большее согласие существует относительно способности вируса ВИЧ вызывать функциональные нарушения клеток Лангерганса, которые представляют собой те же самые дендритные клетки, только расположенные в коже и слизистых оболочках. Причем, указанные клетки могут играть важную роль в инициации и распространении инфекционного процесса (Dezutter-Dambuyant, Schmitt, 1993; Giannetti, Zambruno, Cimarelli, et al. 1993; Muller, Weier, Kojouharoff, et al., 1993; Zambruno, Giannetti, Bertazzoni, et al., 1995; Blauvelt, Katz, 1995).

Результаты ряда исследований позволяют предположить, что подверженность клеток Лангерганса к инфицированию вирусом ВИЧ зависит от подтипа вирусов. (Soto-Ramirez, Renjifo, McLane, et al., 1996). В частности, подтип В, распространенный в США и Западной Европе, плохо реплицируется в клетках Лангерганса, в то время как подтип Е, получивший распространение в Юго-Восточной Азии, способен достаточно эффективно реплицироваться в этих клетках (Soto-Ramirez, Renjifo, McLane, et al., 1996). В связи с вышеизложенным, было высказано предположение о том, что эпидемиологические особенности механизмов передачи вируса связаны с особенностями заражения клеток Лангерганса. Так, в США и Европе основными путями передачи вируса являются гомосексуальный и трансфузионный (через зараженные иглы), в то время как в странах южной части Африки (субэкваториальных странах), Азии и Индии около 90 процентов инфекции передается гетеросексуальным путем (Quinn, 1996). Считается, что та молекулярная разновидность вируса ВИЧ, которая эффективно реплицируется в клетках Лангерганса, вероятнее всего вовлекается в развитие инфекции, передаваемой гетеросексуальным путем (Spira, Marx, Patterson, et al., 1996). Следует, однако, отметить, что существуют определенные противоречия в интерпретации этой гипотезы, и необходимо провести дальнейшие, более углубленные исследования, для того чтобы установить истинную роль молекулярной дихотомии вируса в предпочтительном заражении иммунных клеток и эпидемиологических

особенностях его глобального распространения (Pope, Frankel, Mascola, et al., 1997; Dittmar, Simmons, Hibbitts, et al., 1997).

Нарушения естественных киллеров

Как указывалось выше, роль естественных киллеров заключается в обеспечении иммунологического надзора за вирус-инфицированными клетками, определенными типами опухолей и аллогенными клетками. Функциональные нарушения естественных киллеров имеют место в течение всего процесса ВИЧ-инфекции; причем степень этих нарушений зависит от тяжести заболевания. Было продемонстрировано количественное снижение количества CD16⁺/CD56⁺ субпопуляций естественных киллеров. Данные о нарушении цитолитических свойств естественных киллеров достаточно противоречивы. Если такие нарушения и существуют, то, более вероятно, они связаны с недостаточностью стимулирующих сигналов со стороны CD4⁺ Т-лимфоцитов (Hu, Hultin, Hultin, et al., 1995; Lucia, Jennings, Cauda, et al., 1995; Ahmad, Menezes, 1996a; Ahmad, Menezes, 1996b; Ullum, Gotzsche, Victor, et al., 1995).

Важно отметить, что естественные киллеры являются важными источниками СС-хемокинов, которые способны подавлять вирус ВИЧ у инфицированных лиц (см. ниже: роль цитокинов). В частности, они способны продуцировать значительные количества таких хемокинов, как MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES. Данная продукция еще больше усиливается при стимуляции интерлейкинами 2 и 15. Таким образом, аналогично CD8⁺ Т-лимфоцитам, естественные киллеры способны как подавлять репликацию вируса, так и действовать посредством цитокинов и других растворимых факторов (Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, et al., 1998).

6.6 Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Иммунная система находится в состоянии гомеостаза, благодаря регуляции со стороны цитокинов – химических соединений, продуцируемых, в основном, лимфоцитами и макрофагами. Цитокины содержатся в крови в избыточных количествах и продуцируются постоянно, даже в условиях, когда иммунная система находится в состоянии покоя. При активации иммунных клеток во время антигенной стимуляции происходит усиление продукции цитокинов.

Показано, что цитокины могут играть определенную роль в регуляции экспрессии вируса ВИЧ в системе *in vitro*. Цитокинами, способными индуцировать экспрессию вируса ВИЧ, являются интерлейкины IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, факторы некроза опухолей - TNF α и TNF β , фактор, стимулирующий колонии макрофагов, - M-CSF, а также фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов, - GM-CSF (Cohen, Kinter, Fauci, 1997; Fauci, 1996; Miedema, 1992; Poli, Fauci, 1995; Alonso, Pontiggia, Medenica, et al., 1997; Smithgall, Wong, Critchett, et al., 1996; Bayard-McNeeley, Doo, He, et al., 1996; Kinter, Poli, Fox, et al., 1995; Lucey, Pinto, Bethke, et al., 1997). Среди указанных цитокинов, наиболее выраженный эффект отмечался у так называемых про-воспалительных цитокинов, к которым относятся TNF α , IL-1 β и IL-6 (Cohen, Kinter, Fauci, 1997; Poli, Fauci, 1995). Показано, что интерфероны INF- α и INF- β , а также IL-16 способны подавлять репликацию вируса ВИЧ (Zhou, Goldstein, Devadas, et al. 1997; Maciaszek, Parada, Cruikshank, et al., 1997). Другая группа цитокинов - трансформирующий фактор роста - TGF- β , такие интерлейкины, как IL-4 и IL-10, а также IFN γ , способны либо усиливать, либо

подавлять экспрессию вируса ВИЧ, в зависимости от примененной модели исследования (Naif, Li, Ho-Shon, et al., 1997; Valentin, Lu, Rosati, et al., 1998; Weissman, Poli, Fauci, 1995).

Важно отметить, что высокие уровни экспрессии цитокинов имеют место в лимфоидной ткани – там, где, в основном, происходит активная репликация вируса ВИЧ. Причем, основными продуцентами цитокинов являются хронически активированные CD8⁺ Т-лимфоциты и макрофаги (Boyle, Berger, Tschuchnigg, et al., 1993; Graziosi, Pantaleo, Gantt, et al., 1994; Graziosi, Gantt, Vaccarezza, et al., 1996; Alonso, Pontiggia, Medenica, et al., 1997; Emilie, Peuchmaur, Maillot, et al. 1990; Esser, vonBriesen, Brugger, et al., 1991).

Как известно, Т-хелперные лимфоциты подразделяются на две группы, в зависимости от типа продуцируемых цитокинов. Клетки первой группы называются Т-хелперами-1 (ТН)-1. Они характеризуются способностью секретировать IL-2 и IFN γ и опосредовать клеточные иммунные реакции. Клетки второй группы - ТН-2 характеризуются секрецией IL-4, IL-5 и IL-10 и способностью опосредовать гуморальный иммунный ответ. В связи с этим принято подразделять характер иммунного ответа в зависимости от секретируемых цитокинов на два типа - ТН-1 и ТН-2 (Romagnani, 1992; Hsieh, Macatonia, Tripp, et al. 1993; Trinchieri, 1993). Показано, что ВИЧ-инфицированные лица проявляют снижение способности функционировать по типу ТН-1, в сравнении с ТН-2. Однако, пока нет убедительных доказательств того, что дихотомия иммунных клеток играет существенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции (Clerici, Hakim, Venzon, et al., 1993; Clerici, Wynn, Berzofsky, et al., 1994; Maggi, Mazzetti, Ravina, et al., 1994; Meyaard, Otto, Keet, vanLier, et al., 1994; Clerici, Shearer, 1993; Klein, Dohmeyer, Dohmeyer, et al., 1997; Vyakarnam, Mearns, Martin, et al., 1995; Clerici, Balotta, Meroni, et al., 1996).

Многие соединения, участвующие в регуляции репликации вируса ВИЧ, способны функционировать в синергичном взаимодействии. Конечным результатом действия многих цитокинов является та или иная степень репликации вируса ВИЧ, которая зависит от баланса между стимулирующим и подавляющим действием цитокинов. Примером такой эндогенной регуляции является действие интерлейкина-10 (IL-10), который способен подавлять репликацию вируса ВИЧ путем блокирования цитокинов, стимулирующих репликацию вируса – таких, как TNF α и IL-6.

Молекулярные механизмы регуляции вирусной репликации могут быть охарактеризованы на примере такого цитокина, как TNF α , который активирует белок NF- κ B, служащий активатором вируса на уровне его транскрипции. В то же время, стимулирующий эффект IL-1 β , хотя и реализуется на уровне транскрипции, никак не связан с белком NF- κ B (Osborn, Kunkel, Nabel, 1989; Duh, Maury, Folks, et al., 1989). Действие таких цитокинов, как IL-6, GM-CSF и IFN γ на репликацию вируса ВИЧ, вероятнее всего, происходит на посттранскрипционном уровне. У ВИЧ-инфицированных больных повышенные уровни TNF α и IL-6 обнаруживаются в плазме и цереброспинальной жидкости, а повышенные концентрации TNF α , IL-1 β , IFN γ и IL-6 наблюдаются в лимфоузлах. Механизмы действия β -хемокинов RANTES, MIP-1 α и MIP-1 β заключаются в блокировании связывания вируса с макрофагальным ко-рецептором CCR5.

Участие цитокинов в регуляции репликации вируса ВИЧ представлено на рисунке 6.2.

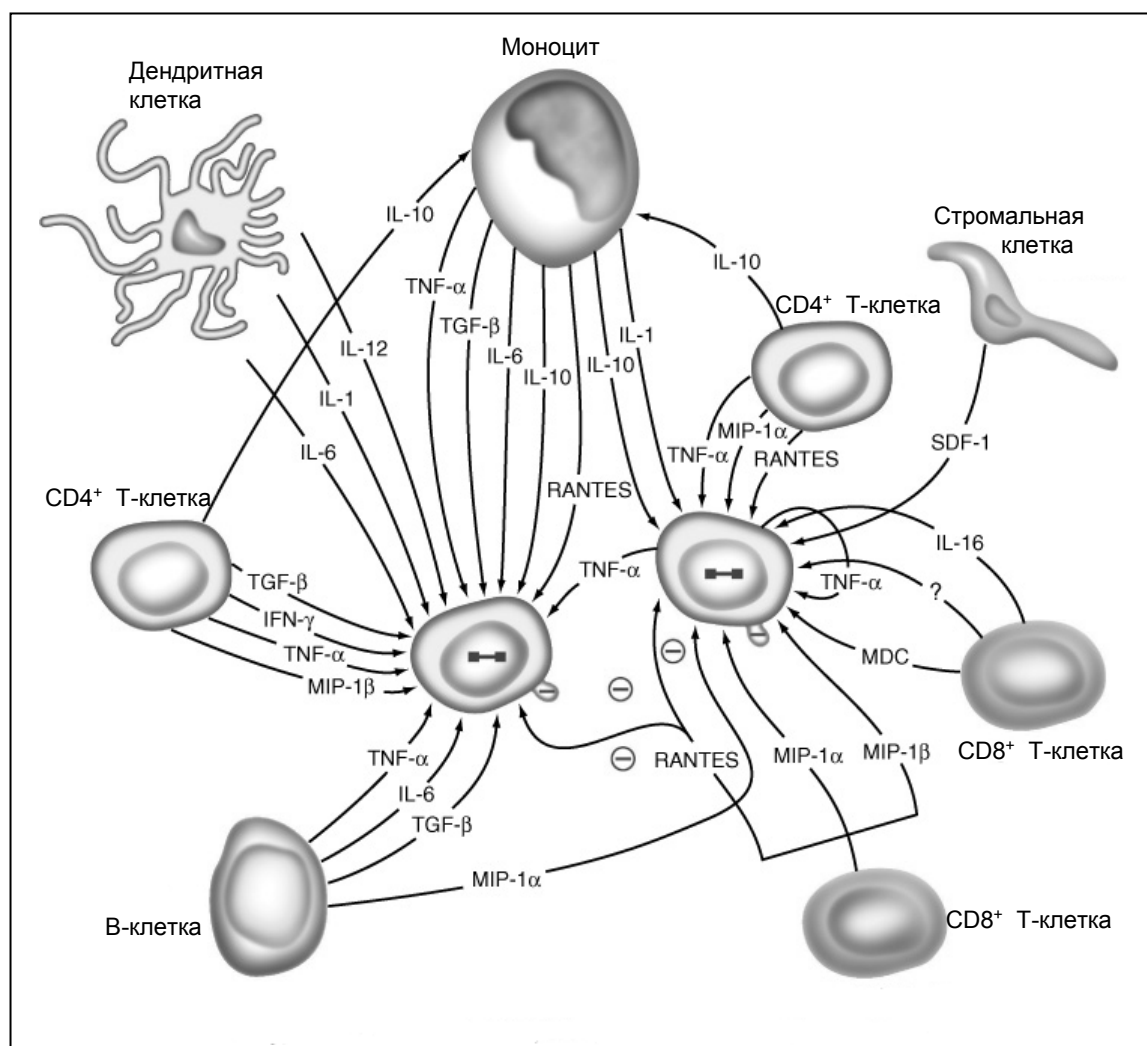


Рисунок 6.2. Сеть цитокинов, участвующих в регуляции репликации вируса ВИЧ. Провоспалительные цитокины TNF-α, IL-1β, и IL-6 способствуют усилению репликации. TGF-β и IL-10 подавляют репликацию; причем в случае с IL-10 это происходит за счет подавления провоспалительных цитокинов. SDF-1 подавляет штаммы утилизующие CXCR4, в то время как MDC-1 подавляет как штаммы утилизующие CXCR4, так и штаммы утилизующие CCR5. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 116-3, стр 1539, Elsevier Inc.)

ПАТОГЕНЕЗ И ДИНАМИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Отличительным признаком ВИЧ-инфекции является глубокий иммунодефицит в результате прогрессирующей количественной и качественной недостаточности хелперных Т-лимфоцитов. Уменьшение до определенного уровня числа Т-лимфоцитов, в особенности тех, которые несут маркер CD4⁺, ведет к развитию так называемых оппортунистических состояний - различных инфекционных заболеваний и опухолевых процессов. Следует отметить, что некоторые проявления СПИДа, такие, как саркома Капоши и отдельные неврологические нарушения, невозможно объяснить лишь иммуносупрессивным эффектом вируса ВИЧ, поскольку эти нарушения могут проявляться задолго до начала развития иммунологических дефектов.

Комбинация патогенного и иммунопатогенного действия вируса ВИЧ в процессе развития инфекции с момента ее начала до развития клинической симптоматики является достаточно сложной и разнообразной. Важно отметить, что патогенетические механизмы ВИЧ-инфекции являются многофакторными и многофазными и могут различаться на отдельных фазах заболевания. По указанной причине необходимо знать особенности течения ВИЧ-инфекции для того, чтобы полнее понять эти патологические процессы.

7.1 Молекулярно-клеточные механизмы развития ВИЧ-инфекции

Играет ли роль цитотоксическое действие вируса ВИЧ на иммунные клетки?

В настоящее время ведутся активные дискуссии о механизмах, ведущих к гибели иммунных клеток при ВИЧ-инфекции. В лабораторных условиях в системе *in vitro* было продемонстрировано множество механизмов прямого цитотоксического действия вируса на иммунные клетки, ведущего к развитию дисфункции иммунной системы (Gallo, Salahuddin, Popovic, et al. 1984; Levy, Hoffman, Kramer, et al. 1984; Shaw, Hahn, Arya, et al. 1984; Popovic, Sarngadharan, Read, et al. 1984; Sodroski, Goh, Rosen, et al. 1986; DeRossi, Franchini, Aldovini, et al. 1986; Lifson, Reyes, McGrath, et al. 1986; Lifson, Feinberg, Reyes, et al. 1986). Несмотря на обилие подобных данных, пока, однако, неясно, каков этот механизм или какова комбинация механизмов, которые ответственны за развитие инфекции и разрушение Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4⁺.

Количественный анализ ВИЧ-инфицированных клеток указывает на то, что прямое цитотоксическое действие вируса является далеко не единственным патогенетическим механизмом гибели CD4⁺ Т-лимфоцитов. В частности, на ранней асимптоматической стадии инфекции пропорция ВИЧ-инфицированных CD4⁺ Т-лимфоцитов по отношению к неинфицированным составляет лишь от 1:1000 до 1:100 (Pantaleo, Graziosi, Butini, et al., 1991; Schnittman, Greenhouse, Psallidopoulos, et al., 1990). Несмотря на то, что по мере развития инфекции данная пропорция увеличивается, она редко превышает 1:100, даже у больных с клиническими симптомами СПИДа (Schnittman, Greenhouse, Psallidopoulos, et al., 1990; Bagnarelli, Menzo, Valenza, et al., 1992; Connor, Mohri, Cao, et al., 1993; Michael, Vahey, Burke, et

al., 1992; Poznansky, Walker, Haseltine, et al., 1991). Причем, даже в лимфоидной ткани, где имеет место концентрация вирусной нагрузки, и степень экспрессии вируса достигает своего максимума, пропорция ВИЧ-инфицированных CD4⁺ Т-лимфоцитов не достигает такого уровня, при котором прямое цитотоксическое действие вируса можно было бы отнести к основному патогенетическому механизму ВИЧ-инфекции. Эти причины указали на необходимость поиска ряда других непрямых механизмов, виновных в гибели Т-лимфоцитов и развитии инфекции.

Роль клеточной активации в патогенезе ВИЧ-инфекции

В норме иммунная система находится в состоянии ожидания внешнего антигенного стимула. Активация иммунной системы является важным компонентом адекватного иммунного ответа на внешний антиген. В физиологических условиях, после того, как иммунная система прореагирует на антигенный стимул, она возвращается в состояние относительного спокойствия. Однако во время ВИЧ-инфекции иммунная система находится в состоянии постоянной активации в связи с постоянной вирусной репликацией и наличием хронической инфекции. Такое состояние персистирующей активации характеризуется гиперстимуляцией В-лимфоцитов (ведущей к гипергаммаглобулинемии); спонтанной пролиферацией лимфоцитов; активацией моноцитов; экспрессией маркеров активации на поверхности CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов; гиперплазией лимфоузлов (в особенности, на ранней стадии процесса); усиленной секрецией провоспалительных цитокинов; повышенным уровнем неоптерина, β_2 -микроглобулина, кислото-чувствительного интерферона, и растворимых рецепторов интерлейкина-2; а также аутоиммунными процессами (Cohen, Kinter, Fauci., 1997; Ascher, Sheppard, 1990; Fauci, 1996; Ascher, Sheppard, 1988, Fauci and Lane, 2000).

Репликационный цикл ВИЧ-инфекции в наибольшей степени достигается в активированных лимфоцитах (Zack, Arrigo, Weitsman, et al., 1990; Bukrinsky, Stanwick, Dempsey, et al. 1991). Существует ряд доказательств того, что репликация вируса ВИЧ зависит от антиген-опосредованной активации CD4⁺ Т-лимфоцитов. ВИЧ-инфицированные лица с сопутствующей инфекцией характеризуются временным повышением уровня вирусемии, которая коррелирует со степенью иммунной активации, вызванной антигенами, отличающимися от антигенов вируса ВИЧ (Claydon, Bennett, Gor, et al. 1991; Fultz, Gluckman, Muchmore, et al. 1992; Ho, 1992; O'Brien, Grovit-Ferbas, Namazi, et al. 1995; Staprans, Hamilton, Follansbee, et al. 1995; Stanley, Ostrowski, Justement, et al. 1996; Goletti, Weissman, Jackson, et al. 1996)

Постоянная иммунная активация может иметь ряд отрицательных последствий. Во-первых, процесс обратной транскрипции, интеграции и распространения вируса характеризуется гораздо большей интенсивностью в активированных Т-лимфоцитах по сравнению с неактивированными (хотя и инфицированными) клетками. Важным фактором также является вероятность истощения иммунной системы и ее неспособность реагировать на широкий спектр антигенов в результате длительного и постоянного антигенного сигнала (Fauci and Lane, 2000). Кроме того, активация иммунной системы может способствовать элиминации клеток посредством явления, называемого апоптозом – программированной гибели клеток (см. ниже), а также за счет секреции определенных цитокинов, способных индуцировать экспрессию вирусов ВИЧ. Важно отметить, что цитокины, которые индуцируют Т-клеточную активацию, способствуют дальнейшему усилению репликации вируса путем перевода латентных инфицированных клеток в состояние, при котором они

становятся активными продуцентами вируса (Chun, Engel, Ehler, et al.1998). Однако, данное явление можно рассматривать в качестве важного механизма достижения латентного резерва инфицированных лимфоцитов, которые являются труднодоступными при использовании традиционной антиретровирусной терапии. Считается, что из-за наличия такого труднодоступного резерва латентных инфицированных лимфоцитов, перспективы полного удаления вирусов ВИЧ и, следовательно, излечения больных ВИЧ являются весьма сомнительными (Silicano, 2002; Saag, 2002).

Роль апоптоза

Апоптоз – это физиологическое явление, характеризующееся программированной гибелью истощенных клеток. Апоптоз свойственен обычным процессам органогенеза, а также клеточной пролиферации, характерной для нормального иммунного ответа. Это явление тесно ассоциировано с клеточной активацией. Существует гипотеза, согласно которой апоптоз является одним из патогенетических механизмов ВИЧ-инфекции в связи с тем, что последовательные активационные стимулы способны уничтожать CD4+ Т-лимфоциты путем апоптоза. Показано, что острая инфекция Т-лимфоцитов способна индуцировать апоптоз, а Т-лимфоциты, выделенные от ВИЧ-инфицированных больных, характеризуются повышенной степенью апоптоза по сравнению с Т-лимфоцитами, выделенными от неинфицированных больных (Laurent-Crawford, Krust, Muller, et al. 1991; Terai, Kornbluth, Pauza, et al., 1991; Groux, Torpier, Monte, et al., 1992; Meyaard, Otto, Jonker, et al., 1992).

Первые сигналы, необходимые для индуцирования апоптоза, могут исходить от перекрестного связывания рецептора CD4 вирусной молекулой gp120 или комплексом gp120/анти-gp120. Второй сигнал, непосредственно ведущий к гибели клетки, исходит от Т-клеточного рецептора, связывающего обычный невирусный антиген (Banda, Bernier, Kurahara, et al. 1992; Oyaizu, McCloskey, Coronese, et al. 1993). Кроме того, вирусный протеин, кодируемый Tat-геном, также способен вызывать гибель клеток путем апоптоза, что, вероятно, связано с усилением активации цикло-зависимых киназ и повышения концентрации лиганда CD95 (Li, Friedman, Wang, et al., 1995; Westendorp, Frank, Ochsenbauer, et al., 1995).

Многочисленные исследования показали, что степень апоптоза заметно увеличивается при ВИЧ-инфекции, и он наблюдается не только в CD4+ Т-клетках, но и в CD8+ Т-клетках и В-лимфоцитах (Muro-Cacho, Pantaleo, Fauci, 1995). Более того, интенсивность апоптоза коррелирует со степенью общей активации иммунной системы, но не со стадией заболевания или вирусной нагрузкой (Finkel, Tudor-Williams, Banda, et al., 1995; Gougeon, Lecoer, Dulioust, et al., 1996; Meyaard, Otto, Keet, et al., 1994). Вероятно, процесс апоптоза вносит определенный вклад в развитие иммунных нарушений при ВИЧ-инфекции, но, скорее всего, данный процесс представляет собой неспецифический механизм, отражающий ненормальный процесс постоянной иммунной активации.

Роль суперантигенов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Предполагается, что в патогенезе ВИЧ-инфекции важную роль могут играть суперантигены, кодируемые либо ретровирусами, либо другими микроорганизмами. Развитие иммунного ответа на традиционные антигены происходит тогда, когда они вначале предоставляются антигенами гистосовместимости антиген-

презентирующих клеток (макрофагов или дендритных клеток), а затем связываются с переменным участком Т-клеточных рецепторов с последующей активацией Т-лимфоцитов. Такие антигены способны активировать лишь незначительное количество клеток, а именно менее 1/100 000 от общего числа Т-лимфоцитов. Вместе с тем, существуют особые бактериальные антигены, так называемые суперантигены, которые способны связываться и активировать целые субпопуляции Т-лимфоцитов. Это происходит не за счет связывания специфических антигенных рецепторов, а путем связывания другого участка переменного региона β -цепи Т-клеточных рецепторов. В настоящее время идентифицировано 24 семейства Т-клеток в зависимости от типа данного переменного участка рецепторов (Fauci and Lane, 2000). Суперантиген способен связываться со всеми клетками, принадлежащими к конкретной субпопуляции Т-лимфоцитов. Это ведет к массивной активации Т-клеток, которые, в результате, не способны реагировать на другие стимулирующие сигналы, и исключаются из процесса иммунного ответа.

Предполагается, что исключение целых клонов Т-лимфоцитов из периферической крови ВИЧ-инфицированных связано с участием вируса ВИЧ в кодировании суперантигена (Imberti, Sottini, Bettinardi, et al., 1991). Кроме того, функциональная несостоятельность определенных субпопуляций Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных, или же их большая подверженность инфицированию вирусом ВИЧ также могут свидетельствовать о роли суперантигенов в патогенезе ВИЧ-инфекции (Garcia, Dadaglio, Cilote, et al., 1996; Laurence, Hodge, Posnett, 1992; Posnett, Kabak, Dobrescu, et al., 1995; Dobrescu, Kabak, Mehta, et al. 1995). Вместе с тем, ряд других исследований позволил установить весьма противоречивые данные, свидетельствующие о том, что указанные процессы либо связаны с сопутствующей цитомегаловирусной инфекцией, либо являются результатом простого перераспределения поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов, а не удаления самих клеток (Dobrescu, Ursea, Pope, et al., 1995; Boyer, Smith, Ferre, et al., 1993; Posnett, Kabak, Hodge, et al., 1993; Boldt-Houle, Rinaldo, Ehrlich, 1993; Pantaleo, Demarest, Soudeyns, et al., 1994).

Таким образом, пока не существует убедительных доказательств того, что вирус ВИЧ способен кодировать синтез суперантигена. Также не существует каких-либо доказательств того, что исключение субпопуляций Т-лимфоцитов из иммунного ответа вследствие активации суперантигеном имеет патогенетическое значение при ВИЧ-инфекции. Однако, если суперантиген, ассоциированный с какими-либо микроорганизмами, и играет какую-либо роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, эта роль, вероятнее всего, связана с тем, что суперантиген, активируя целые субпопуляции Т-лимфоцитов, делает их более подверженными действию вирусной инфекции.

Аутоиммунный механизм

Аутоиммунные процессы весьма характерны для больных, инфицированных вирусом ВИЧ, и они отражают, по крайней мере, состояние хронической активации иммунной системы. Хотя эти процессы и наблюдаются в отсутствии аутоиммунных заболеваний, описано множество клинических проявлений, которые могут быть ассоциированы с аутоиммунными состояниями. Аутоиммунные процессы при ВИЧ-инфекции характеризуются наличием антител к лимфоцитам, и реже - к нейтрофилам. Антитела к тромбоцитам могут иметь определенное клиническое значение, играя роль в развитии тромбоцитопении у больных с ВИЧ-инфекцией. Заслуживают внимания сообщения о наличии антител к ядерным и

цитоплазматическим компонентам клеток, а также к кардиолипину, молекулам CD4, CD43, интерлейкину-2 и широкому спектру сывороточных белков – альбумину, иммуноглобулинам и тироглобулину (Fauci and Lane, 2000).

Кроме того, имеются сообщения о характерных для ВИЧ-инфекции перекрестных реакциях между вирусными белками ВИЧ, такими, как gp120 и gp41, с антигенами второго класса Главного Комплекса Гистосовместимости (МНС), а также антителами к белкам данного комплекса. Эти антитела могут потенциально вести к удалению клеток, несущих белки второго класса гистосовместимости посредством реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности (Golding, Shearer, Hillman, et al. 1989). Наконец, имеются сообщения о гомологичности поверхностных белков вируса ВИЧ с интерлейкином-2 и белками первого класса комплекса гистосовместимости (Grassi, Meneveri, Gullberg, et al., 1991; Silvestris, Williams, Dammacco. 1995).

Кофакторы, участвующие в патогенезе ВИЧ-инфекции

Как эндогенные, так и экзогенные факторы могут играть определенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции посредством ряда механизмов. Одним из них является усиление экспрессии вируса за счет клеточной активации. Важным эндогенным фактором, регулирующим экспрессию вируса, является действие цитокинов, которые описаны в предыдущей главе. Среди экзогенных факторов, вероятно, действующих на репликацию вирусов, важную роль играют другие микробы. Они, поэтому, могут рассматриваться в роли реальных или потенциальных ко-факторов ВИЧ-инфекции. На основании анализа ко-инфекции ВИЧ с другими вирусными заболеваниями, такими, как вирус *Herpes Simplex* I типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна Барра, вирус гепатита В, аденовирусы, было показано, что ко-инфекция способна стимулировать экспрессию вируса ВИЧ. Аналогичным действием обладают также микоплазмы. Микобактерия туберкулеза представляет собой распространенную оппортунистическую инфекцию. Причем, у ВИЧ-инфицированных не только высока вероятность развития активного туберкулеза, но показано, что туберкулез способен ускорять процесс развития ВИЧ-инфекции. Было продемонстрировано, что уровень вирусемии в плазме значительно выше у ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом, по сравнению с уровнем вирусемии в условиях отсутствия туберкулеза, а также у больных после проведенного курса химиотерапии туберкулеза (Fauci and Lane, 2000).

7.2 Роль генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции

В ряде исследований была показана роль генов Главного Комплекса Гистосовместимости, а также ряда других генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции. В частности, предполагается определенная связь генетических факторов с характером клинического течения болезни, и такими проявлениями, как саркома Капоши, диффузная лимфаденопатия, а также с предрасположенностью к длительному выживанию или, наоборот, – к более агрессивному течению. Эти генетические механизмы могут иметь отношение к экспрессии определенных эпитопов Т-лимфоцитов, обеспечивающих их более выраженные цитотоксические свойства и, следовательно, более эффективную иммунную защиту от ВИЧ-инфекции. Кроме того, возможна роль экспрессии генов, обеспечивающих более быстрое распознавание инфицированных клеток эффекторными лимфоцитами.

Наиболее убедительные доказательства важной роли генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции были опубликованы в 1996 году (Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al., 1996). Эти данные касались индивидуумов, которые имели многочисленные половые контакты с ВИЧ-инфицированными, но оставались неинфицированными. Paxton и соавторы установили, что в периферической крови у двоих таких лиц обнаруживались моноклеарные клетки, резистентные к заражению разновидностями вируса, тропными к макрофагам, однако, эти клетки быстро инфицировались вирусами, тропными к Т-лимфоцитам. Генетический анализ позволил установить, что эти два человека унаследовали гомозиготные дефекты в генах, экспрессирующих CCR5 рецептор. Как известно, данная молекула является клеточным ко-рецептором для вирусов, тропных к макрофагам. В связи с таким дефектом, вирус оказывается неспособным связываться с макрофагами.

Популяционные исследования позволили установить, что, приблизительно, один процент западноевропейцев несут гены, гомозиготные по дефекту рецептора CCR5, а двадцать процентов являются гетерозиготными по данному гену (Samson, Libert, Doranz, et al., 1996; Dean, Carrington, Winkler, et al., 1996; Huang, Paxton, Wolinsky, et al., 1996; Zimmerman, Buckler-White, Alkhatib, et al., 1997).

Вместе с тем, когортные исследования сотен образцов ДНК, полученных от людей, принадлежащих к этническим группам из Западной и Центральной Африки и Японии, не установили ни одного дефектного гена, экспрессирующего рецептор CCR5. В когорте из 1400 ВИЧ-инфицированных западноевропейцев не было обнаружено ни одного представителя, гомозиготного по данному гену. Все это свидетельствует о важной роли гомозиготного дефекта в обеспечении протекции от заражения вирусом ВИЧ-1 (Biti, French, Young, et al., 1997; Theodorou, Meyer, Magierowska, et al., 1997; O'Brien, Winkler, Dean, et al., 1997; Michael, Nelson, KewalRamani, et al., 1998). Более того, было установлено, что наличие гетерозиготных генов, дефектных по рецептору CCR5, распространено, в большей степени, среди лиц с медленно-прогрессирующими формами ВИЧ-инфекции, по сравнению с теми, у которых болезнь развивается быстрее (Michael, Chang, Louie, et al., 1997; Cohen, Vaccarezza, Lam, et al., 1997; Eugen-Olsen, Iversen, Garred, et al., 1997).

7.3 Роль лимфоидных органов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Лимфоузлы являются основными анатомическими органами, где происходит развитие ВИЧ-инфекции. В практических целях анализ патогенеза ВИЧ-инфекции ограничивается моноклеарными клетками периферической крови. Однако лимфоциты периферической крови представляют лишь 2 процента от общего количества лимфоцитов и необязательно отражают статус иммунной системы в целом. Большинство лимфоцитов содержатся в лимфоидных органах, таких, как лимфоузлы, селезенка, лимфоидная система кишечника. Более того, репликация вируса ВИЧ главным образом происходит в лимфоидных органах, а не в крови; причем уровень вирусемии в плазме, в основном, отражает продукцию вируса в лимфоидной ткани (Pantaleo, Graziosi, Demarest, et al., 1993; Pantaleo, Graziosi, Butini, et al., 1991; Embretson, Zupancic, Ribas, et al., 1993; 362:359–362).

Прогрессирование ВИЧ-инфекции у отдельных больных характеризуется генерализованной лимфаденопатией в начальной стадии заболевания. У других больных отмечается лишь транзиторная (преходящая) лимфаденопатия.

Лимфаденопатия является отражением клеточной активации и иммунного ответа на вирус, который происходит в лимфоидной ткани и проявляется гиперплазией фолликул и зародышевых центров лимфоидной ткани. Вовлеченность лимфоузлов характерна для всех ВИЧ-инфицированных, включая даже тех, у которых не пальпируются патологические лимфоузлы. Считается, что прогрессирующая генерализованная лимфаденопатия отражает усиленный иммунный ответ на вирус ВИЧ и ассоциируется с лучшим прогнозом.

Одновременное исследование лимфоузлов и периферической крови в различные периоды инфекционного процесса, включая ранние бессимптомные стадии, промежуточные периоды и стадию развившейся болезни, позволило установить ряд важных особенностей патогенеза ВИЧ-инфекции. При этом была использована комбинация таких методов исследования, как полимеразная цепная реакция (PCR) с ДНК и РНК в лимфоидной ткани и РНК в плазме, *in situ* гибридизация вирусной РНК, а также световая и электронная микроскопия. У большинства больных в ранней стадии инфекции, до развития выраженного иммунодефицита (уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов >500/микролитр), вирусемия плазмы сохраняется на достаточно низком уровне, вирусная нагрузка (количество инфицированных клеток) в периферической крови лишь незначительна, а выделение вируса этими клетками остается на минимальном уровне. Вместе с тем, именно в этот период наблюдается феномен захвата значительного количества внеклеточных вирусных частиц фолликулярными дендритными клетками (ФДК), расположенными в зародышевых центрах лимфоузлов. *In situ* гибридизация позволяет также установить процесс выделения вируса отдельными клетками лимфоузлов. Количество таких клеток сохраняется достаточно низким на начальных этапах болезни, но значительно резко возрастает по мере прогрессирования инфекционного процесса. Микроскопическое исследование лимфоузлов показывает, что во время перехода от первичной инфекции к хронической происходит формирование зародышевых центров лимфоузлов, где имеет место задержка вируса. Процесс массивного задержания вируса в лимфоузлах вместе с интенсивным иммунным ответом, вероятно, служат главной причиной резкого снижения плазменной вирусемии, наблюдающегося у большинства больных после периода первоначальной взрывообразной вирусемии, характеризующей первичную инфекцию (Fauci and Lane, 2000).

На начальных стадиях ВИЧ-инфекции структура зародышевых центров лимфоузлов в целом сохраняется и, даже, в некоторой степени гиперплазируется в связи с пролиферацией главным образом В-лимфоцитов. На электронной микроскопии обнаруживается сеть фолликулярных дендритных клеток с множеством длинных пальцевидных отростков, которые покрывают лимфоциты зародышевых центров. Внеклеточные вирусы способны прикрепляться к этим отросткам, и таким образом предоставляться лимфоцитам с последующей их активацией. Именно это явление служит причиной постоянного напряжения иммунной системы при ВИЧ-инфекции, в результате последовательных процессов клеточной активации, ведущей к секреции таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 1 β , фактор некроза опухолей (TNF)- α , и интерлейкин-6, которые способны усиливать репликацию вируса в инфицированных клетках. Более того, CD4⁺ Т-лимфоциты, которые мигрируют в лимфоузлы для осуществления хелперной функции, подвергаются контакту с вирусами, локализованными на поверхности фолликулярных дендритных клеток, что ведет к их дальнейшей активации и репликации вируса (Fauci and Lane, 2000).

Таким образом, при ВИЧ-инфекции нормальная физиологическая функция иммунной системы, предназначенная для очищения от вируса и развития иммунного ответа, в самом деле, ведет к неблагоприятным последствиям – активации лимфоцитов и усилению репликации вируса.

По мере прогрессирования болезни структура зародышевых центров начинает разрушаться, а функция задержания вируса становится все более ограниченной. Электронная микроскопия позволяет установить гибель фолликулярных дендритных клеток. На этой стадии происходит усиление плазменной вирусемии, увеличение количества инфицированных лимфоцитов в периферической крови и усиление выделения вируса индивидуальными клетками. Впоследствии наблюдается полное исчезновение фолликулярных дендритных клеток из лимфоузлов с нарушением их структуры и массивным высвобождением вируса в кровотоки (Fauci and Lane, 2000).

Завершающие стадии болезни характеризуются высоким уровнем плазменной вирусемии, которая отражает истинное усиление вирусной репликации в связи со значительным ограничением иммунологического контроля вирусной репликации, а также нарушением физиологической функции вирусного задержания в лимфоузлах. Процесс «сгорания» лимфоузлов значительно осложняет иммунодефицитное состояние при ВИЧ-инфекции и тем самым усугубляет неспособность адекватно реагировать на оппортунистические инфекции.

7.4 Патогенетические этапы развития ВИЧ-инфекции

Первичная ВИЧ-инфекция, начальная вирусемия и распространение вируса

Характер развития начальной ВИЧ-инфекции является критическим для последующего развития заболевания. В частности, феномен распространения вируса по лимфоузлам является ключевым фактором в установлении хронической и постоянной инфекции.

Развитие начальной инфекции в определенной степени зависит от пути заражения вирусом. Вирусы, которые попадают непосредственно в кровоток через зараженную кровь или ее продукты, более вероятно подвергаются начальному очищению и попадают в селезенку или другие лимфоидные органы, где происходит их репликация до критического уровня. Результатом является развитие вирусемии и дальнейшее распространение вируса (Fauci and Lane, 2000). Такой ход событий, в частности, характерен для заражения при гемотрансфузии и использовании зараженных игл и инструментов, вертикальной трансмиссии от матери к плоду и других ситуаций. В настоящее время неизвестно, какие из клеток первыми поражаются при попадании вируса. Однако, однозначно, Т-лимфоциты, несущие маркеры CD4+, а также клетки моноцитарного ряда являются конечными мишенями для инфекции.

На модели острой инфекции у обезьян было установлено, что первыми клеточными мишенями вируса ВИЧ-1 при его интравагинальной инокуляции являются клетки Лангерганса и дендритные клетки, которые затем передают вирус лимфоцитам. Известно, что дендритные клетки могут являться эффективными транспортерами вируса, способными предоставлять вирус CD4+ Т-лимфоцитам. Данный феномен вполне соответствует более общей роли дендритных клеток в качестве антиген-

презентирующих клеток в процессе нормального иммунного ответа (Kahn, Walker, 1998).

После контакта вируса с CD4+ Т-лимфоцитами происходит интенсивная репликация вируса и развитие вирусемии, ведущей к интенсивному распространению вируса по региональным лимфоузлам, в головной мозг и другие ткани. После попадания вируса ВИЧ в организм инфицированные клетки могут обнаруживаться в лимфоузлах в течение 2 дней и в плазме на 5-й день после заражения. Считается, что вирусемия ассоциируется с клиническими проявлениями «синдрома острой ВИЧ-инфекции», который может протекать в течение нескольких недель вскоре после заражения. Также с вирусемией связаны симптомы, напоминающие мононуклеоз. Однако часто вирусемия не проявляется никакими симптомами, даже несмотря на высокую концентрацию вируса в крови и интенсивные процессы его распространения. Пока не установлена связь между степенью начальной вирусемии и прогнозом развития инфекции. Однако очевидно, что наличие вирусемии спустя 1 год после начала инфекции коррелирует с быстротой развития инфекционного процесса (Kahn, Walker, 1998, Fauci and Lane, 2000).

Как указывалось выше, важное значение в патогенезе ВИЧ-инфекции играют цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные по отношению к вирусу ВИЧ-1. Их уровень в крови обратно коррелирует с концентрацией вирусной РНК в плазме крови (Ogg, Jin, Bonhoeffer, et al., 1998). Более того, данный индикатор можно рассматривать в качестве одного из наиболее ранних проявлений ВИЧ-инфекции. В частности, было показано, что повышение концентрации цитотоксических лимфоцитов, специфичных к поверхностным вирусным белкам (Env proteins), а также концентрации их растворимых факторов (хемокинов), наблюдается при начальном снижении вирусной нагрузки. Причем, данный феномен наблюдается задолго до появления нейтрализующих противовирусных антител (Musey, Hughes, Schacker, et al., 1997)

Развитие хронической и устойчивой инфекции

При ВИЧ-инфекции первичный процесс редко приводит к летальному исходу. Уникальность ВИЧ-инфекции заключается в том, что, несмотря на интенсивный клеточный и гуморальный иммунный ответ, вирус уничтожается не полностью, а продолжает ограниченную репликацию, которая может протекать в течение около 10 лет до развития клинических симптомов СПИДа. Отличительной особенностью ВИЧ-инфекции является развитие хронической инфекции. В ходе данного хронического процесса репликацию вируса можно обнаружить либо путем установления вирусемии в плазме, либо путем идентификации вируса в лимфоидной ткани (Schacker, Hughes, Shea, et al., 1998).

Большинство инфекционных заболеваний характеризуется тем, что вирус полностью удаляется из организма и при этом развивается иммунитет, позволяющий предупредить повторную инфекцию. Аналогично ВИЧ, некоторые вирусы, такие, как, например, *Herpes Simplex*, не полностью удаляются из организма и переходят в латентное состояние, характеризующееся, помимо отсутствия клинических симптомов, также и микробиологической латентностью. Отличием ВИЧ является то, что вирусная репликация продолжается во время клинической латентности. Подобное явление имеет место при гепатитах В и С, однако при указанных инфекциях иммунная система не является мишенью. Как указывалось

выше, вирус ВИЧ обычно не сразу приводит к летальному исходу, а имеет склонность успешно избегать противодействия иммунной системы путем установления хронического процесса с постоянной и активной репликацией вируса.

Вирус ВИЧ использует несколько механизмов, позволяющих избежать его уничтожения иммунной системой. В частности, вирус обладает уникальной способностью мутировать, однако он прибегает к данному механизму уже после установления хронической инфекции. Поскольку вирус, ответственный за начальное инфицирование, и вирус, обнаруживаемый в начале процесса хронизации, по существу идентичны, вероятно, существуют механизмы, отличные от мутаций, которые позволяют вирусу избегать уничтожения иммунной системой. Молекулярный анализ клонотипов позволил установить, что клоны цитолитических Т-лимфоцитов, обладающих маркером CD8+, которые являются основными типами иммунных клеток, ответственных за уничтожение вируса, исчезают после начальных эпизодов быстрой экспансии. Показано, что исчезновение клонов, высокоспецифичных к вирусу ВИЧ, не могут объясняться мутацией вируса, поскольку вирус с изначальной нуклеотидной последовательностью продолжает обнаруживаться даже в условиях отсутствия специфичных клонов. Более того, в крови обнаруживаются другие клоны CD8+ Т-клеток, которые способны распознавать вирус и, вероятно, несут частичную ответственность за контролирование вирусной репликации. Считается, что исчезновение клонов цитолитических Т-лимфоцитов связано с их истощением в результате ранней взрывообразной экспансии в ответ на начальную вирусемию (Fauci and Lane, 2000).

Другой важный механизм, позволяющий вирусу избежать уничтожения иммунной системой, связан с тем, что в период первичной инфекции ВИЧ и в процессе ее перехода в хроническую форму происходит парадоксальное разделение активированных цитолитических Т-лимфоцитов от их предшественников. При этом это происходит не в лимфоидной ткани, где имеет место наиболее активная репликация вируса и последующая его диссеминация, а в периферической крови. Благодаря указанным механизмам, происходит накопление довольно значительного количества латентно инфицированных клеток, которые циркулируют в крови, не уничтожаясь цитолитическими лимфоцитами. Таким образом, несмотря на выраженный иммунный ответ и подавление вирусной репликации в ответ на первичную инфекцию ВИЧ, вирус способен выживать, что ведет к формированию состояния хронической инфекции с различной степенью репликации вируса. Этот процесс, несмотря на ограниченную интенсивность, приобретает постоянный характер. Клинически он характеризуется переходом от острой первичной инфекции к относительно длительному латентному периоду. Наличие резервного пула латентно инфицированных лимфоцитов является главным препятствием на пути полного уничтожения вируса в организме больного и его излечения (Saag et al, 2002, Silicano et al, 2002).

Динамика вирусной инфекции

Ранее считалось, что во время латентного периода вирус не реплицируется. Однако исследования лимфоидной ткани при помощи полимеразной цепной реакции и метода *in situ* гибридизации позволили установить, что репликация вируса имеет место в течение всего периода ВИЧ-инфекции, даже во время латентного периода, когда практически невозможно культивировать вирус из нефракционированных моноклеарных клеток периферической крови. Кроме того, установлено, что плазменная вирусемия имеет место во всех стадиях инфекции.

Интерес представляют результаты математического моделирования динамики инфекции на фоне лечения лекарственных препаратов, основанных на обратной транскриптазе и ингибиторах протеазы. Показано, что применение указанных средств однозначно приводит к уменьшению концентрации вируса, уровень которого падает на 99 процентов в течение 2 недель терапии. При этом имеет место увеличение количества Т-лимфоцитов с маркером CD4+, что подтверждает патогенетическую значимость уничтожения CD4+ Т- лимфоцитов вирусом ВИЧ (Fauci and Lane, 2000).

Молекулярно-биологическими исследованиями было установлено, что 99 процентов циркулирующих вирусов имеют происхождение из вновь инфицированных клеток, и что период полужизни циркулирующего вириона составляет приблизительно 6 часов, а вирионов в составе инфицированных клеток – около 1,6 суток. Принимая во внимание относительно постоянный уровень вирусемии в плазме и в составе лимфоидных клеток, считается, что во время ВИЧ-инфекции имеет место продукция и выделение огромного количества вирусов: около 10^{10} вирионов. Кроме того, данные указывают на то, что минимальная продолжительность жизненного цикла вируса ВИЧ-1 составляет 1,2 суток. Средний период производительности вируса (время от начала высвобождения вируса до того, как он инфицирует клетку и вызовет высвобождение новых вирусных частиц) составляет 2,6 суток (Fauci and Lane, 2000).

Также было продемонстрировано, что снижение уровня плазменной вирусемии в результате антиретровирусной терапии тесно коррелирует с ограничением степени вирусной репликации в лимфоидной ткани, что подтверждает гипотезу о том, что основным местом, где происходит репликация вируса ВИЧ и высвобождение его в плазму, является лимфоидная ткань (Fauci and Lane, 2000).

Важным прогностическим фактором ВИЧ-инфекции является состояние так называемой стабильной вирусемии, которая продолжается, в среднем, около 1 года. Было установлено, что у лиц с относительно низкой вирусемией в период от 6 месяцев до 1 года прогрессирование болезни с развитием симптомов СПИДа происходит гораздо медленнее, чем у больных с высоким уровнем вирусемии в указанный период времени. По мере развития болезни происходит повышение степени вирусемии. Оценка концентрации вируса приобретает все большую клиническую значимость в принятии решений о стратегии лечения ВИЧ-инфицированного больного.

Иммунопатогенетические процессы во время латентной инфекции

За редкими исключениями, у ВИЧ-инфицированных больных происходит неуклонное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Причем, аналогично зависимости от степени вирусемии, клинический прогноз в значительной степени зависит от степени снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов. В течение длительного периода времени прогрессирующее снижение концентрации CD4+ Т-лимфоцитов не сопровождается какими-либо симптомами. Понимание этого привело к выделению фазы болезни, которая характеризуется как клиническая латентность, которая, однако, не является эквивалентной понятию патогенетической латентности, поскольку инфекция продолжает прогрессировать, несмотря на отсутствие клинических симптомов. Что более важно – это то, что понятие клинической латентности нельзя путать с понятием микробиологической латентности, поскольку,

несмотря на присутствие клеток латентно инфицированных вирусом ВИЧ, практически всегда имеет место процесс вирусной репликации, даже на самых начальных этапах болезни.

Развившаяся ВИЧ-инфекция

После различных периодов времени, обычно исчисляемых годами, концентрация CD4+ Т-лимфоцитов в крови падает до критического уровня (менее 200 клеток на микролитр крови). В этот момент ВИЧ-инфицированные становятся высоко подверженными оппортунистическим инфекциям. В связи с этим, согласно СиДиСи, одним из ключевых критериев диагностики СПИДа у ВИЧ-инфицированных является концентрация CD4+ Т-лимфоцитов в крови менее 200 клеток на микролитр крови. Развитие симптоматики, как правило, характеризуется начальной астенизацией с последующим появлением оппортунистических состояний. Однако иногда оппортунистические состояния возникают быстро.

Истощение CD4+ Т-лимфоцитов продолжает прогрессировать и нередко их уровень может снижаться до 10 клеток в микролитре крови. Даже при этом больные сохраняют жизнеспособность в течение нескольких месяцев, обычно до одного года. Такая ситуация наблюдается все чаще в последнее время в связи с тем, что больные подвергаются интенсивной антиретровирусной терапии и им проводятся профилактические меры против наиболее угрожающих оппортунистических состояний. Однако, очевидно, что при таком тяжелом уровне иммуносупрессии больные в большей степени подвержены развитию неопластических состояний и оппортунистических инфекций (Fauci and Lane, 2000).

7.5 ВИЧ-инфицированные с отсутствием прогрессирования и длительным выживанием

Среднее время продолжительности первичной ВИЧ-инфекции до начала развития клинических симптомов СПИДа составляет 10 лет. В последнее время актуальным стало выделять когорты ВИЧ-инфицированных, характеризующихся длительным выживанием и отсутствием прогрессирования. К такой категории ВИЧ-инфицированных относят лиц, у которых документировано наличие ВИЧ-инфекции в течение более 7 лет при уровне CD4+ лимфоцитов, не снижающемся ниже 600 клеток на микролитр, и на фоне отсутствия клинических симптомов и показаний для антиретровирусной терапии. Показано, что приблизительно 13 процентов мужчин-гомосексуалистов и бисексуалов, которые заразились вирусом в относительно раннем возрасте, способны выживать без каких-либо клинических симптомов СПИДа в течение приблизительно 20 лет (Cohen, Kinter, Fauci., 1997).

Большинство лиц с длительным течением инфекции все же проявляют клинические симптомы оппортунистических состояний и характеризуются низкими концентрациями CD4+ Т-лимфоцитов, однако, в целом клиническое состояние сохраняется стабильным в течение нескольких лет. Механизмы такой стабильности недостаточно ясны, но, вероятнее всего, они имеют отношение к благоприятному эффекту антиретровирусной терапии и профилактическим мерам, направленным против оппортунистических инфекций. Кроме того, вероятно важными являются особенности самих вирусов и иммунологической защиты. Есть основания полагать, что у лиц с длительным течением инфекции может происходить мутация вируса с превращением их в менее вирулентные формы. Кроме того, особенности

иммунологического реагирования у отдельных индивидуумов также могут играть большую роль в длительном прогрессировании болезни (Pantaleo, Menzo, Vaccarezza, et al., 1995; Cao, Qin, Zhang, et al., 1995; Learmont, Tindall, Evans, et al., 1992; Deacon, Tsykin, Solomon, et al., 1995; Kirchhoff, Greenough, Brettler, et al., 1995; Iversen, Shpaer, Rodrigo, et al., 1995; Michael, Chang, D'arcy, et al., 1995; Michael, Chang, D'arcy, et al., 1995; Huang, Zhang, Ho, 1995; Huang, Zhang, Ho, 1995)

Менее пяти процентов ВИЧ-инфицированных характеризуются длительным отсутствием прогрессирования болезни. В то время, как отсутствие прогрессирования связано с длительным выживанием, обратное не всегда соответствует действительности. В настоящее время существует множество критериев определения лиц с длительным отсутствием прогрессирования инфекции. Как указывалось выше, наиболее распространенными являются следующие: инфицирование в течение более 7 лет при стабильном сохранении уровня CD4+ Т-лимфоцитов на нормальном уровне и отсутствии антиретровирусной терапии.

Эти лица, как правило, характеризуются относительно низким уровнем вирусемии и низкой вирусной нагрузкой (характеризующейся содержанием вирус-инфицированных лимфоцитов), нормальным функционированием иммунной системы на основании кожных тестов и лимфоцитарного ответа на различные митогены и антигены, а также нормальной гистологической картиной биоптатов лимфоузлов. Хотя уровень вирусемии сохраняется достаточно низким, наличие вируса практически постоянно устанавливается при помощи полимеразной цепной реакции. Как правило, у таких больных не выявляется каких-либо качественных нарушений самих вирусов. Исключения составляют лишь случаи, когда выявляются дефектные вирусы с нарушением в гене *nef* (Cohen, Kinter, Fauci., 1997).

Роль генетических и иммунных механизмов в феномене отсутствия прогрессирования ВИЧ остается недостаточно ясной. Недавние исследования показали, что среди ВИЧ-инфицированных с длительным отсутствием прогрессирования инфекции часто встречаются лица, гетерозиготные по дефектному гену, экспрессирующему нарушенный белок CCR-5, в обычных условиях являющийся ВИЧ-специфическим рецептором макрофагов. Также была отмечена ассоциация данного явления с определенными гаплотипами генетической системы HLA, в частности, с HLA-B27, B57 и B51. С другой стороны, такие гены, как HLA-A23, B37 и B49, ассоциируются с быстрым прогрессированием инфекции (Klein, Keet, D'Amaro, et al., 1994; Keet, Klein, Just, et al., 1996; Kaslow, Carrington, Apple, et al., 1996).

Что касается иммунологических механизмов, также недостаточно ясным остается роль CD8+ Т-лимфоцитов, супрессирующих репликацию вируса. Дело в том, что значительная часть ВИЧ-инфицированных лиц характеризуются прогрессирующим течением заболевания на фоне нормального функционирования иммунной системы (Scala, D'Offizi, Rosso, et al., 1997; Cao, Qin, Zhang, et al., 1995).

Таким образом, ВИЧ-инфицированные с отсутствием прогрессирования болезни, вероятнее всего, представляют собой гетерогенную группу. У одних отсутствие прогрессирования объясняется вирусным дефектом, у других – пока недостаточно ясными генетическими и иммунологическими факторами.

Таблица 7.1 Возможные механизмы длительного отсутствия прогрессирования ВИЧ-инфекции
(Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, Elsevier Inc.*)

Генетические факторы инфицированных лиц

Профиль генетического комплекса HLA

Гетерозиготный статус по исключению 32-bp хемокинового рецептора CCR5

Аллели лектинов связывающих маннозу

Аллели фактора некроза опухолей

Аллели факторов связывания витамина D

Факторы, ассоциированные с иммунным ответом

Эффективные цитолитические реакции

Секреция антивирусного фактора CD8 лимфоцитов

Секреция хемокинов блокирующих связывание вируса с ко-рецептором CCR5 и CXCR4

Секреция интерлейкина 16

Эффективный гуморальный иммунный ответ

Поддержание целостности архитектуры функциональной лимфоидной ткани

Вирусологические факторы

Инфицирование ослабленными штаммами ВИЧ

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СПИДа. ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СПИДА

ВИЧ-инфекция характеризуется постоянным процессом вирусной репликации, ведущим к прогрессирующему иммунодефициту с развитием клинической симптоматики. Хотя инфекционный процесс может характеризоваться продолжительным периодом латентности, во время которого многие больные не осознают своего заболевания, вирусологически инфекция продолжает оставаться активной, представляя угрозу заражения других лиц. На асимптоматической стадии инфекции инфицированные лица могут и не проявлять каких-либо признаков заболевания. Однако при условии отсутствия лечения хронический инфекционный процесс в конечном итоге приводит к значительному нарушению жизненных функций и смертельному исходу. Хотя различие ВИЧ-инфекции и СПИДа и имеет определенное значение с эпидемиологической точки зрения, такой подход недостаточно обоснован с позиции клинического подхода. СПИД следует рассматривать в качестве конечного этапа продолжительной ВИЧ-инфекции.

В целях классификации ВИЧ-инфекции было разработано несколько систем. Первая классификация была разработана Центрами по контролю заболеваний США (CDC) в 1986 году. Она предусматривает деление ВИЧ-инфицированных на четыре категории: группа 1 – острая инфекция; группа 2 – асимптоматическая инфекция; группа 3 – персистирующая генерализованная лимфаденопатия и группа 4 – симптоматическая болезнь. Недостатком данной системы явилась ее ограниченная прогностическая ценность, поскольку она ориентировалась исключительно на клинических критериях.

Другая классификация была разработана Всемирной Организацией Здравоохранения (таблицы 8.1 и 8.2). Так же, как и первая классификация CDC, она продолжает основываться исключительно на клинических параметрах, однако в данном случае критерии для клинических категорий стали гораздо яснее и конкретнее. Из-за того, что классификация ВОЗ не предусматривает оценки иммунологического статуса (концентрации CD4+ Т-лимфоцитов), ее прогностическая значимость сохраняется весьма ограниченной.

Вместе с тем, данная классификация широко рекомендуется для применения в странах с ограниченными ресурсами, где нет возможности проводить сложные лабораторные исследования. В частности, согласно документу ВОЗ под названием “Расширение антиретровирусной терапии в условиях с ограниченными ресурсами” (Scaling-up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings), при назначении антиретровирусной терапии следует руководствоваться данной клинической классификацией ВОЗ. Следует отметить, что, несмотря на определенные недостатки, такой подход позволяет реально проводить лечение с учетом ограниченности ресурсов и возможностей правильного применения принципов высокоактивной антиретровирусной терапии.

Таблица 8.1 Стадии ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков, на основании классификации Всемирной Организации Здравоохранения

Клиническая стадия I

1. Асимптоматическая.
2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

Шкала 1 по физическому состоянию: асимптоматическая, нормальная активность.

Клиническая стадия II

3. Потеря в весе: потеря <10 процентов массы тела.
4. Незначительные кожно-слизистые проявления (себорейный дерматит, пруриго, грибковая инфекция ногтей, повторные язвенные поражения ротовой полости, хейлит уголков рта).
5. Herpes zoster в течение последних 5 лет.
6. Повторные инфекции верхних дыхательных путей (например, бактериальный синусит).

Шкала 2 по физическому состоянию: асимптоматическая, нормальная активность.

Клиническая стадия III

7. Потеря в весе: потеря >10 процентов массы тела.
8. Необъяснимая хроническая диарея, > 1 месяца.
9. Необъяснимая продолжительная лихорадка (перемежающаяся или постоянная) >1 мес.
10. Кандидоз ротовой полости.
11. Лейкоплакия ротовой полости.
12. Туберкулез легких в течение последнего года.
13. Тяжелая бактериальная инфекция (например, пневмония, пиомиозит).

Шкала 3 по физическому состоянию: больной провел 50% времени в постели в течение последнего месяца.

Клиническая стадия IV

14. Синдром астенизации (потеря >10 процентов массы тела, плюс необъяснимая хроническая диарея в течение более 1 месяца или хроническая слабость и необъяснимая продолжительная лихорадка в течение более 1 месяца).
15. Пневмония, вызванная *Pneumocystis Carinii*.
16. Токсоплазмоз головного мозга.
17. Криптоспоридиоз с диареей в течение более 1 месяца.
18. Криптококкоз внелегочный.
19. Цитомегаловирусная инфекция любого органа за исключением печени, селезенки или лимфоузлов.
20. Инфекция *Herpes Simplex* с поражением кожно-слизистых покровов в течение более 1 месяца, или с висцеральным поражением любой продолжительности.
21. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.
22. Любой диссеминированный эндемический микоз (например, гистоплазмоз, кокцидиомикоз).
23. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких.
24. Атипичный микобактериоз, диссеминированный.
25. Нетипичная сальмонеллезная септицемия.
26. Внелегочный туберкулез.
27. Лимфома.
28. Саркома Капоши.
29. Энцефалопатия головного мозга с клиническими проявлениями познавательных и/или двигательных нарушений, которые отражаются на повседневной деятельности и прогрессируют в течение нескольких недель и месяцев без каких-либо подспудных заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции, которая является объяснением указанных клинических изменений.

Шкала 3 по физическому состоянию: больной провел 50% времени в постели в течение последнего месяца.

Таблица 8.2. Стадии ВИЧ-инфекции у детей, на основании классификации Всемирной Организации Здравоохранения

Клиническая стадия I

1. Асимптоматическая.
2. Генерализованная лимфаденопатия.

Клиническая стадия II

3. Необъяснимая хроническая диарея.
4. Тяжелый персистирующий и повторный кандидоз в постнеонатальном периоде.
5. Потеря в весе и остановка в развитии.
6. Постоянная лихорадка.
7. Повторные тяжелые бактериальные инфекции.

Клиническая стадия III

8. СПИД-индикаторные оппортунистические инфекции.
 9. Задержка развития тяжелой степени.
 10. Прогрессирующая энцефалопатия.
 11. Злокачественное новообразование.
 12. Повторная септицемия или менингит.
-

В 1993 году в Центрах по контролю заболеваний США была разработана новая классификация ВИЧ-инфекции, основанная на клинических признаках и оценке количества $CD4^+$ -лимфоцитов (см. таблицы 8.3 и 8.4). Ее принципиальной особенностью явилось то, что она включала важнейший лабораторный компонент ($CD4^+$ -лимфоциты), характеризующий иммунный статус и, следовательно, имеющий прогностическую значимость.

На основе данной системы можно выделить следующие категории ВИЧ-инфицированных: категория А, которая включает асимптоматическую и острую инфекцию, а также генерализованную лимфаденопатию; категория В, которая включает симптоматическую ВИЧ-инфекцию; категория С, которая предусматривает наличие СПИД-индикаторных болезней, и таких проявлений, как повторная бактериальная пневмония, туберкулез легких, и инвазивный рак шейки матки. В зависимости от уровней $CD4^+$ -лимфоцитов, больные ВИЧ-инфекцией подразделяются на три цифровые категории: (1) $500/\text{мм}^3$ или выше, (2) от 200 до $499/\text{мм}^3$, и (3) менее $200/\text{мм}^3$. К категории с развившимся СПИДом относятся больные с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов, составляющим менее $200/\text{мм}^3$ (стадии А3, В3, и С3). Кроме того, к данной категории относятся больные при наличии индикаторов СПИДа, независимо от концентрации $CD4^+$ -лимфоцитов (стадии С1, С2, и С3).

В таблице 8.5 представлена информация о частоте встречаемости СПИД-индикаторных болезней среди взрослых и детей в Соединенных Штатах в 1997 году, по данным Центров США по контролю заболеваний.

Таблица 8.3. Классификация ВИЧ-инфекции и расширенная система интерпретации клинического случая СПИД для подростков и взрослых (MMWR, 1992a)

Категории в зависимости от содержания CD4+ Т-лимфоцитов в крови	Клинические категории		
	А Асимптоматическая, острая (первичная) ВИЧ-инфекция или генерализованная лимфаденопатия	В Симптоматическая ВИЧ-инфекция (ни А, ни С)	С СПИД-индикаторные состояния
>500/мкл	A1	B1	C1
200-499/мкл	A2	B2	C2
<200/мкл	A3	B3	C3

Таблица 8.4. Клинические категории ВИЧ-инфекции (MMWR, 1992b)

Категория А: представлена одним или несколькими состояниями, перечисленными ниже, у лиц старше 13 лет, при подтвержденном наличии ВИЧ-инфекции. При этом должны быть исключены состояния, характерные для категорий В и С:

Асимптоматическая ВИЧ-инфекция.
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия.
Острая (первичная) ВИЧ-инфекция с сопутствующими симптомами или историей острой ВИЧ-инфекции

Категория В: представлена симптоматическими состояниями у ВИЧ-инфицированных подростков или взрослых, которые не включены в список индикаторных состояний, характерных для категории С, но отвечают, по меньшей мере, одному из следующих критериев: (1) эти состояния вызваны ВИЧ-инфекцией и отражают нарушения клеточного иммунитета; (2) эти состояния рассматриваются врачом, как имеющие определенное клиническое течение, и требуют ведения, которое осложняется наличием ВИЧ-инфекции. Примерами являются следующие:

Бацилярный ангиоматоз.
Кандидоз ротоглотки.
Кандидоз вульвовагинальной области, который трудно поддается лечению.
Цервикальная дисплазия.
Астенический синдром с субфебрильной температурой или диареей продолжительностью более 1 месяца.
Лейкоплакия ротовой полости.
Повторяющаяся герпетическая инфекция вызываемая Herpes Zoster.
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
Листериоз.
Воспаление в тазовой области, осложненное, в частности, tuboовариальным абсцессом.
Периферическая нейропатия.

Категория С: Представлена следующими СПИД-индикаторными состояниями:

Кандидоз бронхов, трахеи или легких.
Кандидоз пищевода.
Инвазивный рак шейки матки.
Кокцидиомикоз – диссеминированный или внелегочный.
Криптококкоз – внелегочный.
Криптоспоридиоз – хронический кишечный, продолжительностью более одного месяца.
Цитомегаловирусная инфекция (кроме печени, селезенки или лимфоузлов).
Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения).
Энцефалопатия (вызванная ВИЧ).
Герпетическая инфекция, вызванная *Herpes simplex* – хронические язвы (продолжительностью более 1 месяца), бронхит, пневмонии или эзофагит.
Гистоплазмоз – диссеминированный или внелегочный.
Изопориаз – хронический кишечный (продолжительностью более одного месяца).
Саркома Капоши.
Лимфоидная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия.
Лимфома Буркитта.
Лимфома иммунобластическая.
Лимфома головного мозга – первичная.
Комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* или комплекс *Mycobacterium kansasii* – диссеминированный и внелегочный.
Туберкулез, вызванный *Mycobacterium tuberculosis*, в любой локализации – легочный и внелегочный.
Патология, вызванная другими видами *Mycobacterium* – диссеминированная и внелегочная.
Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*.
Повторные пневмонии.
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.
Септицемия, вызванная *Salmonella* septicemia.
Токсоплазмоз головного мозга.
Синдром астенизации, вызванный ВИЧ-инфекцией.

Таблица 8.5. СПИД-индикаторные болезни среди взрослых и подростков в Соединенных Штатах, по данным 1997 года (Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 1997;9 (2):1–43)

СПИД-индикаторные болезни	Численность взрослых/подростков (%) (n = 60 161)	Численность детей (%) (n = 473)
Пневмония <i>Pneumocystis carinii</i>		
Установленный диагноз	5763 (10)	77 (16)
Предварительный диагноз	3382 (6)	44 (9)
Астенический синдром	4212 (7)	73 (15)
Саркома Капоши		
Установленный диагноз	1088 (2)	—
Предварительный диагноз	412 (1)	
Кандидоз пищевода		
Установленный диагноз	2057 (3)	30 (6)
Предварительный диагноз	1255 (2)	20 (4)
Комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> – внелегочный		
Установленный диагноз	941 (2)	22 (5)
Предварительный диагноз	183 (<1)	10 (2)
Цитомегаловирусная болезнь	827 (1)	30 (6)
Цитомегаловирусный ретинит		
Установленный диагноз	551 (1)	4 (1)
Предварительный диагноз	260 (<1)	5 (1)
Энцефалопатия при ВИЧ-инфекции	1196 (2)	108 (23)
Герпетическая инфекция <i>Herpes simplex</i>	1250 (2)	15 (3)
Криптококкоз внелегочный	1168 (2)	5 (1)
Токсоплазмоз головного мозга		
Установленный диагноз	576 (1)	1 (<1)
Предварительный диагноз	497 (1)	2 (<1)
Хронический криптоспоридиоз	314 (1)	10 (2)
Иммунобластическая лимфома	518 (1)	3 (1)
Кандидоз легочный	534 (1)	11 (2)
Туберкулез <i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
Внелегочный	491 (1)	2 (<1)
Легочный	1621 (3)	НП†
Микобактериальная инфекция, внелегочная	301 (1)	2 (<1)
Гистоплазмоз внелегочный	208 (<1)	1 (<1)
Лимфома Буркитта	162 (<1)	2 (<1)
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	213 (<1)	1 (<1)
Лимфома головного мозга – первичная	170 (<1)	1 (<1)
Изоспориаз хронический	100 (<1)	22 (5)
Кокцидиомикоз внелегочный	74 (<1)	1 (<1)
Септицемия, вызванная <i>Salmonella</i>	68 (<1)	НП†
Бактериальные инфекции – множественные	НП‡	84 (18)
Карцинома шейки матки – инвазивная	144 (<1)	НП†
Гистоплазмоз – диссеминированный, внелегочный	208 (<1)	1 (<1)
Лимфоидная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия	НП‡	80 (17)
Повторные пневмонии	1347 (2)	НП†
Иммуносупрессия тяжелая, связанная с ВИЧ§	36 634 (61)	НП†

*Процент превышает 100%, поскольку у отдельных больных отмечалось несколько болезней.

‡ и † НП - Не применимо в качестве СПИД индикаторной болезни у взрослых и детей.

§ Характеризуется при содержании CD4 Т-лимфоцитов менее 200 клеток на мкл крови.

Помимо классификации клинических категорий, применяется также и классификация стадий ВИЧ-инфекции на основе системы Walter Reed (таблица 8.6). Она предусматривает комплексное использование лабораторных параметров (наличие анти-ВИЧ-антител, концентрация CD4+ клеток) вместе с оценкой степени развития клинических проявлений (генерализованная лимфаденопатия, афтозный стоматит грибковой природы, оппортунистические инфекции), и включая изучение результатов кожных тестов на замедленную гиперчувствительность.

Таблица 8.6. Стадии ВИЧ-инфекции по классификации Walter Reed (Fauci and Lane, 2000 – модифицировано из Redfield et al)

Стадии	Анти-ВИЧ антитела	Хроническая лимфаденопатия	Концентрация CD4+ клеток/ мкл крови	Результат кожного теста на замедленную гиперчувствительность	Афтозный стоматит грибковой природы	Оппортунистическая инфекция
WR0	-	-	>400	Нормальный (реакция на более чем два кожных антигена)	-	-
WR1	+	-	>400	Нормальный	-	-
WR2	+	+	>400	Нормальный	-	-
WR3	+	+/-	<400	Нормальный	-	-
WR4	+	+/-	<400	Частичный дефект (реакция лишь на один кожный антиген)	-	-
WR5	+	+/-	<400	Анергия (нет кожных реакций)	-	-
WR6	+	+/-	<400	Нормальный, частичный дефект или анергия	+/-	+

Классификация CDC 1993 года, как и классификация стадий ВИЧ-инфекции по системе Walter Reed, основывается на прогностической значимости оценки CD4⁺ лимфоцитов. Однако указанные системы были разработаны до того, как стала возможной оценка вирусной нагрузки. Тем не менее, информация о CD4⁺ лимфоцитах сохраняет исключительную значимость. Например, считается, что снижение уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 50/mm³ соответствует развившейся стадии заболевания и более высокому риску развития таких оппортунистических инфекций, как цитомегаловирусная инфекция, или диссеминированный туберкулез, вызванный *Mycobacterium avium*.

Важным обстоятельством, требующим сегодня пересмотра классификации ВИЧ-инфекции, является роль высокоактивной антиретровирусной терапии, которая значительно изменила клиническое течение ВИЧ-инфекции. В начале 90-х годов эффективность антиретровирусной терапии все еще была весьма ограниченной. В современных условиях комбинированная антиретровирусная терапия позволяет значительно улучшить клеточный иммунный ответ и тем самым снизить риск оппортунистических инфекций. Несмотря на понимание необходимости пересмотра классификации, до сих пор не существует системы, которая позволила бы адаптировать классификацию болезни в зависимости от эффекта высокоактивной антиретровирусной терапии.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ И НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Клинический спектр ВИЧ-инфекции включает стадию первичной инфекции (острый ретровирусный синдром), асимптоматическую стадию, стадию с ранней симптоматикой, развитую стадию, характеризующуюся наличием оппортунистических инфекций и терминальную стадию, заканчивающуюся смертью.

Динамика ВИЧ-инфекции представлена в главе 6 на рисунке 6.1., где схематично изображены клинические стадии ВИЧ-инфекции в контексте с изменениями вирусной нагрузки и развитием иммунодефицита. Вирусная нагрузка измеряется при помощи определения РНК вируса в плазме крови. Иммунологический статус оценивается на основе определения абсолютного и относительного числа $CD4^+$ лимфоцитов. Как видно из рисунка 6.1, первичная ВИЧ-инфекция (острый ретровирусный синдром) характеризуется высокими концентрациями вирусной РНК в плазме и снижением уровня $CD4^+$ лимфоцитов. Вирусемия снижается по мере появления антител против антигенов вируса ВИЧ – явления, которое принято называть сероконверсией. Иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию достигает максимально высокого уровня на 6-12-м месяце инфекционного процесса и стабилизируется на таком уровне в течение нескольких лет. Клинически данная многолетняя стадия не проявляется никакими симптомами, за исключением умеренной лимфаденопатии, и характеризуется как латентная (асимптоматическая) фаза ВИЧ-инфекции. В конечной стадии происходит возрастание вирусной нагрузки на фоне снижения концентрации $CD4^+$ лимфоцитов, что приводит к развитию иммунодефицита и возникновению оппортунистических инфекций, неоплазии, астенизации и неврологических нарушений. Конечным результатом такого хода событий становится смертельный исход.

Как представлено в таблице 9.1, основными причинами смертности среди больных СПИДом являются туберкулез, септицемия, церебральный токсоплазмоз и др.

Рис 9.1. Основные причины смертности больных СПИДом (заимствовано из Norwell and Chaisson, 2000).



9.1 Прогностические индикаторы развития ВИЧ-инфекции

В целях эффективного ведения больных с ВИЧ-инфекцией, важно своевременно начинать профилактические мероприятия, направленные на предупреждение оппортунистических инфекций, а также подавление вирусной репликации и восстановление иммунного статуса при помощи антиретровирусной терапии. Для того, чтобы решить, когда именно начинать указанные мероприятия, важно прогнозировать клиническое течение ВИЧ-инфекции. Это может представлять определенные сложности ввиду того, что продолжительность и характер течения ВИЧ-инфекции варьируют в значительной степени.

У отдельных больных болезнь развивается в течение 5 лет. У других болезнь может развиваться гораздо дольше – в течение 10 и более лет. При отсутствии антиретровирусной терапии продолжительность ВИЧ-инфекции от момента заражения до гибели больного оценивалась в 9,8 лет среди гомосексуалистов, 7 лет – для больных, заразившихся в результате гемотрансфузии, 10 лет – для ВИЧ-инфицированных с гемофилией, и 10 лет – для потребителей инъекционных наркотиков (Alcabes, Munoz, Vlahov, 1993; Bacchetti, Moss, 1989).

В целях прогнозирования течения ВИЧ-инфекции, наиболее приемлемым является применение двух индикаторов – уровня $CD4^+$ лимфоцитов и вирусной нагрузки. Уровень $CD4^+$ лимфоцитов является весьма чувствительным прогностическим индикатором развития симптоматической ВИЧ-инфекции. Многие клиницисты предпочитают использование относительного содержания $CD4^+$ в сравнении с абсолютными величинами (Fahey, Taylor, Detels, et al., 1990; Goedert, Biggar, Melbye, et al., 1987; Moss, Bacchetti, Osmond, et al., 1988; Muñoz, Schrager, Bacellar, et al., 1993; Polk, Fox, Brookmeyer, et al., 1987; Taylor, Fahey, Detels, et al., 1989).

Оценка вирусной нагрузки является более эффективным прогностическим индикатором развития ВИЧ-инфекции. Отмечается выраженная корреляция между вирусной нагрузкой и снижением концентрации $CD4^+$ лимфоцитов. Изначально высокая вирусная нагрузка ассоциируется с быстрым снижением концентрации $CD4^+$ лимфоцитов, ускоренным развитием клинической симптоматики и снижением выживаемости ВИЧ-инфицированных. В сравнении с концентрацией $CD4^+$ лимфоцитов, показатель вирусной нагрузки оказался более информативным прогностическим индикатором развития клинических симптомов. Однако наиболее оптимальным является использование вирусной нагрузки одновременно с определением концентрации $CD4^+$ лимфоцитов (Coombs, Welles, Hooper, et al., 1996; Lefrere, Roudot-Thoraval, Mariotti, 1998; Mellors, Kingsley, Rinaldo, et al., 1995; Mellors, Muñoz, Giorgi, et al., 1997; Mellors, Rinaldo, Phalguni, et al., 1996; O'Brien, Blattner, Waters, et al., 1996; Staszewski, DeMasi, Hill, 1998; Welles, Jackson, Yen-Lieberman, et al., 1996; Yerly, Pernerger, Hirschel, et al., 1998).

Показано, что у больных с продолжительным течением острого ретровирусного синдрома и более высокой вирусной нагрузкой в процессе сероконверсии, инфекционный процесс характеризуется ускоренным прогрессированием (Pedersen, Katzenstein, Nielsen, et al., 1997). Существующие половые различия в степени вирусной нагрузки (выше у женщин) никак не отражаются на скорости прогрессирования инфекции (Farzadegan, Hoover, Astemborski, et al., 1998).

Существует ряд других прогностических индикаторов развития СПИДа. Они включают низкое содержание лимфоцитов (менее 1000 клеток/мм³), низкое

содержание лейкоцитов (менее 4000 клеток/мм³), гематокрит менее 40 мл/дл. Кроме того, весьма информативными оказались такие маркеры, как антиген р24, β_2 -микроглобулин сыворотки, неоптерин, α -интерферон, антитела против антигена р24, растворимый рецептор CD8. Указанные индикаторы относятся к так называемым суррогатным маркерам. Они отражают либо присутствие вирусного антигена, либо иммунный ответ к нему. В качестве прогностических индикаторов ВИЧ-инфекции их, тем не менее, рекомендуется применять лишь в комбинации с оценкой вирусной нагрузки.

Вероятность развития оппортунистических инфекций определяется множеством факторов. Пожалуй, наиболее важным является нарушенный иммунологический статус, в частности, низкий уровень CD4⁺ лимфоцитов. На рисунке 9.2 показаны уровни CD4-клеток в момент установления диагноза оппортунистических состояний у больных с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в больнице Университета Джонса Хопкинса до 1996 года. Как видно, у большинства больных оппортунистические состояния развивались при уровне CD4 клеток менее 100/мм³.

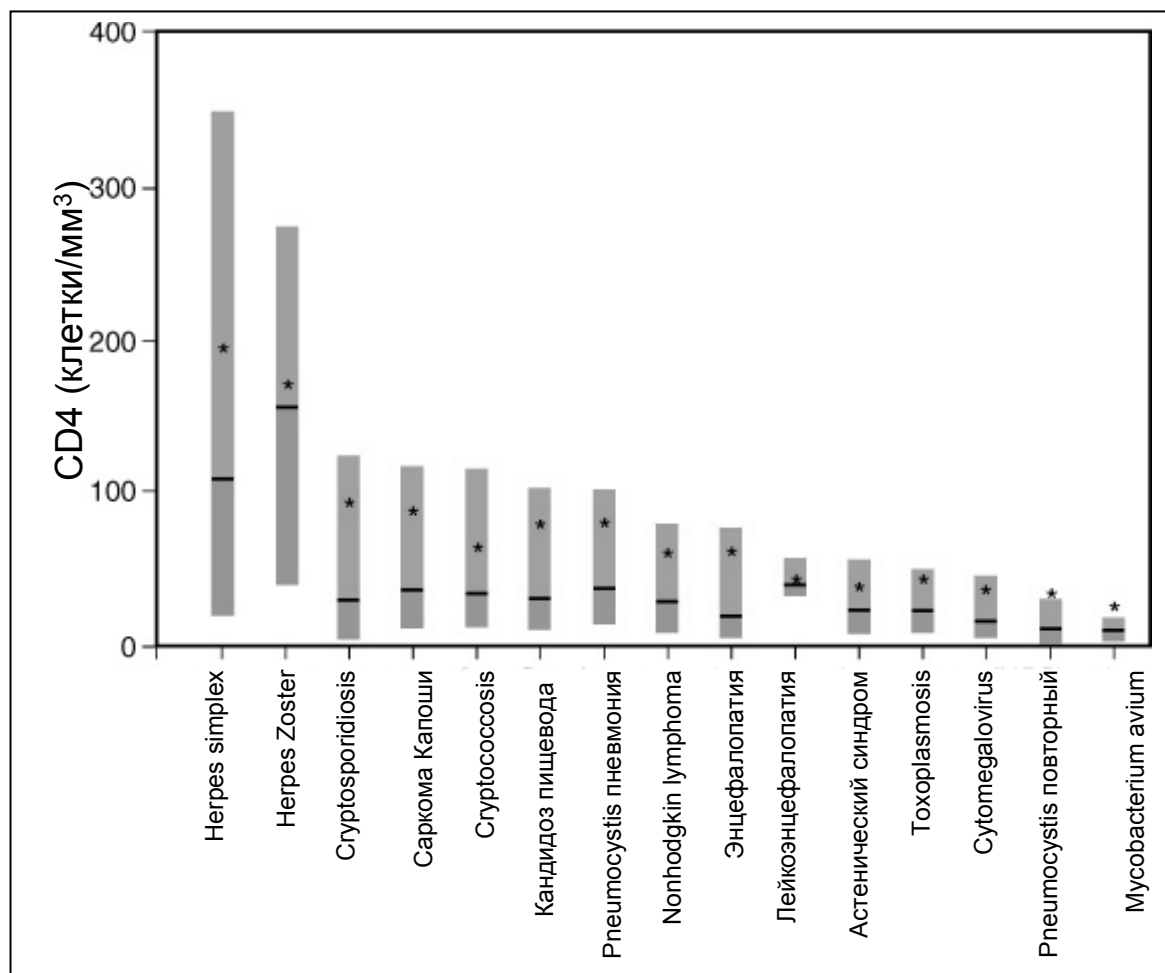


Рисунок 9.2. Уровень CD4 лимфоцитов в момент установления диагноза оппортунистических состояний у больных с ВИЧ-инфекцией. Столбики соответствуют 25-й и 75-й перцентилям, поперечная полоса соответствует медиане, звездочки соответствуют средним значениям. (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-2, стр 1550, Elsevier Inc.*)

Очевидно, что при нарушенном иммунитете риск развития оппортунистических инфекций значительно возрастает. Важным условием также является непосредственный контакт ВИЧ-инфицированного с патогеном, потенциально

вызывающим оппортунистическую инфекцию. Некоторые виды патогенных микроорганизмов имеют повсеместное распространение, и поэтому достаточно часто становятся причиной оппортунистических осложнений у ВИЧ-инфицированных. К ним относятся цитомегаловирусы, *Mycobacterium tuberculosis* и *Pneumocystis carinii*. К редко встречающимся патогенам относятся *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* и др. Другим важным фактором является вирулентность микроорганизма. Бактерии с высокой вирулентностью могут вызывать клинические проявления оппортунистической инфекции уже на начальных стадиях иммунодефицита. Высоковирулентными могут оказаться такие микроорганизмы, как микобактерии туберкулеза и *Streptococcus pneumoniae*.

Важными прогностическими маркерами развития СПИДа могут оказаться некоторые клинические проявления. В частности, кандидоз и лейкоплакия ротовой полости являются ранними клиническими маркерами и могут предвещать развитие полной клинической симптоматики СПИДа (Carne, Weller, Loveday, et al., 1987; Greenspan, Greenspan, Hearst, et al., 1987; Polk, Fox, Brookmeyer, et al., 1987). Генерализованная лимфаденопатия, являющаяся важным клиническим индикатором ВИЧ-инфекции, тем не менее, не может являться прогностическим индикатором развития СПИДа, поскольку уровень CD4⁺ лимфоцитов никак не коррелирует со степенью лимфаденопатии (Murray, Godbold, Jurica, Roberts, 1989). Вместе с тем, следует отметить, что, вопреки ожиданиям, снижение уровня CD4⁺ лимфоцитов не всегда прямо коррелирует с развитием смертельного исхода. Это, вероятно, связано с тем, что развитие оппортунистических инфекций ведет к незначительной специфической активации иммунной системы, в результате которой происходит увеличение вирусной нагрузки и ускорение развития инфекционного процесса. В частности, ряд исследований продемонстрировал увеличение вирусной нагрузки у больных с развившейся оппортунистической инфекцией (Bush, Donovan, Markowitz, et al., 1996; Chaisson, Gallant, Keruly, Moore, 1998; Donovan, Bush, Markowitz, et al., 1996; Golletti, Weissman, Jackson, et al., 1996; Petruckevitch, Del Amo, Phillips, et al., 1998; Sulkowski, Chaisson, Karp, et al., 1998).

9.2 Влияние антиретровирусной терапии и химиопрофилактики на клиническое течение ВИЧ-инфекции

Даже в эпоху до внедрения концепции высокоактивной антиретровирусной терапии было уже понятным, что применение антиретровирусных препаратов в комбинации с химиопрофилактикой, направленной против пневмонии *P. carinii* и комплекса *M. avium*, способны значительно уменьшить частоту оппортунистических инфекций и увеличить срок выживания ВИЧ-инфицированных. При этом благоприятный эффект антиретровирусной терапии и химиопрофилактики выражался в снижении вирусной нагрузки и восстановлении концентрации в крови CD4⁺ лимфоцитов (Chaisson, Keruly, Richman, et al., 1992; Delta Coordinating Committee, 1996; 1999; Enger, Graham, Peng, et al., 1996; Fischl, Dickinson, La Voie, 1988; Fischl, Richman, Grieco, et al., 1987; Graham, Zeger, Park, et al., 1992; Graham, Zeger, Park, et al., 1991; Hammer, Katzenstein, Hughes, et al., 1996; Harris JE., 1990; Lemp, Payne, Temelso, et al., 1990; Moore, Hidalgo, Sugland, et al., 1991; O'Brien, Hartigan, Martin, et al., 1996; Pierce, Crampton, Henry, et al., 1996; Volberding, Lagakos, Koch, et al., 1990).

Внедрение ингибиторов протеаз и создание концепции высокоактивной антиретровирусной терапии в середине 1990-х годов в значительной степени

повлияли на клиническое течение ВИЧ-инфекции. Это, в частности, проявилось в значительном снижении частоты оппортунистических инфекций и увеличении срока выживаемости. Причем, указанные эффекты в значительной степени обуславливались интенсивностью антиретровирусной терапии, а также условием применения ингибиторов протеаз в составе комбинированной терапии.

В Соединенных Штатах, благодаря внедрению новых принципов терапии ВИЧ-инфекции, частота смертельных исходов от ВИЧ-инфекции снизилась на 23 процента в 1996 году и на 44 процента в 1997 году (Brodt, Kamps, Gute, et al., 1997; Centers for Disease Control and Prevention, 1997a; 1997b; Hogg, O'Shaughnessy, Gataric, et al., 1997; Palella, Delaney, Moorman, et al., 1998; Torres, Barr, 1997). Это наглядно иллюстрировано на рисунке 9.3. Пожалуй, наибольший эффект внедрение антиретровирусной терапии оказало на частоту таких оппортунистических инфекций, как Пневмония *P.jirovecii*, Цитомегаловирус и Комплекс *M.avium* (рис 9.4).

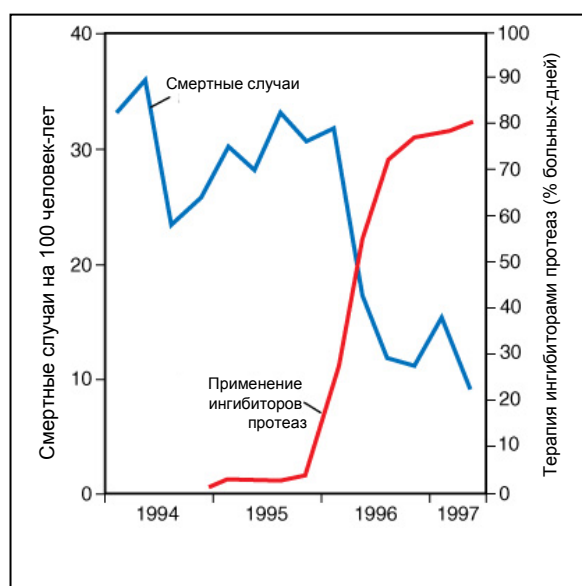


Рисунок 9.3. Тенденция смертности среди ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4 клеток менее 100/мм³ и применение антиретровирусной терапии (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-3, стр 1551, Elsevier Inc.)

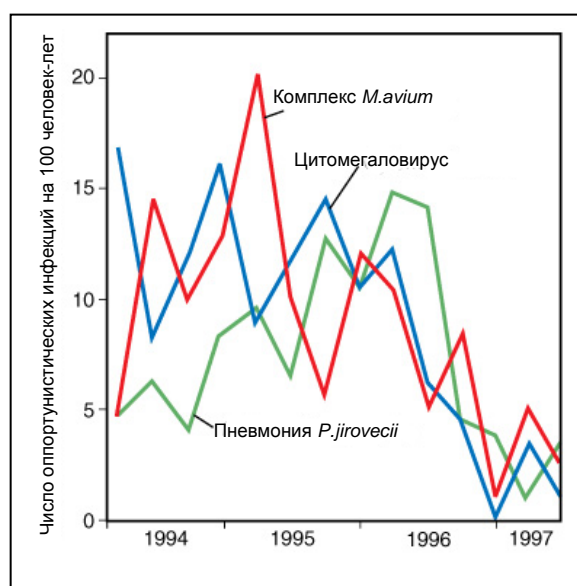


Рисунок 9.4. Частота оппортунистических инфекций среди ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4 клеток менее 100/мм³ до и после эры применения ингибиторов протеаз (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-4, стр 1551, Elsevier Inc.)

Высокоактивная антиретровирусная терапия может быть направлена не только против вирусной репликации. Существуют многочисленные доказательства, что такая терапия способна частично восстанавливать нарушенный иммунный статус больных ВИЧ, а также предупреждает или, по меньшей мере, значительно сглаживает течение оппортунистических инфекций. Показано, что частота новых оппортунистических инфекций значительно ниже у тех больных, которые благоприятно реагируют на высокоактивную антиретровирусную терапию снижением вирусной нагрузки и восстановлением иммунного статуса. Более того, такая терапия способна предупреждать реактивацию некоторых оппортунистических инфекций (Autran, Carcelain, Li, et al., 1997; Bisset, Cone, Huber, et al., 1998; Martinez, Miro, Gonzalez, et al., 1999; Pakker, Kroon, Roos, et al., 1999;

Powderly, Landay, Lederman, 1998; Race, Adelson-Mitty, Kriegel, et al., 1998; Rodriguez-Guardado, Maradona, Carton, et al., 1998; Schneider, Borleffs, Stolk, et al., 1999; Sepkowitz, 1998; Tural, Romeu, Sirera, et al., 1998).

В последние годы большое значение стала приобретать химиопрофилактика оппортунистических инфекций, которую можно назначать независимо от применения антиретровирусной терапии. В частности, наиболее популярным в последнее время стало профилактическое применение бактрима и флюкозолона (Janoff, Breiman, Daley, 1992; Masur, Ognibene, Yarchoan, et al., 1992; Theuer, Hopewell, Elias, et al., 1990).

9.3 Острая ВИЧ-инфекция

От 50 до 70 процентов ВИЧ-инфицированных начинают проявлять острые клинические симптомы уже на 1-6 неделе от начала первичной инфекции. Это явление принято называть острым ретровирусным синдромом. Как правило, он достигает своего пика на третьей неделе от начала появления, сохраняется в течение 10-15 дней, и постепенно исчезает по мере развития иммунного ответа на вирусную инфекцию и снижения уровня вирусемии. Синдром острой ретровирусной инфекции напоминает острый инфекционный мононуклеоз. Собственно, он и был впервые описан Коопер и коллегами в 1985 году, как острый мононуклеозный синдром у ВИЧ-инфицированных (Cooper, Gold, Maclean, et al., 1985). Острый ретровирусный синдром чаще наблюдается при парентеральной передаче ВИЧ-инфекции – у медработников и инъекционных наркопотребителей, по сравнению с гомосексуальной и гетеросексуальной передачей (Anonymous, 1984; Clark, Kelen, Henrard, et al., 1994; Fox, Eldred, Fuchs, et al., 1987; Jaffe, Hardy, Morgan, et al., 1985; Moss, Osmond, Bacchetti, et al., 1987; Schacker, Collier, Hughes, et al., 1996; Tindall, Barker, Donovan, et al., 1988; Tokars, Marcus, Culver, et al., 1993).

Тяжесть клинической симптоматики при остром ретровирусном синдроме может варьировать от случая к случаю. Наиболее типичные клинические симптомы включают: лихорадку, неэкссудативный фарингит, лимфаденопатию, артралгию, миопатию, головную боль, сонливость, потерю в весе, тошноту, рвоту, диарею, симптомы энцефалита, периферическую нейропатию, миалгию, и др. Появление этих симптомов совпадает с началом вирусемии и появлением в крови вирусного антигена p24. Физикальное исследование позволяет устанавливать увеличение шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов приблизительно в 70 процентах случаев. Нередко можно обнаружить эритематозную, макуло-папулезную сыпь, реже гепатоспленомегалию. Могут отмечаться афтозные воспаления, а также кандидоз ротовой полости и пищевода. Также могут иметь место оппортунистические инфекции, такие как пневмония, вызванная *P. Carinii*, криптококковый менингит и, как указывалось выше, кандидоз пищевода. Их появление, вероятно, связано с временным, количественным и функциональным подавлением CD4⁺ лимфоцитов. Функциональные нарушения могут быть обусловлены перекрестным сшиванием рецепторов CD4⁺ на лимфоцитарных мембранах в результате массивной вирусной репликации (Balsev, Thomsen, Weismann, 1990; Carne, Tedder, Smith, et al., 1985; Clark, Saag, Decker, et al., 1991; Cooper, Imrie, Penny, 1987; Denning, Anderson, Rudge, et al., 1987; Elder, Dalakas, Pezeshkpour, et al., 1986; Ho, Sarngadharan, Resnick, et al., 1985; Kahn, Walker, 1998; Niu, Stein, Schnittman, 1993; Quinn, 1997; Rustin, Ridely, Smith, et al., 1986).

Дифференциальная диагностика острого ретровирусного синдрома включает такие патологии, как инфекционный мононуклеоз, другие вирусные инфекции, такие, как грипп, вирусный гепатит, корь, вторичный сифилис и инфекция, вызванная вирусом герпеса. Для правильной диагностики необходимо тщательно собрать анамнез и провести лабораторное исследование. Методы лабораторной диагностики острого ретровирусного синдрома, помимо прочего, включают установление антигена р24 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Данный антиген, так же, как и другие вирусные антигены, можно установить иммуноферментным методом, но лучше - при помощи иммуноблота. Однако, более информативным индикатором является наличие вирусной РНК в плазме крови. Вирусную РНК можно установить на основе полимеразной цепной реакции. Антитела к вирусным РНК, как правило, не удается обнаружить в течение первых 2-6 недель антиретровирусного синдрома. Поэтому стандартный иммуноферментный анализ не рекомендуется применять в целях лабораторной диагностики острого ретровирусного синдрома (Goudsmit, De Wolf, Paul, et al., 1986; Henrard, Phillips, Windsor, et al., 1994; Kessler, Blaauw, Spear, et al., 1987).

Значительный интерес в последнее время представляет лечение острого ретровирусного синдрома при помощи комбинированной антиретровирусной терапии. Однако пока нет никаких доказательств того, что ранняя антиретровирусная терапия способна каким-либо образом повлиять на дальнейшее течение инфекционного процесса (Finzi, Hermankova, Pierson, et al., 1997; Rosenberg, Billingsley, Caliendo, et al., 1997).

9.4 Асимптоматическая стадия и ранние клинические симптомы ВИЧ-инфекции

Как указывалось выше, несмотря на отсутствие клинических симптомов, вирусная репликация продолжается в течение всего латентного периода. При этом имеет место прогрессивное снижение функции иммунной системы. Обычно, при уменьшении числа $CD4^+$ лимфоцитов ниже уровня 500 клеток на микролитр крови, больные начинают проявлять признаки и симптомы оппортунистических состояний. В отличие от концентрации $CD4^+$ лимфоцитов – основного прогностического индикатора ВИЧ-инфекции, клинические симптомы на данной стадии не имеют существенного прогностического значения.

Генерализованная лимфаденопатия

Данный симптом является одним из наиболее ранних клинических проявлений ВИЧ-инфекции – он характеризуется симметричным увеличением лимфоузлов в двух или более локализациях в течение 3-6 месяцев. Лимфаденопатия обнаруживается приблизительно, у 50-70 процентов ВИЧ-инфицированных. Наиболее часто поражаются передние и задние шейные, подчелюстные, затылочные и подмышечные лимфоузлы. Размеры увеличенных лимфоузлов достигают 0,5-2 сантиметров. Такое увеличение обусловлено фолликулярной гиперплазией в ответ на ВИЧ-инфекцию. При этом, на биопсии не обнаруживается присутствие патогенов.

Увеличенные лимфоузлы характеризуются дискретностью, упругостью и сохранением подвижности. Указанные изменения обычно не сопровождаются болью и напряжением ткани.

Генерализованная лимфаденопатия может наблюдаться практически в любой стадии ВИЧ-инфекции, однако сама по себе она не имеет никакого прогностического значения. Причем, клиническое течение ВИЧ-инфекции у лиц с лимфаденопатией существенно не отличается от лиц с отсутствием лимфаденопатии (Murray, Godbold, Jurica, Roberts, 1989; Osmond, Chaisson, Moss, et al., 1987). Прогностическим признаком, свидетельствующем о начале более агрессивной стадии болезни, скорее является ослабление степени лимфаденопатии, дегенерация зародышевых центров и уменьшение размеров лимфоузлов. Причем, у больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, лимфоузлы могут вновь начать увеличиваться по мере восстановления содержания Т-лимфоцитов.

Наиболее важной патологией, с которой следует дифференцировать генерализованную лимфаденопатию, является аденопатическая форма саркомы Капоши. В более поздних стадиях данный синдром следует дифференцировать от лимфомы, туберкулезной лимфаденопатии, системного грибкового поражения, токсоплазмоза и бациллярного ангиоматоза (Bottles, McPhaul, Volberding, 1988). Также необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими патологиями, как саркоид, вторичный сифилис и лимфогранулематоз.

Большинство пациентов не нуждаются в инвазивных методах диагностики. Однако в определенных случаях, в частности, в целях дифференциальной диагностики, можно рекомендовать аспирацию содержимого лимфоузла и гистологическое исследование биоптата. Иногда такое исследование позволяет установить специфический воспалительный процесс или малигнизацию. Однако характерные особенности генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции ограничены лишь такими проявлениями, как экспансия зародышевых центров, гиперплазия и нарушение архитектуры. Указанные изменения весьма неспецифичны, хотя и являются результатом активной вирусной репликации, происходящей в фолликулярных клетках лимфоузлов (Abrams, 1986; Pantaleo, Graziosi, Demarest, et al., 1993).

Астенизация, а также ранние неврологические и эндокринные расстройства

Помимо генерализованной лимфаденопатии, асимптоматическая фаза ВИЧ-инфекции может характеризоваться астенизацией, которая может продолжаться в течение многих месяцев и лет, вплоть до начала развития оппортунистических инфекций. Астенизация может характеризоваться быстрой утомляемостью, потерей интереса к работе и повседневным занятиям, а также субфебрильной температурой и периодической ночной лихорадкой. Астенический синдром в асимптоматической фазе развивается не у всех ВИЧ-инфицированных, и частоту ее распространения достаточно трудно установить. Дифференциальную диагностику астенического синдрома необходимо проводить с эндокринными нарушениями, анемией, психологическими и психиатрическими нарушениями.

Следует отметить, что астенизацию важно дифференцировать от тревоги и депрессии, вызываемой известием о диагнозе ВИЧ-инфекции. Кроме того, депрессивные состояния часто наблюдаются у потребителей инъекционных наркотиков, которые предъявляют жалобы на многочисленные соматические расстройства, ассоциированные с синдромом отмены.

Для ВИЧ-инфицированных на ранней стадии характерно развитие множества неврологических нарушений, которые могут проявляться спустя несколько дней или месяцев после первичной ВИЧ-инфекции. Ранние неврологические нарушения включают такие, как асептический менингит, менингоэнцефалит, атаксическая нейропатия, острый рабдомиолиз, синдром Гиллэйн-Барре, острая миелопатия, синдром, подобный множественному склерозу, острый брахиальный неврит, паралич лицевого нерва, а также острый менингоорадикулит (Berger, Sheremata, Resnick, et al., 1987; Calabresse, Proffitt, Levin, et al., 1987; Carne, Tedder, Smith, 1985; Castellanos, Mallada, Ricart, Zabala, 1994; Chariot, Ruet, Authier, et al., 1994; Denning, Anderson, Rudge, Smith, 1987; Ho, Sarngadharan, Resnick, et al., 1985; Hollander, Stringari, 1987; Maimvail, Svennerholm, et al., 1986; Paton, Poly, Gonnaud, 1990; Wiselka, Nicholson, Ward, Flower, 1987). Наличие таких неврологических синдромов у групп риска указывает на необходимость тестирования на ВИЧ-инфекцию.

ВИЧ-инфекция также может характеризоваться рядом метаболических и эндокринных расстройств. В частности, иногда отмечают такие проявления, как гипогонадизм, сопровождающийся снижением уровней тестостерона и/или дигидротестостерона. При этом гипогонадизм может наблюдаться как у мужчин, так и женщин. Часто наблюдающаяся потеря в весе, особенно в развившейся стадии болезни, может быть ассоциирована с повышенным содержанием в крови катаболического белка миостатин-иммунореактивного протеина. Однако в большинстве случаев потеря в весе, скорее, связана с белково-энергетической недостаточностью, которая особенно выражена при развитии оппортунистической инфекции и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и СПИДа (Beaugerie, Carbonnel, Carrat, 1998; Dobs, Dempsey, Ladenson, et al., 1988; Gonzalez-Cadavid, Taylor, Yarasheski, et al., 1998; Grunfeld, Feingold, 1992; Macallan, Noble, Baldwin, et al., 1995; Sattler, Briggs, Antonipillai, et al., 1998; Strawford, Hellerstein, 1998; Kotler, 1994).

Герпетическая инфекция

Данное состояние наблюдается у 10-20 процентов ВИЧ-инфицированных. Оно вызывается вирусом *varicella-zoster* и является одним из первых признаков иммунодефицита (Friedman-Kien, Lafleur, Gendler, et al., 1986; Quinnan, Masur, Rook, et al., 1984). В более поздние периоды инфекции рекуррентная герпетическая инфекция наблюдается несколько реже – у 5-10 процентов больных (Buchbinder, Katz, Hessel, et al., 1992; Cohen, Beltrani, Grossman, 1988; Glesby, Moore, Chaisson, 1993; Grossman, Grossman, 1993; Melbye, Grossman, Goedert, et al., 1987).

Следует отметить, что клинические проявления реактивации герпетической инфекции не являются настолько выраженными, как это наблюдается при других иммунодефицитных состояниях. В частности, при ВИЧ-инфекции редко наблюдаются висцеральные герпетические поражения. Другой особенностью является то, что при ВИЧ-инфекции часто наблюдается реактивация кожных поражений, вызываемых *Varicella-Zoster*.

Еще до начала появления кожной сыпи реактивация может характеризоваться кожным зудом и незначительной болезненностью вдоль ребер. Характерными признаками герпетического поражения являются болезненные эритематозные папулы, которые в последующем везикулируются и изъязвляются с образованием пустул. Хронические герпетические узлы могут гранулироваться, становясь плотными и выпуклыми.

Поражения ротовой полости

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции нередко обнаруживаются поражения ротовой полости в виде афтозного стоматита (рис 9.5) и язвенных изменений грибковой природы, а также лейкоплакии. Ряд исследований продемонстрировал ассоциацию поражений ротовой полости с повышенным риском развития клинических проявлений СПИДа (Feigal, Katz, Greenspan, et al., 1991; Klein, Harris, Small, et al., 1984; Royce, Luckmann, Fusaro, et al., 1991).



Рисунок 9.5. Афтозный стоматит у ВИЧ-инфицированного больного.
(Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-6, стр 1553, Elsevier Inc.)

Наиболее частым грибковым возбудителем поражений ротовой полости у ВИЧ-инфицированных является *Candida albicans*, хотя и другие возбудители, такие, как *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и *Candida krusei*, могут играть определенную роль. Основным клиническим проявлением грибкового поражения является псевдомембранозный кандидиаз, который характеризуется наличием белесоватого «творожного» экссудата на поверхности мягкого нёба, миндалинах и боковых поверхностях ротовой полости. Реже поражаются язык и твердое нёбо. При этом поражение носит скорее атрофический характер без характерного экссудата.

Диагноз грибковых поражений ротовой полости ставится на основании клинической картины и микроскопического исследования соскоба пораженной слизистой. Культуральное исследование соскобов обычно не имеет смысла, поскольку многие лица могут проявлять положительные результаты на *Candida* и в отсутствии клинических проявлений (Greenspan, Greenspan, 1996; Weinert, Grimes, Lynch, 1996).

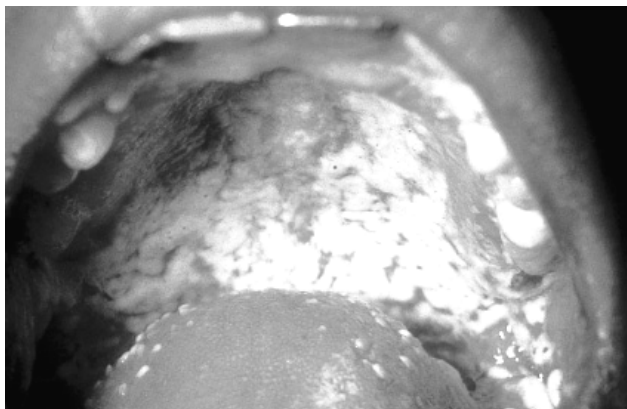


Рисунок 9.6. Кандидоз ротовой полости ВИЧ-инфицированного больного с наличием типичного белесоватого «творожного» экссудата на поверхности мягкого нёба. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-7, стр 1554, Elsevier Inc.)

Лейкоплакия ротовой полости у ВИЧ-инфицированных была впервые описана в 1984 году Greenspan и коллегами (Greenspan, Greenspan, Conant, et al., 1984). Она характеризуется нитевидным поражением слизистой ротовой полости белесоватого

цвета с частой локализацией на латеральной поверхности языка. Данное проявление ВИЧ-инфекции может свидетельствовать о развитии иммунодефицита. Оно обусловлено вирусом Эпштейна-Барра, который способен поражать эпителий кератинизированных клеток (Greenspan, Greenspan, Lennette, et al., 1985). Лейкоплакия ротовой полости не проявляется выраженными симптомами, хотя поражения больших размеров могут повлиять на вкусовые ощущения и вызывать дискомфорт во время приема пищи. Отмечается временный эффект от применения таких противовирусных препаратов, как ацикловир, ганцикловир, а также при использовании подофиллина и изотретиноина.

Достаточно распространенной формой поражения ротовой полости у ВИЧ-инфицированных являются афтозные язвочки. Считается, что их этиология связана с вирусом *Herpes simplex* 1 и 2 типов. Афтозные язвочки бывают весьма болезненными; они характеризуются небольшими изъязвлениями с эритематозной основой и локализуются на губах, деснах и твердом нёбе. При локализации на задней поверхности ротоглотки они могут вызвать болезненность и затруднения при глотании. Эпизоды афтозных язв могут продолжаться в течение нескольких недель. Местные анестетики обеспечивают немедленный, хотя и непродолжительный обезболивающий эффект. Недавно было установлено терапевтическое действие стероидов, а также талидомида, который способен подавлять действие цитотоксических цитокинов (Jacobson, Greenspan, Spritzler, et al., 1997; Paterson, Georgiou, Allworth, et al., 1995).

Тромбоцитопения и другие ранние клинические проявления ВИЧ-инфекции

Тромбоцитопения может явиться одним из проявлений ВИЧ-инфекции, однако она редко приводит к серьезным кровотечениям. Она, скорее всего, обусловлена прямым цитотоксическим эффектом вируса ВИЧ на мегакариocyты. Показано, что антиретровирусная терапия способна восстанавливать уровень тромбоцитов. Наиболее эффективным является комбинированное использование внутривенного введения иммуноглобулина с приемом глюкокортикоидов с последующим добавлением зидовудина (Fauci and Lane, 2000).

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Оппортунистические инфекции относятся к поздним осложнениям ВИЧ-инфекции и обычно наблюдаются у больных с концентрацией CD4⁺ Т-лимфоцитов менее 200 клеток на мкл крови. Оппортунистические инфекции вызываются патогенами, которые в обычных условиях редко вызывают инфекционный процесс, такими, как *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус и другие. Традиционно принято считать, что оппортунистические инфекции возникают в результате реактивации ранее присутствовавшей инфекции. Однако многочисленные данные позволяют считать, что они могут развиваться и в результате первичной инфекции разнообразными патогенами, в частности, обычными и лекарственно-устойчивыми микобактериями (Beard, Navin, 1996; Daley, Small, Schecter, et al., 1992; Maenza, Keruly, Moore, et al., 1996; Small, Shafer, Hopewell, et al., 1993).

Оппортунистические инфекции остаются ведущей причиной смертности у ВИЧ-инфицированных: приблизительно 80 процентов больных СПИДом погибают в результате оппортунистических инфекций, в основном бактериальной природы. Однако следует отметить, что в последнее время эпидемиологическая и клиническая картина оппортунистических инфекций подвергается значительным изменениям ввиду того, что стали применяться достаточно эффективные комбинации антиретровирусных препаратов, а также достаточно успешно используется лекарственная профилактика оппортунистических инфекций. Более подробно о современных принципах антиретровирусной терапии можно узнать из главы 14 данной книги.

Применение концепции высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) НААРТ позволило значительно снизить частоту и замедлить начало появления оппортунистических инфекций. Однако известно, что для огромного числа ВИЧ-инфицированных полноценная терапия по концепции НААРТ остается недоступной. Это обычно связано с такими причинами, как: 1) отсутствие антиретровирусных препаратов, требующихся для составления оптимальных комбинаций; 2) их большая дороговизна и недоступность; 3) отсутствие необходимых знаний среди врачей по назначению оптимальной антиретровирусной терапии. Важнейшим фактором является то, что многие больные не придерживаются назначенного лечения и преждевременно прекращают прием антиретровирусных препаратов. Результатом отсутствия или раннего прекращения антиретровирусной терапии является развитие иммунодефицита, вследствие чего и возникают оппортунистические инфекции. Поскольку описанные выше ситуации не являются редкостью, особенно в странах бывшего Советского Союза, где распространена монотерапия СПИДа, и многие современные антиретровирусные препараты недоступны для применения, то профилактика и лечение оппортунистических инфекций являются весьма актуальными.

10.1 Пневмония, вызываемая *Pneumocystis Carinii*

Пневмоцист (*Pneumocystis Carinii*) – один из основных патогенов, вызывающих оппортунистическую инфекцию у больных СПИДом. Возбудитель заболевания – пневмоцист, как сейчас установлено на основании генетического анализа, относится к грибковым микроорганизмам, скорее, чем к простейшим (Stringer, Walzer, 1996).

В процессе развития пневмоцист претерпевает два основных цикла, превращаясь из трофозоидной формы в полноценный пневмоцист. Обе формы можно легко обнаружить при помощи микроскопии и соответствующем окрашивании по Гимза. В обычных условиях пневмоцисты обладают низкой вирулентностью, у ВИЧ инфицированных с развившимся иммунодефицитом способны вызывать тяжелую пневмонию, которая раньше являлась основной причиной смертности. Однако в последнее время в связи с разработкой и широким применением высокоактивной антиретровирусной терапии и внедрением методов специфической терапии и профилактики пневмонии частота неблагоприятных исходов существенно сократилась.

Пневмония, вызываемая *P. Carinii*, стала первым заболеванием, которое отнесли к СПИД-индикаторным болезням (см. таблицу 8.5 в главе 8). В связи с разработкой эффективных методов профилактики, в последние годы частота встречаемости пневмонии, вызываемой *P. Carinii*, значительно снизилась. Однако у значительной части больных профилактическое применение рекомендованной схемы триметприм-сульфаметоксазола является недостаточно эффективным, и эти больные погибают от данной инфекции. По указанной причине пневмония, вызываемая *P. Carinii*, остается одной из основных причин смертности среди больных СПИДом (Abouya, Beaumel, Lucas, et al., 1992; Holtzer CD, Jacobson, Hadley, et al., 1998; Kaplan, Hanson, Jones, 1997; Lundgren, Barton, Lazzarin, et al., 1995; Russian, Kovacs, 1995; Saah, Hoover, Peng, et al., 1995).

Существует выраженная ассоциация частоты *P. carinii* пневмонии со степенью развития иммунодефицита. Например, у больных с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 клеток на микролитр крови вероятность развития пневмонии гораздо выше, нежели у больных с более сохраненным иммунным статусом. Поэтому рекомендуется своевременное начало антиретровирусной терапии и профилактики пневмонии среди больных с нарушенным иммунным статусом. Кроме того, при госпитализации рекомендуется избегать совместного размещения иммунодефицитных больных с теми больными, у которых имеет место развившаяся картина пневмонии *P. Carinii*.

Пневмония *P. Carinii* характеризуется функциональными нарушениями легких, которые сопровождаются артериальной гипоксемией. Клинически болезнь проявляется лихорадкой, сухим кашлем (либо кашлем со скудными выделениями), а также жалобами на загрудинные боли, усиливающиеся при вдыхании. В более тяжелых случаях больные жалуются на одышку, утомляемость и потерю в весе. Как больные, так и клиницисты должны быть готовы к тому, что могут развиваться указанные симптомы, поскольку раннее начало профилактического лечения является исключительно важным в целях продления жизни больного.

На рентгенологическом снимке обычно не обнаруживается каких-либо специфических изменений, за исключением билатеральных инфильтратов, обычно расположенных в прикорневой зоне, и наблюдающихся у 80 процентов больных.

Реже наблюдаются инфильтраты в сегментах легких с кавернами, а также плевральными выпотами, ателектаз, узелковые образования и др. У значительной части больных не обнаруживается каких-либо заметных рентгенологических изменений. Важным методом диагностики, обладающим прогностическим значением, является микроскопическое исследование бронхолегочного лаважа, позволяющее идентифицировать тропозоидную или цистическую формы микроорганизма. Помимо бронхолегочного лаважа, микроскопическая диагностика также возможна при исследовании мокроты и материалов, получаемых при трансбронхиальной биопсии, а также биопсии в условиях открытых торакальных хирургических вмешательств (Brenner, Ognibene, Lack, et al., 1987; el Sadr, Simberkoff, 1988; Kennedy, Goetz, 1992; Kovacs, Hiemenz, Macher, et al. 1984; Kovacs, Ng, Leoung, et al., 1988; Ognibene, Shelhamer, Gill, et al., 1984; Opravil, Marincek, Fuchs, et al, 1993; Smith, Forbes, Davies, et al., 1992).

Основным типом осложнений пневмонии, вызываемой *P. Carinii*, является пневмоторакс, который требует хирургических вмешательств и сопровождается высоким уровнем смертности. Помимо пневмонии, *P. Carinii* может вызывать ряд внелегочных проявлений в результате того, что микроорганизм способен распространяться через кровеносные пути, поражая различные органы и системы. Наиболее распространенным внелегочным проявлением является инфекция уха, которая может характеризоваться полипоидной массой в наружном ушном канале и жалобами больного на боли в ушах и снижение слуха. Офтальмологические проявления характеризуются поражением сетчатки. Также, *P. Carinii* может вызывать васкулит, гипоплазию костного мозга и кишечную непроходимость. Однако указанные осложнения встречаются достаточно редко (Fauci and Lane, 2000).

Вопросы лечения и профилактики ВИЧ-ассоциированной пневмонии, вызываемой *P. Carinii*, изучались достаточно интенсивно. В настоящее время опубликовано более 50 научных работ, в которых детально обсуждаются различные схемы лечения и профилактики на основании клинических испытаний многочисленных лекарственных комбинаций. Благодаря разработке достаточно эффективных методов профилактики, частота пневмоний, вызываемых *P. Carinii*, среди ВИЧ-инфицированных в последнее время значительно снизилась. Наиболее распространенной комбинацией, используемой для лечения и профилактики пневмонии *P. Carinii*, является триметоприм с сульфаметоксазолом. Также в последние годы стали применять Дапсон. В таблицах 10.1 и 10.2 (в конце данной главы) представлены схемы лечения и профилактики пневмоний, вызываемых *P. Carinii*. Более детально о результатах клинических испытаний, а также непосредственно о схемах лечения и профилактики, можно узнать из следующих оригинальных публикаций и обзоров (см. также список библиографических источников в конце данной книги): Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, et al., 1987; Blum, Miller, Gaggini, Cohn, 1992; Bozzette, Sattler, Chiu, et al., 1990; Caldwell, Murphy, Chan, 1998; Carr, Tindall, Brew, et al., 1992; Carr, Swanson, Penny, Cooper, 1993; Caumes, Roudier, Rogeaux, et al., 1994; Conte, Chernoff, Feigal, et al., 1990; Dohn, Weinberg, Torres, et al., 1994; El-Sadr, Luskin-Hawk, Pulling, et al., 1997; El-Sadr, Murphy, Luskin-Hawk, et al., 1997; Gagnon, Boota, Fischl, et al., 1990; Girard, Landman, Gaudebout, et al., 1993; Golden, Katz, Chernoff, et al., 1993; Gordin, Simon, Wofsy, et al., 1984; Hardy, Feinberg, Finkelstein, et al., 1992; Hirschel, Lazzarin, Chopard, et al., 1991; 324: Holtzer, Coleman, Flaherty, 1997; Jones, Taikwel, Mercado, et al., 1994; Kemper, Tucker, Lang, et al., 1990; Lee, Medina, Benowitz, et al., 1989; Leoung, Feigal, Montgomery, et al., 1990; Leoung, Stanford, Giordano, et al., 1997; Mallory, Parrillo,

Bailey, et al., 1987; Masur, et al. 1990; Masur, 1992; Medina, Mills, Leoung, et al., 1990; Mills, Leoung, Medina, et al., 1988; Montaner, Lawson, Gervais, et al., 1991; Moorman, Von Bargen, Palella, et al., 1997; Murphy, Lavelle, Allan, et al., 1991; Navin, Fontaine, 1984; Nielsen et al., 1992; Noskin, Murphy, Black, Phair, 1992; O'Brien, Dong, Coleman, et al., 1997; O'Doherty, Thomas, Page, et al., 1988; O'Riordan, Smaldone, 1992; Para, Dohn, Fram, et al., 1997; Safrin, Finkelstein, Feinberg, et al., 1996; Safrin, Lee, Sande, 1994; Sattler, Frame, Davis, et al. 1994; Sattler, Cowan, Nielsen, et al., 1988; Schneider et al., 1992; Schneider et al., 1995; Stansell, Osmond, Charlebois, et al., 1997; Walker, Wakefield, Dohn, et al., 1998; Waskin, Stehr-Green, Helmick, et al., 1988.

10.2 Токсоплазмоз

Токсоплазмоз относится к СПИД-индикаторным болезням (см. таблицу 8.5 в главе 8). Этиологическим фактором токсоплазмоза является *Toxoplasma gondii* – протозойный (простейший) микроорганизм, способный вызывать вторичную инфекцию центральной нервной системы больных СПИДом, неся ответственность за 50-60 процентов всех поражений головного мозга (больше, чем СПИД-ассоциированные лимфомы головного мозга). В целом, токсоплазмоз наблюдается у 15 процентов больных СПИДом и представляет собой позднее проявление СПИДа при уровне иммунодефицита менее 100 CD4+ лимфоцитов на мкл крови (Fauci and Lane, 2000).

Считается, что *Toxoplasma gondii* вызывает болезнь, скорее, из-за реактивации ранее имевшей место инфекции, чем в результате первично-обусловленной инфекции. По указанной причине, больные с токсоплазмозом характеризуются такими проявлениями, как изначальное наличие антител класса IgG, специфичных к *Toxoplasma*, выраженный иммунодефицит (уровень CD4+ Т-лимфоцитов ниже 100 клеток на мкл крови), а также тем, что они ранее не получали профилактического лечения триметопримом и сульфаметоксазолом (см. таблицу 10.2 в конце данной главы) (Israelski, Chmiel, Poggenser, et al., 1993; Porter, Sande, 1992).

Наиболее распространенные симптомы токсоплазмоза у больных СПИДом – лихорадка, головная боль, а также фокальные нарушения центральной нервной системы, характеризующиеся гемипарезом, судорогами и афазией. Кроме того, могут наблюдаться симптомы, отражающие явления отека головного мозга – помутнение сознания, энцефалопатия, сонливость и склонность к развитию коматозных состояний.

В целях диагностики и дифференциальной диагностики токсоплазмоза весьма информативными являются ядерно-магнитный резонанс, а также компьютерная томография с усиленным контрастированием или с единичной эмиссией фотонов (метод SPECT). Указанные методы весьма чувствительны, и часто назначаются тогда, когда ставится вопрос о дифференциации токсоплазмоза от лимфом головного мозга. На томограмме обнаруживаются кольцообразные образования, которые соответствуют воспалению с некрозом посередине (Barker, Trepashko, DeMarais, et al., 1996; Jarvik, Hesselink, Kennedy, et al., 1998; Luft, Hafner, Korzun, 1993; Mathews, Barba, Fullerton, 1995; Porter, Sande, 1992).

На рисунке 10.1 представлена томограмма ВИЧ-инфицированного больного с токсоплазмозным энцефалитом. Контрастирование обеспечивалось путем введения гадолина. Хорошо видно затемнение в левой фронтальной области головного мозга

– вероятно соответствующее некрозу с воспалительным отеком. Кроме того, кольцеобразные затемнения видны в правой таламической области, правой части мозжечка и правой височной области головного мозга.

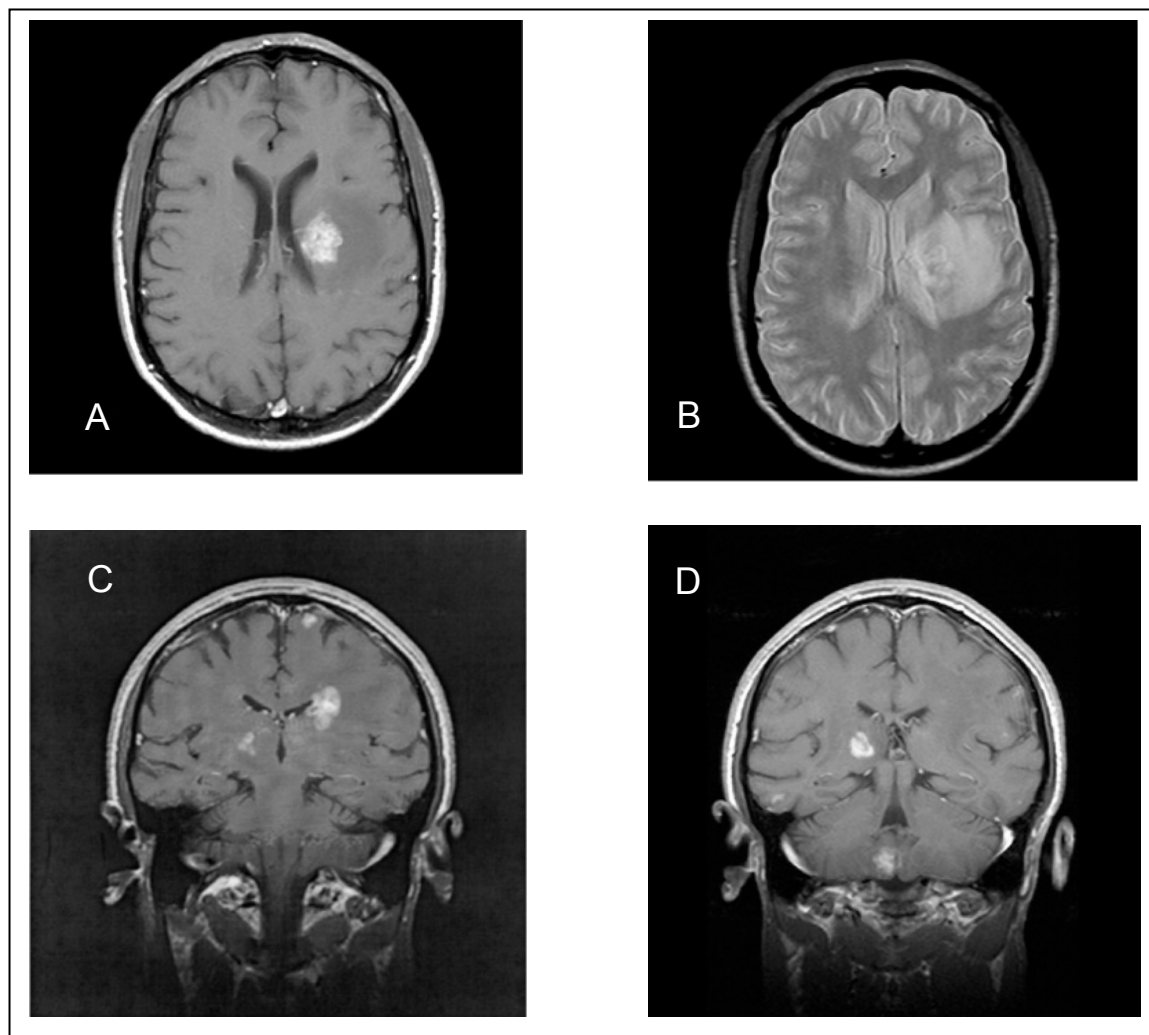


Рисунок 10.1. Ядерно-магнитный резонанс с контрастированием головного мозга 38-летнего ВИЧ-инфицированного больного с токсоплазмозом головного мозга. Видно затемнение в левой фронтальной области головного мозга – вероятно соответствующее некрозу с воспалительным отеком (А - В). Кроме того, видны кольцеобразные затемнения в правой таламической области (С), правой части мозжечка и правой височной области головного мозга (D). (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 120-2, стр 1588, Elsevier Inc.*)

В последнее время стали широко применять полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для обнаружения патогенов в цереброспинальной жидкости (Antinori, Ammassari, DeLuca, et al., 1997; Cingolani, De Luca, Ammassari, et al., 1996). Окончательный диагноз ставится на основании биопсии головного мозга. Однако, ввиду высокой частоты осложнений от такой процедуры, рекомендуется воздержаться от нее, и постараться выяснить этиологию путем эмпирического назначения специфической терапии (см. главу 14 и таблицу 14.1). К биопсии следует обращаться лишь тогда, когда эффект от эмпирической терапии отсутствует в течение 2 недель (Dannemann, McCutchan, Israelski, et al., 1992; Luft, Hafner, Korzun., 1993).

Терапевтические схемы лечения токсоплазмозов, а также схемы профилактики представлены в таблицах 10.1 и 10.2, в конце данной главы. Они включают

пожизненное применение сульфадиазина с пириметамином и лейковорином, а также клиндамицина с пириметамином. Схемы, представленные в таблицах 10.1 и 10.2, были апробированы и опубликованы в ряде научных работ, перечисленных ниже (см. также список библиографических источников в конце данной книги): Blum, Miller, Gaggini, Cohn, 1992; Dannemann, McCutchan, Israelski, et al., 1992; de Gans, Portegies, Reiss, et al., 1992; Derouin, Piketty, Chastang, et al., 1991; Fernandez-Martin, Leport, Morlat, et al., 1991; Girard, Landman, Gaudebout, et al., 1993; Katlama, De Wit, O'Doherty, et al., 1996; Kovacs, O'Neill, Feuerstein, et al., 1992; Luft, Hafner, Korzun., 1993; Masur, Polis, Tuazon, et al., 1993; Morris, Kelly, 1992; Torres, Winberg, Stansell, et al., 1997).

10.3 Другие оппортунистические инфекции, вызываемые простейшими и микоплазмами

Cryptosporidia, microsporidia, и *Isospora belli* являются довольно часто встречающимися патогенами у ВИЧ-инфицированных с развившимся иммунодефицитом. Они обычно поражают желудочно-кишечный тракт и могут вызывать диарею. Кроме того, они способны поражать билиарный тракт. Микроспоридии могут вызывать системные нарушения, а также кератит. Указанные патогены распространяются фекально-оральным путем и могут быть микроскопически идентифицированы в стуле.

Амебы (*Entamoeba histolytica*) и лямблии (*Giardia lamblia*), хотя и не являются оппортунистическими патогенами, в строгом понимании, способны, тем не менее, вызывать патологические процессы у больных с иммунодефицитом. Они могут вызывать диарею, а также нарушения гепатобилиарной системы.

Помимо указанных выше патогенов, оппортунистические состояния у ВИЧ-инфицированных с развившимся иммунодефицитом могут вызываться рядом других простейших микроорганизмов, в частности лейшманиями, а также микроорганизмами грибкового происхождения – криптококками и гистоплазмой. Криптококки (*Cryptococcus neoformans*) могут вызывать серьезные осложнения в виде криптококкового менингита, нередко характеризующегося такими симптомами, как помутнения сознания, энцефалопатия, сонливость, и иногда отек мозга. Внешними проявлениями криптококковой инфекции являются кожные изменения в виде папул, подкожных узлов, пустул и язвочек (рис 10.2). Без соответствующей терапии криптококковая инфекция часто заканчивается смертельным исходом.



Рисунок 10.2. Криптококкоз у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-15, стр 1558, Elsevier Inc.)

Другим грибковым патогеном, в последнее время все более привлекающим внимание, является гистоплазма. Также как и при криптококковой инфекции, внешними проявлениями гистоплазмоза являются кожные изменения в виде папул, подкожных узлов, пустул и язвочек (рис 10.3). В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости гистоплазмозов, вызываемых *Histoplasma capsulatum* среди больных СПИДом в Нью Йорке и других городах восточного побережья США, хотя эндемичными для данного патогена являются регионы центральной части США (Канзас, Миссури, Индиана) (Jay Dobkin, personal communication, October, 2002).



Рисунок 10.3. Гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-16, стр 1558, Elsevier Inc.)

Схемы лечения оппортунистических инфекций, вызываемых криптоспоридиями, изоспорами, микроспоридиями, криптококками и гистоплазмой, представлены в таблице 10.1 – в конце данной главы. Следует отметить, что наряду со схемами, включающими традиционные препараты, такие, как паромомицин, альбендазол, триметоприм с сульфаметоксазолом и амфотерицин В, в последнее время стали широко применять относительно новый препарат – флюконазол, который оказался весьма эффективным для лечения и профилактики кокцидиомикоза, криптококковой инфекции, кандидоза и других грибковых инфекций.

Более детально о схемах лечения и результатах клинических испытаний лекарственных препаратов, направленных против указанных патогенов, можно узнать из следующих публикаций (см. также список библиографических источников в конце данной книги): Carr, Marriott, Field, 1998; Cello, Grendell, Basuk, et al., 1991; Diesenhause, Wilson, Corrent, et al., 1993; Dieterich, Lew, Kotler, et al., 1994; Dore, Marriott, Hing, et al., 1995; Grube, Ramratnam, Ley, et al., 1997; Lecuit, Oksenhendler, Sarfati, 1994; Molina, Goguel, Sarfati, et al., 1996; Molina, Oksenhendler, Beauvais, et al., 1995; Pape, Verdier, Boncy, et al., 1994; Pape, Verdier, Johnson, 1989; Rosenberger, Serdarevic, Erlandson, et al., 1993; Sharpstone, Rowbotton, Nelson, et al., 1995; Simon, Cello, Valenzuela, et al., 1995; Stevens, 1995; Tzipori, Robertson, Chapman, 1986; Ungar, Ward, Fayer, et al., 1990; Wheat, Hafner, Korzun, et al., 1995; Wheat, Hafner, Wulfsohn, et al., 1993.

10.4 Оппортунистические инфекции, вызываемые вирусами

Цитомегаловирусная инфекция серологически обнаруживается практически во всех случаях гомосексуальной передачи ВИЧ, в то время как при гетеросексуальной передаче цитомегаловирус обнаруживается у 75 процентов ВИЧ-инфицированных (Collier, Meyers, Corey, et al., 1987; Drew, Miner, Ziegler, et al., 1982).

Наиболее частым проявлением цитомегаловирусной инфекции является ретинит с вовлечением macula и оптического диска, ведущий к отслоению сетчатки и слепоте. Терапия включает внутривенное применение ганцикловира и фоскарнета, которые иногда можно применять эмпирически, без наличия вирусологических и иммунологических данных, но на основании офтальмологического исследования (Bloom, Palestine, 1988; Jacobson, 1997). Схемы лечения цитомегаловирусной инфекции представлены в таблице 10.1 в конце данной главы. Профилактическое назначение препаратов не показано.

Вirus Herpes Simplex (HSV) часто обнаруживается у ВИЧ-инфицированных при гомосексуальной передаче: от 80 до 90% - подтип HSV-1, и от 80 до 95% - подтип HSV-2 (рис 10.4). Также он нередко обнаруживается у больных, заразившихся ВИЧ гетеросексуальным путем (Greenblatt, et al. 1988). Было установлено, что Herpes simplex представляет собой фактор риска заражения ВИЧ (Hook E, et al., 1992; Stamm W, et al., 1988).



Рисунок 10.4. Herpes simplex у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-9, стр 1556, Elsevier Inc.)

Одним из частых проявлений герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных больных является инфекция вызываемая varicella-zoster. Реактивация данной инфекции обычно наблюдается при падении уровня CD4 клеток ниже 500 клеток/мкл крови. Herpes zoster может наблюдаться на ранней стадии ВИЧ-инфекции, но чаще наблюдается в поздней стадии заболевания с частотой реактивации 5 – 10 процентов. Наиболее распространенным проявлением инфекции является болезненная кожная сыпь на боковой поверхности грудной клетки (рис 10.5).



Рисунок 10.5. Herpes zoster у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-10, стр 1556, Elsevier Inc.)

Герпетическая инфекция может вызывать разнообразные клинические симптомы, поражая центральную нервную систему и внутренние органы. У ВИЧ-

инфицированных герпетическая инфекция нередко приводит к генитальным и параректальным язвенным процессам. Схемы лечения и профилактики включают ацикловир и фамцикловир. Схемы представлены в таблице 10.1 в конце данной главы.

10.5 Оппортунистические инфекции, вызываемые бактериями, кроме микобактерий

Одними из наиболее важных патогенов, вызывающих оппортунистические инфекции у больных СПИДом, являются микобактерии туберкулеза. Особенности туберкулезной инфекции при СПИДе, а также рекомендованным схемам терапии целиком посвящена следующая глава (глава 11). В настоящей главе будут вкратце рассмотрены оппортунистические инфекции, вызываемые другими бактериальными патогенами.

Бактериальные патогены немикобактериальной природы могут вызывать оппортунистические инфекции респираторного тракта, гастроэнтерит и сепсис. Наиболее важными среди них являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Они являются ответственными за развитие бактериальной пневмонии у больных СПИДом. Помимо указанных патогенов, пневмония у больных СПИДом может вызываться также грам-негативными микроорганизмами, в основном *Klebsiella* и *Pseudomonas*. Пневмококковая пневмония особенно часто наблюдается среди потребителей инъекционных наркотиков. Она обычно проявляется острыми эпизодами с лихорадкой, ознобом, кашлем, одышкой и болью в груди. Пневмония, вызываемая *Haemophilus influenzae*, по клинической картине напоминает пневмонию, вызываемую *Pneumocystis Carinii* (Hirschtick, Glassroth, Jordan, et al., 1995; Janoff, Breiman, Daley, et al., 1992; Wallace, Hansen, Lavange, et al., 1997; Wallace, Rao, Glassroth, et al., 1993).

Среди больных СПИДом наблюдается 6-кратное увеличение частоты пневмококковой пневмонии и 100-кратное увеличение частоты пневмококковой бактериемии. Диагноз пневмококковой бактериемии ставится на основании микробиологического исследования культуры крови, которая подтверждает диагноз, приблизительно, у 60 процентов больных. В связи с высокой частотой пневмококковой бактериемии, всем ВИЧ-инфицированным больным рекомендуется назначение иммунизации пневмококковым полисахаридом (Janoff, Breiman, Daley, et al., 1992; Fauci and Lane, 2000).

Пневмонии, вызываемые *Pseudomonas aeruginosa*, достаточно часто наблюдаются у больных СПИДом, и могут характеризоваться как деструктивными (каверны), так и недеструктивными проявлениями, а также молниеносным и медленным течением. При этом часто наблюдается бактериемия, и нередко рецидивы инфекции (Baron, Hollander, 1993; Dropulic, Leslie, Eldred, et al., 1995; Fichtenbaum, Woeltje, Powderly, 1994).

Инфекции, вызываемые энтеропатогенами *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*, часто встречаются у ВИЧ-инфицированных, особенно у гомосексуалистов. Причем, у них наблюдается 20-кратное увеличение частоты инфекций, вызываемых *Salmonella typhimurium*, по сравнению с общим населением. Клинически сальмонеллезная инфекция проявляется общими симптомами, такими, как лихорадка, анорексия, утомляемость, которые часто (но не всегда) сопровождаются

диареей. Диагноз ставится на основании исследования крови и стула. Наиболее эффективным для лечения сальмонеллезной инфекции является ципрофлоксацин (Glaser, Morton-Kute, Berger, et al, 1985).

Кишечные бактерии *Shigella* вызывают тяжелые клинические случаи заболеваний, характеризующиеся диареей и лихорадкой. Отличием инфекции, вызываемой *Shigella flexneri*, у больных СПИДом является то, что она сопровождается бактериемией, в то время как бактериемия редко наблюдается среди ВИЧ-отрицательных лиц (Fauci and Lane, 2000).

Наиболее частыми возбудителями кампилобактерной инфекции у больных СПИДом являются *Campylobacter fetus* и *Campylobacter jejuni*. Инфекция характеризуется болью в животе, лихорадкой, диареей с кровью. Кампилобактерная инфекция обычно является продолжительной и характеризуется рецидивами. Лечение заключается в применении эритромицина (Tee, Mijch., 1998).

Сифилис, возбудителем которого является *Treponema pallidum*, обладает своеобразной клинической картиной у ВИЧ-инфицированных, у которых он характеризуется такими проявлениями, как нейросифилис, некротический васкулит, нефротический синдром, а также появлением широких кондилом, обычно характерных для вторичного сифилиса. Нейросифилис может характеризоваться острым менингитом, нейроретинитом, глухотой и нарушениями мозгового кровообращения. Оптимальная схема лечения сифилиса, ассоциированного со СПИДом, включает применение 1,2 миллиона единиц прокаина пенициллина ежедневно в течение 10-14 дней. В целях профилактики рецидивов, данный режим является более предпочтительным по сравнению с еженедельным использованием бензилпенициллина (2,4 миллиона единиц каждую неделю в течение 3-4 недель) (Masur, 2000).

10.6 Лечение и профилактика оппортунистических инфекций

В данном разделе в табличном виде представлены рекомендованные схемы лечения и профилактики основных оппортунистических инфекций (см. таблицы 10.1 и 10.2). Как указывалось выше, в связи с созданием концепции высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART), частота оппортунистических инфекций значительно снизилась, а начало их появления существенно замедлилось. Однако это касается ситуаций, где широко и правильно применяют концепцию HAART. К сожалению, из-за недоступности необходимых антиретровирусных препаратов и раннего прекращения антиретровирусной терапии лечение и профилактика оппортунистических инфекций, как и прежде, сохраняет большую актуальность.

Важным вопросом является то, когда начинать профилактику оппортунистических инфекций. Наиболее информативным критерием является установление концентрации CD4⁺ Т-лимфоцитов, при уровне которых ниже 200 клеток на мкл крови значительно возрастает риск возникновения оппортунистических инфекций. Другим современным критерием является определение вирусной нагрузки. К сожалению, определение CD4⁺ Т-лимфоцитов, и тем более оценка вирусной нагрузки, редко являются доступными. Поэтому важно ориентироваться на клинические показатели, которые могут оказаться весьма информативными. К таким показателям можно отнести появление на фоне длительной ВИЧ-инфекции необъяснимого орофарингеального кандидоза, постоянной лихорадки, необычной

пневмонии и т.д. Хотя указанные критерии и не являются достаточно объективными, они могут предоставить определенный ориентир для начала профилактики и лечения оппортунистических инфекций (Kaplan, Hanson, Jones, 1997; Lundgren, Barton, Lazzarin, et al, 1995).

Таблица 10.1. Терапия оппортунистических инфекций у больных СПИДом (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, таблица 125-4, стр 1685, Elsevier Inc.)

Оппортунистическая инфекция	Лекарственные препараты	Дозировки	Метод приема	Частота приема	Продолжительность приема
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis Carinii</i>	Триметоприм с сульфаметоксазолом или	5 мг/кг с 25 мг/кг	ПО и ВВ	к8ч	21 день
	Триметоприм с дапсоном или	300 мг 100 мг	ПО ПО	К8ч кд	21 день
	Пентамидин или	3–4 мг/кг	Вв(Вм)	кд	21 день
	Атовакон или	750 мг	ПО	к12ч	21 день
	Клиндамицин с примакрином или	300–450 мг 15 мг	ПО, Вв ПО	к6ч кд	21 день
	Триметрексат с лейковорином	45 мг/м ² 20 мг/м ²	Вв, ПО Вв	К24ч к6ч	21 день
	Преднизолон (дополнительная терапия в тяжелых случаях)	40 мг	ПО	к12ч*	21 день
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis</i> (поддерживающая терапия)	Триметоприм с сульфаметоксазолом или	1 единичная доза или двойная доза	ПО	к24ч	Пожизненно
	Дапсон	100 мг	ПО	к24ч	Пожизненно
Токсоплазмоз	Сульфадiazин с пириметамином и лейковорином	1–2 г 100 мг† 10–25 мг	ПО; ПО ПО, Вв	к6ч кд	Пожизненно
	Клиндамицин с пириметамином	450–600 мг 50–100 мг†	ПО ПО	к6ч кд	Пожизненно
					Пожизненно
					Пожизненно
Криптоспоридиоз	Паромомицин	1.0 г	ПО	2 р в д	Пожизненно
Микроспоридиоз	Альбендазол	400 мг	ПО	2 р в д	Пожизненно
Изоспориаз	Триметоприм с сульфаметоксазолом с последующим применением	160 мг 800 мг	ПО, Вв	к6ч	10 дней
	Триметоприм с сульфаметаксазолом	160 mg 800 mg	ПО	2 р в д	14 дней
Кандидоз Ротовой полости Пищевода Влажлища	Флюконазол	100–200 мг	ПО, Вв	к24ч	5–10 дней
	Флюконазол	100–400 мг	ПО, Вв	к24ч	14–21 дней
	Флюконазол	150 мг	ПО	—	Однократно
Кокцидиомикоз (Легочной)	Амфотерицин В с последующим	0.5–1.0 мг/кг	Вв	к24ч	³ 56 дней
	Итаконазолом с последующим	300 мг 200 мг	ПО	2 р в д 2 р в д	3 дня
	Флюконазолом	400–800 мг	РО	к24ч	Пожизненно
					Пожизненно
Криптококковая инфекция	Амфотерицин В с флюцитозин с последующим	0.7 мг/кг с 25 мг/кг	Вв ПО	к24ч к6ч	³ 14 дней ³ 14 дней
	Флюконазолом с	400 мг	ПО	к24ч	8 недель

Опportunистическая инфекция	Лекарственные препараты	Дозировки	Метод приема	Частота приема	Продолжительность приема
Гистоплазмоз	последующим Флюконазолом	200 мг	ПО	к24ч	Пожизненно
	Амфотерицин В с последующим Итраконазолом	0.5–1.0 мг/кг	Вв	к24ч	³ 28–56 дней
	Итраконазолом	200 мг	ПО	К24ч	Пожизненно
Вирус <i>Herpes simplex</i>	Ацикловир или	200 мг	ПО	5/день	10–14 дней
	Фамцикловир или	125–250 мг	ПО	к12ч	10–14 дней
	Валацикловир	500 мг	ПО	к12ч	10–14 дней
Вирус <i>Varicella-zoster</i>					
Кожное поражение	Ацикловир или	800 мг	ПО	5/день	7–10 дней
	Фамцикловир или	500 мг	ПО	к8ч	7–10 дней
	Валацикловир	1000 мг	ПО	К8ч	7–10 дней
Диссеминированное поражение	Ацикловир	10–12 мг/кг	Вв	К8ч	7–14 дней
Цитомегаловирус	Ганцикловир с последующим	5 мг/кг	Вв	к12ч	14–21 дней
	Ганцикловир или	5 мг/кг	Вв	к24ч	Пожизненно
	Фоскарнет с последующим	60 мг/кг	Вв	К8ч	14–21 дней
	Фоскарнет или	90–120 мг/кг	Вв	к24ч	Пожизненно
	Имплантант ганцикловира	—	—	к 6–9 мес	Пожизненно
	Цидофовир†	5 мг/кг	Вв	К нед	2 недели
	с последующим	5 мг/кг	Вв	к 2 нед	Пожизненно
Микобактерии туберкулеза	Изониазид§ и	300 мг	ПО, Вм	к24ч	Минимум 6 месяцев
	Рифампин и	600 мг	ПО, Вв	К24ч	Минимум 6 месяцев
	Этамбутол и	15–25 мг/кг	ПО	к24ч	Зависит от чувствительности
	Пиразинамид	15–25 мг/кг	ПО	к24ч	2 месяца
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	Кларитромицин	500 мг	ПО	к12ч	Пожизненно
	Этамбутол	15 мг/кг	ПО	к24ч	Пожизненно
<i>Bartonella (Rochalimaea)</i>	Эритромицин или	500 мг	ПО	к6ч	³ 12 недель
	Доксоциклин	100 мг	ПО	к12ч	³ 12 недель

*Преднизон, 40 мг к12ч × 5 дней, с последующим приемом 20 мг 2 р в д × 5 дней, с последующим приемом 20 мг ежедневно × 11 дней.

†После однократной дозы пириметамин 200 мг.

‡ С пробенецидом, как описано в упаковке.

§С пиридоксином 50 мг ПО каждый день.

||Для больных, которые положительно реагируют на HAART.

Таблица 10.2. Профилактика ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций
(Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, таблица 125-1, стр 1681, Elsevier Inc.*)

Патоген	Показания для профилактики	Основной выбор	Альтернативный выбор	Комментарии
<i>Pneumocystis</i>	CD4 ⁺ <200/мкл Постоянная необъяснимая лихорадка. Хронический орофарингеальный кандидоз	Триметоприм-сульфаметоксазол, 1 (УД) удвоенная доза кд или (СД) стандартная доза	Дапсон, 50 mg кд, + пириметамин 50 мг/нед Дапсон отдельно (100 мг кд) Аэрозольный пентамидин	Таблетки в СД эффективны и менее токсичны, чем в УД. Аэрозольный пентамидин необходимо использовать при помощи респираторного небулайзера
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	CD4 ⁺ <100/мкл крови	Кларитромицин, 500 мг 2 р в д	Азитромицин (1200 мг к нед) Рифабутин, 300 мг кд	Рифабутин усиливает метаболизм других лекарств в печени
<i>Toxoplasma</i>	Нет консенсуса	Триметоприм-сульфаметоксазол, 1 в УД кд	—	Пириметамин в отдельности неэффективен
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PPD >5 мм “Высокий риск”	Чувствительный: Изониазид 300 мг × 9 мес. Резистентный	Рифампин* 600 мг, или Рифабутин* 300 мг, и пиридинамид (15–25 мг/кг кд × 2 мес.)	Для резистентных штаммов можно предусмотреть режим из 2 препаратов с использованием комбинации рифампина и пиразинамида. Включить пиридоксин (500 мг кд) для режимов с применением изониазида. Рекомендуется только если имеют место частые повторные рецидивы.
<i>Candida</i>	Частые рецидивы	Флюконазол, 200 мг ежедневно	Итраконазол, 100 мг к д	
Herpes simplex	Множественные рецидивы	Ацикловир, 200 мг кд 3–4 ×/день Фамцикловир, 125 мг ПО 2 р д Валацикловир, 500 мг ПО 2 р д	—	
Cytomegalovirus	Нет показаний для профилактики	—	—	Оральный прием ганцикловира не рекомендуется.
<i>Pneumococcus</i>	Все больные	Пневмовакс	—	Триметоприм-сульфаметоксазол, кларитромицин и азитромицин способны оказывать профилактический эффект
Influenza	Все больные	Противогриппозная вакцина	—	—

*Для пациентов на высоко-активной антиретровирусной терапии необходимо пересматривать дозировки.
Сокращения: УД – удвоенная дозировка; СД – стандартная дозировка.

СПИД И ТУБЕРКУЛЕЗ

ВИЧ-инфекция является важным фактором, предрасполагающим к заражению, реинфекции, а также реактивации латентного туберкулеза. Как представлено на рисунке 9.1 (см главу 9), туберкулез является главной причиной смертности среди больных СПИДом, составляя 32 процента среди всех причин смертности от СПИДа (Barnes, Bloch, Davidson, et al., 1991; Shafer, Edlin, 1996).

Можно выделить три основных фактора, способствующие развитию туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных: 1) распространенность латентного туберкулеза среди данного населения; 2) частота контактирования с больными туберкулезом; 3) степень иммунологической недостаточности (Hopewell, Chaisson, 2000). Считается, что реактивация латентной инфекции является главным механизмом развития данной болезни у ВИЧ-инфицированных. Не менее важным фактором является степень развития иммунодефицита, основным параметром которого является концентрация $CD4^+$ Т- лимфоцитов. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных вероятнее всего развивается вследствие нарушения клеточно-опосредованного иммунитета, поскольку, как указывалось в главе 6 (раздел 6.3), при ВИЧ-инфекции данное звено иммунитета нарушается в значительной степени, и оно играет ведущую роль в защите от микобактерий туберкулеза.

11.1 Клинические особенности и диагностика туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Появление у ВИЧ-инфицированных таких неспецифических симптомов, как потеря веса, кашель и лихорадка должно настораживать клинициста на возможность развития туберкулеза. Поскольку микобактерия туберкулеза является весьма вирулетным микроорганизмом, заражение и реактивация туберкулеза может происходить на относительно ранних этапах ВИЧ-инфекции при достаточно высоких концентрациях $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Например, группой Theuer было установлено, что средний уровень $CD4^+$ Т-лимфоцитов, при котором у ВИЧ-инфицированных появляются клинические симптомы туберкулеза, составляет 354 клетки на мкл крови, что гораздо выше по сравнению со степенью иммунодефицита, при котором развивается пневмония, вызываемая *Pneumocystis Carinii* (Theuer, Hopewell, Elias et al, 1990; Jones, Young, Antoniskis, et al, 1993).

Существует определенная зависимость характера туберкулезной симптоматики от уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов. При относительно высоком уровне Т-лимфоцитов проявления туберкулеза являются достаточно типичными, и могут характеризоваться лихорадкой, кашлем, одышкой, потерей в весе, ночными потами, а также рентгенологической картиной деструктивных поражений в верхних долях легких и плевральными выпотами. У больных с низкой концентрацией Т-лимфоцитов болезнь характеризуется более необычной картиной, в частности, диссеминированным поражением или билатеральными инфильтратами в прикорневой зоне нижних долей легких и медиастинальной аденопатией. Кроме того, туберкулез при выраженном иммунодефиците часто проявляется внелегочным распространением, в частности, поражением костей, позвоночника, головного мозга (с абсцессами), менингеальной оболочки, перикарда и множественным поражением

лимфоузлов. Также документированы туберкулезные абсцессы в печень и простату. Приблизительно, у 60-80 процентов больных болезнь характеризуется легочными проявлениями, в то время как у 30-40 процентов – внелегочными (Alwood, Keruly, et al, 1994; Hopewell and Chaisson, 2000; Jones, Young, Antoniskis, et al, 1993; Markowitz, Hansen, Hopewell et al, 1997; Perlman, El-Sadr, Nelson, et al, 1997).

В целях диагностики туберкулеза применяются такие методы, как микроскопия мокроты и рентгенологическое исследование. У ВИЧ-инфицированных микроскопия не всегда позволяет выявить наличие микобактерий, поскольку бациллярные формы туберкулеза у таких больных встречаются недостаточно часто. В регионах с повсеместной вакцинацией БЦЖ кожные туберкулиновые тесты не играют существенной диагностической значимости в связи с наличием приобретенного иммунитета. Вместе с тем, у ВИЧ-инфицированных с развившимся иммунодефицитом часто можно наблюдать анергию (отсутствие кожной реакции), несмотря на наличие туберкулеза.

Как указывалось выше, рентгенологическая картина чаще всего является достаточно типичной для туберкулеза – типичные инфильтраты в верхних долях с поражением прикорневых лимфоузлов и плевральными выпотами. Кавернозные поражения наблюдаются реже у ВИЧ-инфицированных, по сравнению с общей популяцией туберкулезных больных. При выраженном иммунодефиците отмечается тенденция к диссеминации и внелегочным поражениям.

Для окончательной диагностики требуется проведение культуральных исследований, которые остаются довольно трудоемкими и длительными. Немаловажным фактором, ограничивающим возможности культуральных исследований, является относительно низкое выделение микобактерий с мокротой у ВИЧ-инфицированных больных. При диссеминированном распространении, в целях проведения культуральных исследований, рекомендуется использовать образцы лимфоузлов, костного мозга, мочи и крови (Glassroth, 1993; American Thoracic Society, 1993).

В последнее время для диагностики туберкулеза распространение получили молекулярно-биологические методы. Метод экспресс-диагностики туберкулеза, основанный на амплификации нуклеиновой кислоты *M. Tuberculosis*, нашел применение в основном для дифференциальной диагностики *M. Tuberculosis* от других микобактерий (Catanzaro, Davidson, Fujiwara, et al., 1997; Barnes, 1997). Метод гибридизации нуклеиновых кислот микобактерий в культуральных средах позволяет также достаточно быстро проводить дифференциальную диагностику микобактерий туберкулеза от других микроорганизмов (Shafer, Edlin, 1996).

11.2 Терапия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Рекомендации по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных включают следующий режим для первых двух месяцев интенсивной фазы терапии: изониазид 4-6 мг/кг в день, рифампицин 8-12 мг/кг в день (450 мг в день для лиц с массой тела менее 50 кг), пипразинамид 20-30 мг/кг/день и этамбутол 15-20 мг/кг/день. В последующем рекомендуется поддерживать лечение изониазидом и рифампином в течение 4 месяцев, что в общей сложности составит 6 месяцев общей химиотерапии, включая интенсивную и поддерживающую фазы (American Thoracic Society, 1994;

Centers for Disease Control and Prevention, 1998). Данная схема также представлена в таблице 10.1. (глава 10), и она в целом должна отражать принципы стратегии DOTS.

Мониторинг необходимо проводить с помощью микроскопии мокроты, а также рентгенологического исследования. В тех ситуациях, когда мокроту получить не удастся, и микроскопия мокроты, по тем или иным причинам, неосуществима, можно ограничиться клинической оценкой и рентгенологическим исследованием. В целом рекомендуется придерживаться 6-месячного курса лечения под наблюдением и избегать неконтролируемого и пролонгированного лечения. В тех случаях, когда больные не могут одновременно принимать рифампин с изониазидом (из-за побочных эффектов, несовместимости с антиретровирусными препаратами или устойчивости микобактерий к изониазиду или рифампину), рекомендуется проведение пролонгированного варианта терапии в течение 18 месяцев (Hopewell, Chaisson, 2000).

Серьезной проблемой является лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам, которая характерна для ВИЧ-инфицированных, в особенности по отношению к рифампину и изониазиду. Устойчивость, может быть обусловлена первичным заражением мультирезистентными штаммами микобактерий туберкулеза, перерывами приема противотуберкулезных препаратов, а также недостаточным всасыванием препаратов, вследствие чего они попадают в кровь в субоптимальных концентрациях. Причем, факторами, которые коррелируют с нарушенным всасыванием рифампина, являются низкая концентрация CD4⁺ Т-лимфоцитов и наличие диареи. Идеальным является проведение терапии под контролем оценки сывороточного содержания изониазида и рифампина, хотя такие возможности являются редко доступными (Benator, Burman, Chaisson, et al, 1998; Bradford, et al, 1996; Patel, Belmonte, Ctowe, 1995).

Другой серьезной проблемой, с которой сталкиваются при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, является взаимодействие противотуберкулезных препаратов с антиретровирусными препаратами, в особенности с ингибиторами протеазы и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (об указанных препаратах написано в главе 14 данной книги). Существует мнение, что рифампин способен индуцировать фермент цитохром р450 в печени, усиливая тем самым метаболизацию антиретровирусных препаратов, и снижая их активность. В таких случаях рекомендуется прием рифабутина, который является относительно слабым индуктором цитохрома р450, и поэтому в меньшей степени влияет на фармакокинетику антиретровирусных препаратов. Вместе с тем, ингибиторы протеазы способны подавлять метаболизацию рифампина, что ведет к его накоплению в крови и усилению токсических свойств. Центры по контролю заболеваний (CDC) рекомендовали 4 протокола, которые можно применять в целях избежания неблагоприятных взаимодействий химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии. Эти протоколы представлены в таблице 11.1. (Centers for Disease Control, 1996).

Помимо антиретровирусных препаратов, такие противогрибковые средства, как флюконазол и кетоконазол, также подвержены влиянию изониазида и рифампина, которые вызывают снижение концентрации в крови указанных противогрибковых препаратов (Englehard, Stutman, Mark, 1989; Lazar, Wilner, 1990).

Наконец, важным фактором следует считать наличие парадоксального ухудшения состояния, которое наблюдается у 36 процентов больных туберкулезом,

получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Такое явление обычно наблюдается спустя 3-6 недель после начала терапии. Парадоксальное ухудшение проявляется лихорадкой, лимфаденопатией, появлением инфильтратов в легких и плевральными выпотами. Оно требует симптоматической терапии, а в тяжелых случаях использования кортикостероидов (Narita et al, 1998).

Таблица 11.1. Рекомендуемые протоколы по избежанию неблагоприятных взаимодействий химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии (Centers for Disease Control, 1996).

-
1. Ведение больных с ВИЧ и туберкулезом, которым терапия ингибиторами протеазы еще не начата:

Для больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, которым предусматривается терапия ингибиторами протеазы, необходимо полностью завершить курс химиотерапии туберкулеза с рифампином прежде, чем назначить ингибиторы протеазы.

-
2. Ведение больных с ВИЧ и туберкулезом, которым уже начата терапия ингибиторами протеазы:

Выбор I. Прекратить прием ингибиторов протеазы и начать полный курс химиотерапии туберкулеза с включением рифампина. После полного завершения курса химиотерапии туберкулеза возобновить использование ингибиторов протеазы.

Выбор II. Прекратить прием ингибиторов протеаз и начать 2-х месячный интенсивный курс химиотерапии туберкулеза с четырьмя препаратами с включением рифампина. Затем заменить рифампин на рифабутин в дозе 150 мг/день.

Выбор III. Продолжить терапию ингибиторами протеаз (индинавир или нелфинавир), начать 9-месячный курс химиотерапии туберкулеза с включением рифабутина (150 мг/день) вместо рифампина.

11.3 Мультирезистентный туберкулез у ВИЧ-инфицированных

Серьезную проблему представляет развитие штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к двум или более традиционным противотуберкулезным химиопрепаратам, – явление, которое принято называть мультирезистентным туберкулезом. Причем, это явление часто наблюдается среди ВИЧ-инфицированных. Среди впервые выявленных 87 случаев туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, мультирезистентная форма заболевания была установлена у 83 больных. Важным фактором, обуславливающим высокую частоту встречаемости мультирезистентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, является то, что они склонны к беспорядочному приему противотуберкулезных препаратов, что непременно ведет к развитию устойчивых штаммов микобактерий. Мультирезистентный туберкулез характеризуется высокой смертностью, которая составляет 72-89 процентов (Fauci and Lane, 2000).

Важнейшим условием предупреждения развития мультирезистентного туберкулеза является следование полноценному курсу химиотерапии туберкулеза препаратами первого ряда, согласно стратегии DOTS. Поскольку, к сожалению, развитие мультирезистентного туберкулеза является реальностью, необходимо

предпринимать меры по лечению таких больных с применением альтернативных схем лечения, которые обозначаются препаратами второго ряда. К сожалению, в настоящее время не существует каких-либо единых протоколов лечения мультирезистентного туберкулеза. Многие протоколы разработаны эмпирически, и они могут не оказаться достаточно эффективными в определенных ситуациях. В таблице 11.2. представлены лишь некоторые из протоколов по лечению мультирезистентного туберкулеза, которые могут оказаться эффективными у больных на фоне инфекции ВИЧ. Наряду с этим следует руководствоваться последним рекомендациям ВОЗ по проблеме диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (2006г.)

Таблица 11.2. Потенциально приемлемые схемы лечения ВИЧ-инфицированных больных с различными формами туберкулеза, резистентного к противотуберкулезным препаратам (заимствовано из Iseman, 1993)

Резистентность	Рекомендованный режим терапии	Продолжительность лечения	Комментарии
Изониазид, стрептомицин и пиразинамид	Рифампин, Пиразинамид, Этамбутол, Амикацин*	6-9 мес	Ожидаемая эффективность – 100%, и лишь 5% рецидивов
Изониазид и этамбутол (± стрептомицин)***	Рифампин, Пиразинамид, Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин*	6-12 мес	Эффективность сопоставима с режимом, представленным выше
Изониазид и рифампин (± стрептомицин) ***	Пиразинамид Этамбутол Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин*	18-24 мес	Также предусматривается хирургическое вмешательство
Изониазид, рифампин и пиразинамид (± стрептомицин) ***	Пиразинамид Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин* Плюс два резервных препарата**	24 месяца	Также предусматривается хирургическое вмешательство
Изониазид, рифампин и пиразинамид (± стрептомицин) ***	Этамбутол Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин* Плюс резервный препарат **	24 месяца	Также предусматривается хирургическое вмешательство
Изониазид, рифампин, этамбутол и пиразинамид (± стрептомицин) ***	Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин* Плюс 3 резервных препарата**		Хирургическое вмешательство (если возможно)

* В случае устойчивости к Амикацину, Канамицину и Стрептомицину рекомендуется применять Капреомицин. Инъекционные препараты применяют в течение 4-6 месяцев при условии отсутствия токсических эффектов. Инъекционные препараты вводят внутримышечно или внутривенно ежедневно (или 2-3 раза в неделю).

** Потенциальными препаратами для выбора являются следующие: Этионамид, Циклосерин, Аминосалициловая кислота. Также могут оказаться эффективными: Клоfazимин и Амоксициллин/клавуланат. Неактивными являются следующие препараты: Кларитромицин, Азитромицин, Рифабутин.

*** ± обозначает наличие или отсутствие резистентности к стрептомицину

Ситуация с мультирезистентным туберкулезом представляется особенно критической в странах бывшего Советского Союза, где после распада прежней системы мероприятий по контролю за туберкулезом лечение туберкулеза стало хаотичным, без последовательного применения принципов интенсивной, комбинированной и контролируемой терапии. В условиях распространения эпидемии ВИЧ ожидается, что инфицирование мультирезистентными штаммами будет представлять серьезную угрозу, особенно среди ВИЧ-инфицированных, которые, ввиду их недоступности и хаотичного образа жизни (обычно, потребители инъекционных наркотиков), недостаточно охватываются диспансеризацией и слежением, согласно стратегии DOTS.

В 1999 году, признавая критическую ситуацию с мультирезистентным туберкулезом в мире, и особенно в странах бывшего Советского Союза, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) призвала к созданию глобальной коалиции экспертов и организаций в целях мобилизации их усилий на борьбу с мультирезистентным туберкулезом. ВОЗ рекомендовала создание пилотных проектов в целях разработки эффективных протоколов по лечению мультирезистентного туберкулеза, а также терапевтических руководств, основанных на принципах доказательной медицины (WHO, 1999, 2003, 2006).

В 2006 году ВОЗ опубликовала руководство по ведению больных с мультирезистентным туберкулезом. В данных рекомендациях, в частности, предусматривается, что условием начала программы по борьбе с мультирезистентным туберкулезом должно стать наличие полноценной программы, функционирующей в рамках стратегии DOTS. Также, важными условиями являются: наличие политической поддержки программы и постоянный доступ к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Руководство предусматривает, что лечение мультирезистентного туберкулеза должно происходить в специальных лечебных учреждениях и должны существовать условия для культуральных лабораторных исследований по оценке чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

11.4 Дифференциальная диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Важной патологией, требующей дифференциальной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, является Комплекс *Mycobacterium Avium* (МАК). Данный комплекс чаще всего характеризуется системными проявлениями, такими, как лихорадка, потеря в весе, повышение уровня щелочной фосфатазы и развитие анемии. Диагноз устанавливается на основании культурального исследования крови, а также исследования материалов из секретов дыхательных органов, стула и мочи (Gordin, Cohn, Sullam, et al, 1997).

В обычных условиях без иммунодефицита комплекс МАК редко поражает легкие и лимфоузлы (Hocqueloux, Lesprit, Herrmann, et al., 1998; Kalayjian, Toossi, Tomashefski, et al., 1995). При СПИДе развивается несколько иная картина. Считается, что выделение Комплекса *Mycobacterium Avium* с мокротой в тех случаях, когда уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов составляет менее 50 клеток на мкл крови, является неблагоприятным прогностическим фактором, свидетельствующем о риске развития бактериемии данным комплексом. Критериями для постановки

диагноза легочного туберкулеза, вызванного Комплексом *Mycobacterium Avium*, являются следующие: многократное обнаружение Комплекса в мокроте, наличие инфильтрата на рентгенограмме легких, отсутствие других легочных патогенов, обнаружение кислотустойчивой флоры в биоптате из патологической легочной ткани (Packer, Cesario, Williams, 1988).

Среди микобактерий нетуберкулезной природы, пожалуй, наиболее важным является *Mycobacterium kansasii*, который является одним из наиболее важных легочных патогенов, обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированных. Клинически инфекция *Mycobacterium kansasii* характеризуется низким содержанием CD4+ Т-лимфоцитов (средняя концентрация составляет менее 50 клеток/мкл крови), кашлем с мокротой, а также лихорадкой и потерей в весе. Также могут наблюдаться кровохарканье, и жалобы больных на боли в груди. На рентгенограмме обнаруживаются достаточно неспецифические изменения, включая инфильтраты, каверны и прикорневую аденопатию. Возбудитель *Mycobacterium kansasii* редко вызывает внелегочные изменения (Campo, Campo, 1997; Levine, Chaisson, 1991).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СПИДе

В данной главе дается описание неврологических и опухолевых нарушений, характерных для ВИЧ-инфекции, в частности, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии, саркомы Капоши, иммунобластической лимфомы и других патологий, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

Клинические признаки неврологических нарушений наблюдаются у 39-70 процентов лиц, инфицированных вирусом ВИЧ. Однако патологоанатомические исследования позволили установить наличие неврологических нарушений у более 90 процентов больных СПИДом. Неврологические нарушения могут быть обусловлены первичной ВИЧ-инфекцией, оппортунистическими инфекциями, а также токсическим воздействием антиретровирусных препаратов. У 30 процентов ВИЧ-инфицированных первичная ВИЧ-инфекция может характеризоваться такими синдромами, как деменция, нейропатия и миелопатия. Причем, неврологические нарушения, обусловленные первичной ВИЧ-инфекцией, наблюдаются приблизительно в три раза чаще, чем нарушения центральной нервной системы, связанные с оппортунистическими процессами, такими, как опухолевые процессы в головном мозгу, первичная лимфома центральной нервной системы, токсоплазмоз, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция, сифилис, а также инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*. (Bacellar, Munoz, Miller, et al., 1994; Budka, 1991; Gabuzda, Hirsch, 1987; Levy, Bredesen, Rosenblum, 1985; Nakagawa, et al., 1997; Snider, Simpson, Nielsen, et al., 1983; Wachtel, Piette, Mor, 1992).

Неврологические нарушения имеют место практически на всех стадиях ВИЧ-инфекции и могут иметь характер воспаления, демиелинизации и дегенерации. Среди множества патологических нарушений, наблюдающихся при ВИЧ-инфекции, лишь энцефалопатия (деменция, ассоциированная со СПИДом) относится к СПИД-индикаторным болезням (см. таблицу 8.5. в главе 8).

Спектр неврологических нарушений, наблюдающийся при ВИЧ-инфекции, тесно ассоциирован с клиническими стадиями инфекции и степенью развития иммунодефицита. Например, монофазные воспалительные и аутоиммунные нарушения являются доминирующими на начальной стадии сероконверсии, в то время как оппортунистические нарушения чаще наблюдаются на стадии развития иммунодефицита.

Помимо неврологических нарушений, для ВИЧ-инфекции характерно развитие многообразных онкологических состояний и предопухолевых состояний. О том, что частота опухолей увеличивается по мере развития иммунодефицита, было известно достаточно давно (Frizzera, Rosai, Dehner, et al., 1980; Harwood, Osoba, Hofstadter, et al., 1979; Hoover, Fraumeni, 1973). Как показано на рисунке 12.1, развитие различных неврологических симптомов при СПИДе ассоциируется со степенью иммунодефицита, определяемого по концентрации CD4 клеток. Например, уже на ранних стадиях иммунодефицита может наблюдаться асептический менингит и моноевриты. Такие проявления как деменция и дистальная сенсорная полиневропатия являются проявлениями более поздних стадий иммунодефицита.

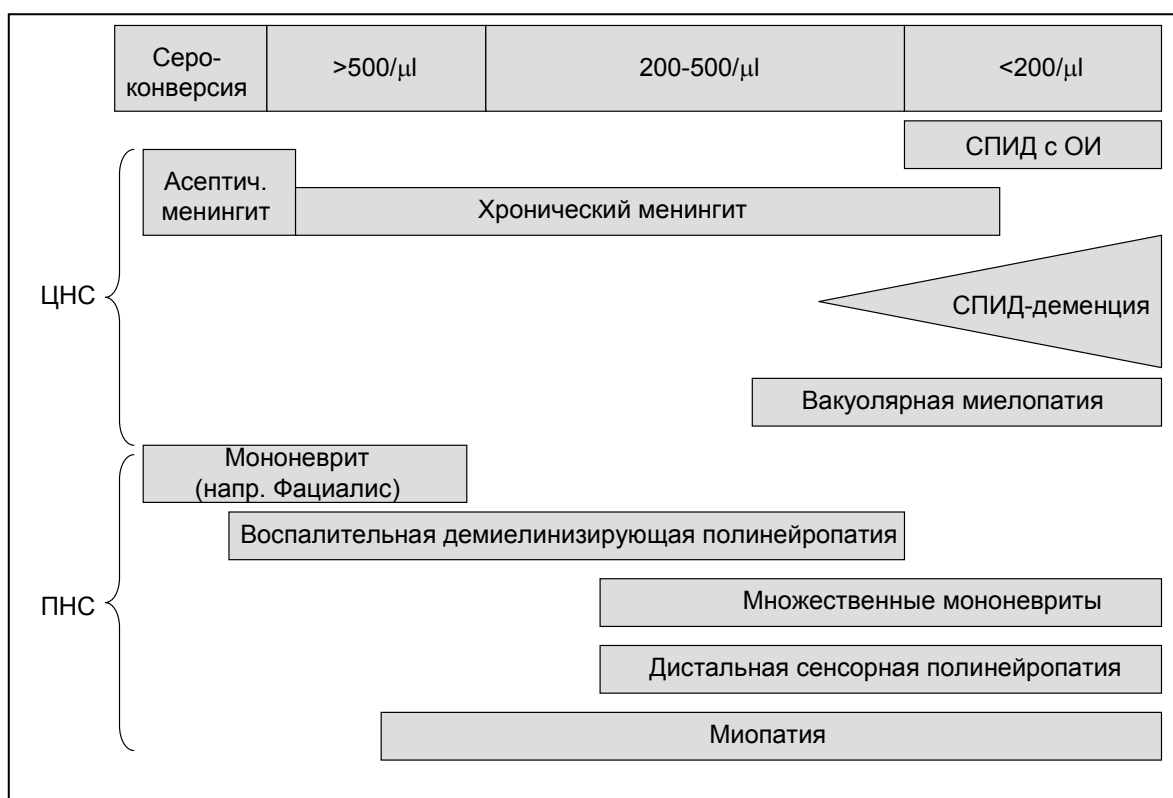


Рисунок 12.1. Развитие различных неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции в зависимости от степени иммунодефицита, оцениваемого по уровню CD4-клеток в крови.
(Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 120-6, стр 1597, Elsevier Inc.*)

Существуют эпидемиологические особенности опухолей, ассоциированных с иммунодефицитом, в частности с ВИЧ-инфекцией. Спектр опухолевых процессов обусловленных нарушениями клеточного иммунного ответа, обычно включает саркому Капоши и неходжкинскую лимфому (НХЛ). Указанные состояния были квалифицированы в качестве СПИД-индикаторных болезней (см. таблицу 8.5. в главе 8). В последующем, к СПИД-индикаторным опухолям стали относить первичную лимфому центральной нервной системы, инвазивный рак шейки матки (Centers for Disease Control, 1985). Помимо указанных видов неоплазии, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией могут быть также болезнь Ходжкин (лимфогранулематоз), лейомиосаркома у детей, рак кожи, слизистой ротовой полости, яичка, анальной области, шеи и головы, и, возможно, рак легких. Указанные нарушения вносят определенный вклад в смертность ВИЧ-инфицированных, однако они пока не включены в список СПИД-индикаторных болезней (Biggar, Rabkin, 1996; Friedman-Kien, Laubenstein, Rubinstein, et al., 1982; Lyter, Bryant, Thackeray, et al., 1995; Melbye, Rabkin, Frisch, Biggar, 1994; Ravalli, Chabon, Khan, 1989; Remick, 1996; Tirelli, Vaccher, Sinicco, et al., 1989; Volm, Von Roenn, 1996; Ziegler, Templeton, Vogel, 1984).

12.1 Патогенез неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции

Неврологические нарушения у ВИЧ-инфицированных возникают либо в результате оппортунистических инфекций и опухолей, либо в связи с прямым действием вируса ВИЧ и его продуктов. Относительно последнего, вирус обнаруживался в головном мозгу и цереброспинальной жидкости вне зависимости от присутствия

нейропсихических нарушений. Основными типами клеток головного мозга, которые чаще инфицируются, являются клетки моноцитарно-макрофагального происхождения, включая моноциты, мигрировавшие в головной мозг из периферической крови, а также оседлые клетки микроглии головного мозга. Проникновение вируса ВИЧ в головной мозг отчасти связано со способностью инфицированных и активированных макрофагов индуцировать прилипание к эндотелию головного мозга таких молекул, как Е-селектин и молекулы VCAM-1 (Chiodi, Albert, Olausson, 1988; Davis, Hjelle, Miller., 1992; Ghiodi, Asjo, Fanyo, et al., 1986; Gonzalez-Scarano, Kolson, Albright, 1998; Goudsmit, de Wolf, Paul, 1986; Ho, Rota, Schooley., 1985; Hollander, Levy, 1987; Levy, Shimabukuro, Hollander, et al. 1985; Marshall, Brey, Cahill, et al., 1988; McArthur, Cohen, Farzadegan., 1988; Resnick, Berger, Shapshak, Tourtellotte, 1988; Resnick, Dimarzo-Veronese, Schupbach., 1985).

Показано, что вирусы, изолированные из головного мозга, проявляют более выраженный тропизм к макрофагам/моноцитам по сравнению с Т-лимфоцитами. Пока не существует каких-либо доказательств того, что, помимо моноцитов/макрофагов, вирус ВИЧ способен инфицировать другие клетки головного мозга, такие, как астроциты и нейроны.

ВИЧ-инфицированные лица проявляют морфологические нарушения белого вещества головного мозга, а также потерю нейронов. Причем, маловероятно, что прямое инфицирование играет сколько-нибудь важную роль в данном явлении. Скорее всего, эти нарушения связаны с действием токсинов, вырабатываемых инфицированными моноцитами, инфильтрирующими головной мозг. Нейротоксины вырабатываются моноцитами вследствие инфекции и иммунной активации. Показано, что такие нейротоксины способны разрушать нейроны головного мозга посредством рецептора NMDA (*N*-methyl-D-aspartate). Кроме того, вирусный протеин gp120, сбрасываемый инфицированными моноцитами в процессе инфицирования вирусом ВИЧ, способен вызывать нейротоксичность путем блокирования функции важного клеточного регулятора – вазоактивного интестинального пептида (VIP), а также путем повышения уровня внутриклеточного кальция и снижения уровня фактора роста нервов в коре головного мозга. Кроме того, ряд цитокинов, продуцируемых моноцитами, способны оказывать прямой или опосредованный нейротоксический эффект. К таким цитокинам относятся: $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, $TGF\beta$, $INF\gamma$, фактор активации тромбоцитов и эндотелин. Наконец, активация моноцитарных клеток может вызывать повышение продукции эйкозаноидов и хинолиновой кислоты, которые обладают нейротоксичностью (Fauci and Lane, 2000).

Астроциты могут играть определенную роль в нейропатогенезе ВИЧ-инфекции. В частности, в головном мозгу у ВИЧ-инфицированных может диагностироваться реактивный глиоз или астроцитоз. При этом показано, что $TNF\alpha$ и IL-6 способны индуцировать пролиферацию астроцитов. Было также предположено, что астроциты способны подавлять выработку макрофагами нейротоксинов. Наконец, вероятность того, что вирус ВИЧ вовлечен в патогенез неврологических нарушений, доказывается тем фактом, что нейропсихические расстройства у больных ВИЧ эффективно купируются путем использования антиретровирусной терапии. Это особенно выражено у детей.

Вирус ВИЧ изолируется из цереброспинальной жидкости больных, как с симптоматическими, так и асимптоматическими нарушениями. Причем, вирус может выделяться задолго до начала появления признаков иммуносупрессии, хотя в

цереброспинальной жидкости уже имеют место такие нарушения, как повышенное содержание лимфоцитов, иммуноглобулинов и протеина. Важнейший вопрос, требующий выяснения - каков механизм, запускающий ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию (деменцию), являющуюся кардинальным клиническим проявлением СПИДа (Chiodi, Albert, Olausson, 1988; Ghiodi, Asjo, Fanyo, et al., 1986; Goudsmit, de Wolf, Paul, 1986; Ho, Rota, Schooley, 1985; Hollander, Levy, 1987; Levy, Shimabukuro, Hollander, et al., 1985; Marshall, Brey, Cahill, et al., 1988; McArthur, Cohen, Farzadegan, 1988; Resnick, Dimarzo-Veronese, Schupbach, 1985).

12.2 ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия и деменция

Как указывалось выше, единственным неврологическим нарушением, относящимся к категории СПИД-индикаторных болезней, является ВИЧ-энцефалопатия или ВИЧ-ассоциированная деменция (American Academy of Neurology AIDS Task Force, 1991; Navia, Cho, Petito, Price, 1986).

Энцефалопатия при ВИЧ-инфекции характеризуется спектром проявлений, основным из которых является деменция – или нарушение познавательной функции, которая, как правило, имеет место на поздних стадиях инфекционного процесса. Причем, познавательные нарушения в значительной степени отличаются от таковых при болезни Альцгеймера, но в некоторой степени напоминают нарушения, наблюдающиеся при Паркинсонизме или болезни Хантингтона. Наиболее частыми проявлениями являются снижение способности к концентрации, забывчивость, затруднения при чтении, а также трудности при выполнении усложненных умственных нагрузок. Больные стараются компенсировать указанные недостатки путем записывания назначений и планируемых мероприятий. Кроме того, могут иметь место жалобы на раздражительность, безразличие, отсутствие мотивации и желания к общению. Объективные неврологические признаки могут характеризоваться нарушением равновесия и походки, тремором, а также дискоординацией движений верхних конечностей. Более поздними проявлениями являются нарушения моторики кишечника и мочевыводящих путей (Marder, Liu, Stern, 1995; Navia, Jordan, Price, 1986; Stern, Liu, Marder, 1995).

Энцефалопатия является одним из наиболее распространенных нарушений, перспектива развития которого вызывает серьезную тревогу ВИЧ-инфицированных. Вероятность развития деменции с выраженными познавательными нарушениями составляет 10-20 процентов среди ВИЧ-инфицированных. Развитие деменции более вероятно на поздних стадиях инфекции с выраженным иммунодефицитом. Однако определенные признаки умственных нарушений имеют место также и на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, что может отразиться на работоспособности больных. Следует отметить, что развитие деменции является одним из важных клинических факторов, ведущих к смерти больных СПИДом (Albert, Marder, Dooneief, et al., 1995; Ellis, Deutsch, Heaton, et al., 1997; Mayeux, Tang, Tocad, et al., 1993; Selnes, Galai, Bacellar, et al., 1995).

Поскольку больные СПИДом часто относятся к группам риска и, в особенности, к потребителям инъекционных наркотиков, клиническую оценку важно начинать с дифференциации неврологических нарушений и установления вероятности воздействия наркотических, токсических веществ, депрессантов или алкоголя. Кроме того, важно установить вероятность психиатрической патологии, которая может быть независимой от ВИЧ-инфекции. Помимо оценки неврологического

статуса, показано лабораторное исследование, главным образом в целях дифференциальной диагностики, оценки электролитного баланса, функции печени и щитовидной железы, а также серологической диагностики сифилиса и установления инфекции криптококками и токсоплазмой. Сложные инструментальные методы исследования, такие, как компьютерная томография (КТ) и ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), показаны в целях дифференциации опухолевых поражений головного мозга, часто характеризующихся быстрым прогрессированием заболевания. ВИЧ-инфекция на поздних стадиях часто характеризуется церебральной атрофией, а также определенными фокальными изменениями. Также возможно проводить лабораторное исследование спинномозговой жидкости для того, чтобы исключить такие процессы, как нейросифилис или хронический менингит.

Хотя и не существует эффективной терапии ВИЧ-энцефалопатии, есть ряд оснований полагать, что антиретровирусная терапия способствует уменьшению тяжести симптомов ВИЧ-энцефалопатии. Однако, следует учитывать, что больные с неврологическими нарушениями в большей степени подвержены побочным эффектам антиретровирусных препаратов.

12.3 Судороги, нейрососудистые нарушения и периферическая нейропатия

Судороги

Судороги довольно часто имеют место при ВИЧ-инфекции. Они могут явиться следствием оппортунистических инфекций, неоплазм и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. Причем, отмечается сниженный порог чувствительности к возникновению судорог, что, скорее всего, обусловлено нарушенным электролитным балансом. Чаще отмечаются полные судороги по сравнению с частичными судорогами. Причинами судорог могут оказаться токсоплазмоз, криптококковый менингит, первичная лимфома головного мозга и цереброваскулярные нарушения. Для купирования рекомендуется начинать терапию фенобарбиталом и продолжать другими противосудорожными препаратами. (Holtzman, Kaku, So, 1989; Wong, Suite, Labar, 1990).

Нейрососудистые нарушения

ВИЧ-инфицированные имеют повышенный риск развития нейрососудистых нарушений, основными причинами которых являются кардиоэмболизм и фокальные окклюзии кровеносных сосудов в результате разнообразных инфекционных процессов. Патогенами оппортунистических инфекций, которые, вероятнее всего, ассоциируются с нейрососудистыми поражениями, являются следующие: цитомегаловирус, вирус герпеса, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*. Кроме того, считается, что сам по себе вирус ВИЧ так же, как и ВИЧ-ассоциированная лимфома, способны вызывать нейрососудистые нарушения.

В отличие от церебральных и субарахноидальных кровотечений, у ВИЧ-инфицированных нарушения коронарных сосудов сердца встречаются довольно часто в результате эмболий. Кроме того, для больных СПИДом характерны многочисленные гематологические нарушения, которые предрасполагают к

состоянию гиперкоагуляции, ассоциированные с присутствием антифосфолипидных антител и низкими уровнями белков С и S. Важным обстоятельством является повышенный риск атеросклероза у больных, принимающих антиретровирусную терапию ингибиторами протеаз, побочным эффектом которых является гиперлипидемия. (Bissuel, Berruyer, Causee, et al., 1987; Cuadrado, Guerrero, Asenjo, et al., 1988; Dube, Holtom, Larsen, 1992; Kiebertz, Eskin, Ketonen, Tuite, 1993; Mizusawa, Hirano, Llena, Shintaku, 1988; Morgello, Block, Price, Petito, 1988; Naimi, Plancherel, Bosser, et al., 1990; Park, Belman, Kim, 1990; Pinto, 1996; Roldan, Moskowitz, Hensley, 1987; Tyler, Sandberg, Baum, 1994).

Периферическая нейропатия

У ВИЧ-инфицированных встречаются многочисленные нейромышечные нарушения, включая демиелинизированную нейропатию, васкулярную нейропатию и миопатию. Наиболее частым нарушением является дистальная чувствительная нейропатия, проявляющаяся болевыми симптомами, нарушениями и снижением чувствительности (Bacellar, Munoz, Miller, et al., 1994; Fuller, Jacobs, Guilloff, 1993). Как правило, симптомы начинаются со стопы и ограничиваются дистальными конечностями. Они проявляются при ходьбе, но с прогрессированием могут наблюдаться и в состоянии покоя, и даже ощущаться при контакте с постельным бельем. Симптомы обычно бывают более выраженными в вечернее время. Они напоминают симптомы, характерные для токсической дистальной чувствительной нейропатии, наблюдающиеся при диабете и алкогольной интоксикации.

Периферическая нейропатия, как правило, не требует серьезных терапевтических вмешательств, за исключением случаев, когда больные жалуются на сильную боль, которая сопровождается нарушением трудоспособности и ухудшением качества жизни пациентов. Для лечения применяют различные терапевтические режимы, которые обычно разрабатываются эмпирически для конкретного больного. Например, некоторые больные могут оказаться восприимчивыми к низким концентрациям преднизолона, особенно когда симптомы возникают в результате сосудистых нарушений. Довольно часто применяют трициклические антидепрессанты в возрастающей дозировке. Иногда рекомендуется применение противосудорожных и антиаритмических препаратов. В последнее время показана эффективность новых препаратов, таких, как рекомбинантный фактор роста и ламотригин – противосудорожное средство (Bradley, Verma, 1996; Cleary, Fowler, Weissman, et al., 1993; Kiebertz, Yiannoutsos, Simpson, 1997; Simpson, Dorfman, Olney, et al., 1997; Wilson, Cleary, 1996).

Важно отметить ассоциацию дистальной нейропатии с побочными эффектами таких антиретровирусных препаратов, как зальцитабин, ламивудин и ставудин (см. главу 14, Антиретровирусная терапия). Нейротоксический эффект ингибиторов протеаз пока не установлен (Abrams, Goldman, Launer, et al., 1994; Berger, Arezzo, Schaumburg, et al., 1993; Blum, Dal Pan, Feinberg, et al., 1996; Cupler, Dalakas, 1995; Kiebertz, Seidlin, Lambert, et al., 1992). В тех случаях, когда нейропатия является результатом действия антиретровирусных препаратов, необходимо временно прекратить их применение. Как правило, симптомы постепенно исчезают, после чего рекомендуется назначение препаратов в несколько сниженных дозах.

12.4 Саркома Капоши

Саркома Капоши была впервые описана в 1872 году немецким врачом Моритцем Капоши и долгое время считалась редкой болезнью. Она встречалась, в основном, среди пожилых людей - выходцев из Восточной Европы и Средиземноморья, и характеризовалась, в основном, поражением кожи нижних конечностей (Braun, 1982; Kaposi M., 1894; Koebner, 1909).

В начале 1970-х годов саркома Капоши неожиданно стала приобретать необычные черты, часто наблюдаясь среди молодых людей, подвергавшихся трансплантации органов и тканей с последующей иммуносупрессивной терапией (Harwood, Osoba, Hofstadter, et al., 1979). В начале 1980-х годов медицинская общественность заинтересовалась особенностями течения саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом. В частности, у больных СПИДом болезнь нередко наблюдалась в более молодом возрасте, ее течение было более агрессивным, и она характеризовалась быстрой диссеминацией опухоли.

Важной эпидемиологической характеристикой саркомы Капоши является то, что она достаточно редко наблюдается среди потребителей инъекционных наркотиков, но чаще наблюдается среди гомосексуалистов – больных СПИДом. Результаты множества когортных исследований позволяют считать, что в последние годы частота саркомы Капоши, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, имеет выраженную тенденцию к снижению (Beral, Peterman, Berkelman, Jaffe, 1990; Buchbinder, Vittinghoff, Colfax, Holmberg, 1998; Des Jarlais, Stoneburner, Thomas, 1987; Jacobson, 1998; Jones, Hanson, Ward, 1998; Mitsuyasu, Groopman, 1984; Ruiz, Ganz, Post, et al., 1994; Safai, 1987).

Патогенез саркомы Капоши

Саркома Капоши представляет собой одно из оппортунистических состояний, характерных для ВИЧ-инфекции. В отличие от оппортунистических инфекций, возникновение саркомы Капоши необязательно связано со снижением уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Другой особенностью является то, что саркома Капоши не является результатом неопластической трансформации клеток, и по указанной причине она не относится к категории истинных сарком. Она, вероятнее всего, имеет сосудистое происхождение, и по гистологии напоминает эндотелиальные клетки, а также клетки гладкой мускулатуры сосудов. Возникновение и распространение саркомы Капоши опосредованы цитокинами, такими, как TNF α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF, фактор роста фибробластов и онкостатин М. Также показано, что глюкокортикоиды обладают стимулирующим эффектом, в то время как хорионический гонадотропин, наоборот, подавляет рост клеток саркомы Капоши (Dorfman, 1984; McNeil, 1997; Green, Beckstead, Lozada-Nur, et al., 1984).

Диспропорциональная распространенность саркомы Капоши среди мужчин гомосексуалистов, зараженных ВИЧ, по сравнению с другими ВИЧ-инфицированными, послужило основанием заключить, что существует другой фактор, помимо вируса ВИЧ, способный вызывать развитие данного состояния. Причем, этот фактор, вероятнее всего, передается половым путем. В 1994 году данный фактор был идентифицирован при помощи специального молекулярно-биологического теста. Им оказался вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (HHV)-8. Предполагается, что развитие саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных происходит в результате комбинации процессов иммунной

активации, секреции цитокинов и инфицирования вирусом герпеса HHV-8 (Chang, Cesarman, Pessin, et al., 1994; Humphrey, O'Brien, Newcomb, et al., 1996; Kedes, Operskalski, Busch, et al., 1996; Miles., 1996; Monini, de Lellis, Fabris, et al., 1996; Nickoloff, Foreman., 1996; Schalling, Ekman, Kaaya, et al., 1995; Soulier, Grothet, Oksenhendler, et al., 1995; Whitby, Howard, Tenant-Flowers, et al., 1995).

Клиническая картина Саркомы Капоши

Саркома Капоши является диссоциированной опухолью со множеством единичных сосудистых узлов, расположенных на коже, слизистых и висцеральной поверхности. Клинически саркома Капоши может проявляться на любой стадии ВИЧ-инфекции, независимо от уровня CD4 лимфоцитов. Болезнь может начинаться незаметно, исподволь, с вовлечением лишь кожи и лимфоузлов. Начальное поражение может характеризоваться лишь незначительным красно-фиолетовым узлом на коже или бесцветным узлом на слизистой ротовой полости, а также увеличенными лимфоузлами. Красноватый оттенок связан с тем, что саркома является сосудистой опухолью и проявляется накоплением эритроцитов, которые впоследствии разрушаются, изменяя цвет саркоматозных узлов от красноватого на зеленовато-желтый (по типу синяка).

Часто поражаются обнаженные участки кожи (кончик носа или периорбитальная зона – вокруг глаз), и отмечается определенная связь с травматическими поражениями (феномен Кёбнера). Саркома Капоши часто поражает подошвенную поверхность стопы, но редко ладони. Частой локализацией является медиальная поверхность верхней части бедра. Саркоматозные узлы варьируют в размерах от 0,5 до 2 сантиметров в диаметре, и могут быть либо дискретными, либо слитыми, проявляться в виде возвышающихся на поверхности кожи макул, либо в виде типичных папулярных поражений. В результате слияния, саркоматозные узлы значительно увеличиваются в площади поражения, и могут вызывать лимфодэму (отек лимфоузлов), что обычно ведет к затруднениям при ходьбе или значительным дефектам на лице. На рисунке 12.2 представлена фотография саркоматозного узла на нижней конечности ВИЧ-инфицированного больного с расширенной площадью поражения.

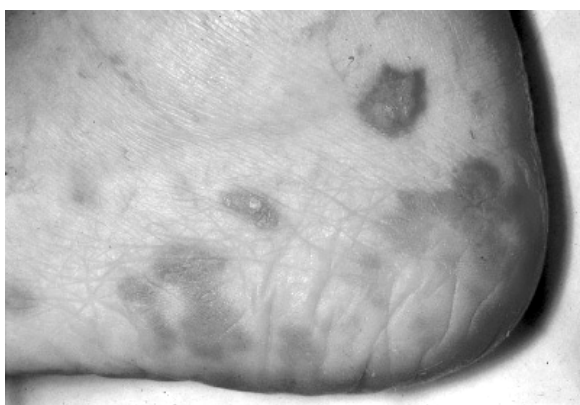


Рисунок 12.2. Кожные изменения у ВИЧ-инфицированного больного с Саркомой Капоши. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-10, стр 1556, Elsevier Inc.)

Как указывалось выше, помимо кожи и слизистых, саркома Капоши способна поражать висцеральные поверхности в основном желудочно-кишечного тракта и бронхо-легочных путей. Однако показано, что могут поражаться и многие другие органы, включая сердце и центральную нервную систему. Поражения желудочно-кишечного тракта могут проявляться кровотечениями (иногда интенсивными), а также нарушениями билиарного тракта в виде склерозирующего холангита.

Поражения легких - одна из основных причин смертности у ВИЧ-инфицированных с саркомой Капоши. Они обнаруживаются на рентгене в виде билатеральных инфильтратов в нижних долях с вовлечением корневых лимфоузлов, а также плевральными выпотами (рис 12.3). Симптоматика может включать лающий кашель, бронхоспазм и одышку. Особенно выраженными указанные симптомы становятся при развившемся иммунодефиците с низкой концентрацией $CD4^+$ лимфоцитов (менее 100 клеток на мл крови). Важно отметить, что легочные поражения могут наблюдаться как при наличии, так и в отсутствие кожных саркоматозных узлов. При вовлечении легких прогрессирование саркомы Капоши ускоряется со средним сроком выживания от 2 до 6 месяцев (Davis, Henschke, Chamides, Westcott, 1987; Gill, Akil, Colletti, et al., 1989; Hanto, Gajl-Peczalska, Frizzera, et al., 1981; Kaplan, Hopewell, Jaffe, 1988).



Рисунок 12.3. Компьютерная томография грудной клетки ВИЧ-инфицированного больного с Саркомой Капоши. Видны билатеральные инфильтраты значительных размеров. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 118-2, стр 1572, Elsevier Inc.)

В отличие от большинства неопластических процессов, вовлечение лимфоузлов при саркоме Капоши не несет существенной прогностической нагрузки и не связано с метастазированием опухоли. Лимфоузлы могут вовлекаться на любой стадии процесса. В связи с этим традиционная классификация опухолей, основанная на вовлечении лимфоузлов и степени метастазирования, не приемлема в случае саркомы Капоши. Более рациональной представляется классификация, предложенная Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США, основанная на выделении групп больных в зависимости от степени распространения саркомы, вовлечения иммунной системы, а также присутствия системных поражений (таблица 12.1.).

Таблица 12.1. Стадии Саркомы Капоши, на основании классификации Национального института аллергии и инфекционных болезней США

	Высокий риск (Стадия 0):	Слабый риск (Стадия 1):
Параметр	Все перечисленные характеристики	Любая из перечисленных характеристик
Опухоль	Ограничено кожей и/или лимфоузлами и/или минимальным распространением в ротовой полости	Отек или язвы, ассоциированные с опухолью; распространенные поражения ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, висцеральные поражения вне лимфоузлов
Иммунная система	$CD4^+$ Т-лимфоциты >200 /мкл крови	$CD4^+$ Т-лимфоциты < 200 /мкл крови
Системное поражение	Нет В-симптомов*; нет истории оппортунистических инфекций, неврологических нарушений, лимфомы или кандидоза ротовой полости	В-симптомы* присутствуют; наличие оппортунистических инфекций, неврологических нарушений, лимфомы или кандидоза ротовой полости
*Включает необъяснимую лихорадку, ночные поты, потерю в весе $>10\%$ или диарею в течение более 2 недель.		

Диагностика саркомы Капоши ставится на основе визуального заключения, а при затруднении – на основе биопсии пораженного участка кожи. Гистологические признаки включают пролиферацию веретенообразных и эндотелиальных клеток, инфильтрацию макрофагами, диапедез эритроцитов и их внесосудистое накопление. При висцеральном поражении диагностику ставят на основе эндоскопического исследования (гастродуоденоскопии и бронхоскопии). Однако биопсию следует проводить с осторожностью ввиду опасности неконтролируемого внутреннего кровотечения. Дифференциальную диагностику следует проводить с лимфомой, бацилярным ангиоматозом и туберкулезным поражением кожи.

Лечение саркомы Капоши

При назначении терапевтических вмешательств следует учитывать тот факт, что лишь 10 процентов ВИЧ-инфицированных больных с саркомой Капоши погибают вследствие данного заболевания, а большинство – в результате оппортунистической инфекции (Volberding, Kusick, Feigal, 1989). Кроме того, необходимо избегать методов терапии, которые ведут к дальнейшему нарушению иммунной системы, такие, как ионизирующая радиация и применение антиметаболитов. Саркому Капоши следует рассматривать в качестве системного заболевания, и поэтому, наряду с топическим введением препаратов, важно проводить системную антиретровирусную терапию.

Лечение обычно назначают тогда, когда саркоматозные узлы вызывают значительные косметические дефекты и дискомфорт. В указанных случаях применяют локальную иррадиацию и местное введение винбластина (при помощи туберкулинового шприца) или криотерапию с использованием жидкого азота. При этом важно отметить, что ВИЧ-инфицированные больные обычно проявляют повышенную чувствительность к побочным эффектам радиотерапии, которая у них может проявляться поражениями слизистых оболочек (Chak, Gill, Levine, et al., 1988; Hill, 1987; Newcomer, 1997).

Как указывалось выше, саркома Капоши является системным заболеванием, поэтому важно предусматривать внутривенную терапию противоопухолевыми препаратами (доксорубин, этопозид, блеомицин, даунорубиин, винкристин), которые применяют в виде монотерапии или комбинированной терапии. Обычно рекомендуется применение монотерапии, в то время как комбинированная терапия предпочтительна при тяжелых случаях заболевания. В последние годы стали применяться приготовления этих средств, заключенных в липосомы для того, чтобы обеспечить более целенаправленный эффект (Доксил и Дауноксол). Часто эти лекарства приходится применять в комбинации с антиретровирусными препаратами (Gill, Wernz, Scadden, et al., 1996; Northfelt, Dezube, Thommes, et al., 1998; Northfelt, Dezube, Thommes, et al., 1997).

В последнее время особые надежды связывают с применением α -интерферона. Рекомендуется применение препарата в высоких дозах. Его эффективность для лечения саркомы Капоши более высока у больных с сохраненным иммунным статусом и с отсутствием оппортунистических инфекций (deWit, Schatenkerk, Boucher, et al., 1988; Groopman, Gottlieb, Goodman, et al., 1984; Kovacs, Lance, Masur, et al., 1987; Kristal, Nasa, Burnett, Mikl, 1988; Krown, 1987; Lane, Feinberg, Davery, et al., 1988; Real, Oettgen, Krown, 1986; Rios, Mansell, Newell, et al., 1985; Vaccher, Tirelli, Spina, et al., 1996; Volberding, Mitsuyasu, 1985; Volberding, Mitsuyasu, Golando, et al., 1987).

Относительно новыми подходами в лечении саркомы Капоши являются такие, как внутривенное введение натриевой соли порфимера (Photofrin), а также применение таксола (пальфитаксела), которые обладают выраженной антипролиферативной активностью (Bernstein, Wilson, Summers, et al., 1995; Gill, Hadienberg, Espina, et al., 1995; Saville, Lietzau, Pluda, et al., 1995).

12.5 Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

О том, что у больных с иммунодефицитом часто развиваются лимфомы, было известно давно. Не исключением является СПИД, при котором лимфома развивается приблизительно у 6 процентов больных, что в 120 раз превышает уровень заболеваемости среди общего населения. Чаще всего лимфома возникает при развившемся иммунодефиците (уровне CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 на микролитр крови), причем существует определенная корреляция частоты лимфом со степенью иммунодефицита, что кардинально отличает данный вид неоплазии от саркомы Капоши, которая может возникать независимо от степени иммунодефицита (Fauci and Lane, 2000).

Принято выделять три основные разновидности лимфом, характерных для больных ВИЧ-инфекцией: неходжкинская иммунобластическая лимфома III и IV степеней, лимфома Буркитта и первичная лимфома центральной нервной системы. Все эти категории включены в список СПИД-индикаторных болезней. Приблизительно 90 процентов этих лимфом происходят из В-лимфоцитов и половина содержит ДНК вируса Эпштейна-Барра. Лишь незначительное число лимфом имеют происхождение из Т-лимфоцитов или неизвестное происхождение (Fauci and Lane, 2000; Kaplan, Kahn, Jacobson, et al., 1989; Nasr, Brynes, Garrison, Chan, 1988; Penn, 1986; Rogo, Kavoo-Linge, 1990; Presant, Gala, Wiseman, et al, 1987).

Неходжкинские иммунобластические лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют приблизительно 60 процентов от всех видов лимфом, и встречаются у 2-5 процентов ВИЧ-инфицированных (Kaplan, Abrams, Feigal, et al., 1989).

Основным клиническим проявлением НХЛ, помимо лихорадки, является широкое распространение болезни с вовлечением участков вне лимфоузлов. Причем, 42 процента случаев сопровождаются вовлечением центральной нервной системы и 33 процента – костного мозга. Основным проявлением в последнем случае является панцитопения (Ziegler, Beckstead, Volberding, et al, 1984). Также лимфома часто распространяется на печень, желудок и другие сегменты желудочно-кишечного тракта. При этом больные могут жаловаться на боли в животе и трудности при проглатывании пищи (Burkes, Meyer, Gill, et al., 1986; Tirelli, Vaccher, Rezza, et al., 1988).

Факторами, определяющими неблагоприятный прогноз НХЛ, являются следующие: возраст старше 35 лет, концентрация CD4+ Т-лимфоцитов ниже 100 клеток на мкл крови, применение внутривенных наркотиков, поздняя стадия заболевания (стадия III или IV) (Straus, Huang, Testa, et al., 1998).

Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) составляет приблизительно 20 процентов от всех лимфом, наблюдающихся у ВИЧ-инфицированных, но частота встречаемости приблизительно в 1000 раз выше, чем в общей популяции (Baumgartner, Rachlin, Beckstead, et al., 1990).

Определенные данные позволяют предположить ассоциацию ПЛЦНС с вирусом Эпштейна-Барра и вирусом герпеса 8 типа (HHV-8). ПЛЦНС обычно проявляется на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с низким (менее 50 клеток на мкл крови) уровнем CD4+ лимфоцитов (Beral, Peterman, Berkelman, Jaffe, 1991; Formenti, Gill, Rarick, et al., 1989; Levine, 1992; MacMahon, Glass, Hayward, et al., 1991).

Наиболее распространенными симптомами ПЛЦНС являются помутнения сознания, сонливость, изменения психологического статуса, ухудшение памяти. Помимо указанных симптомов, могут также наблюдаться гемипарез, афазия, судороги, головные боли и парезы черепномозговых нервов (Formenti, Gill, Rarick, et al., 1989; Gill, Levine, Meyer, et al., 1985; Goldstein, Dickson, Moser, et al., 1991).

Стандартным методом диагностики ПЛЦНС является биопсия головного мозга, которая позволяет гистологически идентифицировать тип и локализацию лимфомы. Также определенную информацию могут предоставить результаты люмбарной пункции и цитологического исследования спинномозговой жидкости. Однако в последнее время значительное распространение стали приобретать неинвазивные методы диагностики, такие, как компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс. Как видно из рисунка 12.4, лимфома головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных может характеризоваться кольцеобразными затемнениями на снимках ядерно-магнитного резонанса.

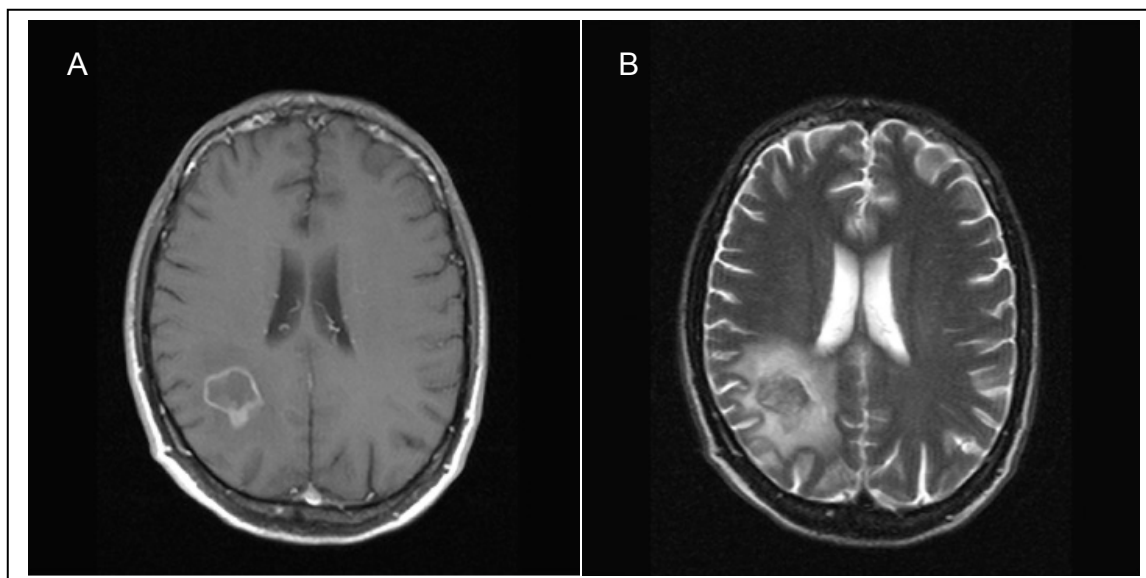


Рисунок 12.4. Ядерно-магнитный резонанс у ВИЧ-инфицированного больного 50 лет с первичной лимфомой головного мозга. Видно кольцеобразное затемнение размером 2 см в правой парietальной области, которое окружено отечными изменениями (А). Изображение с другим уровнем контрастирования показывает низкую интенсивность сигналов, что соответствует усиленной клеточной пролиферации, а не инфекционному процессу. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 120-3, стр 1589, Elsevier Inc.)

Дифференциальную диагностику ПЛЦНС необходимо проводить с токсоплазмозом (Ciricillo S, Rosenblum M., 1990; Gill, Levine, Meyer, et al., 1985; Ciricillo, Rosenblum, 1990; Grant, Gold, Armstron, 1986; Porter, Sande, 1992).

Лечение лимфом

Поскольку средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных с развившейся лимфомой относительно низка (в среднем, около полугода), а также из-за того, что больные скорее погибают в результате оппортунистических инфекций, рекомендуется применение щадящих методов терапии, обычно основанных на комбинации радиотерапии с применением химиопрепаратов, а также методов паллиативного лечения. Ранее рекомендованные режимы, основанные на интенсивном лечении, оправдали себя в недостаточной степени. В настоящее время несколько групп клиницистов проводят клинические испытания различных режимов комбинированной терапии (Baumgartner, Rachlin, Beckstead, et al., 1990; Forsyth, Yahalom, DeAngelis, 1994; Sparano, Wiernik, Hu, et al., 1996; Ziegler, Beckstead, Volberding, et al, 1984).

ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ПРИНЦИПЫ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Диагностика ВИЧ-инфекции и СПИДа - это многоэтапный и многокомпонентный процесс. Выбор лабораторных методов зависит от задач, поставленных перед исследователем и конкретной лабораторией. Эти задачи можно подразделить на две категории: 1) Эпидемиологическая оценка и установление ВИЧ-инфекции 2) Диагностика СПИДа и мониторинг антиретровирусной терапии. Данная глава будет, в основном, посвящена диагностике ВИЧ-инфекции и эпидемиологической оценке, которую проводят путем скринирования, подтверждения и уточнения диагноза на основе определения вирусных антигенов и антител, специфичных к ним.

Скринирование – это выявление инфицированных лиц из большого числа людей, подозреваемых на наличие инфекции. Скринирование обычно осуществляется при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) на основе определения антител, специфичных к одному или нескольким вирусным белкам.

Уточнение диагноза на основе иммуноферментного анализа путем определения антител, специфичных к вирусным антигенам, отличающимся от тех, которые применялись на этапе скринирования. Обычно скринирование и уточнение диагноза осуществляют путем использования разных тест-наборов ИФА, предназначенных для определения антител, специфичных к различным вирусным белкам.

Подтверждение диагноза на основе определения вирусных белков при помощи метода Western Blot, который иначе называют иммуноблотом. Как правило, на данном этапе диагноз считают окончательным. В целях уточнения диагноза иногда применяют полимеразную цепную реакцию (ПЦР), которая позволяет определять вирус-ассоциированные нуклеиновые кислоты – провирусную ДНК и РНК.

Многие лаборатории ограничиваются первыми двумя этапами, используя лишь ИФА для скринирования и уточнения диагноза. Это связано, прежде всего, с тем, что часто основными задачами лабораторной службы являются установление масштабов эпидемии, оценка ее географического распространения, а также разработка целевых профилактических мероприятий. В целях окончательного установления диагноза у конкретного больного, конечно же, необходимо применять иммуноблот. Выбор методов во многом зависит также и от оснащенности лабораторий. Ниже, в главе 13.6, будут представлены два варианта алгоритма лабораторной диагностики, в зависимости от задач лабораторной службы и оснащенности лабораторий.

В основе диагностики ВИЧ-инфекции лежит идентификация компонентов вирусной частицы, в основном вирусных антигенов. Знание структуры вируса и его белковых компонентов имеет большое значение в выборе методов в целях постановки правильного диагноза. Для того чтобы рассмотреть принципы диагностики ВИЧ-инфекции, имеет смысл напомнить структуру и жизненный цикл вируса ВИЧ.

В центральной части вируса, в непосредственной близости от молекулы РНК, содержится стержневой (core) белок, обозначаемый как p24. Его определение является важным компонентом диагностики ВИЧ. Помимо p24, вирион содержит множество других белков, расположенных по периферии. Они подразделяются в зависимости от того, какая часть молекулы РНК их кодирует: *env*, *gag* или *pol*.

Также белки вириона могут быть либо гликопротеинами (gp), либо просто протеинами (p). В соответствии с этим, вирион ВИЧ содержит следующие белки: кодируемые *env* (гликопротеины gp160, gp120, and gp41), *gag* (протеины p24, p17, p7, p9), и *pol* (протеины p32, p66, p51, and p11). Указанные белки могут обнаруживаться при помощи иммуноблота и иммуноферментного анализа, составляющих основу диагностики ВИЧ-инфекции.

Основной мишенью для вируса ВИЧ является Т-лимфоцит, содержащий маркер CD4 (CD4⁺ Т-лимфоцит), хотя вирус может поражать и другие клетки, такие, как макрофаги. Сразу же после внедрения вириона в клетку, уже на уровне мембраны происходит обратная транскрипция и формирование двойной молекулы ДНК, способной затем переноситься к ядру клетки и интегрироваться в геном. Инфекционный процесс в периферической крови и тканях характеризуется развитием вириона внутри клеток хозяина, его высвобождением и дальнейшим заражением других лимфоцитов. РНК вируса, а также провирусная ДНК (после обратной транскрипции) могут определяться при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Таким образом, диагноз ВИЧ-инфекции у конкретного больного можно ставить на основании обнаружения нескольких вирусных антигенов при помощи иммуноблота или противовирусных антител на основании иммуноферментного анализа, а также путем оценки наличия вирусных РНК или ДНК при помощи полимеразной цепной реакции.

Важным условием правильной диагностики ВИЧ-инфекции является объективная интерпретация результатов проведенных анализов. В этом смысле необходимо выделить следующие категории:

ВИЧ-положительные – это лица с ВИЧ-инфекцией, у которых установлены положительные результаты тестов на ВИЧ.

ВИЧ-отрицательные – это лица с отсутствием вируса ВИЧ и у которых не установлено положительных тестов на ВИЧ

Ложно-положительные на ВИЧ – это лица с положительными тестами на ВИЧ, но у которых ВИЧ-инфекция в самом деле отсутствует

Ложно-отрицательные на ВИЧ – это лица с отрицательными тестами на ВИЧ, но которые на самом деле являются ВИЧ-инфицированными.

Чувствительность метода – число положительных результатов тестирования деленное на общее число ВИЧ-положительных образцов.

Специфичность метода - число отрицательных результатов тестирования деленное на общее число образцов, в которых отсутствует вирус.

Положительная прогностическая ценность – соотношение лиц с положительными результатами тестирования на ВИЧ, которые, в самом деле, являются ВИЧ-инфицированными.

Отрицательная прогностическая ценность - соотношение лиц с отрицательными результатами тестирования на ВИЧ, которые, в самом деле, не являются ВИЧ-инфицированными.

13.1 Динамика иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию и принципы серологического тестирования

Значение различных методов диагностики ВИЧ можно лучше понять в контексте с динамикой процессов, характерных для ВИЧ-инфекции (см. также рис 6.1 в главе 6). Приблизительно у 50-70% лиц спустя 2-6 недель после заражения наблюдается первичная ВИЧ-инфекция, характеризующаяся симптомами, напоминающими проявления мононуклеоза (Schacker, 1997; Clark et al, 1991; Daar et al, 1991). В течение этого, относительно короткого, промежутка времени, можно установить высокий уровень вирусемии в плазме при помощи ПЦР с обратной транскриптазой (RT-PCR assays). Кроме того, уже в этот начальный период в плазме выявляется антиген p24. Антитела к стержневым (core) и периферическим (envelope) антигенам могут определяться несколько позже, но они сохраняются в течение всего оставшегося периода жизни ВИЧ-инфицированного, который может продолжаться 10 или более лет (Allain, 1986; Gaines, 1987; Horsburgh et al, 1989).

С развитием иммунного ответа происходит резкое снижение вирусемии в плазме и, соответственно, уровня антигена p24. Однако при этом в большинстве случаев сохраняется возможность достаточно легко определять содержание вирусной РНК при помощи ПЦР. После первичной инфекции наблюдается длительный асимптоматический период, во время которого не удастся определять антиген p24, так же, как попытки выращивать культуры вируса являются неэффективными. У ряда больных при развитии клинических симптомов СПИД может происходить новый скачок вирусемии и повышение концентрации антигена p24. Поскольку антитела к вирусным белкам, как правило, не обнаруживаются во время острой инфекции, серологические анализы обычно не применяются для диагностики острой инфекции ВИЧ.

Сероконверсия начинается с появления иммуноглобулинов М (IgM) к Gag протеинам вируса, с последующим переключением с IgM на IgG антитела. Переключение может иметь место в течение 1-41 недель (Bylund et al, 1992). Было показано, что последовательность появления антител класса IgG происходит следующим образом: вначале появляются антитела к белкам p24 и gp120, а после этого – к белку gp41 и к вирусным белкам с молекулярным весом между 50 и 65 килодальтон. Причем, появление антител к белку p24 сопровождается снижением его концентрации. В течение первых нескольких месяцев инфекции наблюдается возрастание титров антител IgG, а затем титры стабилизируются. Впоследствии происходит снижение титров антител к белку p24 по мере возрастания концентрации самого антигена p24. Однако, как указывалось выше, антитела к вирусным протеинам никогда не исчезают, а сохраняются пожизненно.

Диагностика ВИЧ ставится при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) на основе повторных положительных реакций, подтвержденных иммуноблотом (см. ниже). Необходимо, однако, учитывать два важных обстоятельства. Антитела могут обнаруживаться у волонтеров, получивших экспериментальную вакцину против ВИЧ. Кроме того, ввиду пассивного переноса антител от инфицированной матери к плоду серологическое тестирование новорожденного или младенца, рожденного от ВИЧ-инфицированной матери, является бессмысленным.

13.2 Иммуноферментный анализ

Основу иммуноферментного анализа (ИФА) составляет применение иммобилизованных антигенов ВИЧ, к которым присоединяются антитела из образца крови человека, инфицированного ВИЧ (рис 13.1). Вирусные антигены иммобилизуют на дне пластиковых планшетов для ИФА анализа. Обычно от качества пластика зависит эффективность иммобилизации антигена, которая влияет на чувствительность ИФА анализа. Другим важным условием является качество применяемого антигена. Часто применяют вирусные лизаты. Однако предпочтительным является использование рекомбинантных вирусных белков, которые позволяют значительно повысить чувствительность и специфичность теста (Gurtler, 1996; Bylund, Ziegner, Hooper, 1992).

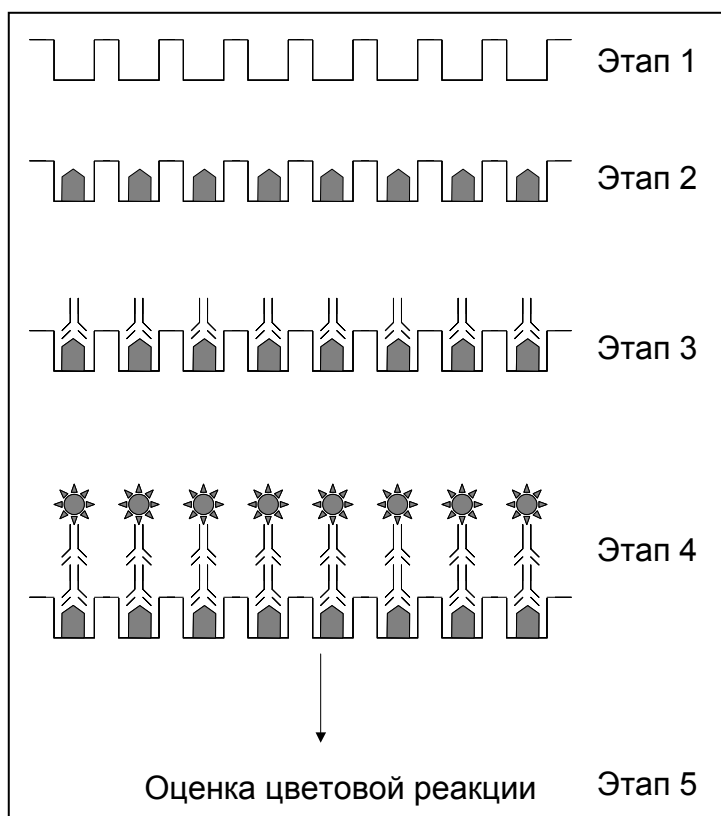


Рисунок 13.1 Этапы иммуноферментного анализа

1. 96-луночный пластиковый планшет.
2. Иммобилизация вирусного антигена (коммерческие тест-наборы выпускаются с уже иммобилизованными антигенами).
3. Добавление исследуемого образца (сыворотки крови) и связывание противовирусных антител с иммобилизованным антигеном ВИЧ.
4. Добавление проявляющих антител, конъюгированных с ферментом, по активности которого можно судить о реакции и наличии антител в исследуемом образце.
5. Оценка цветовой реакции и постановка диагноза.

В ИФА принято определять противовирусные антитела класса IgG, которые присоединяются к иммобилизованному на дне планшета вирусному антигену и тем самым «вылавливаются» из крови ВИЧ-инфицированного. Эти антитела затем обнаруживаются при помощи уже других антител, конъюгированных с ферментом со специальным красителем. Это так называемые проявляющие антитела, поскольку по их содержанию и количеству судят о наличии ВИЧ-инфекции. О присоединении этих проявляющих антител к противовирусным IgG антителам судят по активности конъюгированного фермента и на основании цветовой окраски. Положительную реакцию интерпретируют при помощи спектрофотометра (ридера) на основании степени окрашивания в сравнении с отрицательным контролем.

В целях регистрации цветowych реакций ИФА используются специальные автоматизированные иммуноферментные анализаторы (ридеры), которые основаны на принципе спектрофотометрии. Анализ проводится при помощи компьютерных программ, которые позволяют подсчитывать оптическую плотность в каждой лунке и калибровать ее по отношению к контрольным образцам. В последние годы стали широко применять ридеры с чувствительным дисплеем серии Текан (рисунок 13.2).



Рисунок 13.2
Иммуноферментный анализатор (ридер) с чувствительным дисплеем серии Текан и планшетом, готовым для анализа.

Чувствительность ИФА варьирует от 93 до 100 процентов, а большинство западных коммерческих тестов, как правило, имеют чувствительность около 99 процентов (Bylund, Ziegner, Hooper, 1992). Тесты ИФА могут интерпретироваться как положительные (высоко-реактивные), отрицательные (нереактивные) и неопределенные (частично реактивные). В ряде случаев могут иметь место ложно-отрицательные результаты. Это, в частности, может наблюдаться на самых начальных стадиях первичной инфекции и при тяжелой иммуносупрессии на поздних стадиях СПИДа (Farzadegan, Taylor, Hardy, et al., 1989; Farzadegan, Polis, Wolinsky, et al., 1988). Ложно-отрицательные результаты также могут явиться следствием неправильной лабораторной обработки образцов крови. Поэтому важно уделять серьезное внимание адекватности лабораторной практики.

Специфичность ИФА также обычно высокая и составляет, в среднем, около 99 процентов (Bylund, Ziegner, Hooper, 1992; Ayres, Avillez, Garcia-Benito, et al, 1990). Причинами ложно-положительных результатов могут явиться такие ситуации, как неправильная лабораторная обработка образцов крови, гемодиализ, а также ряд клинических состояний, к которым относятся аутоиммунные нарушения, множественные миеломы, гемофилия, недавно перенесенная аденовирусная инфекция и алкогольный гепатит (Bylund, Ziegner, Hooper, 1992). В связи с вероятностью ложно-положительных реакций, Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует проводить дополнительный тест с использованием тест-наборов ИФА с отличающейся антигенной специфичностью (CDC, 1989, Carvalho, Hamerschlak, Vaz, Ferreira, 1996). Однако лучше всего подтверждать положительные реакции при помощи иммуноблота.

13.3 Иммуноблот

Окончательный диагноз ВИЧ-инфекции принято ставить при помощи иммуноблота. Методика заключается в инкубировании сыворотки больного с нитроцеллюлозной полоской, на которой нанесены пятна вирусных белков, заведомо разделенных при помощи электрофореза. Этапы иммуноблота схематично представлены на рисунке 13.3. После инкубации могут обнаруживаться антитела к конкретным вирусным белкам, которые можно идентифицировать иммуноферментным способом – аналогично ИФА.

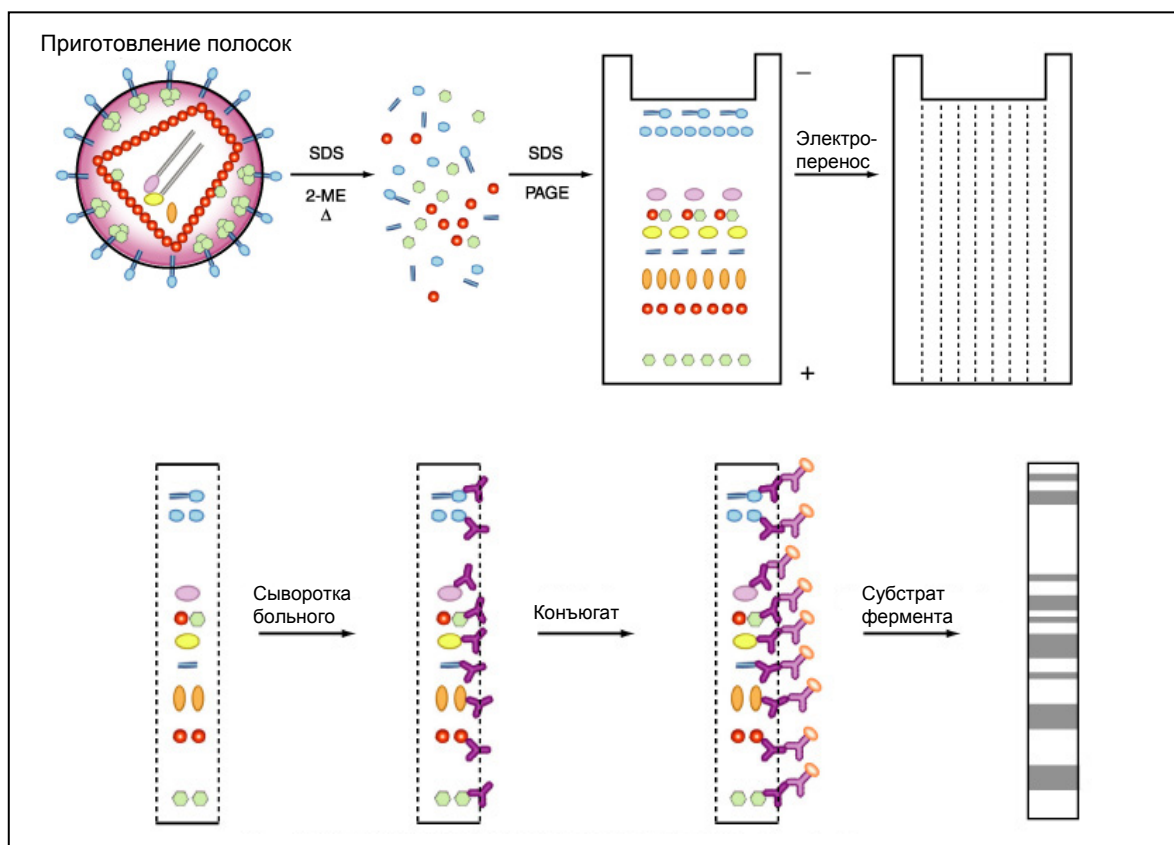
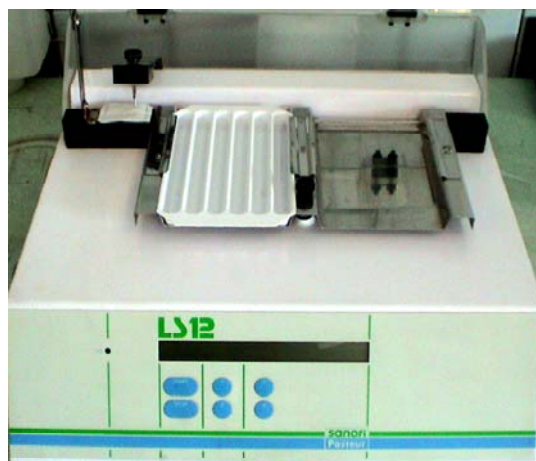


Рисунок 13.3. Иммуноблот для диагностики ВИЧ-инфекции. Очищенные вирионы разрушаются при помощи ионного детергента и восстанавливающего агента, подвергаются электрофорезу на додецил-полиакриламидном геле (SDS-PAGE), и переносятся на нитроцеллюлозную полоску. Затем полоски последовательно инкубируют с сывороткой, слюной или мочой больного, а также с иммуноглобулином G, конъюгированным с ферментом и субстратом фермента. По фермент-субстратной реакции судят о расположении отдельных вирусных белков (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 115-5, сmp 1514, Elsevier Inc.*)

Рисунок 13.4. Система для проведения иммуноблота: прибор Sanofi для проведения иммуноблота



На рисунке 13.5, схематично представлено соответствие расположения полосок иммуноблота отдельным генам вируса ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

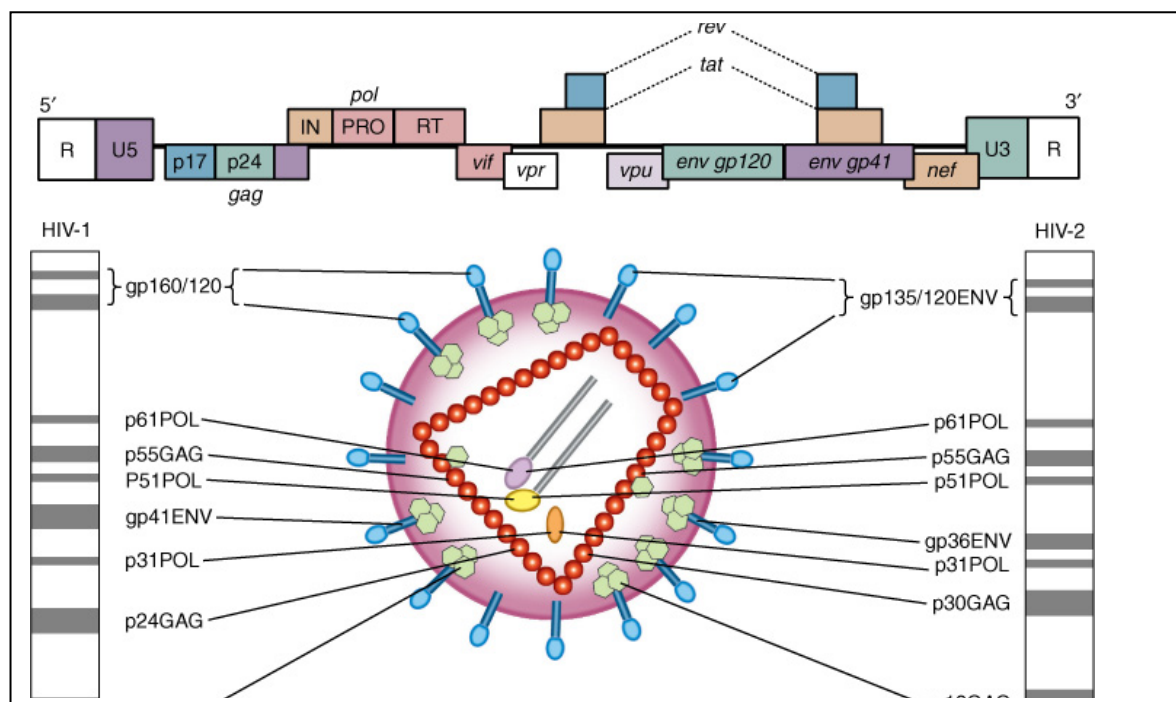


Рисунок 13.5. Белки вируса ВИЧ, определяемые при помощи иммуноблота. Показано расположение отдельных вирусных белков на полоске иммуноблота. Расположение каждого белка указано в соответствии с расположением генов экспрессирующих указанные белки. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 115-6, стр 1515, Elsevier Inc.)

Согласно Центру по Контролю Заболеваний США и Американской ассоциации директоров лабораторий штатов и территорий США, результат иммуноблота считается положительным при наличии положительных линий, соответствующих вирусным белкам p24/25, gp41 и gp120/160 (CDC, 1989). В случае отсутствия указанных линий, результат иммуноблота считается отрицательным. Кроме того, могут наблюдаться неопределенные результаты при наличии лишь одной или двух положительных линий. В таких случаях рекомендуется повторить иммуноблот через 1 месяц.

На рисунке 13.6 представлены результаты иммуноблота образцов крови, полученных от 21 человека с подозрением на наличие ВИЧ-инфекции. В частности, показаны нитроцеллюлозные полоски с разогнанными белками. Как видно, в большинстве случаев обнаруживались антигены ВИЧ, в частности белки p25, gp110/120 и gp160, наличие которых служит критерием подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции. На самой верхней полоске не видно антигенов ВИЧ, что означает отсутствие ВИЧ-инфекции. На второй полоске сверху обнаруживается только лишь два антигена – p25 и gp160. В таких случаях диагноз ВИЧ-инфекции является сомнительным, и при этом рекомендуется повторить иммуноблот.

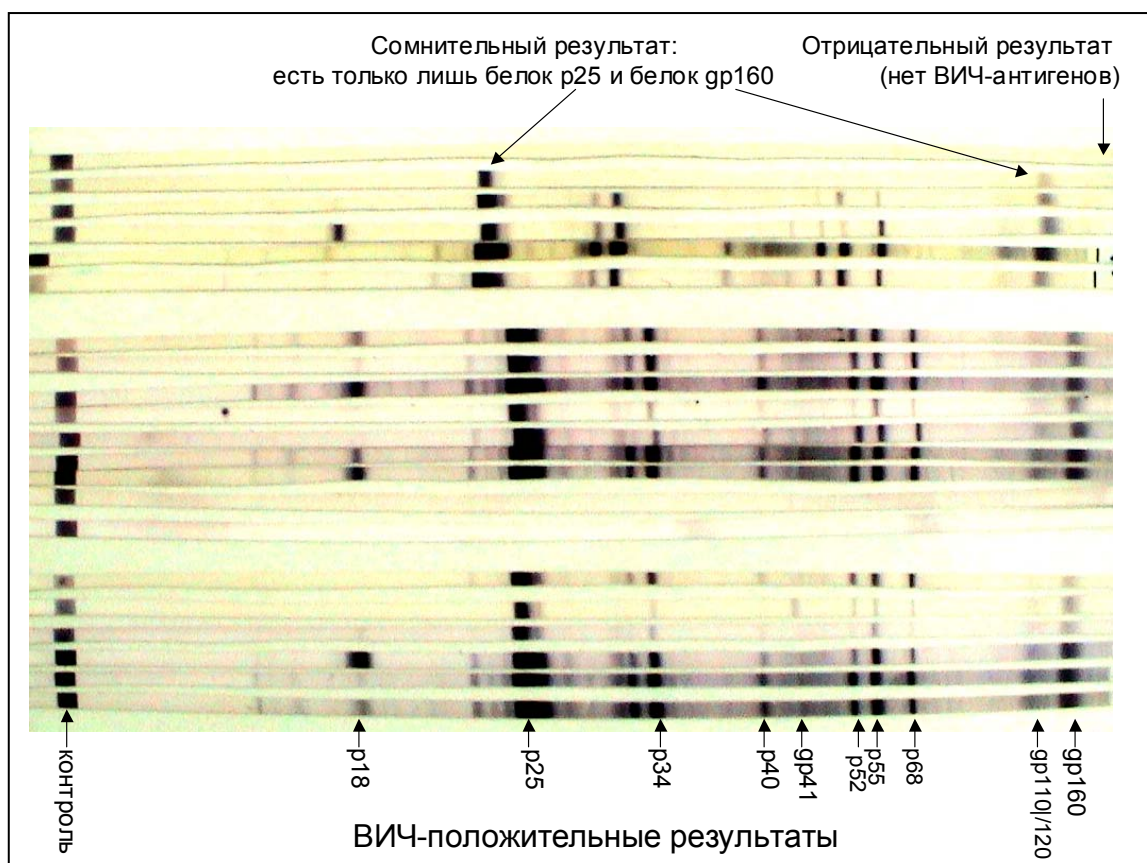


Рисунок 13.6. Результаты иммуноблота: нитроцеллюлозные полоски с наличием и отсутствием антигенов ВИЧ (материалы любезно предоставлены лабораторией диагностики ВИЧ Республиканского центра СПИД Республики Казахстан, заведующая лабораторией Наталья Ковтуненко).

Помимо иммуноблота, некоторые, хорошо оснащенные лаборатории предпочитают проводить другие высокочувствительные тесты, такие, как захват антигена p24 или полимеразная цепная реакция (см. ниже). Важно отметить, что иммуноблот является отличным подтверждающим тестом, но его ни в коем случае нельзя применять в качестве скринингового теста.

Так же, как и при ИФА, при выполнении иммуноблота могут наблюдаться ложноположительные результаты. Это, в частности, может иметь место при гипербилирубинемии, заболеваниях соединительной ткани, при поликлональной гаммапатии, а также при перекрестной реакции с другими вирусными антигенами (Bylund, Ziegner, Hooper, 1992). Очевидно, что такие ложноположительные реакции могут создавать определенные сложности в интерпретации диагноза. Принято считать, что доноры крови с повторяющимися неопределенными результатами иммуноблота в течение длительного времени являются неинфицированными вирусом ВИЧ. Больные с положительными результатами по ИФА, но с неопределенными результатами по иммуноблоту требуют продолжительного клинического и лабораторного мониторинга для того, чтобы подтвердить или исключить диагноз в последующем (Davey, Deyton, Metcalf, et al., 1992). При этом более информативным может оказаться использование полимеразной цепной реакции, которая позволяет непосредственно идентифицировать вирусную РНК или провирусную ДНК.

13.4 Определение ВИЧ-ассоциированных нуклеиновых кислот при помощи полимеразной цепной реакции

Определение провирусной ДНК

Провирусную ДНК можно определить при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для тестирования используют лимфоциты, выделенные из периферической крови и обработанные соответствующим образом в целях экстракции нуклеиновых кислот. ПЦР - это высокочувствительный метод, основанный на амплификации (усилении) небольшого сегмента провирусной ДНК при помощи специальных реагентов, называемых праймерами. Обычно амплификации подвергают участок ДНК, ответственный за кодирование стержневых белков вируса комплекса *gag*, а также LTR региона провирусной ДНК.

Одним из первых инструментов (амплификаторов), разработанных специально для ПЦР, являлся прибор фирмы Perkin Elmer, который долгое время применялся и применяется во многих научных лабораториях мира. В последнее время отмечается тенденция к коммерциализации метода и появилось множество достаточно простых в обращении амплификаторов. Наиболее распространенным коммерческим тестом, основанном на принципе полимеразной цепной реакции, является Amplicor assay, Roche Molecular Systems. Данный метод позволяет давать количественную оценку содержания провирусной ДНК. Кроме этого, существует множество других коммерческих тестов, основанных на принципах полимеразной цепной реакции.

В последнее время были разработаны методы определения провирусной ДНК в крови, высушенной на фильтровальной бумаге. Это позволяет собирать образцы крови в полевых условиях, длительное время их хранить, и затем, спустя несколько недель или даже месяцев, проводить тестирование в лабораторных условиях (Cassol S, Butcha A, Kinard S, et al., 1994; Behets, Kashamuka, Pappaioanou, et al., 1992; Cassol, Read, Weniger et al., 1996; Fortes, Menitove, Ross, 1989). Автору данной книги удалось эффективно применить данный подход во время крупномасштабного исследования эпидемии ВИЧ в Республике Мали (Западная Африка) в декабре 2000 года (Sharman, 2002; Pappas et al, 2002). На фотографиях (рис. 13.7) показано как производится забор капиллярной крови при помощи одноразового ланцета. Также представлены этапы сбора образцов крови на фильтровальную бумагу.

В целях использования крови, высушенной на фильтровальной бумаге, важно осуществить ее экстракцию при помощи специальных реагентов. Экстрагированную таким образом кровь можно использовать для тестирования различными методами. В частности, помимо ПЦР, можно проводить иммуноферментный анализ на наличие антител к вирусным антигенам. Ряд фирм выпускают коммерческие наборы, которые позволяют использовать высушенную кровь. В частности, тест-наборы Vironostika Organon Teknika содержат специальные реагенты (буферы), предназначенные для экстракции крови из фильтровальной бумаги. Теоретически, указанный принцип можно использовать и для других коммерческих тест-наборов. Однако важно при этом проводить контроль качества такой тест-системы по отношению к экспертным наборам.

Было бы ошибкой считать ПЦР идеальным и абсолютно точным методом тестирования на ВИЧ. Даже для системы Amplicor, представляющей собой «золотой стандарт» ПЦР диагностики, чувствительность составляет около 95 процентов и специфичность - около 98 процентов (Barlow, Tosswill, Parry, Clewley, 1997; Khadir,

Coutlee, Saint-Antoine, et al., 1995). Чувствительность при диагностике ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 2 лет варьирует от 75 до 97 процентов. Чувствительность еще ниже для детей в возрасте от 1 до 6 месяцев. Многие другие методы ПЦР диагностики значительно уступают системе Amplicor по чувствительности и специфичности.

Причины ложно-отрицательных результатов, как правило, кроются в контаминации на рабочем месте, а также связаны с неправильной лабораторной обработкой образцов. Кроме того, определенные проблемы могут быть обусловлены неудовлетворительным качеством праймеров и изначально низким количеством провирусных ДНК (Barlow, Tosswill, Parry, Clewley, 1997; Khadir, Coutlee, Saint-Antoine, et al., 1995; Bremer, Lew, Cooper, et al., 1996; Barlow, Tosswill, Clewley, 1995).

Лаборатории, использующие полимеразную цепную реакцию для определения провирусной ДНК, должны разработать систему внутреннего контроля для того, чтобы удостовериться в качестве диагностики. Обычно применяют специальные стандартизованные межлабораторные панели качества, на основании которых возможно удостовериться в минимизации ошибок тестирования (Defer, Agut, Gabarg-Chenon, et al., 1992; Jackson, Drew, Lin, et al., 1993).

В целом, важно отметить, что при условии правильного выполнения и отсутствия контаминации, ПЦР позволяет установить присутствие лишь одной молекулы провирусной ДНК в образце крови, содержащей от 10,000 до 100,000 лимфоцитов. Кроме того, в последнее время ПЦР применяется для определения резистентности против антиретровирусных препаратов.

Определение и количественная оценка РНК вируса ВИЧ

Для определения и количественной оценки РНК вируса ВИЧ применяется принцип полимеразной цепной реакции. Единственным отличием от стандартной ПЦР является использование обратной транскрипции для того, чтобы превратить вирусную РНК в ДНК. Для этого существует множество коммерческих тест-систем. Наиболее известными из них являются Amplicor Monitor assay (Roche Molecular Systems), NASBA (Organon Technika) и branched-chain DNA (Chiron). Наиболее широко применяемым методом, позволяющим количественно оценить содержание провирусной РНК (вирусную нагрузку), является система Amplicor Monitor assay. Этот метод применяется для мониторинга антиретровирусной терапии и прогнозирования клинического течения ВИЧ-инфекции. Метод используется некоторыми клиницистами для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции, особенно в тех ситуациях, когда положительный результат ИФА не подтверждается иммуноблотом. На рисунке 13.8 показан прибор (система Ампликор) для проведения количественной оценки вирусной нагрузки.

В таблице 13.1 представлены показания для оценки вирусной нагрузки, разработанные группой экспертов для Министерства здравоохранения США.

На рисунке 13.9 представлены результаты оценки вирусной нагрузки у 12 ВИЧ-инфицированных лиц. Как видно, высокий уровень вирусной нагрузки отмечался у больных под следующими номерами: 1 (более 600 тысяч копий провирусной РНК); 8 (около 400 тысяч копий провирусной РНК); и 12 (около 350 тысяч копий провирусной РНК).

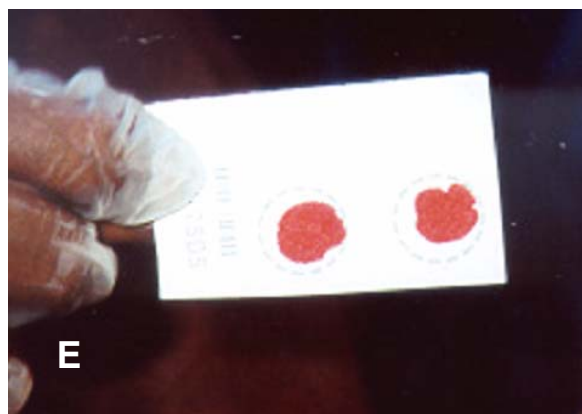


Рисунок 13.7. Этапы сбора крови для тестирования по методу крови, высушенной на фильтровальной бумаге (DBS method). А: одноразовый ланцет и необходимые материалы; В-С: забор капиллярной крови; D: сбор крови на фильтровальную бумагу; Е: готовый образец крови, высушенной на фильтровальной бумаге (фотографии выполнены автором во время работы в Республике Мали в декабре 2000 года).



Рисунок 13.8. Прибор для оценки вирусной нагрузки (система Ампликор).

Таблица 13.1 Показания для оценки вирусной нагрузки. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1 инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Клинические показания	Информация	Применение
Симптомы острой вирусной инфекции	Диагностика - когда в крови не определяются антитела	Диагностика
Начальная оценка ВИЧ-инфекции	Базовый уровень вирусной нагрузки	В комплексе с оценкой CD4 клеток для решения о начале АРВ терапии
Каждые 3 – 4 месяца у пациентов, не принимающих АРВ терапию	Изменения вирусной нагрузки	В комплексе с оценкой CD4 клеток для решения о начале АРВ терапии
Через 2 – 8 недели после начала или изменения АРВ терапии	Начальная оценка эффективности лекарств	Для принятия решения о продолжении или изменении АРВ терапии
Через 3 – 4 месяца после начала АРВ терапии	Оценка эффекта АРВ терапии	Для принятия решения о продолжении или изменении АРВ терапии
Каждые 3 – 4 месяца пока больной получает АРВ терапию	Продолжительность антиретровирусного эффекта	Для принятия решения о продолжении или изменении АРВ терапии
Клинический случай или значительное снижение концентрации CD4 клеток	Связь с изменением или постоянной вирусной нагрузкой	Для принятия решения о продолжении, начале или изменении АРВ терапии

Рисунок 13.9. Результаты оценки вирусной нагрузки у 12 ВИЧ-инфицированных (материалы любезно предоставлены лабораторией диагностики ВИЧ Республиканского центра СПИД Республики Казахстан, заведующая лабораторией Наталья Ковтуненко).

AMPLILINK Report: A-ring Results				A-ring ID: 909951 All			InstrumentId : 38-4840		
T#	T	Sample ID	Test	Result	Unit	Flags	/ Comment	Finished	
1	C	H	#HIM	6,10E+5	C/mL	—		07.06.02 1:12:36	
				QS#: 72 Target: 3,800 3,800 *0,981 0,096					
2	C	L	+HIM	1,27E+3	C/mL	—		07.06.02 1:19:48	
				QS#: 72 Target: *0,827 0,088 0,010 0,003					
3	C	N	-HIM	*,**		—		07.06.02 1:27:00	
				QS#: 72 Target: 0,003 0,003 0,003 0,002					
4	S		HIM	1,23E+4	C/mL	—		07.06.02 1:34:12	
				QS#: 72 Target: 1,675 *0,203 0,023 0,005					
5	S		HIM	1,64E+3	C/mL	—		07.06.02 1:41:24	
				QS#: 72 Target: *0,549 0,057 0,007 0,003					
6	S		HIM	1,19E+5	C/mL	—		07.06.02 1:48:36	
				QS#: 72 Target: 3,801 *1,367 0,149 0,015					
7	S		HIM	6,98E+4	C/mL	—		07.06.02 1:55:48	
				QS#: 72 Target: 4,102 1,652 *0,199 0,017					
8	S		HIM	3,96E+5	C/mL	—		07.06.02 2:03:00	
				QS#: 72 Target: 4,103 3,802 *0,631 0,053					
9	S		HIM	3,61E+4	C/mL	—		07.06.02 2:10:12	
				QS#: 72 Target: 4,103 1,284 *0,161 0,013					
10	S		HIM	3,33E+4	C/mL	—		07.06.02 2:17:24	
				QS#: 72 Target: 3,802 *0,835 0,080 0,008					
11	S		HIM	1,50E+5	C/mL	—		07.06.02 2:24:36	
				QS#: 72 Target: 3,802 4,104 *0,941 0,085					
12	S		HIM	3,46E+5	C/mL	—		07.06.02 2:31:48	

13.5 Определение вирусного антигена p24

Определение антигена p24 основано на принципах ИФА, только в данном случае иммобилизованным является не антиген, а моноклональные антитела, специфичные к p24. Данный принцип называется «захватыванием» антигена p24. Кроме того, в качестве проявляющих антител используются антитела класса IgG, являющиеся специфичными к антигену p24. Эти антитела конъюгируются с ферментом, по активности которого, и на основании цветовой окраски устанавливают наличие антигена p24 в образце крови подозреваемого больного. Причем считается, что интенсивность окрашивания прямо коррелирует с концентрацией вирусного антигена p24. Метод «захватывания» антигена p24 позволяет обнаруживать достаточно незначительные количества антигена p24-10 pg/ml. В последнее время стали доступными еще более чувствительные методы определения антигена p24, основанные на обнаружении иммунных комплексов (Bollinger RC Jr, Kline RL, Francis HL, et al., 1992).

Антиген p24 обнаруживается в сыворотке или плазме больного во время острой фазы ВИЧ-инфекции, а также в поздний период заболевания. Только лишь у 4 процентов асимптоматических больных обнаруживается данный антиген. Эта пропорция увеличивается до 70 процентов у больных с развившимися клиническими симптомами СПИДа (Bylund, Ziegner, Hooper, 1992).

Определение антигена p24 также необходимо для диагностики вертикальной передачи ВИЧ от матери к плоду, поскольку определение антител в данном случае является бессмысленным ввиду их пассивной передачи. Однако чувствительность данного метода для диагностики вертикальной передачи оставляет желать лучшего и составляет лишь от 50 до 70 процентов, хотя специфичность метода достаточно высока – 95 процентов. Чувствительность метода еще ниже (от 0 до 20 процентов) у младенцев с асимптоматической формой инфекции, а также у младенцев в возрасте до 6 месяцев. У детей с обнаруженным антигеном p24, более вероятно развитие клинических симптомов ВИЧ-инфекции (Borkowsky, Krasinski, Paul, et al., 1989; Andiman, Silva, Shapiro, et al., 1992; Burgard, Mayaux, Blarche, et al., 1992).

Ранее определение антигена p24 использовалось в целях мониторинга антиретровирусной терапии. Однако в последнее время метод оказался вытесненным другим, более чувствительным методом, – полимеразной цепной реакцией, при помощи которой можно устанавливать и наблюдать за изменениями вирусной нагрузки в зависимости от эффективности антиретровирусной терапии.

13.6 Алгоритм лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции

Диагностика ВИЧ-инфекции в значительной степени зависит от оснащенности лабораторий и поставленных целей и задач. Ниже представлены алгоритмы лабораторной диагностики, рекомендованные для лабораторий, оснащенных иммуноблотом и другими точными методами, а также алгоритмы, рекомендованные для лабораторий с ограниченными возможностями.

Алгоритм, рекомендованный для лабораторий, оснащенных иммуноблотом

На рисунке 13.10 представлен алгоритм лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, который применяется в лабораториях, имеющих возможности для проведения как стандартного ИФА, так и иммуноблота. При подозрении на ВИЧ, вначале проводится тестирование при помощи ИФА. Если результат оказывается отрицательным, то, обычно, исключают ВИЧ-инфекцию. Однако, в ряде случаев бывает необходимым проводить повторное тестирование при помощи ИФА или других, более точных методов. Это бывает, например, необходимым, если есть уверенность в том, что подозреваемый находился в контакте с ВИЧ-инфицированным в течение последних 3 месяцев. Кроме того, существуют важные клинические показания, такие, как оппортунистические инфекции, указывающие на необходимость уточнения диагноза.

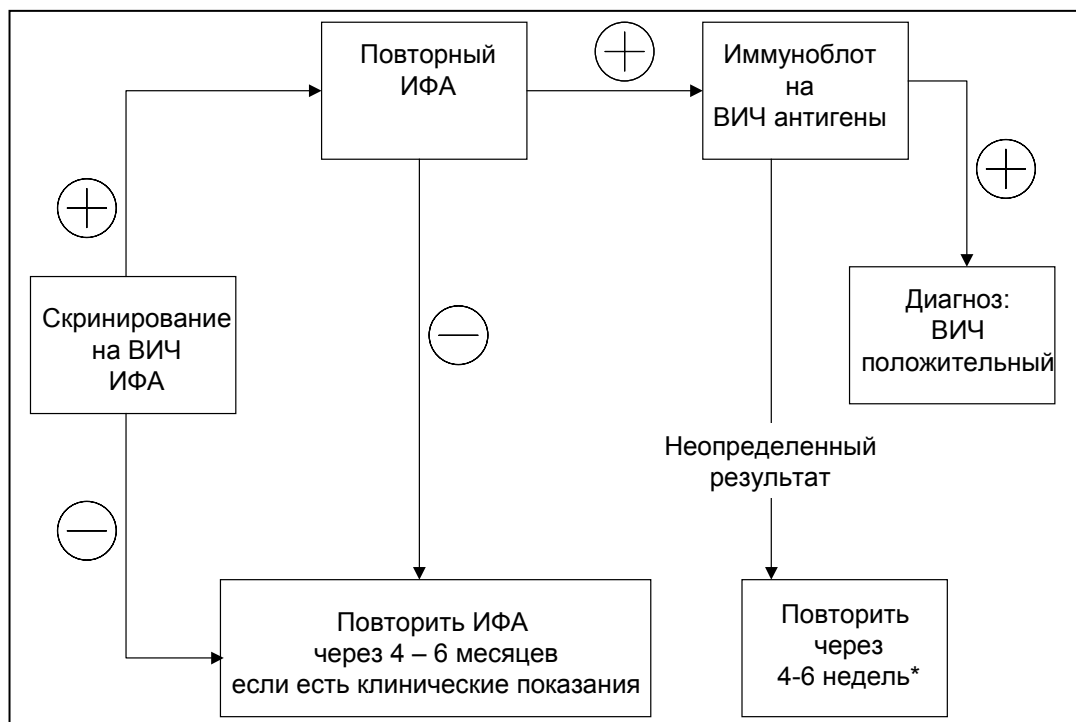


Рисунок 13.10. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции для лабораторий, оснащенных ИФА и иммуноблотом. *При стабильном неопределенном результате в иммуноблоте через 4-6 недель, диагноз ВИЧ считается отрицательным. Однако при клинических показаниях рекомендуется повторить иммуноблот через 3 месяца. Альтернативный подход – провести анализ на антиген р24 или полимеразную цепную реакцию (Заимствовано с изменениями из Fauci and Lane 2000).

Если результаты ИФА оказываются положительными или неопределенными, показано повторение тестирования. Если при двух повторных тестах результаты окажутся отрицательными, делают заключение о том, что первоначальный результат был ложно-положительным, и диагноз ВИЧ-инфекции исключают. Если же повторные результаты оказываются положительными, необходимо проводить углубленное исследование при помощи иммуноблота. Если иммуноблот окажется положительным, то ставится диагноз ВИЧ-инфекции. При отрицательном результате иммуноблота дается заключение о том, что данные иммуноферментного анализа были ложно-положительными, и наличие ВИЧ-инфекции исключается. В случае неопределенного результата иммуноблота, рекомендуется его повторить через 1 месяц. Иногда целесообразным является проведение других высокочувствительных тестов – таких, как определение антигена р24, или ПЦР. При отрицательном повторном иммуноблоте, и других тестах, диагноз ВИЧ-инфекции исключается. В случае же положительного результата одного из тестов, ставится временный диагноз ВИЧ-инфекции, который впоследствии требует подтверждения при помощи иммуноблота.

Алгоритм лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, рекомендованный для лабораторий с ограниченными возможностями

Объединенная программа ООН по борьбе с ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) совместно с Всемирной Организацией Здравоохранения разработали методические подходы, применимые для лабораторий с ограниченными диагностическими возможностями (UNAIDS and WHO, 1997). Выбор этих методических подходов определяется

целями диагностического исследования, требованиями к чувствительности и специфичности теста, а также распространенностью ВИЧ-инфекции среди лиц, подвергающихся тестированию. Они не требуют использования дорогостоящих методов исследования и основываются на использовании стандартных тестов иммуноферментного анализа или, иногда, экспресс-методов диагностики. Принципы этих рекомендаций представлены в таблице 13.2, и описаны ниже.

Таблица 13.2 Рекомендации ЮНЭЙДС и ВОЗ по тестированию на ВИЧ

Цель	Распространенность	Методические подходы
Скринирование	Массовое	1
Эпиднадзор	>10%	1
	≤10%	2
Диагноз при наличии симптомов	>30%	1
	≤30%	2
Диагноз при асимптоматических случаях	>10%	2
	≤10%	3

Методический подход 1 заключается в применении лишь одного чувствительного скринингового теста (ИФА). Он рекомендуется для скринирования крови, а также для эпиднадзора в тех регионах, где ожидается высокая распространенность ВИЧ-инфицирования (выше 10 процентов).

Методический подход 2 основан на использовании двух скрининговых тестов. Если первый тест оказывается положительным, то применяется второй тест, и при этом исследуемый материал считается положительным на наличие ВИЧ-инфекции, если оба теста оказываются положительными. Данный подход рекомендуется для эпиднадзора в регионах, где распространенность ВИЧ-инфекции составляет ниже 10 процентов, для диагностики ВИЧ-инфекции при наличии клинической симптоматики и распространенности ВИЧ-инфекции ниже 30 процентов, а также в асимптоматических случаях при распространенности инфекции выше 10 процентов.

Методический подход 3 требует использования трех тестов. При этом образец считается положительным на наличие ВИЧ-инфекции, если все три теста оказываются положительными. Этот подход рекомендуется для диагностики ВИЧ-инфекции у лиц без симптомов ВИЧ, когда распространенность инфекции в данной популяции составляет менее 10 процентов.

13.7 Экспресс-методы и новые подходы в диагностике ВИЧ-инфекции

Экспресс-методы

В последнее время большую популярность приобретают экспресс-методы диагностики, основанные на принципах иммуноферментного анализа. В большинстве случаев результаты могут стать доступными в течение 10-15 минут. Как и в случае со стандартным ИФА, экспресс-методы также нуждаются в подтверждении либо более чувствительными и специфичными ИФА тестами, либо при помощи иммуноблота (Kassler, Haley, Jones, et al., 1995; Zaw. et al., 1999; Giles, Perry, Parry, 1999; Irwin, Olivo, Schable et al., 1996; Kane, 1999).

Методы экспресс-диагностики ВИЧ могут быть сгруппированы в три основные категории: 1) методы, основанные на проточном принципе, 2) агглютинационные методы и 3) методы, основанные на капиллярном потоке (Branson, 2000).

Проточные методы требуют присоединения вирусного антигена к мембране или маленьким частицам (рис. 13.11). Они, обычно, требуют определенных действий по добавлению образца, конъюгата и индикаторного реагента, необходимого для проявления реакции. Положительную реакцию можно видеть невооруженным глазом.



Рисунок 13.11. Экспресс-методы диагностики ВИЧ, основанные на проточном принципе (Займствовано из Branson, 2000).

Методы, основанные на принципе агглютинации, заключаются в том, что антитела к вирусным антигенам связываются с частицами, покрытыми антигенами вируса ВИЧ (рис.13.12). В результате происходит агглютинация (склеивание) этих частиц, которые также можно легко обнаружить невооруженным глазом.



Рисунок 13.12
Экспресс-методы диагностики ВИЧ, основанные на принципе агглютинации. (Займствовано из Branson, 2000).

Наиболее современные тест-системы основаны на принципе капиллярного потока. При этом вирусные антигены конъюгируются с коллоидным золотом или селеном (рис.13.13). Для проведения тестирования достаточно нанести каплю крови или исследуемой жидкости на абсорбируемую полоску, содержащую все необходимые реагенты и конъюгаты. Затем происходит поток образца по полоске, и при наличии противовирусных антител развивается цветовая реакция, по которой судят о наличии вируса в исследуемом образце. В данном методе используется дополнительная контрольная линия для того, чтобы удостовериться в адекватности потока исследуемого образца и правильности проведенного теста. Результаты могут быть

доступными в течение 10-15 минут. При этом наличие единственной контрольной полоски свидетельствует об отрицательном результате, а обнаружение двух полосок – о положительном результате.

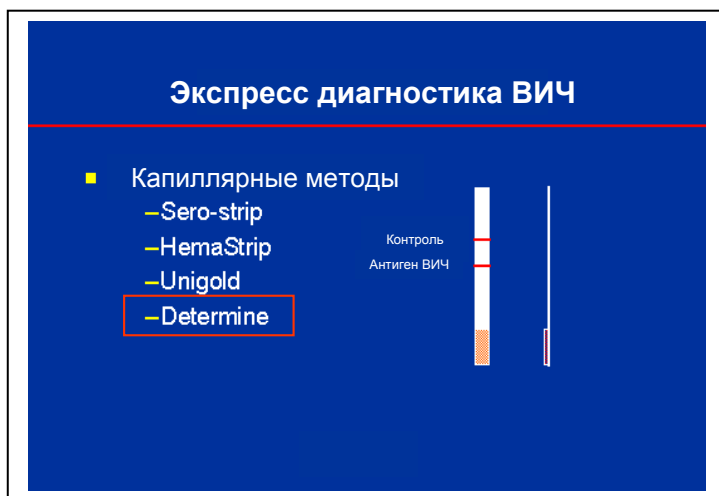


Рисунок 13.13.
Экспресс-методы диагностики ВИЧ, основанные на принципе капиллярного потока (Заимствовано из Branson, 2000).

Исследование слюны и слизистого транссудата ротовой полости

В последние годы большую популярность получает тестирование слюны и слизистого транссудата ротовой полости на ВИЧ. Такие тесты основаны на принципах комбинированного ИФА и иммуноблота, и они обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (Frerichs, Htoon, Eskes, Lwin, 1992; Pasquier, Bello, Gourney, et al., 1997; Saville, Constantine, and Hansen, 1997; Schramm, Angulo, Torres, et al., 1999).

Для сбора образцов слюны и слизистого транссудата ротовой полости применяют специально обработанный ватный тампон, намотанный на нейлоновый стержень. Такое приспособление помещают в ротовую полость исследуемого человека и движениями, напоминающими чистку зубов, собирают образец, который затем помещают в специальную пробирку, содержащую раствор с консервантом и необходимыми реагентами. По изменению окраски этих растворов или окраски самого тампона с образцом, судят о наличии или отсутствии ВИЧ-инфекции. Кроме того, содержимое пробирок можно направлять в вирусологическую лабораторию для определения антител при помощи ИФА.

В настоящее время доступно множество коммерческих тест-систем, основанных на описанном выше принципе. Наиболее популярными являются OraSure HIV-1 Oral Specimen Collection Device (Epitope, SmithKline Beecham) и Omni-SAL (Saliva Diagnostic Systems; Vancouver, WA). Системы ИФА, приспособленные для тестирования слюны и слизистого транссудата, включают такие, как GAC ELISA (IgG antibody capture ELISA) and GAC RIA (IgG antibody capture radioimmunoassay). Указанные тест-системы характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью - около 99 процентов (Emmons, Paparello, Dreker, et al., 1995; Emmons, 1997; Gallo, George, Fitchen, et al., 1997).

Исследование мочи

При исследовании мочи можно определять антитела к структурным вирусным белкам p24, gp41 и gp36. При этом можно применить так называемый “дот-блот

эссэй”, а также иммуноферментный анализ с помощью коммерческих тест-систем Wellcozyme HIV1+2 GACELISA. Чувствительность ИФА мочи составляет 97 процентов, а специфичность – 100 процентов (Urnovitz, Sturge, Gottfried, Murphy, 1999).

В таблице 13.3 представлены основные категории тестирования на ВИЧ с кратким описанием предметов тестирования, параметров и условий применения, а также возможности определения вируса ВИЧ-2. В таблице 13.4 представлены методы тестирования на ВИЧ, применяемые для установления наличия вируса в различных биоматериалах.

Таблица 13.3 Категории тестирования на ВИЧ. (Заимствовано с изменениями из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, таблица 115-1, Elsevier Inc.

Категории тестирования	Синонимы и сокращения	Предмет тестирования	Описание/применение
Скринирование	Начальное тестирование	IgG и IgM	Предварительная идентификация ВИЧ-инфекции
Иммуноферментный анализ	ИФА, РИА	IgG и IgM	Стандартное скринирование спектрофотометрическим методом
Простой	ИФА, РИА	IgG и IgM	Не требует специального оборудования
Экспресс	ИФА, РИА	IgG и IgM	Результаты доступны в течение 10-30 мин
Простой/экспресс	П/Э	IgG и IgM	Результаты доступны в течение 10-30 мин и не требует специального оборудования
Агглютинация частиц	АЧ	IgG и IgM	ИФА основанный на визуальной оценке слипания частиц
Захват антигена	Определение p24	P24	Определение антигена ВИЧ
Диссоциация иммунного комплекса	ДИК	P24	Метод основанный на разрушении комплекса p24 – анти p24
Подтверждающий анализ	Доп. тестирование	IgG	Подтверждающий метод
Иммуноблот	ИБ	IgG	Подтверждающий метод
Иммунофлюоресценция	ИФ	IgG	Подтверждающий метод
Анализ нуклеиновых кислот		Нуклеиновые кислоты ВИЧ	
NAT	NAT	РНК ВИЧ	Использование полимеразной цепной реакции - ПЦР
Определение РНК ВИЧ	РНК вирусная нагрузка	РНК ВИЧ	Применяется для оценки тяжести и степени развития инфекции
Определение ДНК ВИЧ	ДНК провирусная нагрузка	ДНК ВИЧ	Основан на ПЦР и применяется для неонатологической диагностики
Сбор биоматериалов на дому		IgG	Сбор биоматериалов производится вне медицинского учреждения, а тестирование – в лаборатории
Тестирование на дому		IgG	Сбор биоматериалов и тестирование производится вне медицинского учреждения

Таблица 13.4 Методы тестирования различных биоматериалов на ВИЧ (*Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, таблица 115-3, Elsevier Inc.*

Биоматериалы	ИФА	Экспресс ИФА	Иммуно-блот	Непрямая иммуно-флуоресценция	Захват антигена p24
Цельная кровь	×	×			
Высушенная кровь	×				
Плазма	×	×	×	×	×
Сыворотка	×	×	×	×	×
Слюна	×		×		
Моча	×		×		
Сборная кровь	×				
Трупная сыворотка	×				

13.8 Субтипирование вируса ВИЧ

Как указывалось в главе 5, вирус ВИЧ-1 подразделяется на три основных генетических типа – М, О и N (non-M, non-O). Тип М в дальнейшем подразделяется на 10 различных подтипов, обозначаемых буквами латинского алфавита: А–D, F–H, J, и K. Подтипы вируса различаются между собой в зависимости от нуклеотидной последовательности генов *env* (30 процентов) и генов *gag* (14 процентов). Следует отметить, что внутри подтипов А и F выделяются дополнительные разновидности, обозначаемые как А1 и А2, а также F1 и F2 (Thomson, Delgad, Manjón, et al., 2001; Delgado, Thomson, Villahermosa, et al., 2002; Esteves, Parreira, Venenno, et al., 2002).

Знание подтипов вируса имеет значение для понимания эпидемиологии его распространения, а также для подбора оптимальной терапии, и в будущем, для разработки целенаправленной вакцинации. Процесс установления подтипов вируса называется его субтипированием. Оно требует выделения лимфоцитов из крови ВИЧ-инфицированного, затем выделения фракции нуклеиновых кислот и применения сложных молекулярно-биологических методов, таких, как гетеродуплексное исследование и секвенирование. Последний метод является более точным, хотя и достаточно дорогим и трудоемким.

Выделение лимфоцитов – это не сложный процесс, который требует применения специального реагента – фиколла, обеспечивающего необходимый градиент плотности. Кровь больного наслаивается на фиколл и центрифугируется в течение 20 минут со скоростью 1400 оборотов в минуту. После центрифугирования лимфоциты образуют кольцо белесоватого цвета, которое выделяется из пробирки и в последующем отмывается в физиологическом растворе. На рисунке 13.14 показана пробирка с фиколлом, а также пробирка с белесоватым кольцом лимфоцитов после центрифугирования на градиенте плотности. Выделенные таким образом лимфоциты можно использовать для экстракции РНК и последующего генетического субтипирования (анализа нуклеотидной последовательности). Также лимфоциты можно изучить при помощи проточной цитометрии на содержание мембранных маркеров CD4 и CD8, в целях определения степени иммунодефицита (см. следующий раздел 13.9).



Рисунок 13.14.
Слева: пробирка с фиколлом;
справа: кольцо лимфоцитов
после центрифугирования
крови на градиенте плотности
фиколла.

Помимо основных генетических подтипов, существуют так называемые рекомбинантные формы, которые произошли в результате множественного инфицирования двумя или более подтипами вируса, например, подтипами А и В, или В и С. Такие рекомбинантные формы вируса обозначаются как циркулирующие рекомбинантные формы - CRFs (circulating recombinant forms) (Robertson, Anderson, Bradac, et al., 1999; Peeters, 2000). Их можно установить при помощи методов секвенирования, а также использования специального компьютерного анализа (bootscan), который позволяет идентифицировать рекомбинации генов. На рисунке 13.15 показана гистограмма, полученная по принципу bootscan, при помощи которой можно идентифицировать рекомбинантные формы вируса.

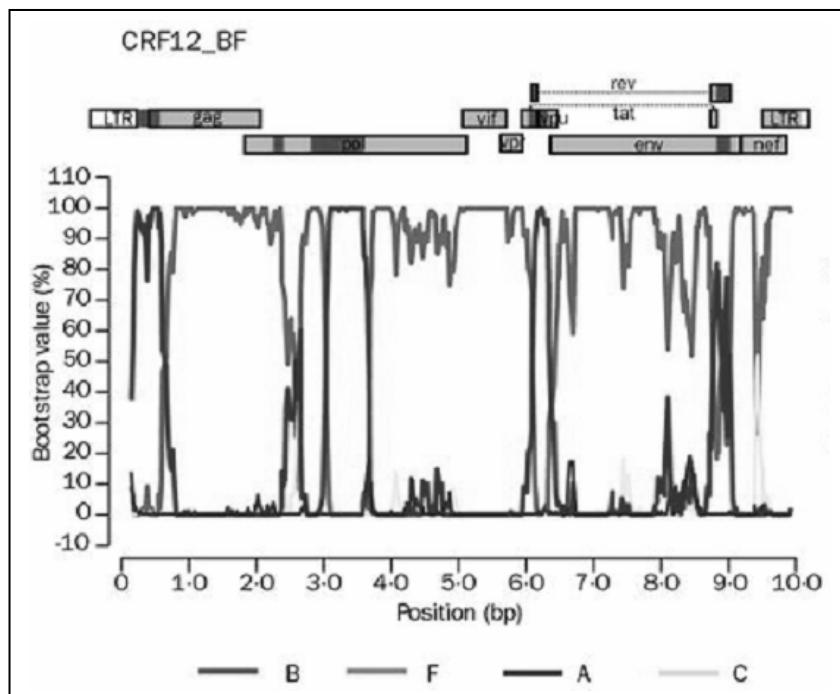


Рисунок 13.15.
Гистограмма
рекомбинантного подтипа
вируса ВИЧ CRF12_BF,
полученная на принципе
метода Bootscan.
Займствовано с
разрешения Elsevier
Science из Thomson ,
Pérez-Álvarez, and Nájera,
The Lancet, 2002, Volume
2, Number 8).

13.9 Диагностика СПИДа и мониторинг антиретровирусной терапии

Клинико-лабораторный диагноз Синдрома приобретенного иммунодефицита, который представляет собой конечную стадию ВИЧ-инфекции, устанавливают при следующих показателях: содержании CD4+ лимфоцитов ниже 200 клеток на микролитр крови, а также при наличии одного или нескольких оппортунистических состояний. К оппортунистическим состояниям относят такие, как саркома Капоши, пневмония, вызванная *Pneumocystis Carinii*, туберкулез и др. Следовательно, для диагностики Синдрома приобретенного иммунодефицита важно оценивать содержание CD4 положительных лимфоцитов. Кроме того, в целях оценки клинического течения болезни и мониторинга антиретровирусной терапии, важно определять степень вирусной нагрузки.

1. Содержание CD4+ лимфоцитов можно установить иммунофлюоресцентным методом, благодаря использованию антител, специфичных к CD4 маркеру лимфоцитов и конъюгированных с флюоресцентным красителем. Клетки, несущие маркер CD4, связанные с флюоресцентными антителами, можно увидеть и подсчитать при помощи флюоресцентного микроскопа. Однако наилучшим методом количественного определения таких лимфоцитов является проточная цитофлюорометрия. Ниже представлено детальное описание метода проточной цитофлюорометрии.
2. Определение вирусной нагрузки проводят путем определения количества частиц вирусной РНК. Это можно осуществить при помощи полимеразной цепной реакции, основанной на обратной транскрипции вирусной РНК, и проведения множества циклов амплификации. В настоящее время применяются автоматические амплификаторы, такие, как Ампликор фирмы Roche Laboratories.

Проточную цитофлюорометрию и оценку вирусной нагрузки относят к трудоемким и дорогостоящим методам. Их применение рекомендуется только лишь для незначительного числа лабораторий, укомплектованных соответствующим оборудованием и подготовленным персоналом. Очевидно, что, при наличии незначительного числа больных СПИДом, не имеет смысла тратить средства на закупку ПЦР амплификатора или проточного цитофлюориметра, и можно ограничиться лишь иммуноферментным анализом. В то же время, проведение эффективной и рациональной антиретровирусной терапии невозможно без мониторинговой оценки концентрации CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки.

13.10 Проточная цитофлюорометрия

Проточная цитофлюорометрия - это метод, позволяющий измерять подвижность клеток в жидкой среде и устанавливать их свойства. Наиболее близкой аналогией проточной цитофлюорометрии является микроскопия. Большинство микроскопов и проточных цитофлюориметров (их еще называют проточниками) имеют ряд общих характеристик, таких, как наличие источника света, оптических линз и фильтров.

Источник света. В обычном микроскопе источником света является лампочка, предназначенная для освещения клеток. В проточном цитофлюориметре источником света является луч лазера. Применение лазера обусловлено тем, что он обеспечивает концентрированный и интенсивный поток монохромного (одноцветного) света. Монохромный характер света является важным условием, обеспечивающим

«возбуждение» и оптимальное измерение так называемого флюоресцентного свечения.

Флюоресценция - это способность молекул поглощать монохромный свет определенной длины волны (например, луч лазера) и испускать свет более широкой длины волны. Изменение длины волны обусловлено потерей энергии в процессе поглощения и испускания света, который характеризуется, как «возбуждение». Свет, испускаемый такой «возбужденной» молекулой, носит название флюоресцентного свечения. Существует ряд химических веществ, которые обладают свойством флюоресцентного свечения. К таким веществам относятся FITC, испускающий зеленый свет, и акридиновый оранжевый, испускающий оранжевый свет. Они широко применяются в проточной цитофлюориметрии. Например, если окрасить моноклональные антитела к CD4-рецептору лимфоцитов краской FITC, то, присоединившись к данным рецепторам, указанные антитела придадут клеткам свойство флюоресцентного свечения. Причем, в данном случае клетки будут способны испускать флюоресценцию зеленого цвета. В проточном цитофлюориметре это происходит тогда, когда лимфоциты проходят в потоке жидкости через луч лазера, который «возбуждает» только лишь те клетки, которые имеют на своей поверхности CD4-рецепторы с прикрепленными к ним моноклональными антителами, окрашенными флюоресцентным красителем FITC. Именно эти клетки способны испускать флюоресцентный свет, который можно регистрировать при помощи специальных фильтров, разделяющих луч лазера от флюоресцентного света. Специальные расчеты затем позволяют количественно определить концентрацию этих флюоресцирующих клеток, а именно их количество на 1 микролитр крови. Именно таким образом определяют стадию развития ВИЧ-инфекции на основе концентрации CD4-клеток в крови – если она составляет менее 200 клеток в микролитре крови.

Поле зрения. В микроскопе поле зрения является статическим. Это требует горизонтального перемещения объектива микроскопа, для того, чтобы разглядеть множество полей зрения. В проточной цитофлюориметрии поле зрения является динамичным. В отличие от объектива микроскопа, клетки перемещаются в потоке жидкости, продвигаемой под давлением воздуха. Это позволяет пропускать большое количество клеток через луч лазера. В связи с указанной характеристикой, данный метод называется *проточной* цитофлюориметрией.

Оптические линзы. Как в микроскопе, так и в проточном цитофлюориметре, свет, отражаемый клетками, наблюдается через оптические линзы.

Фильтры. Для того чтобы регистрировать или наблюдать за специальными цветовыми характеристиками клеток, некоторые световые микроскопы снабжены специальными фильтрами. Наличие таких фильтров, в частности, важно для флюоресцентной микроскопии. Как указывалось выше, фильтры играют важную роль, дифференцируя свет-возбудитель (луч лазера) от света, испускаемого флюоресцентным красителем. В проточной цитофлюориметрии свет испускают клетки, окрашенные флюоресцентным красителем, и движущиеся в потоке жидкости.

Детекторы. В обычной микроскопии детектором является сам наблюдатель – лаборант или врач. В проточной цитофлюориметрии в качестве детектора применяется сложное устройство, которое называется фотоэлектроумножителем. Это устройство должно обладать способностью регистрировать кратковременные

«вспышки» флюоресцентного света, испускаемого в процессе прохождения через луч лазера нескольких тысяч окрашенных клеток, за мгновение.

Рассеяние света. Свет при соприкосновении с твердыми частицами имеет свойство рассеиваться. Степень рассеивания зависит от того, насколько велики размеры данной частицы. При контакте с клетками малых размеров рассеяние света незначительно. В то время как при контакте с большими частицами степень рассеяния увеличивается. Соответственно, рассеиваемый свет можно видеть как прямо напротив клеток (для малых частиц), так и по бокам (для больших частиц). На этом принципе основана функция проточной цитофлюориметрии, которая позволяет различать клетки малых размеров (лимфоциты) от больших клеток (нейтрофилов). При этом лимфоциты определяются с помощью детекторов прямого рассеяния луча лазера, а нейтрофилы - с помощью детекторов бокового рассеяния луча лазера. Выделенные таким образом, и окрашенные при помощи флюоресцентного красителя лимфоциты можно хорошо видеть на экране проточного цитофлюориметра.

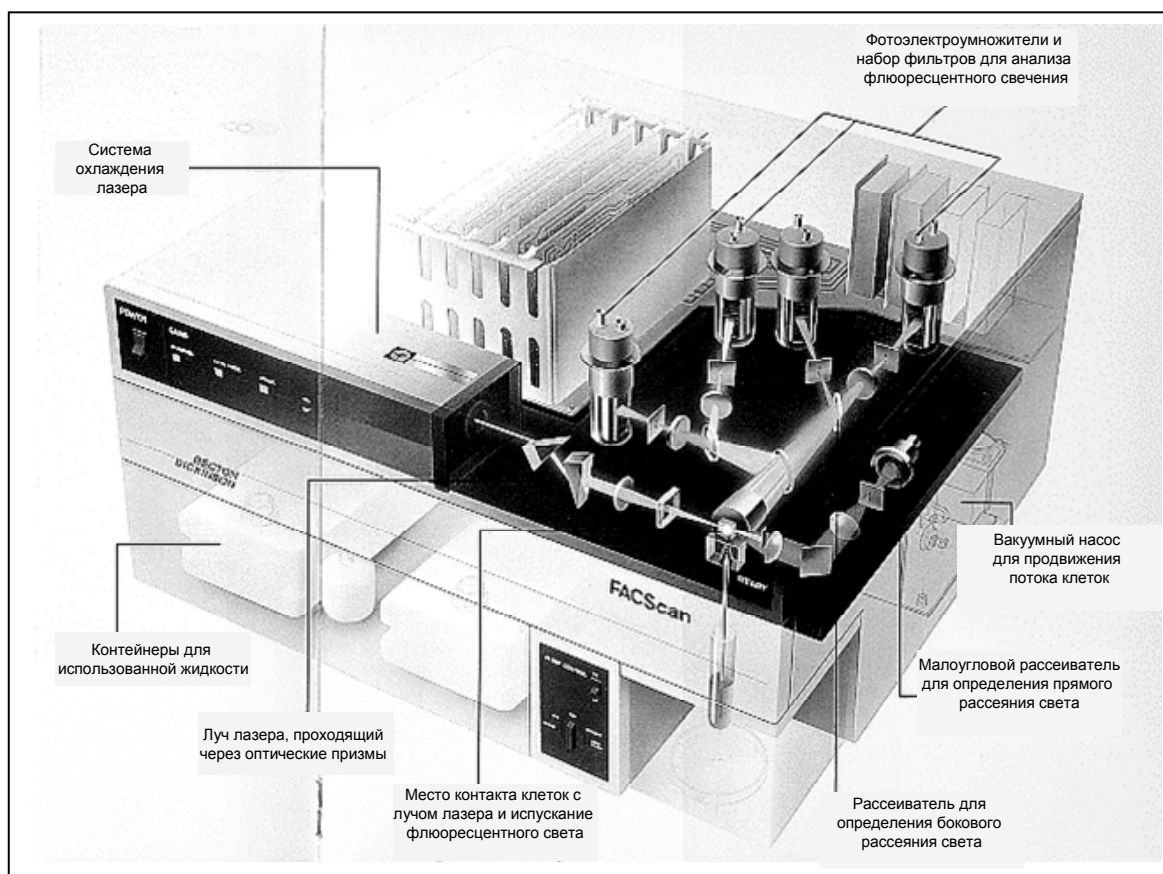


Рисунок 13.16 Иллюстрация принципа работы проточного цитофлюориметра FacScan компании Becton Dickinson.

На рисунке 13.16 представлена иллюстрация принципа работы проточного цитофлюориметра FacScan компании Becton Dickinson. В левой части рисунка показана охлаждаемая лазерная установка, которая образует луч лазера. Тестовая пробирка содержит суспензию клеток, которые при помощи вакуумного насоса попадают в проточную трубку. При этом они сталкиваются с лучом лазера. В результате столкновения с клетками, луч лазера рассеивается. Малоугловое и боковое рассеяние луча лазера определяются при помощи соответствующих

детекторов, которые позволяют дифференцировать клетки малых размеров (лимфоциты с малоугловым рассеянием) от больших клеток (нейтрофилов с боковым рассеянием). Кроме того, результатом контакта луча лазера с клетками, окрашенными флюоресцентным красителем, является флюоресцентное свечение. Оно усиливается при помощи фотоэлектроумножителей, и определяется при помощи специальных детекторов. Таким образом, регистрируются клетки, несущие, например, CD4-рецепторы. Вся информация от детекторов поступает в компьютер (не показан на рисунке), который позволяет анализировать данные и представлять их в нужном формате.

ПРИНЦИПЫ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Лекарственные средства, которые способны подавлять репликацию вируса ВИЧ, называют антиретровирусными препаратами. В настоящее время существует четыре основных категории антиретровирусных препаратов: 1) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ); 2) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ); 3) ингибиторы протеазы (ИП) и 4) ингибиторы слияния (ИС). Для того чтобы лучше понять механизм действия этих препаратов, необходимо вновь обратиться к рассмотрению этапов жизненного цикла вируса ВИЧ, которые детально изложены в главе пятой данной книги.

Ключевым механизмом репликации вируса ВИЧ является обратная транскрипция. Этот процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия, по меньшей мере, двух компонентов: 1) нуклеозидов и 2) фермента обратной транскриптазы. Соответственно, современная стратегия антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД основана на следующих двух принципах: 1) подавлении образования нуклеозидов и 2) блокировании самого фермента обратной транскриптазы.

Блокирование обратной транскриптазы может происходить в результате действия так называемых нуклеозидных аналогов – соединений, в которых важные химические компоненты нуклеозидов замещены гидроксимочевинной или другими инертными соединениями. Встраиваясь в молекулу строящейся провирусной ДНК, такие «обманчивые» нуклеозидные аналоги вызывают блокирование процесса обратной транскрипции. На таком принципе основано действие нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Помимо указанного механизма, блокирование обратной транскриптазы может происходить при воздействии ненуклеозидных ингибиторов, которые способны напрямую связываться с ферментом, вызывая его конформационные изменения и превращая в неактивную молекулу.

Помимо нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, существует третья группа антиретровирусных препаратов – ингибиторы протеазы. Дело в том, что на начальных этапах вирусной репликации происходит образование незрелой вирусной частицы в цитоплазме клетки. Такие незрелые частицы состоят из больших по размеру, но неполноценных структурных белков – полипротеиновых предшественников, которые требуют расщепления, прежде чем стать полноценными. Это происходит при помощи фермента протеазы. Препараты, которые подавляют вирусную протеазу, способны предотвращать расщепление полипротеинов и, следовательно, блокировать формирование полноценных структурных белков вируса, препятствуя тем самым эффективной вирусной репликации.

К настоящему времени разработано более 20 антиретровирусных препаратов, и разработка новых развивается стремительными темпами. В 1987 году – лишь спустя 4 года после открытия вируса, был одобрен к применению первый антиретровирусный препарат – зидовудин, являющийся нуклеозидным аналогом. В

последующие восемь лет были разработаны три других нуклеозидных аналога, способных подавлять фермент-обратную транскриптазу вируса ВИЧ-1. За период времени с 1995 по 2005 гг. семнадцать новых антиретровирусных препаратов были одобрены к применению, включая ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и препарат Фузеон, относящийся к категории ингибиторов слияния.

Одновременно с внедрением новых препаратов происходило углубленное изучение динамики репликации вируса, а также механизмов развития лекарственной устойчивости вируса, что привело к внедрению принципов комбинированной терапии ВИЧ-инфекции с применением нескольких антиретровирусных препаратов. В 1996 году был разработан принцип высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy), основной целью которой является преодоление устойчивости вируса к отдельным антиретровирусным препаратам на основе комбинации высокоактивных лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия. В настоящее время принцип HAART является методологической основой лечения и ведения больных с ВИЧ-инфекцией.

Помимо разработки новых лекарственных средств, значительного прогресса достигла диагностика ВИЧ-инфекции на основе установления степени вирусной нагрузки при помощи количественной оценки концентрации вирусной РНК в крови. Это позволило проводить количественный мониторинг инфекционного процесса и эффективности антиретровирусной терапии. Современные принципы терапии ВИЧ-инфекции требуют глубокого понимания динамики процесса вирусной репликации, противовирусной эффективности, фармакокинетики и токсичности отдельных препаратов, а также характера взаимодействия отдельных препаратов, используемых в комбинации. Критическими факторами, обеспечивающими успех лечения, являются подбор оптимальной антиретровирусной терапии и эффективная профилактика.

В таблицах 14.1-14.4 представлена характеристика основных антиретровирусных препаратов, включая дозировки и токсические свойства. Эта информация заимствована с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Следует отметить, что Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией настоятельно рекомендует использовать схемы лечения, адаптированные в соответствии с регулярно обновляемыми рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Эти схемы несколько отличаются от тех, которые рекомендованы Министерством здравоохранения США. Кроме того, Глобальный фонд рекомендует использовать лекарственные препараты - генерики, которые дешевле, чем традиционные антиретровирусные препараты, но, как правило, не уступают им по качеству. Информация, представленная ниже, носит скорее рекомендательный характер. Решения по использованию схем антиретровирусной терапии должны приниматься на основе доступности лекарственных препаратов и финансовых возможностей. Информацию по другим схемам лечения и генерикам можно найти в соответствующих ВОЗовских руководствах, например в руководстве 2003 года "Расширение масштабов антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов" (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/scalinguprevisionru.pdf).

Таблица 14.1. Характеристика антиретровирусных препаратов. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Абакавир Abacavir (ABC)	<u>Ziagen®</u> Таблетки по 300 мг или растворы для перорального применения 20 мг/мл.	Принимается по 300 мг 2 раза в день или по 600 мг один раз в день.	Метаболизируется ферментами алкоголя дегидрогеназой и глюкуронил трансферазой. 82% препарата экскретируется почками.	Реакция гиперчувствительности, которая может оказаться фатальной. Также может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, кожными высыпаниями, рвотой, слабостью, нарушением аппетита, респираторными симптомами, такими, как одышка, кашель.
Ziagen®	<u>Trizivir®</u> ABC 300 мг + ZDV 300 мг + 3TC 150 мг	Trizivir® принимается по 1 таблетке 2 раза в день.		
Trizivir® (с ZDV+3TC)	<u>Epzicom®</u> – ABC 600 мг + 3TC 300 мг	Epzicom® принимается по 1 таблетке один раз в день.		
Epzicom® (с 3TC)				
Диданозин	<u>Videx EC®</u> 125, 200, 250 или 400 мг	С весом более 60 кг: 400 мг один раз в день или 200 мг 2 раза в день. С тенофовиrom (TDF) – 250 мг в день.	50% выводится из организма через почки.	Панкреатит, периферическая нейропатия, тошнота, диарея.
Didanosine (ddI)	<u>Videx®</u> Забуференные таблетки	С весом менее 60 кг: 250 мг один раз в день или 125 мг 2 раза в день.	Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Молочный ацидоз с печеночным стеатозом.
Videx®	<u>Videx®</u> Забуференные порошки	С тенофовиrom (TDF) менее 250 мг в день.		
Videx EC®				
Емтрицитабин	<u>Emtriva™</u> 200 мг твердодожелатиновых капсул или 10 мг/мл раствора для орального применения.	<u>Emtriva™</u> 200 мг твердодожелатиновых капсул по 1 капсуле в день или 24 мл раствора для орального применения 1 раз в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Минимальная токсичность; молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ).
Emtricitabine (FTC)				
Emtriva™				
Truvada™ с TDF	<u>Truvada™</u> FTC 200 мг TDF 300 мг	<u>Truvada™</u> По 1 таблетке один раз в день.		
Ламивудин	<u>Epivir®</u> : таблетки по 150 мг и 300 мг или раствор 10 мг/мл для орального применения.	<u>Epivir®</u> : 150 мг два раза в день или 300 мг один раз в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Минимальная токсичность; молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ).
Lamivudine (3TC)				
Epivir®	<u>Combivir®</u> : 3TC 150 мг +	<u>Combivir®</u> : По 1 таблетке 2 раза в день.		
Combivir® – с ZDV	ZDV 300 мг			
Epizicom®	<u>Epizicom®</u> : 3TC 300 мг +	<u>Epizicom®</u> : По 1 таблетке один раз в день.		
с ABC	ABC 600 мг			
Trizivir® – с ZDV + ABC	<u>Trizivir®</u> : 3TC 150 мг +	<u>Trizivir®</u> : По 1 таблетке два раза в день.		

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Ставудин Stavudine (d4T) Zerit	ZDV 300 мг + ABC 300 мг Zerit®: капсулы по 15, 20, 30, 40 мг и или раствор 1 мг/мл для орального применения.	При весе более 60 кг: 40 мг 2 раза в день. При весе менее 60 кг: 30 мг 2 раза в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Периферическая нейропатия, липодистрофия, быстро-прогрессирующая мышечная слабость, панкреатит, молочный ацидоз с печеночным стеатозом, гиперлипидемия
Тенофовир Tenofovir (TDF) Viread® Truvada® – с FTC Зальцитабин Zalcitabine (ddC) Hivid®	Viread®: таблетки по 300 мг Truvada®: TDF 300 мг + FTC 200 мг Таблетки по 0,375; 0,75 мг. Ожидается прекращение производства препарата в 2006 году.	Viread®: по 1 таблетке 1 раз в день. Truvada®: по 1 таблетке 1 раз в день. По 0,75 мг 3 раза в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности. 75% препарата выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Астенизация, головная боль, диарея, тошнота, рвота, запоры, почечная недостаточность, молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ). Периферическая нейропатия, стоматит, молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ), панкреатит.
Зидовудин Zidovudine (AZT, azidothymidine, Retrovir, 3'azido-3'- deoxythymidine) (AZT, ZDV) Combivir® – 3TC Trizivir® – 3TC + ABC	<u>Retrovir®</u> : капсулы 100 мг; Таблетки 300 мг; внутривенные растворы 10 мг/мл и раствор для внутреннего приема 10 мг/мл. <u>Combivir®</u> : 3TC 150 мг + ZDV 300 мг <u>Trizivir®</u> : 3TC 150 мг + ZDV 300 мг + ABC 300 мг	Retrovir®: 300 мг два раза в день или 200 мг три раза в день. Combivir® или Trizivir®: По 1 таблетке два раза в день.	Метаболизируется до AZT глюкуронида. Выводится почками, поэтому необходима корректировка доз при почечной недостаточности.	Подавление функции костного мозга, макроцитарная анемия или нейтропения. Желудочно-кишечная непереносимость, головные боли, бессонница, астенизация. Молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но потенциально жизнеопасная токсичность).

Таблица 14.2. Характеристика ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Делавирдин Delavirdine (DLV) Rescriptor®	Таблетки по 100 или 200 мг.	400 мг 3 раза в день (четыре таблетки по 100 мг, запиваются водой).	Метаболизируется ферментом цитохром р450; 51% выводится почками, 44% выводится с фекалиями.	Кожные высыпания, повышение уровня трансаминаз в крови, головные боли.
Ефавиренц Efavirenz (EVF) Sustiva®	Капсулы по 50, 100, 200 мг или таблетки по 600 мг.	По 600 мг один раз в день, на пустой желудок, перед сном.	Метаболизируется ферментом цитохром р450; 14-34% выводится почками, 16-61% выводится с фекалиями.	Кожные высыпания, симптомы нарушений центральной нервной системы, повышение уровня трансаминаз в крови, ложно-положительные результаты тестирования на каннабиноиды, тератогенный эффект у обезьян.
Невирапин Nevirapine (NVP) Viramune®	Таблетки по 200 мг. Суспензия для орального применения 50мг/5 мл.	Таблетки по 200 мг 1 раз в день в течение 2 недель, в последующем - по 200 мг per os 2 раза в день	Метаболизируется ферментом цитохром р450; 80% выводится почками, 10% выводится с фекалиями.	Кожные высыпания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Симптоматический гепатит (отмечались случаи смертельного некроза печени).

Таблица 14.3. Характеристика ингибиторов протеаз. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Ампренавир Amprenavir (APV) Agenarase®	Растворы для орального применения 15 мг/мл.	1400 мг 2 раза в день.	Является ингибитором, индьюсером и субстратом цитохрома р450. Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	Желудочно-кишечные расстройства, тошнота, рвота, диарея, кожные высыпания, гиперлипидемия, парестезия ротовой полости, повышение уровней трансаминаз, гипергликемия, нарушения жирового обмена, возможны кровотечения у больных с гемофилией. Препарат противопоказан беременным, детям до 4-х лет, больным с печеночными и почечными нарушениями, больным, получающим дисульфирам или метронидазол.
Атазанавир Atazanavir (ATV) Reyataz®	Капсулы по 100, 150, 200 мг.	По 400 мг один раз в день. В комбинации с ефаविренцом или тенофовиrom: RTV 100 мг + ATV 300 мг один раз в день.	Является ингибитором и субстратом цитохрома р450. Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> • Непрямая гипербилирубинемия. Сердечные нарушения – удлиненный интервал PR, иногда 1-ая степень атриовентрикулярной блокады. • Гипергликемия. • Нарушения жирового обмена. Возможны кровотечения у больных с гемофилией.

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Фозампренавир Fozamprenavir (f-APV) Lexiva TM	Таблетки по 700 мг.	В качестве начальной терапии (АРВ-наивные пациенты): <ul style="list-style-type: none"> • f-APV 1400 мг 2 раза в день; • f-APV 1400 мг + RTV 200 мг 1 раз в день; • f-APV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в день. У больных, ранее получавших терапию ингибиторами протеаз: <ul style="list-style-type: none"> • f-APV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в день. 	Является ингибитором, индьюсером и субстратом цитохрома р450. Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> • Кожные высыпания (19% случаев); • Диарея, тошнота, рвота; • Головные боли; • Гиперлипидемия; • Повышение трансаминаз; • Гипергликемия; • Нарушение распределения жира; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.
Индинавир Indinavir (IDV) Crixivan [®]	Капсулы по 200, 333, 400 мг.	По 800 мг каждые 8 часов. С ритонавиром: RTV 100 мг + IDV 800 мг каждые 12 часов.	Является ингибитором цитохрома р450. Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> • Нефролитиаз; • Желудочно-кишечные нарушения, тошнота; • Непрямая гипербилирубинемия; • Головные боли, астенизация, нарушения зрения, головокружения, кожные высыпания, металлический привкус, тромбоцитопения, алоpecia, гемолитическая анемия; • Гипергликемия; • Нарушение жирового распределения; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Лопинавир + Ритонавир Lopinavir + Ritonavir (LPV/r) Kaletra®	<p>Каждая капсула содержит LPV 133,3 мг + RTV 33,3 мг.</p> <p>Раствор для орального приема: каждые 5 мл содержат LPV 400 мг + RTV 100 мг.</p> <p>Раствор содержит 42% спирта.</p>	<p>[LPV 400 мг + RTV 100 мг] (3 капсулы или 5 мл) два раза в день.</p> <p>[LPV 800 мг + RTV 200 мг] (6 капсул или 10 мл) один раз в день (для пациентов, ранее не получавших АРВ терапию, рекомендуется дозировка 1 раз в день).</p> <p>В комбинации с EFV или NVP: [LPV 533 мг + RTV 133 мг] (4 капсулы или 6,7 мл) два раза в день.</p>	<p>Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Нефролитиаз; • Желудочно-кишечные нарушения, тошнота, диарея (вероятность выше при дозе 1 раз в день); • Астенизация; • Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия); • Повышение уровня трансаминаз в крови; • Гипергликемия; • Нарушение жирового распределения; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.
Нелфинавир Nelfinavir (NVF) Viracept®	<p>Таблетки по 250 или 625 мг.</p> <p>Порошки 50 мг/г для орального применения.</p>	<p>По 1250 мг два раза в день или 750 мг три раза в день.</p>	<p>Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея; • Гиперлипидемия; • Повышение уровня трансаминаз в крови; • Гипергликемия; • Нарушение жирового распределения; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Ритонавир Ritonavir (RTV) Norvir®	Капсулы по 100 мг или раствор 600 мг/7,5 мл.	По 600 мг каждые 12 часов (когда ритонавир применяется в качестве единственного источника ингибитора протеаз в комбинированной терапии). В качестве фармакокинетического стимулятора для других ингибиторов протеаз: 100-400 мг в день в 1-2 дозировках.	Является ингибитором цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, диарея; • Парестезии конечностей; • Гепатит; • Нарушения вкусовых ощущений; • Астенизация; • Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия); • Повышение уровня трансаминаз в крови; • Гипергликемия; • Нарушение жирового распределения; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.
Саквинавир Saquinavir (SQV) Invirase®	Капсулы по 250 мг. Таблетки по 500 мг.	Рекомендуется применение в комбинации с ритонавиром: SQV 1000 мг + RTV 100 мг два раза в день.	Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечные нарушения, тошнота, диарея • Головные боли; • Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия); • Повышение уровня трансаминаз в крови; • Гипергликемия; • Нарушение жирового распределения; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Типранавир Tipranavir (TPV) Aptivus®	Капсулы по 250 мг.	По 500 мг с ритонавиром 200 мг каждые 12 часов. Не рекомендуется прием препарата без ритонавира.	Является индьюсером и субстратом цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатотоксичность – отмечается клинический гепатит с печеночной декомпенсацией. Необходимо наблюдение, особенно пациентов с предшествовавшими печеночными нарушениями; • Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия); • Гипергликемия; • Нарушение жирового распределения; • Возможные кровотечения у больных с гемофилией.

Таблица 14.4. Характеристика ингибиторов слияния. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
Енфувиртид Enfuvirtide (T20) Fuzeon TM	Лиофилизированный порошок для инъекций. Каждая капсула содержит 108 мг препарата. Порошок восстанавливается в 1,1 мл стерильной воды для инъекций.	90 мг (1 мл) подкожно два раза в день.	Подвергается катаболизации до составных аминокислот.	<ul style="list-style-type: none"> • Местные реакции в месте инъекций – почти 100 процентов больных ощущают боль, эритему, кожные узлы и другие проявления местного воспаления; • Бактериальная пневмония; • Реакции гиперчувствительности (<1%) – симптомы могут включать кожные высыпания, лихорадку, тошноту, рвоту, озноб, дрожание, гипотензию; • Повышение уровня трансаминаз в крови.

14.1 Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ряд лекарственных препаратов способны подавлять вирусную репликацию, выступая в качестве нуклеозидных аналогов, и подавляя ДНК полимеразную функцию фермента обратной транскриптазы.

Зидовудин

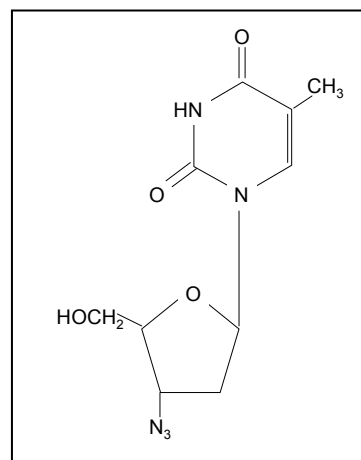
Условные сокращения: AZT, ZDV.

Латинское наименование: Zidovudine.

Синоним: Retrovir®.

Комбинированные формы: Combivir® (с 3TC), Trizivir® (3TC + ABC).

Выпускается фирмой GlaxoSmithKline.



Генерики: Ranbaxy Laboratories (India); Aurobindo Pharma (India); Roxane Laboratories (USA).

Zidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidine) явился первым лекарственным препаратом, одобренным для терапии ВИЧ-инфекции. Зидовудин также стал прототипом целой группы антиретровирусных препаратов, относящихся к категории нуклеозидных аналогов (Fischl et al, 1987). Как указывалось выше, эта группа соединений отличается тем, что гидроксильная группа в позиции 3' рибозного остатка нуклеиновой кислоты замещена водородом или другой химической группой. В связи с этим, такие соединения действуют в качестве фактора, останавливающего процесс репликации. Это происходит из-за того, что вирусная РНК не способна формировать фосфодиэфирную связь с другой нуклеиновой кислотой в положении 3' -5'.

Зидовудин и другие нуклеозидные аналоги, преимущественно, связываются с активными участками обратной транскриптазы вируса, но не с ДНК полимеразой лимфоцитов. Этим, вероятно, обусловлено селективное влияние препарата на репликацию вируса ВИЧ. Неблагоприятным фактором является то, что зидовудин также способен связываться с ДНК полимеразой митохондрий, чем обусловлены симптомы миопатии, часто наблюдающиеся в больных, находящихся на терапии зидовудином.

Прием препарата и дозировка. Зидовудин лучше всего абсорбируется при пероральном приеме. Причем, период полужизни составляет приблизительно около 1 часа. Ранее применялся пятикратный прием зидовудина (приблизительно, каждые 4 часа) и при этом считалось, что внутриклеточный метаболизм был гораздо дольше, чем метаболизм в плазме крови. Однако в последнее время отмечается тенденция применения зидовудина с более продолжительными интервалами. Особенно такая тенденция стала чаще наблюдаться в связи с использованием комбинированной терапии. В настоящее время рекомендуемая пероральная доза зидовудина составляет 200 мг препарата каждые 8 часов, или 300 мг каждые 12 часов (Yarchoan, 1989; Connolly, Hammer, 1992).

Зидовудин обладает побочными эффектами, наиболее серьезным из которых является подавление функций костного мозга. Практически у всех больных на зидовудине отмечается макроцитарная анемия, и у значительной части – нейтропения. Причем, указанные гематологические нарушения никак не связаны с дефицитом витамина В₁₂, и они в наибольшей степени проявляются при наличии оппортунистических инфекций (Richman, Fischl, Grieco, et al, 1987). Реже наблюдаются такие побочные эффекты, как миопатия и миозит, а также головная боль, бессонница, слабость, нарушения стула, пигментация ногтей, нарушения печеночной функции и миалгия (Dalakas, Illa, Pezeshkpour, et al, 1990; Fischl, Richman, Causey, et al., 1989; Fischl, Richman, Hansen, et al., 1990). Данные свидетельствуют о том, что токсичность нуклеозидных аналогов обусловлена их токсичностью по отношению к митохондриям. Это может вести к потенциально тяжелым и длительным побочным эффектам, связанным с молочным ацидозом и нарушением жирового обмена (Moyle, 2000).

Лекарственные взаимодействия. Зидовудин обладает синергичным действием при совместном использовании с такими препаратами, как диданозин, зальцитабин и ламивудин, а также с рядом ненуклеозидных ингибиторов и ингибиторов протеазы (см. ниже) (Squires et al, 2000). Наоборот, антагонистическое действие наблюдается при комбинации со ставудином. Эти два препарата конкурируют между собой за активацию внутриклеточного фосфорилирования, что ведет к значительному ослаблению антивирусной активности обоих препаратов (Johnson, Merrill, Videler, et al., 1991; Johnson et al, 1992; Eron, Johnson, Merrill, et al., 1992; Merrill et al, 1996; Havlir et al, 2000).

Устойчивость вируса к терапии зидовудина распространена в тех регионах, где широко применяется данный препарат. В Соединенных Штатах распространенность зидовудин-резистентных штаммов составляет около 10 процентов (Little, 2000). Следует отметить, что устойчивость к зидовудину может исчезать с добавлением ламивудина – другого антиретровирусного препарата. Кроме того, устойчивость к зидовудину часто сопровождается устойчивостью к ставудину (Gulick, 2000).

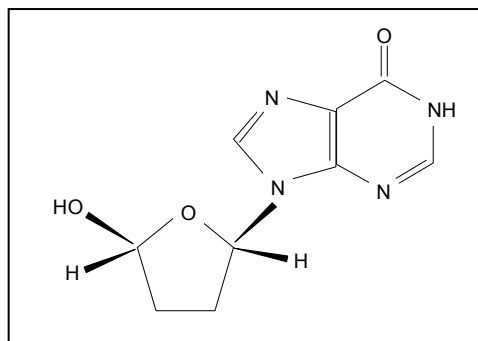
Диданозин

Условное сокращение: ddI.

Латинское наименование: Didanosine.

Синонимы: Videx[®], Videx EC[®].

Выпускается фирмой Bristol-Meyer Squibb.



Didanosine (2',3'-dideoxyinosine) представляет собой ди-дезоксинуклеозид пурина, который способен фосфорилироваться в дидезоксиаденозин трифосфат. Последний способен нарушать процессы обратной транскрипции.

Прием и дозировка. Отрицательной особенностью диданозина является то, что он инактивируется соляной кислотой желудка, поэтому препарат должен приниматься вместе с буферным раствором или таблеткой (Yarchoan, 1989; Connolly, Hammer, 1992). Доза диданозина для взрослого человека весом более 60 кг составляет 200 мг в форме таблеток, или 250 мг в форме порошка, с буфером каждые 12 часов. Для

взрослого весом менее 60 кг дозировки составляют 125 и 167 мг, соответственно, каждые 12 часов. Препарат надо принимать натощак.

Как часть комбинированной терапии, диданозин более эффективен по сравнению с монотерапией, что в наибольшей степени выражено у больных, которые ранее не принимали антиретровирусную терапию. В комбинации с зидовудином диданозин существенно повышал уровень CD4+ Т-лимфоцитов, а также задерживал начало развития клинических симптомов СПИДа и способствовал снижению уровня смертности. Однако эффективность такой комбинированной терапии значительно снижается при условии, когда пациенты ранее получали зидовудин (Hammer, Katzenstein, Hughes, et al., 1996; Collier, Coombs, Fischl, et al., 1993; Delta, 1996).

В последние годы стали чаще применять комбинацию диданозина с гидроксимочевинной, которая обладает свойством подавлять внутриклеточную концентрацию дезоксинуклеозид трифосфатов – конкурентов диданозина за связывание вирусной обратной транскриптазы. В комбинации с гидроксимочевинной диданозин способен более значительно снижать вирусную нагрузку. Кроме того, гидроксимочевина усиливает эффект комбинации диданозина и ставудина, направленный на поддержание концентрации CD4 Т-лимфоцитов (Lori, Malykh, Cara, et al, 1994; Montaner, Zala, Conway, et al., 1997; Rutschmann, Opravil, Iten, et al., 1998).

Примечательно, что совместное использование диданозина с тенофовиром - другим нуклеозидным аналогом, ведет к значительному увеличению концентрации первого в крови. Для того чтобы избежать токсических эффектов, следует снижать дозу диданозина, когда он применяется в комбинации (Kearney et al, 2002). Кроме того, важно избегать применения диданозина в таблетированной или порошковой формах в комбинации с индинавиром или делавирдином. Это связано с тем, что буфер, содержащийся в таблетках, препятствует всасыванию указанных препаратов.

В недавно проведенных исследованиях была продемонстрирована неэффективность следующих комбинаций диданозина: диданозин + ламивудин + тенофовир и диданозин + тенофовир + ефавиренц. Причины этого явления пока остаются неясными (Jemsek, Hutcherson, and Harper, 2004; Podzamczar, Ferrer, Gatell et al., 2004; Moyle et al, 2004).

Среди побочных эффектов диданозина, пожалуй, наиболее серьезным является панкреатит. Причем, риск развития панкреатита выше у больных с иммуносупрессией, а также в тех ситуациях, когда препарат применяется вместе с этанолом или внутривенной формой пентамидина. Среди других побочных эффектов наиболее примечательными являются периферическая нейропатия, повышение мочевой кислоты в крови, гипертриглицеридемия, нарушения стула, дискомфорт в животе и тошнота (Kahn, Lagakos, Richman, et al., 1992; Dolin, Amato, Fischl, et al., 1995).

Зальцитабин

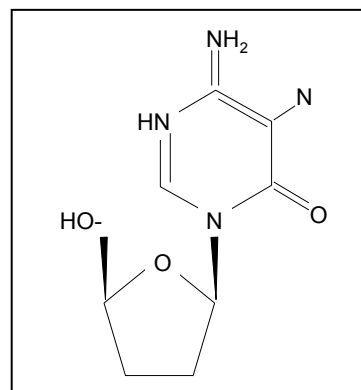
Условное сокращение: ddC.

Латинское наименование: Zalcitabine.

Синоним: Hivid®.

Выпускается фирмой Roche.

Zalcitabine (2', 3'-dideoxycytidine) представляет собой аналог цитидина, который хорошо абсорбируется при пероральном приеме, однако степень абсорбции снижается при одновременном приеме пищи (Yarchoan et al., 1990). Дозировка зальцитабина для взрослых составляет 0,75 мг перорально каждые 8 часов. Педиатрическая доза составляет 0,01 мг/кг каждые 8 часов.



В качестве монотерапии зальцитабин не обладает преимуществами по сравнению с зидовудином или диданозином. В комбинации с зидовудином препарат способствовал долговременному поддержанию уровня CD4 Т-лимфоцитов, особенно в условиях, когда пациенты ранее не принимали антиретровирусную терапию (Meng, Fischl, Boota, et al., 1992; Hammer, Katzenstein, Hughes, et al., 1996; Delta, 1996). В более поздних стадиях развития болезни комбинация зальцитабина с зидовудином замедляла дальнейшее развитие синдрома. Более благоприятный эффект отмечался у пациентов, находившихся на лечении зидовудином менее одного года (Saravolatz, Winslow, Collins, et al., 1996).

Побочные эффекты зальцитабина включают периферическую нейропатию, которая наблюдается чаще, чем при терапии диданозином (Abrams, Goldman, Launer, et al., 1994). Важными предрасполагающими факторами являются сниженный клиренс креатинина, а также сниженные концентрации CD4 Т-лимфоцитов (Fischl, Olson, Follansbee, et al., 1993). К другим осложнениям относятся панкреатит и стоматит, которые наблюдаются у 1-3 процентов больных на данном препарате (Delta, 1996).

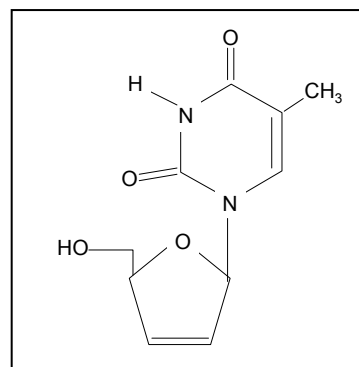
Ставудин

Условное сокращение: d4T.

Латинское наименование: Stavudine.

Синоним: Zerit®.

Выпускается фирмой Bristol Meyer Squibb.



Stavudine (2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine) представляет собой нуклеозидный аналог тимидина. Он отличается тем, что способен хорошо всасываться при пероральном применении. Препарат принимается перорально два раза в день. Дозировка для взрослых составляет 40 мг два раза в день (для больных весом более 60 кг), и 30 мг два раза в день (для больных весом менее 60 кг).

Ранее было показано, что если заменить лечение зидовудином, которое применялось в течение более 6 месяцев, на ставудин, эффективность терапии значительно повышалась. Это, в частности, проявлялось в существенном увеличении CD4+ Т-лимфоцитов, но в меньшей степени - в подавлении вирусной нагрузки.

В ранее проведенных исследованиях высокоэффективной оказалась комбинация ставудина с диданозином или ламивудином. Вместе с тем, ставудин оказался антагонистом зидовудина (Spruance, Pavia, Mellors, et al. 1997; Havlir, Friedland, Pollard, et al., 1998; Fisher, Stoeher, Podzamczek, et al., 1998; Kuritzkes, Marschner, Johnson, et al., 1998; Katlama, Valantin, Matheron, et al., 1998).

Побочное действие ставудина характеризуется сенсорной периферической нейропатией, напоминающей таковую при использовании диданозина и зальцитабина (Browne, Mayer, Chafee, et al., 1993). Существуют доказательства того, что нуклеозидные аналоги могут вызывать митохондриальную токсичность, ведущую к серьезным и продолжительным побочным эффектам, таким, как молочный ацидоз, липодистрофия и другие нарушения жирового обмена (Moyle, 2000). Причем, указанные нарушения более характерны для ставудина, по сравнению с другими нуклеозидными аналогами (Gallant et al, 2004; Joly, Flandre, Meiffredy, et al., 2002; Boubaker, Flepp, Sudre, et al., 2001).

Как указывалось выше, ставудин не следует применять в комбинации с зидовудином. Эти два препарата конкурируют между собой за активацию внутриклеточного фосфорилирования, что ведет к значительному ослаблению антивирусной активности обоих препаратов (Havlir et al, 2000). Также следует избегать комбинации ставудина с диданозином, в связи с тем, что указанные препараты в комбинации ведут к взаимному усилению токсичности, особенно среди беременных женщин (Saag et al, 2004; Boubaker, Flepp, Sudre, et al., 2001; Robbins, De Gruttola, Shafer, et al., 2003).

Ламивудин

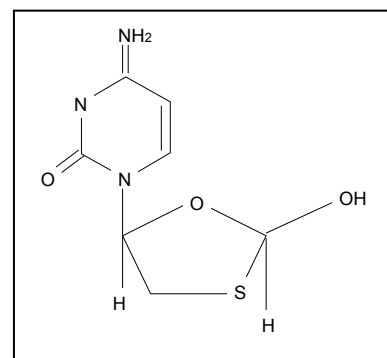
Условное сокращение: ЗТС.

Латинское наименование: Lamivudine.

Синоним: EpiVir®.

Комбинированные формы: Combivir® (с ZDV), Epizicom® (с ABC), Trizivir® (с ZDV+ABC).

Выпускается фирмой GlaxoSmithKline.



Lamivudine (-)-β-enantiomer 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine) представляет собой аналог цитидина.

Дозировка. Препарат хорошо абсорбируется при пероральном приеме, поэтому его рекомендуют принимать перорально по 150 мг каждые 12 часов или 300 мг 1 раз в день.

Лекарственные взаимодействия. При монотерапии ламивудин оказывает лишь временный благотворный эффект. Поэтому его рекомендуют принимать в

комбинации с зидовудином, зальцитабином или ставудином. Эффект таких комбинаций наиболее выражен в тех случаях, когда пациенты не получали предварительной антиретровирусной терапии (Schuurman, Nijhuis, van Leeuwen, et al.,1995; Eron, Benoit, Jemsek, et al.,1995; Katlama, Ingrand, Loveday, et al.,1996; Staszewski, Loveday, Picazo, et al.,1996; Bartlett, Benoit, Johnson, et al.,1996; Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zidovudine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: The CAESAR trial,1997).

В настоящее время апробируются протоколы по использованию комбинаций ламивудина с другими антиретровирусными препаратами, без зидовудина. Весьма перспективной может оказаться комбинация ламивудина со ставудином, использование которой приводило к устойчивому снижению вирусной нагрузки и поддержанию концентрации CD4 Т-лимфоцитов. Менее впечатляющие эффекты были отмечены при комбинировании ламивудина с диданозином (Kuritzkes, Marschner, Johnson, et al.,1998; Katlama, Valantin, Matheron, et al.,1998).

Следует отметить, однако, что ряд недавно проведенных исследований показал неэффективность комбинированного использования сразу трех нуклеозидных аналогов с включением ламивудина (Gulick et al, 2003. Gallant et al, 2003; Farthing, Khanlou, Yeh, 2003; Jemsek, Hutcherson, Harper, 2004). Причины данного явления пока не установлены, и требуются дополнительные исследования для выяснения данного вопроса.

Существуют доказательства того, что, так же, как и другие нуклеозидные аналоги, ламивудин может вызывать митохондриальную токсичность, ведущую к серьезным и продолжительным побочным эффектам, таким, как молочный ацидоз, липодистрофия и другие нарушения жирового обмена (Moyle, 2000).

Важным преимуществом ламивудина является то, что он относительно хорошо переносится. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – головная боль, головокружение, утомляемость (Schuurman, Nijhuis, van Leeuwen, et al.,1995; Eron, Benoit, Jemsek, et al.,1995; Katlama, Ingrand, Loveday, et al.,1996; Staszewski, Loveday, Picazo, et al.,1996; Bartlett, Benoit, Johnson, et al.,1996).

Устойчивость к ламивудину чаще всего ассоциируется с единичными мутациями в вирусном кодоне 184. Такая мутация может возникнуть в течение первых недель терапии, которая является недостаточно супрессивной по отношению к вирусу. Также следует отметить, что неэффективность комбинированной терапии с включением ламивудина может вести к избирательной устойчивости к ламивудину при сохраненной чувствительности к другим препаратам данной комбинации – нуклеозидным аналогам или ингибиторам протеазы (Descamps et al, 2000; Havlir et al, 2000).

Особенностью ламивудина является его противовирусная активность по отношению к вирусу гепатита В (Lau et al, 2000; Benhamou et al, 2000). Больные с ко-инфекцией ВИЧ и гепатитом В, которые получают комбинированную терапию с включением ламивудина, могут характеризоваться возможностью обострения гепатита В в тех случаях, когда ламивудин исключают из комбинации (Honkoop et al, 1999).

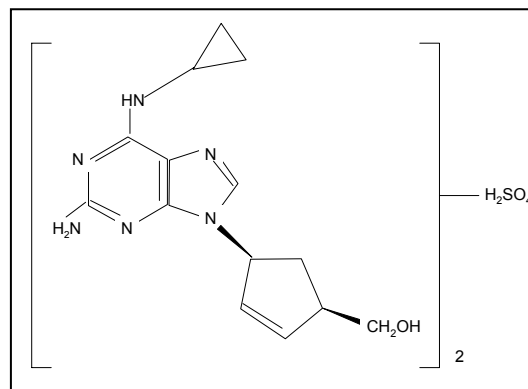
Абакавир

Условное сокращение: ABC.

Латинское наименование: Abacavir.

Синоним: Ziagen[®].

Комбинированные формы: Trizivir[®] (с ZDV+3TC);
Epizicom[®] (с 3TC).



Выпускается фирмой GlaxoSmithKline.

Абакавир представляет собой аналог гуанозина. Препарат хорошо всасывается при пероральном приеме. Рекомендуемая дозировка составляет 300 мг перорально каждые 12 часов, либо 600 мг один раз в день.

Комбинированная терапия. Абакавир рекомендуется применять в комбинации, когда он способен обеспечивать продолжительное снижение вирусной нагрузки (Staszewski, Katlama, Harrer, et al., 1998; Mellors, Lederman, Haas, et al., 1998).

Ряд исследований продемонстрировали эффективность абакавира в комбинации с ламивудином и одним из ингибиторов протеаз или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (Rodriguez-French et al, 2004; Schumann et al, 2002; DeJesus et al, 2004). Также было показано, что противовирусная активность комбинаций, содержащих нуклеозиды с включением абакавира, оказались хуже комбинаций с содержанием препарата (Gulick et al, 2004; Farthing, Khanlou, Yeh, 2003; Landman et al, 2004).

Побочные действия. Абакавир относительно хорошо переносится. Среди побочных эффектов отмечают тошнота, головная боль, слабость и бессонница. Наиболее серьезным побочным эффектом является гиперчувствительность, которая наблюдается, приблизительно, у 3 процентов больных. При этом, симптомы появляются на 1-4 неделе от начала лечения, и включают лихорадку, тошноту, кожную сыпь, миалгию, артралгию и другие симптомы. Кроме того, могут иметь место такие нарушения, как лимфопения, увеличение печеночных ферментов, а также уровня креатинфосфокиназы. В таких случаях рекомендуется прекратить прием препарата и не возобновлять, даже если симптомы исчезнут. После отмены препарата, реакции гиперчувствительности, как правило, исчезают. Однако они вновь появляются после возобновления приема препарата. Причем, могут отмечаться тяжелые реакции с фатальным исходом (Berenguer et al, 2002; Mallal et al, 2002).

Причины реакций гиперчувствительности пока неясны; возможна связь с митохондриальной токсичностью, характерной для всех нуклеозидных аналогов (Staszewski, Katlama, Harrer, et al., 1998; Mellors, Lederman, Haas, et al., 1998; Moyle, 2000; Kakuda et al, 2000; Hetherington et al, 2002).

Тенофовир

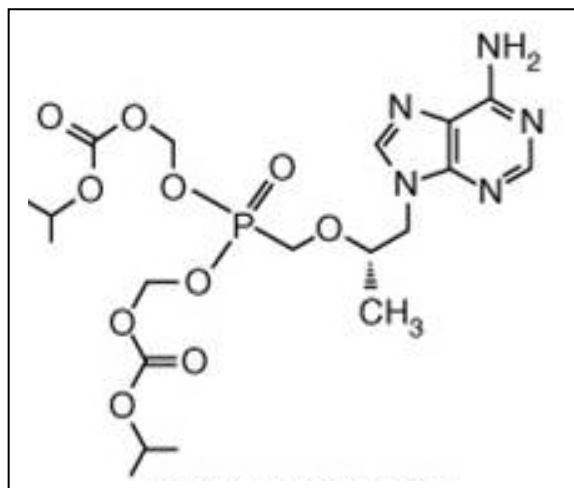
Условное сокращение: TDF.

Латинское наименование: Tenofovir.

Синоним: Viread[®].

Комбинированная форма: Truvada[®] (с FTC).

Выпускается компанией Gilead Sciences.



Тенофовир был одобрен к применению в Соединенных Штатах в 2001 году. Ранее, в рандомизированных исследованиях с использованием плацебо-контроля, было показано, что тенофовир способствовал уменьшению вирусной нагрузки и увеличению концентрации CD4 клеток (Squires et al, 2001).

Дозировка. Тенофовир применяется в таблетированной форме, в дозе 300 мг один раз в день. Также применяется формула тенофовира с эмтрицитабином – нуклеозидным ингибитором. В такой формуле препарат называется Тривада.

Комбинированная терапия. Эффективны следующие комбинации тенофовира: тенофовир + ламивудин + ефавиренц, а также тенофовир + ламивудин + ефавиренц + лопинавир/ритонавир (Louie et al, 2001; Gallant et al, 2004). Добавление тенофовира к стандартным комбинациям антиретровирусных препаратов способствовало уменьшению вирусной нагрузки (Margot et al, 2002).

Малоэффективными оказались комбинации: тенофовир + абакавир + ламивудин, тенофовир + диданозин + ефавиренц, а также тенофовир + диданозин + ламивудин (Dear Health Care Provider Letter from GlaxoSmithKline, 2003; Farthing, Khanlou, Yeh, 2003; Ladman et al, 2004; Jemsek, Hutcherson, Harper, 2004; Podzamczek et al, 2004; Moyle et al, 2004).

Было показано, что совместное использование тенофовира с диданозином способствует увеличению концентрации диданозина в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется соответствующее снижение дозировки диданозина при комбинированном использовании указанных препаратов (Kearney et al, 2002). При совместном применении тенофовира с атаназавиром происходит снижение концентрации последнего в сыворотке крови. По указанной причине при комбинированном применении указанных препаратов рекомендуется усиление атаназавира путем добавления ритонавира в малой дозе (Taburet et al, 2003).

Побочные эффекты. В отдельных случаях применение тенофовира сопровождалось почечными нарушениями, вплоть до развития синдрома Фанкони с повышением концентрации креатинина в крови (Schooley et al, 2001; Reynes et al, 2002).

В отличие от других нуклеозидных аналогов, тенофовир вызывал относительно незначительную митохондриальную токсичность, сопровождающуюся

недостаточно выраженными симптомами молочного ацидоза, периферической нейропатии и липодистрофии (Johnson et al, 2001; Gallant et al, 2002).

Тенофовир относительно редко вызывает лекарственную устойчивость вируса (Miller, Margot, Coakley, Cheng, 2001; Miller, Margot, Hertogs, Larder, Miller, 2001). Однако применение тенофовира в составе трех или более нуклеозидных аналогов характеризовалось развитием мутации и резистентности вируса к таким комбинациям (Wainberg et al, 1999; Miller, Margot, Lu, 2001; Miller, Margot, Lamy, Fuller, Anton, Mulato, Cherrington, 2001).

Одной из особенностей тенофовира является его антивирусная активность в отношении гепатита В. Было показано, что применение тенофовира в режиме лечения больных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита В, приводила к улучшению гепатологических биохимических показателей (Ristig et al, 2002; Nelson et al, 2003). Тенофовир оказался не менее эффективным, чем адефовир, по способности снижать уровень ДНК вируса гепатита В (Peters et al, 2005).

Эмтрицитабин

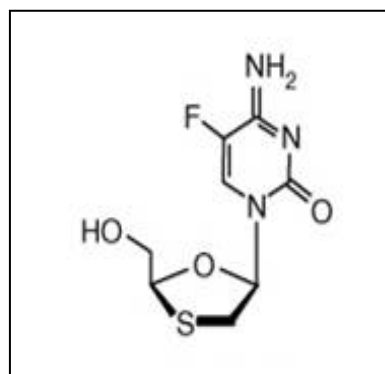
Условное сокращение: FTC.

Латинское наименование: Emtricitabine.

Синоним: EmtrivaTM.

Комбинированная форма: TruvadaTM (с TDF).

Выпускается компанией Gilead Sciences.



Эмтрицитабин был впервые одобрен в Соединенных Штатах в июле 2003 года в качестве препарата для комбинированного применения с другими антиретровирусными лекарствами. Основой для такого решения стали положительные результаты клинических испытаний комбинации эмтрицитабина с диданозином и ефавиренцом в качестве начальной терапии у больных, которые ранее не принимали антиретровирусные препараты. Спустя 24 и 48 недель больные на указанной комбинации проявляли более значительное снижение вирусной нагрузки, по сравнению с теми, кто получал аналогичную комбинацию, но с включением ставудина вместо эмтрицитабина (Saag, Cahn, Raffi, et al, 2004).

Дозировка. Эмтрицитабин применяется в виде капсул, в дозе 200 мг один раз в день. Также используется коммерческая комбинированная форма вместе с тенофовиром под названием Трувада (Truvada).

Комбинированная терапия. Показано, что эмтрицитабин наиболее эффективен в комбинации с другими лекарствами и в качестве начальной терапии, т.е. у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусные препараты. Исследования также показали, что у больных, ранее получавших комбинации ламивудина и ингибиторов протеаз, переключение на эмтрицитабин-содержащие комбинации не влияло отрицательно на степень снижения вирусной нагрузки (Wakeford, Shen, Hulett et al 2003; Molina, Ferchal, Rancinan et al, 2003).

Эмтрицитабин не взаимодействует с ферментами, участвующими метаболизации лекарств. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий пока не было отмечено (Emtriva package insert, 2003). Однако эмтрицитабин и ламивудин идентичны по характеру метаболизации и имеют достаточно сходные параметры устойчивости. Следовательно, их не рекомендуют применять вместе.

Побочные эффекты эмтрицитабина зачастую трудно отличить от тех, которые характерны для других антиретровирусных препаратов, применяемых в комбинации. Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, диарея, тошнота и кожные высыпания, нарушения кожной окраски в виде гиперпигментации на ладонях и подошвенной поверхности стопы. Побочные эффекты встречаются нечасто, но, приблизительно 10 процентов больных прекращают применение препарата из-за их тяжести (Emtriva package insert, 2003).

Эмтрицитабин отличается от других нуклеозидных аналогов тем, что, в отличие от последних, он практически не вызывает митохондриальной токсичности, ведущей к нарушениям жирового обмена и молочному ацидозу (Moyle, 2000).

Устойчивость к эмтрицитабину вырабатывается в результате мутации кодона 184 обратной транскриптазы (Sanne, Quinn, Harris, 2002). Поскольку такая устойчивость вырабатывается достаточно легко, необходимо рекомендовать наиболее последовательную и продолжительную терапию с использованием эмтрицитабина до максимального снижения вирусной нагрузки.

Показано, что эмтрицитабин эффективен против гепатита В, хотя его применение при данной инфекции пока широко не практикуется (Sykes, Wakeford, Rousseau, 2002; Gish, Leung, Wright, 2002). Недавно была продемонстрирована эффективность эмтрицитабина у больных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита В (Snow, Harris, Borroto-Esoda, 2004).

14.2 Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Данная группа включает широкий спектр препаратов, обладающих весьма разнообразной химической структурой. Для активации они не требуют фосфорилирования. Ненуклеозидные ингибиторы способны непосредственно связываться с активными участками обратной транскриптазы и вызывать ее, так называемую, аллостерическую модификацию, ведущую к подавлению функции данного ключевого фермента вирусной репликации. Препараты этой группы обладают высокой эффективностью по отношению к ВИЧ-1, но все они абсолютно неактивны по отношению к ВИЧ-2 (De Clercq, 1995).

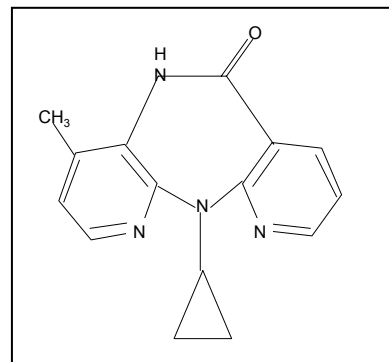
Невирапин

Условное сокращение: NVP.

Латинское наименование: Nevirapine.

Синоним: Viramune®.

Выпускается фирмой Boehringer Ingelheim.



Невирапин – наиболее известный препарат из данной группы, поскольку его широко применяют для профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку во время родов. Ранее компания Boehringer Ingelheim выступила с инициативой по бесплатному предоставлению данного препарата развивающимся странам, которую широко поддержали многие донорские организации.

Дозировка. Невирапин хорошо всасывается при пероральном приеме. Начальная доза для взрослых составляет 200 мг в день в течение первых 2 недель. Затем дозировку повышают до двукратного приема в количестве 200 мг. У женщин, с количеством CD4 клеток, превышающим 250 клеток на микролитр крови, и у мужчин, с количеством CD4 клеток, превышающим 400 клеток на микролитр крови, не рекомендуется применять невирапин.

Препарат не влияет на метаболизацию других антиретровирусных препаратов, таких, как ритонавир, так же, как и антиретровирусные препараты не влияют на фармакокинетику невирапина. Поэтому невирапин весьма эффективен при комбинированном применении с другими антиретровирусными препаратами (Cheeseman, Hattox, McLaughlin, et al, 1993; Nunez et al, 2002; Podzamczar et al, 2002; Van Leth et al, 2003; van Leeuwen et al, 2003).

Важным недостатком невирапина является его склонность быстро вызывать устойчивость вируса. По указанной причине его не рекомендуют применять длительное время в качестве монотерапии (Havlir et al, 1996, Richman, Havlir, Corbeil, et al., 1994; Havlir, Cheeseman, McLaughlin, et al., 1995).

Комбинированная терапия. В системе *in vitro* невирапин обладал синергизмом с такими препаратами, как зидовудин, диданозин, ставудин, ламивудин и саквинавир. В клинических условиях максимальный эффект достигался при комбинированном применении невирапина с зидовудином и диданозином, даже у больных с тяжелыми формами заболевания. В особенности, данный эффект был выраженным при

лечении больных, ранее не получавших антиретровирусную терапию (Montaner, Reiss, Cooper, et al., 1998, Floridia, Bucciardini, Ricciardulli, et al., 1992).

Побочные эффекты. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом невирапина является эритематозная макулопапулярная сыпь, обычно на ладонях и стопе. Сыпь наблюдается, приблизительно, у 22 процентов больных в течение первых 1-8 недель терапии. Сыпь уменьшается при умеренном снижении дозы препарата. Однако, у определенной части больных (9 процентов) состояние утяжеляется, и сыпь распространяется на слизистые оболочки, с развитием синдрома Стивенса-Джонсона. В таком случае прием препарата следует прекратить (Montaner, Reiss, Cooper, et al., 1998; Havlir, Cheeseman, McLaughlin, et al., 1995; D'Aquila, Hughes, Johnson, et al. 1996; Knobel et al, 2000). Также могут отмечаться изменения печеночной функции, которые, как правило, не проявляются выраженными клиническими изменениями.

Использование невирапина в целях предупреждения вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку. В последнее время большое внимание уделяется возможности эффективной профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку при помощи невирапина, особенностью которого является способность проникать через плаценту, если препарат применять в самом начале родовых схваток в дозе 200 мг. Показано, что у младенцев период полувыведения препарата составляет 45-72 часа для материнского невирапина и 37-46 часов для однократной неонатальной дозы 2 мг/кг веса (Guay et al, 1999; Bardsley-Elliot and Perry, 2000). Кроме того, было показано, что токсичность препарата при однократном применении весьма ограничена как в отношении матери, так и плода (Dorenbaum, 2001). Все это послужило основанием для того, что Всемирная Организация Здравоохранения недавно выступила с рекомендацией по широкому применению невирапина в целях профилактики вертикальной трансмиссии от матери к ребенку.

Также было показано, что возможно развитие лекарственной устойчивости даже при однократном приеме невирапина и другого антиретровирусного препарата - ламивудина (Jackson, Mrasna, Guay, et al., 2000; Cunningham, Britto, Gelber, et al., 2001; Mandelbrot, Landreau-Mascaro, Rekacewicz, et al., 2001; Jourdain et al, 2004). Однако значимость данного явления недостаточно изучена. Поэтому было принято решение о продолжении рекомендации по широкому применению невирапина в целях профилактики вертикальной передачи, независимо от факта развития устойчивости к данному препарату.

Рекомендуемый протокол предусматривает однократный пероральный прием матерью 200 мг невирапина в самом начале родовых схваток и пероральное введение новорожденному суспензии препарата в дозе 2 мг/кг массы в течение 72 часов после родов.

Педиатрический протокол для возраста от рождения до 2 месяцев предусматривает применение невирапина в дозе 5 мг/кг веса в течение первых 14 дней, а затем 120 мг/м² два раза в день в течение 14 дней, затем 200 мг/м² 2 раза в день; или 120 мг/м² 1 раз в день в течение первых 14 дней, затем 120 мг/м² 2 раза в день в течение последующих 14 дней и 200 мг/м² 2 раза в день.

Педиатрический протокол для возраста с 2 месяцев до подросткового периода предусматривает применение невирапина в дозе 120 мг/м² 1 раз в день в течение первых 14 дней, затем 120-200 мг/м² два раза в день.

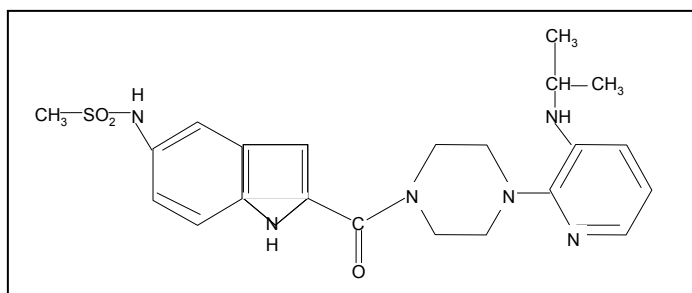
Делавирдин

Условное сокращение: DLV.

Латинское наименование:
Delavirdine.

Синоним: Rescriptor®.

Выпускается фирмой Pfizer.



Дозировка. Также, как и невирапин, делавиридин хорошо всасывается при пероральном приеме. Рекомендуемая дозировка препарата – по 400 мг три раза в день.

Комбинированная терапия. Наиболее эффективным оказался прием комбинации делавирдина с зидовудином и ламивудином у больных, ранее не получавших антиретровирусную терапию, что проявлялось в существенном снижении вирусной нагрузки и повышении концентрации CD4 Т-лимфоцитов (Davey, Chaitt, Reed, et al., 1996; Sargent, Green, Para, et al., 1998). Также эффективной оказалась комбинация делавирдина с индинавиром (Tran et al, 2000; Blanco et al, 2000) и саквинавиром (Cox et al, 2000). Указанные комбинации позволяют уменьшить дозировку ингибиторов протеаз.

Побочные эффекты делавирдина аналогичны тем, которые наблюдаются при приеме невирапина, а именно – эритематозно-макулопапулярная сыпь. В большинстве случаев сыпь исчезает, и лишь у 3-4 процентов больных наблюдаются тяжелые побочные эффекты, требующие прекращения приема препарата (Davey, Chaitt, Reed, et al., 1996). Также может отмечаться незначительное нарушение печеночной функции.

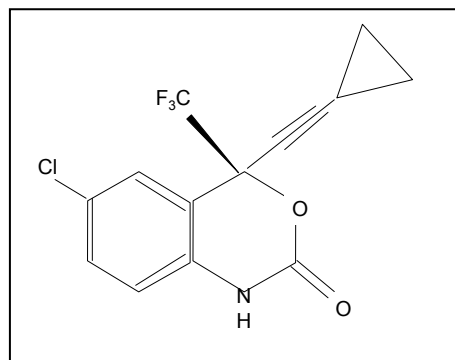
Ефавиренц

Условное сокращение: EFV.

Латинское наименование: Efavirenz.

Синоним: Sustiva®.

Выпускается фирмами Bristol-Myers Squibb и Merck Sharp & Dohme.



Ефавиренц хорошо всасывается при пероральном приеме. Дозировка для взрослых составляет 600 мг один раз в день. В комбинации с индинавиром ефавиренц обеспечивает эффективное снижение вирусной нагрузки, а также поддержание уровня CD4 Т-лимфоцитов. Также эффективно сочетание ефавиренца с зидовудином и ламивудином (Hicks, Hass, Seekins, et al., 1998; Staszewski et al, 1999). Также эффективны комбинации ефавиренца с емтрицитабином, абакавиром, диданозином, ставудином и тенофовиром (Robbins et al, 2003; Gallant et al, 2004; DeJesus et al, 2003; Saag et al, 2004).

Устойчивость к ефавиренцу. Устойчивость к ефавиренцу часто сопровождается устойчивостью к делавирдину и невирапину; и, наоборот, устойчивость к делавирдину и невирапину обычно ассоциируется с устойчивостью к ефавиренцу.

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются головокружение, безучастность и головная боль. Как правило, указанные симптомы исчезают в процессе терапии. Рекомендуется прием препарата перед сном. Редко отмечаются случаи кожной сыпи. Ефавиренц вызывает снижение концентрации в крови метадона, способствуя, тем самым, развитию синдрома отмены (Clarke, Mulcahy, Back, 2000). По указанной причине рекомендуется повышение дозы метадона в тех случаях, когда больные одновременно принимают ефавиренц.

Ефавиренц обладает потенциальными тератогенными свойствами. По указанной причине его не рекомендуют применять во время беременности, особенно в первом триместре беременности. Также следует избегать его применения в случаях, когда ожидается беременность.

14.3 Ингибиторы протеазы

Как указывалось в главе пятой, в процессе созревания вируса ВИЧ несколько вирусных белков (включая те, которые формируют сердцевину вируса, а также ферменты протеазу, обратную транскриптазу и интегразу), вначале синтезируются в виде больших полипротеиновых молекул. Эти молекулы требуют расщепления, для того чтобы функционировать в качестве полноценных вирусных белков. Вирусная протеаза играет ведущую роль в этом, так называемом, пост-трансляционном расщеплении полипротеинов, которые относят к группе gag и gag-pol полипротеинов. Без данного процесса вирус не может нормально функционировать. Существует группа химических соединений, способных блокировать процесс расщепления полипротеинов путем подавления вирусной протеазы. В результате происходит формирование незрелых дефектных вирусов. Этими веществами являются третья группа антиретровирусных препаратов, обозначаемых, как ингибиторы протеаз (Deeks, Smith, Holodniy, Kahn, 1997; McDonald, Kuritzkes, 1997).

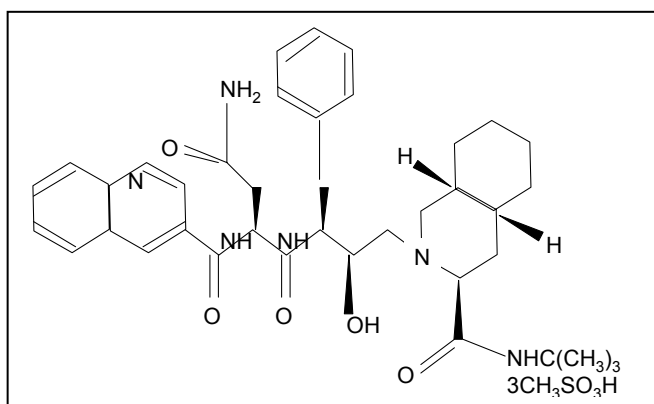
Саквинавир

Условное сокращение: SQV.

Латинское наименование:
Saquinavir.

Синоним: Invirase[®], Fortovase[®].

Выпускается фирмой Roche.



Применяются две разновидности саквинавира – в твердой капсуле и гелевой капсуле. Ожидается, что выпуск твердой формы препарата будет прекращен. Поскольку всасываемость препарата представляет собой определенные проблемы, предпочтительной, с точки зрения всасывания и биологической доступности, является гелевая капсула (Flexner, 1998). Рекомендуется применять саквинавир вместе с пищей с высоким содержанием жира, для того чтобы улучшить всасывание.

Другой особенностью саквинавира является то, что он активно связывается с белками сыворотки. Ряд лекарственных препаратов, таких, как рифампицин, невирапин, ефавиренц, а также противосудорожные препараты, такие, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, индуцируют метаболизацию саквинавира, и тем самым вызывают значительное снижение его концентрации в плазме крови. Противоположным действием обладают такие препараты, как кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, индинавир, нелфинавир и делавидин, которые, наоборот, подавляют метаболизацию саквинавира, значительно повышая его концентрацию в плазме. Указанные взаимодействия следует учитывать при комбинированном использовании саквинавира с указанными выше препаратами (Flexner, 1998).

Рекомендуемая дозировка приема саквинавира составляет 1200 мг перорально каждые 8 часов. Можно, также, применять более низкие дозы в комбинации с другими ингибиторами протеаз. Как указывалось выше, более предпочтительным является применение гелевых капсул саквинавира, которые, в комбинации с двумя нуклеозидными аналогами, способны существенно подавлять вирусную нагрузку.

Комбинированная терапия. Также, как и при использовании других антиретровирусных препаратов, более выраженный эффект достигается у больных, которые ранее не получали антиретровирусную терапию (Mitsuyasu, Skolnik, Cohen, et al., 1998). Кроме того, активность препарата может быть значительно усилена при комбинированном приеме саквинавира вместе с ритонавиром, который, подавляя метаболизацию саквинавира, способен увеличивать его концентрацию в плазме почти в 20 раз. В такой комбинации с ритонавиром саквинавир можно назначать в режиме двукратного приема в день. Например, рекомендуется применение 1000 мг саквинавира вместе с 100 мг ритонавира два раза в день. (Merry, Barry, Mulcahy, et al., 1997; Rhone, Hogg, Yip, et al., 1998; Kirk et al, 1999; Youle et al, 2003; Dragsted et al, 2003).

Побочные эффекты саквинавира включают нарушения стула, тошноту и дискомфорт в животе. Они чаще наблюдаются при приеме гелевых капсул. Также, могут иметь место незначительные нарушения печеночных функций и повышение уровней триглицеридов и креатинин фосфокиназы в плазме (Gill, 1998).

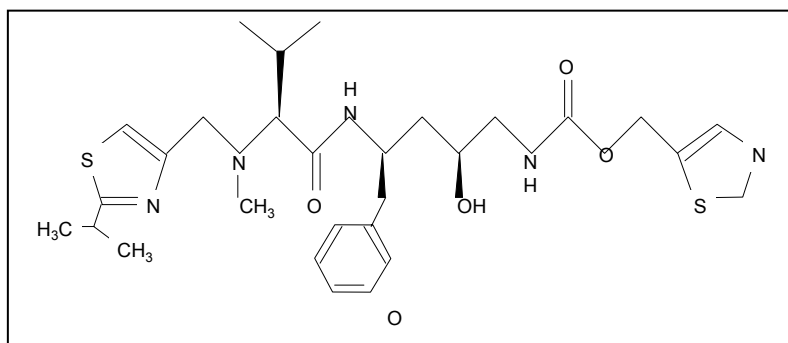
Ритонавир

Условное сокращение: RTV.

Латинское наименование:
Ritonavir.

Синоним: Norvir®.

Выпускается фирмой Abbott
Laboratories.



Дозировка. Данный препарат обладает высокой всасывательной способностью, а также способностью быстро связываться с белками плазмы крови (Kempf, Marsh, Denissen, et al, 1995; Danner, Carr, Leonard, et al., 1995). Обычная доза для взрослых составляет 600 мг перорально каждые 12 часов. Ритонавир должен храниться в холодильнике в темноте.

Комбинированная терапия. Оптимальным является использование ритонавира вместе с нуклеозидными аналогами. При этом препарат способен подавлять вирусную нагрузку, и способствует повышению концентрации CD4 Т-клеток. Еще более высокая антиретровирусная эффективность ритонавира достигается в комбинации с другими ингибиторами протеаз, такими, как саквинавир, индинавир и нелфинавир (Markowitz, Saag, Powderly, et al., 1995; Cameron, Heath-Chiozzi, Danner, et al.1998). Добавление ритонавира в низкой дозировке к таким препаратам, как ампренавир, атаназавир, фозампренавир или сквинар, может способствовать увеличению антивирусной активности указанных препаратов, в особенности, если они применяются в комбинации с ефавиренцом (Kirk et al, 1999; Piscitelli et al, 2000; Wire et al, 2001; Tackett et al, 2003). Также, комбинация ритонавира с другими ингибиторами протеаз может оказаться эффективной для терапии рецидивов заболевания (Tebas et al, 1999; Zolopa et al, 1999).

Побочные эффекты ритонавира могут включать желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота и нарушения стула, приблизительно, у 52 процентов больных на данном препарате). Реже наблюдаются анорексия и боли в животе. Также, больные

могут жаловаться на периферические парестезии, нарушения вкуса и головные боли (Cameron, Heath-Chiozzi, Danner, et al.1998; Danner, Carr, Leonard, et al., 1995).

Побочные эффекты ритонавира более выражены на развившейся стадии болезни. Также они, в определенной степени, связаны с уровнем препарата в плазме крови, и в наибольшей степени выражены в начальной стадии терапии. В последующем многие симптомы могут прекратиться, особенно, если рекомендовать прием препарата одновременно с приемом пищи. Кроме того, побочные эффекты наблюдаются реже, если терапию начать с более низких доз (300 мг перорально каждые 12 часов) с постепенным повышением дозировки в течение 1-2 недель, с достижением максимальной дозы в 600 мг каждые 12 часов. Помимо указанных выше субъективных симптомов, у большинства пациентов наблюдается увеличение уровней холестерина, триглицеридов, активности трансаминаз и креатинин фосфокиназы (Cameron, Heath-Chiozzi, Danner, et al.1998; Danner, Carr, Leonard, et al., 1995).

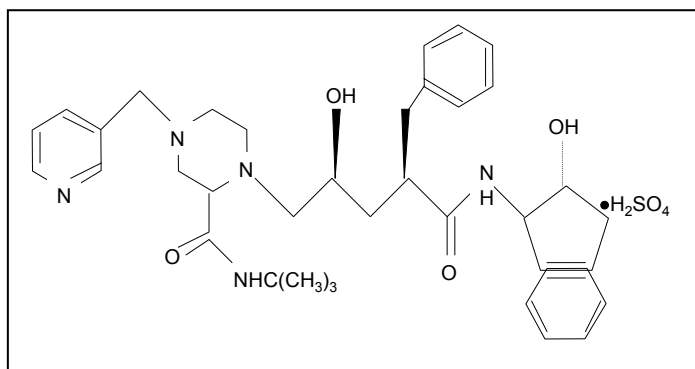
Индинавир

Условное сокращение: IDV.

Латинское наименование:
Indinavir.

Синоним: Crixivan®.

Выпускается фирмой Merck & Co., Inc.



Дозировка. Особенностью данного препарата является то, что для его всасывания требуется кислая среда желудка. Причем, одновременный прием с высокобелковой и жирной пищей может отрицательно влиять на всасывание (McDonald, Kuritzkes, 1997; Flexner, 1998). По указанным причинам, индинавир рекомендуется принимать на пустой желудок, за 1 час до, или через 2 часа после еды. Стандартная доза составляет 800 мг перорально каждые 8 часов. Усиленная доза составляет 800 мг индинавира вместе с 100-200 мг ритонавира.

Комбинированная терапия. Препарат высокоэффективен в комбинации с зидовудином, ламивудином, когда он способен значительно снижать вирусную нагрузку. В такой комбинации препарат обеспечивал значительное замедление развития клинических симптомов (у 47 процентов больных), а также снижение уровня смертности в процессе терапии (Gulick, Mellors, Havlir, 1997; Hammer, Squires, Hughes, et al., 1997; Rockstroh et al, 1999; Dragsted et al, 2003).

Побочные эффекты. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом индинавира является нефролитиаз (у 4-9 процентов больных). Причем, почечные камни состоят из кристаллов индинавира (Hammer, Squires, Hughes, et al., 1997; Kopp, Miller, Mican, et al., 1997; Merck Research Laboratories, 1998). Нефролитиаз можно предотвратить путем приема больших количеств жидкости (более 1,5 литров в день). Нефролитиаз, вызванный индинавиром, лечится путем приема повышенных количеств жидкости и обезболивающей терапии. При этом, как правило, не требуется прекращать прием препарата. Поскольку препарат принимается на пустой

желудок, больные могут жаловаться на симптомы раздражения желудка – дискомфорт в животе и тошноту. В таких случаях рекомендуется одновременно принимать небольшое количество пищи с низким содержанием белка и жиров. Другие возможные побочные эффекты включают бессонницу, сухость в горле и сухость кожи. Часто наблюдается непрямая гипербилирубинемия (у 10 процентов больных), которая, однако, не ведет к серьезным печеночным нарушениям (Hanna, Hirsch, 2001).

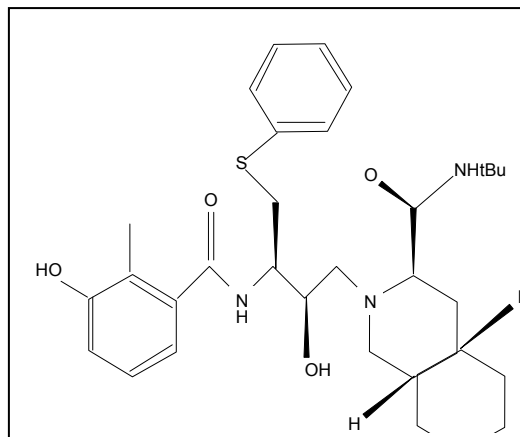
Нелфинавир

Условное сокращение: NFV.

Латинское наименование: Nelfinavir.

Синоним: Viracept®.

Выпускается компанией Agouron Pharmaceuticals, A Pfizer Company.



Дозировка. Нелфинавир обладает высокой всасывательной способностью, в особенности, если принимается вместе с пищей (McDonald, Kuritzkes, 1997; Flexner, 1998). Рекомендуемая доза препарата составляет 750 мг перорально каждые 8 часов. Также, может приниматься повышенная дозировка в 1250 мг каждые 12 часов (McDonald, Kuritzkes, 1997; Flexner, 1998).

Комбинированная терапия. Высокоэффективной является комбинация нелфинавира с зидовудином и ставудином. Причем, наиболее оптимальным является прием такой комбинации у больных, которые ранее не получали антиретровирусной терапии. При этом достигается снижение уровня вирусной нагрузки до нуля, и такое состояние может поддерживаться в течение 1 года и более (Powderly, Sension, Conant, et al., 1997; Saag, Knowles, Chang, et al., 1997; Clendeninn, Quart, Anderson, et al, 1998). Также, эффективны комбинации с такими препаратами, как ефавиренц, санквинавир и адефовир (Albrecht et al, 1999; Hammer et al, 1999; Moyle et al, 2000).

Нелфинавир, как правило, хорошо переносится. Больные могут жаловаться на метеоризм и умеренные нарушения стула, которые хорошо контролируются противодиарейными средствами.

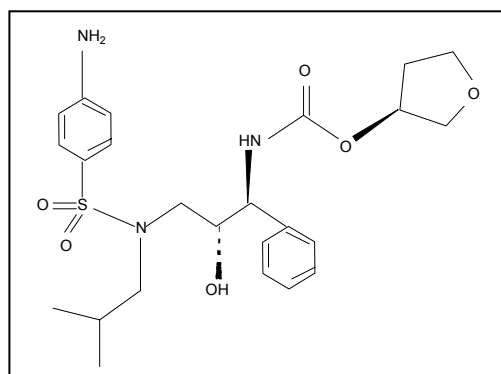
Ампренавир

Условное сокращение: APV.

Латинское наименование: Amprenavir.

Синоним: Aгенаразе®

Выпускается компанией GlaxoSmithKline.



Дозировка. Данный препарат хорошо всасывается. Он применяется в жидком виде, в дозе 1400 мг каждые 12 часов. Также, ампренавир применяется в капсулах два раза в день и в однократной дозировке в комбинации с ритонавиром.

Эффективна комбинация ампренавир с зидовудином и ламивудином, при которой вирус исчезает из крови в течение 24 недель терапии (Notermans et al, 1998; Murphy, Gulick, DeGruttola, et al., 1999).

Монотерапия ампренавиром не обеспечивает длительного антиретровирусного эффекта. Препарат применяется в комбинации с саквинавиром, индинавиром и нелфинавиром, при которой снижение вирусной нагрузки отмечается уже на 4-й неделе и продолжает снижаться в последующие 12 недель терапии (Eron, Haubrich, Richman, et al., 1998). Таким же эффектом обладает комбинация ампренавир с невирапином, индинавиром, ставудином и ламивудином (Gulick et al, 2001).

Ампренавир обычно хорошо переносится. Редко отмечаются желудочно-кишечные нарушения в виде тошноты и нарушения стула, а также кожная сыпь.

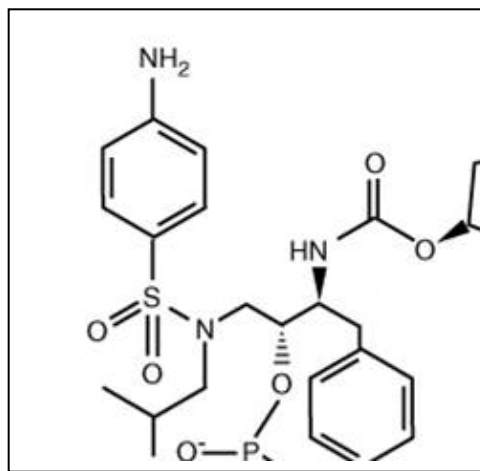
Фозампренавир

Условное сокращение: f-APV.

Латинское наименование: Fosamprenavir.

Синоним: LexivaTM.

Выпускается GlaxoSmithKline и Vertex Pharmaceuticals.



Фозампренавир был одобрен в Соединенных Штатах в октябре 2003 года, на основании результатов нескольких клинических испытаний препарата и его комбинаций (Schumann, Gathe, Sanne, and Wood, 2002; DeJesus, LaMarca, Sension, Beltran, Yeni, 2003). Снижение вирусной нагрузки и повышение концентрации CD4 клеток у больных СПИДом подтвердились по результатам 48-недельных клинических испытаний (Rodriguez-French et al, 2004).

Дозировка. Фозампренавир является препаратом группы ампренавир. Он применяется в таблетированной форме в дозе 1400 mg – два раза в день. Усиленные дозировки предусматривают комбинированное использование фозампренавир 700 мг и ритонавира – 100 мг два раза в день, или фозампренавир 1400 мг и ритонавира – 200 мг один раз в день. Фозампренавир отличается относительно низкой лекарственной нагрузкой (1-2 таблетки в день) и простотой в применении, по сравнению с другими антиретровирусными препаратами. По указанной причине, больные, которым назначен фозампренавир, отличаются большей приверженностью к терапии, и они способны получать препарат достаточно продолжительное время. Вместе с тем, фозампренавир не рекомендуется использовать в качестве начальной терапии, и желательно его применять у больных, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Лекарственные взаимодействия. Активным метаболитом фозампренавир является ампренавир, который метаболизируется цитохромом p-450. Это означает, что препараты этой группы оказывают влияние на фармакокинетику других лекарств, которые метаболизируются аналогичным путем – рифабутин (применяющегося при туберкулезе), гормональных контрацептивов, некоторых бензодиазепинов, антиаритмических и антилипидных препаратов. Следовательно, при совместном

использовании препаратов ампренавира с указанными лекарственными средствами, необходимо предусматривать осторожность.

Также, следует предусматривать осторожность при комбинированном использовании фозампренавира с другими антиретровирусными препаратами. Было показано, что совместное применение фозампренавира с лопинавиром/ритонавиром ведет к уменьшению концентрации как ампренавира (метаболита фозампренавира), так и лопинавира. Причем, данный эффект не отменяется путем повышения дозировки ритонавира (Corbett, Davidson, Park, 2004; Kashuba, Tierney, Downey et al, 2005). Вместе с тем, ритонавир обеспечивал сохранение терапевтической концентрации ампренавира, после того, как она снижалась в результате комбинированного использования с ефавиренцом (Wire, Ballow, Preston, 2004).

Побочные эффекты фозампренавира включают кожную сыпь, тошноту и диарею, однако эти явления встречаются реже, чем при использовании ампренавира. Кроме того, при использовании фозампренавира могут наблюдаться биохимические изменения в крови в виде гиперлипидемии и повышения печеночных трансаминаз.

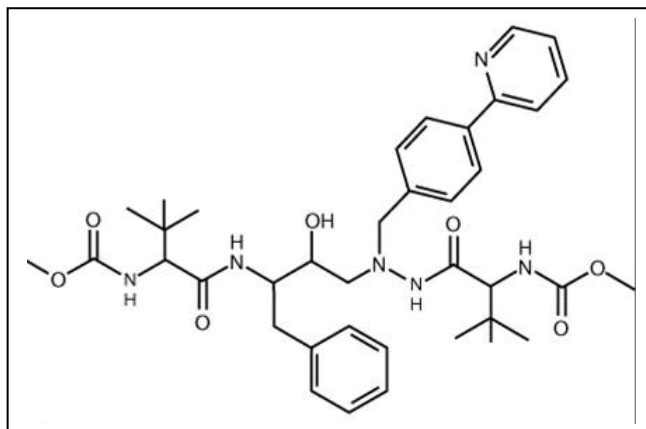
Атазанавир

Условное сокращение: ATV.

Латинское наименование:
Atazanavir.

Синоним: ReyatazTM.

Выпускается компанией Bristol-Myers Squibb.



Атазанавир был одобрен к применению в Соединенных Штатах в июне 2003 года на основании клинических испытаний данного препарата с другими антиретровирусными лекарствами (Sanne, Cahn, Percival, Phanuphaak et al, 2001; Sanne, Piliero, Squires et al, 2003; Nieto-Cisneros, Zala, Fessel et al, 2003; Badaro, DeJesus, Lazzarin et al, 2003; Squires, Lazzarin, Gatell et al, 2004; DeJesus, Grinsztejn, Rodriguez, et al, 2004).

Дозировка. Атазанавир применяется в капсулах в стандартной дозировке в 400 мг, один раз в день во время еды. Усиленная дозировка включает следующую комбинацию: атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг – один раз в день.

Лекарственные взаимодействия. Атазанавир является субстратом печеночного фермента - цитохрома р450, и поэтому он может снижать концентрацию других лекарственных препаратов, которые метаболизируются аналогичным образом – таких, как рифабутин, кларитромицин; лекарств, снижающих уровень липидов в крови, и др. (Agarwala, Mummaneni, Randall et al, 2002; Mummaneni, Randall, Chabuel et al, 2002). Аналогичным образом, препараты, которые подавляют активность данного фермента, могут существенно увеличивать концентрацию в крови атазанавира. Например, совместное использование ритонавира, подавляющего активность цитохрома р450, повышает концентрацию атазанавира. Вместе с тем, ефавиренц, наоборот, подавляет концентрацию атазанавира (O'Mara, Mummaneni, Bifano et al, 2001; Agarwala, Russo, Mummaneni et al, 2002; Preston, Piliero, O'Mara et al, 2002; Tackett, Child, Agarwala et al, 2003).

Некоторые антациды, такие, как ингибиторы протонных насосов, могут существенно подавлять всасывание атазанавира (Dear Health Care Provider, Re: Reyataz (atazanavir sulfate), 2004). Следовательно, не рекомендуется использовать атазанавир вместе с антацидами и блокаторами H₂ гистаминовых рецепторов, или указанные препараты необходимо принимать за 12 часов до атазанавира.

Побочные эффекты от приема атазанавира могут включать желтуху (приблизительно, у 10 процентов больных), тошноту, диарею и кожную сыпь. Биохимические нарушения в крови могут характеризоваться гипербилирубинемией, а также повышением уровней трансаминаз – АЛТ и АСТ. В отличие от многих других ингибиторов протеаз, атазанавир не вызывает существенных липидных нарушений: уровни холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности обычно сохраняются в пределах нормы (Sanne, Cahn, Percival et al, 2001; Sanne, Piliero, Squires et al, 2003; Squires, Lazzarin, Gatell et al, 2004).

Нарушения сердечной проводимости, которые характеризовались удлинением отрезка PR на ЭКГ, отмечались у ряда больных, получавших атазанавир. Поскольку дозировка препарата предусматривает прием одной таблетки в день, больные, получающие атазанавир, характеризуются адекватной приверженностью к антиретровирусной терапии.

Устойчивость к атазанавиру ассоциирована с заменой в участке I50L. Замена в данном участке также предопределяет устойчивость к другим ингибиторам протеаз (Colunno, Rose, Cianci et al, 2003; Colunno, Thiry, Limoli et al, 2003; Colunno, Parkin, McLaren et al, 2004). Для того, чтобы установить влияние устойчивости к атазанавиру на результаты последующей антиретровирусной терапии, требуется проведение клинических испытаний с применением генотипического и фенотипического анализа.

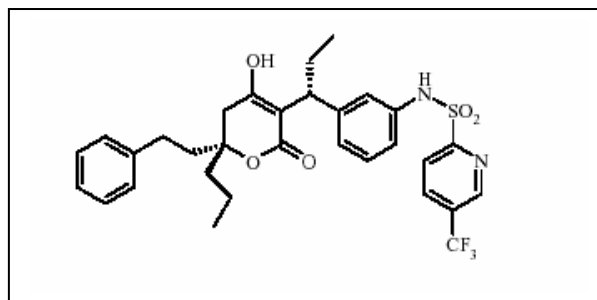
Типранавир

Условное сокращение: TPV.

Латинское наименование: Tipranavir.

Синоним: Aptivus®.

Выпускается компанией Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.



Типранавир был одобрен в Соединенных Штатах в июне 2005 года для использования в комбинации с ритонавиром. Такая комбинация считается эффективной в случаях резистентности к другим ингибиторам протеаз, в особенности, когда наблюдается продолжающаяся репликация вируса на фоне антиретровирусной терапии. Министерство здравоохранения США рекомендует применение типранавира в качестве последующей терапии, но не начальной. Типранавир получил одобрение после многочисленных клинических испытаний и сравнительного анализа с такими препаратами, как ампренавир, индинавир, лопинавир, саквинавир (Hicks, et al, 2004; Cahn, et al, 2004; Boehringer Ingelheim

Pharmaceuticals, 2005; Tipranavir Review Team, 2005; Cooper, Hicks, Cahn, et al., 2005).

Дозировка. Типранавир применяется в капсулах, в комбинации с ритонавиром, в дозе 500 мг (типранавир) + 200 мг (ритонавир) два раза в день во время еды.

Лекарственные взаимодействия. Типранавир влияет на активность цитохрома р450, поэтому он может существенно модифицировать метаболизм других лекарственных препаратов. Например, типранавир способствует увеличению концентрации в крови некоторых антибактериальных препаратов, ингибиторов захвата серотонина, антиаритмических средств и препаратов, использующихся для восстановления эректильной функции. Вместе с тем, типранавир способствует снижению концентрации эстрадиола и метадона. Уровень типранавира снижается под воздействием рифампицина, который, по указанной причине, не рекомендуется применять с типранавиром. Таким же эффектом обладают антациды, содержащие алюминий и магний (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2005; Tipranavir Review Team, 2005; Aptivus package insert, 2005).

Типранавир также может взаимодействовать с другими антиретровирусными препаратами. Он значительно снижает концентрацию в крови таких ингибиторов протеаз, как ампренавир, индинавир, лопинавир/ритонавир и саквинар, а также нуклеозидных аналогов – абакавира, зидовудина и диданозина (Walmsley, Leith, Katlama, et al., 2004; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2005; Tipranavir Review Team, 2005; Aptivus package insert, 2005). По указанным причинам, не рекомендуется применение типранавира/ритонавира в комбинации с другими ингибиторами протеаз.

Побочные эффекты типранавира включают кожную сыпь, диарею, тошноту и рвоту. Кожные высыпания чаще наблюдаются у женщин. Иногда прием типранавира может вести к тяжелой печеночной недостаточности, что чаще наблюдается у больных с ко-инфекцией гепатита В и С. По указанной причине, все больные, получающие типранавир, должны наблюдаться на предмет гепатотоксичности. Кроме того, типранавир может вызывать существенное повышение в крови уровней холестерина и триглицеридов (Tipranavir Review Team, 2005; Aptivus package insert, 2005). Типранавир содержит сульфонамидные остатки, следовательно, его надо принимать с осторожностью больным с аллергией на сульфонамиды.

14.4 Ингибиторы слияния

Енфувитрид

Условное сокращение: T20.

Латинское наименование: Enfuvitride.

Синоним: FuzeonTM.

Выпускается компанией Roche.

Фузеон был одобрен в Соединенных Штатах в марте 2003 года, под названием Энфувитрин. Данный препарат оказался первым из группы антиретровирусных лекарств, обладающих свойством ингибиторов слияния. Он способен связываться с той частью вирусного гликопротеина gp41, которая отвечает за слияние вируса с мембраной клеток-мишеней.

Дозировка фузеона составляет 90 миллиграммов препарата в водном растворе подкожно два раза в день. Для детей в возрасте от 6 до 16 лет дозировка составляет 2 мг/кг веса подкожно два раза в день, при максимальной дозе 90 мг подкожно два раза в день.

Ранее было показано, что фузеон способен значительно снижать вирусную нагрузку у больных, ранее получавших терапию нуклеозидными и ненуклеозидными аналогами, а также ингибиторами протеаз. Также, препарат обеспечивал значительное повышение уровня CD4 клеток у таких больных. (Clotet et al, 2002; Lange et al, 2002; Lalezari et al, 2002; 2003; Delfraissy et al, 2003).

Данных о необходимости применения фузеона в начальной терапии пока не имеется. Ввиду дороговизны и сложности применения, фузеон рекомендуют в качестве резервного препарата, после того, как больные получили другие препараты.

Фузеон катаболизируется протеолитическими ферментами, однако на него не влияют печеночные ферменты системы цитохромов p450. Взаимодействие фузеона с какими-либо другими препаратами пока не установлено (Boyd et al, 2003).

Побочным эффектом фузеона является местная реакция на подкожную инъекцию, которая ведет к появлению эритематозных узлов почти у всех пациентов. По тяжести, эритематозные узлы бывают умеренными и, как правило, не ведут к отмене препарата (Clotet et al, 2002; Lalezari et al, 2003). К другим побочным эффектам относятся нарушения сна, головные боли, головокружение и тошнота. В ряде случаев отмечались аллергические реакции на подкожное введение фузеона, которое, также, сопровождалось эозинофилией.

Недавно были установлены первые случаи устойчивости к фузеону, которые обусловлены мутациями в последовательности гликопротеина gp41 (Greenberg et al, 2003). Однако, в связи с тем, что фузеон принадлежит к уникальному классу антиретровирусных препаратов, устойчивость к нему практически не связана с устойчивостью к другим антиретровирусным лекарствам. Это позволяет применять фузеон с успехом в тех случаях, когда больные ранее получали терапию нуклеозидными и ненуклеозидными аналогами, а также ингибиторами протеаз.

Причем, использование фузеона может оказаться эффективным даже в тех случаях, когда больные выработали устойчивость к некоторым из препаратов указанных групп (Miralles et al, 2003).

14.5 Принципы комбинированной антиретровирусной терапии

Анализ индивидуальных свойств вышеперечисленных антиретровирусных препаратов позволяет сделать ряд обобщений, касающихся комбинированной антиретровирусной терапии, которую сейчас принято называть Высокоактивной Антиретровирусной Терапией (HAART – highly active antiretroviral therapy). Во-первых, продолжительность действия комбинированной терапии во многом определяется индивидуальной эффективностью препаратов, связанной с их способностью снижать вирусную нагрузку. Во-вторых, эффективность комбинированной терапии не зависит от количества препаратов, входящих в комбинацию. В-третьих, наиболее выраженные эффекты от комбинированной терапии отмечаются у больных, которые ранее не получали антиретровирусную терапию, а также у тех, которые изначально имели относительно высокие концентрации CD4 Т-клеток. Это является важным аргументом в пользу более раннего начала применения антиретровирусной терапии. В-четвертых, больным, ранее получавшим антиретровирусную терапию, к которой у них развилась устойчивость, не имеет смысла добавлять лишь один препарат. Правильнее полностью заменить схему антиретровирусной терапии, с использованием нескольких препаратов, к которым маловероятно развитие устойчивости вируса (Hanna, Hirsch, 2001).

При назначении комбинированной терапии, важно учитывать следующие важные обстоятельства:

- 1) Препараты, используемые в комбинированной терапии, должны обладать синергичным эффектом в отношении антиретровирусной активности. Такой эффект, в частности, имеет место у множества широко используемых комбинаций, таких, как зидовудин с диданозином и зальцитабином или ламивудином; ставудин с диданозином и зальцитабином или ламивудином; нуклеозидные аналоги с ненуклеозидными ингибиторами; нуклеозидные аналоги с ингибиторами протеазы (Merrill et al, 1996).
- 2) Фармакокинетика препаратов имеет определенное значение, поскольку может повлиять на эффективность и всасываемость других препаратов, включенных в комбинированную терапию. Например, диданозин требует буфера для всасывания, и поэтому не может приниматься в комбинации с препаратами, которые всасываются при наличии кислоты, такими, как делавирдин и индинавир. Кроме того, делавирдин и ритонавир, способны повышать концентрацию в плазме ряда ингибиторов протеаз. В то же время, невирапин и ефавиренц способны усиливать метаболизацию индинавира, что ведет к снижению его концентрации в плазме. Поэтому, при использовании этих препаратов в комбинации, надо предусматривать назначение несколько повышенных доз индинавира.
- 3) Различные препараты действуют на разных уровнях клеточной активации. В связи с тем, что диданозин, зальцитабин и ламивудин не требуют фосфорилирования для реализации своего действия, они эффективны в покоящихся клетках, в то время как зидовудин и ставудин более активны в делящихся клетках

(Gao, Shirasaka, Johns, et al., 1993). При комбинировании таких препаратов можно достигнуть более широкого спектра действия.

4) Важно предусматривать токсические свойства препаратов, поскольку при комбинации токсические эффекты одних могут усиливать токсичность других препаратов. Например, комбинация диданозина и зальцитабина может вести к значительному увеличению риска периферической нейропатии. Важно избегать комбинации зидовудина с гидроксимочевинной, так как оба препарата склонны подавлять функцию костного мозга.

5) Важно также учитывать режимы приема препаратов. Преимуществом, с точки зрения удобства для больных, обладают те препараты, которые принимаются реже, и вне зависимости от приема пищи. Например, комбинация зидовудина 300 мг с ламивудином 150 мг в составе одной таблетки, принимаемой лишь 2 раза в день, значительно упрощает процесс антиретровирусной терапии, и больные в таких условиях более склонны продолжать лечение.

Лекарственная устойчивость

Серьезную проблему составляет развитие генетической устойчивости вируса к отдельным молекулярным компонентам антиретровирусных препаратов. Устойчивость, как правило, развивается в тех случаях, когда терапия не обеспечивает полного подавления репликации вируса, который обладает склонностью к быстрым мутациям с формированием устойчивых форм (Coffin, 1995). Считается, что комбинированная терапия обеспечивает более полное подавление репликации вируса и, следовательно, может более эффективно предупреждать мутации и развитие устойчивости вируса (Caliendo, Hirsch, 1994). Относительно быстро устойчивость вируса развивается к таким препаратам, как ламивудин, невирапин и делавирдин. Лишь нескольких мутаций вируса требуется для того, чтобы развилась устойчивость к указанным препаратам.

Необходимо учитывать вероятность предсуществующих резистентных форм вируса, особенно у больных, которые ранее уже получали антиретровирусную терапию. Вероятно, этим объясняется более низкая эффективность большинства протоколов у больных, которые ранее получали антиретровирусную терапию. В таких случаях рекомендуется применение препаратов с максимальным спектром действия, включающим те механизмы, к которым уже развилась устойчивость.

В последние годы отмечается феномен восстановления чувствительности вируса к тем препаратам, к которым ранее у них была выработана устойчивость. Такого восстановления чувствительности можно добиться при использовании определенных протоколов комбинированной терапии. Например, было доказано, что ламивудин способен восстанавливать чувствительность вируса к зидовудину, к которому ранее возникла устойчивость. Это происходило на уровне 184-го кодона обратной транскриптазы вируса: вначале зидовудин вызывал лекарственно устойчивую мутацию, а затем ламивудин вызывал другую мутацию в том же кодоне, что способствовало восстановлению изначально потерянной чувствительности вируса к зидовудину (Larder, Kemp, Harrigan, 1995). Такой молекулярный синергизм служит объяснением тому, почему эти два препарата способны обеспечивать продолжительный антиретровирусный эффект и долговременное восстановление уровня CD4 Т-клеток.

Все это указывает на исключительную важность правильного подбора комбинированной антиретровирусной терапии, которая должна обеспечивать максимальное подавление вирусной репликации и предупреждать развитие лекарственной устойчивости. Изначальная неудача комбинированной терапии значительно снижает шанс подбора другого протокола, который оказался бы эффективным.

В таблице 14.5. представлены комбинации антиретровирусных препаратов, для начальной терапии ВИЧ-инфекции. В таблице 14.6. представлены антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не должны применяться для начальной терапии ВИЧ-инфекции. В таблице 14.7. представлены антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не должны использоваться на любом этапе терапии ВИЧ-инфекции. Указанные рекомендации разработаны группой экспертов для Министерства здравоохранения США.

Когда начинать антиретровирусную терапию?

Если на вопрос о том, как лечить, сейчас можно ответить, что необходимо использовать максимально эффективную комбинацию антиретровирусных препаратов, то на вопрос о том, когда начинать терапию, пока нет убедительных ответов.

Основными критериями в принятии решения о начале терапии должны служить клинические показания, такие, как наличие оппортунистических инфекций, а также информация об уровне CD4-положительных лимфоцитов. Большинство специалистов практически отказались ориентироваться на уровень вирусной нагрузки в качестве критерия для начала терапии. Долгое время считалось, что терапию надо начинать тогда, когда концентрация CD4-клеток падает до уровня 200 клеток на микролитр крови. Однако, в последнее время при использовании такого критерия стало отмечаться увеличение числа случаев терапевтических неудач, поэтому новые тенденции заключаются в ориентации на более высокие уровни CD4 клеток (Saag, 2002).

Важно учитывать относительный риск и преимущества терапии, а, точнее, такие факторы, как стоимость лечения, возможности для клинического и лабораторного мониторинга и подверженность больных токсическим эффектам антиретровирусных препаратов (Carpenter, Fischl, Hammer, et al, 1998; Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, 1998).

Как указывалось в предыдущей главе, важнейшим условием антиретровирусной терапии является обеспечение мониторинга, который должен включать возможности для постоянного клинического наблюдения, а также оценки уровня вирусной нагрузки и концентрации CD4-клеток. Этот процесс является весьма трудоемким, и он требует значительных затрат на обучение врачей и медперсонала. Кроме того, он требует наличия определенного комплекта оборудования для лабораторного мониторинга (Amplicore PCR и проточный цитофлуориметр или флуоресцентный микроскоп).

Оптимальное время для начала антиретровирусной терапии у лиц с асимптоматичным течением ВИЧ-инфекции и уровнем CD4 Т-клеток более 200 на мкл крови, трудно установить. В таблице 14.8. представлены общие рекомендации по началу антиретровирусной терапии. Эти рекомендации не носят абсолютного

характера, и окончательное решение должно приниматься на основе прогностических индикаторов – с использованием CD4 клеток и уровня вирусной нагрузки в качестве наиболее информативных прогностических критериев. Также, решение о необходимости и возможностях для антиретровирусной терапии должно приниматься с учетом экономических условий и реальных потребностей, оценки риска и желания пациента непрерывно принимать антиретровирусные препараты.

Таблица 14.5. Комбинации антиретровирусных препаратов, рекомендованные для начальной терапии ВИЧ-инфекции у АРВ-наивных пациентов (ранее не получавших АРВ-терапию). Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Рекомендованные комбинации АРВ препаратов		Кол-во таблеток
Комбинации, основанные на ННИОТ	Efavirenz + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или tenofovir DF) – замечание: efavirenz не рекомендуется для лечения беременных женщин и женщин с вероятностью забеременеть.	2 - 3
Комбинации, основанные на ингибиторах протеаз	Lopinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + zidovudine.	8 - 9
Альтернативные комбинации, основанные на ННИОТ	Efavirenz + (lamivudine или emtricitabine) + abacavir или didanosine или stavudine) - замечание: efavirenz не рекомендуется для лечения беременных женщин и женщин с вероятностью забеременеть.	2 - 4
	Nevirapine + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или didanosine или abacavir или tenofovir) - замечание: высокий уровень (11%) случаев симптоматического гепатита отмечался у женщин с CD4 > 250 клеток на мкл, и у мужчин с CD4 > 400 клеток на мкл (6.3%). Для таких пациентов не рекомендуется начинать терапию невирапином.	3 - 6
Альтернативные комбинации, основанные на ингибиторах протеаз	Atazanavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или didanosine) или (tenofovir + ritonavir).	3 - 6
	Fosamprenavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или didanosine).	5 - 8
	Fosamprenavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).	5 - 8
	Indinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).	7 - 12
	Lopinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).	7 - 10
	Nelfinavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).	5 - 8
	Saquinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).	7 - 15
Комбинации, основанные на трех ННИОТ	Abacavir + zidovudine + lamivudine – только в тех случаях, когда предпочтительны комбинации, основанные на ННИОТ или ингибиторах протеаз не могут быть использованы.	2

Таблица 14.6. Комбинации антиретровирусных препаратов, которые не рекомендованы для начальной терапии ВИЧ-инфекции у АРВ-наивных пациентов (ранее не получавших АРВ-терапию). Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Антиретровирусные препараты и их компоненты	Причины, по которым препараты не рекомендованы для начальной терапии
Amprenavir (вместе с ritonavir или без него)	Необходимость приема большого числа таблеток.
Delavirdine	Слабая антивирусная эффективность.
Didanosine + tenofovir + ННИОТ	Неудобная дозировка (три раза в день).
	Большая частота повышения вирусологической нагрузки при использовании комбинаций didanosine + tenofovir с efavirenz или nevirapine.
	Быстрое развитие лекарственно-устойчивых мутаций.
Enfuvirtide	Большая вероятность иммунологической неответчивости.
	Нет клинического опыта применения у АРВ-наивных больных (ранее не получавших АРВ-терапию).
Indinavir (без ритонавира)	Требует подкожных инъекций два раза в день.
	Неудобные дозировки (три раза в день с ограничениями приема пищи).
Ritonavir (без других АРВ препаратов)	Необходимость приема большого числа таблеток.
	Желудочно-кишечная непереносимость.
Saquinavir (гелевые капсулы)	Необходимость приема большого числа таблеток.
	Недостаточная противовирусная активность.
Tipranavir (с ritonavir)	Недостаточная информация о лечении АРВ-наивных пациентов (ранее не получавших АРВ-терапию).
Zalcitabine + zidovudine	Недостаточная противовирусная активность.
	Множество побочных реакций.

Таблица 14.7. Комбинации антиретровирусных препаратов, которые не должны применяться на любом этапе терапии ВИЧ-инфекции. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Протоколы лечения, которые не должны использоваться АРВ терапии ВИЧ инфекции	Причины	Исключения
Монотерапия	Быстрое развитие устойчивости. Слабая противовирусная активность, в сравнении с комбинированными протоколами (3 и более АРВ).	Беременные женщины с вирусной нагрузкой в <1000 копий/мл до начала терапии. У таких женщин монотерапия зидовудином применяется для профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ.
Протоколы с использованием лишь двух НИОТ	Быстрое развитие устойчивости. Слабая противовирусная активность, в сравнении с комбинированными протоколами (3 и более АРВ).	Для пациентов, которые в настоящее время принимают терапию НИОТ, если отмечается противовирусная активность.
Abacavir + tenofovir + lamivudine (или emtricitabine) – комбинация из 3 НИОТ	Отмечается высокий уровень терапевтических неудач, когда комбинация использовалась для начальной терапии.	Без исключений.
Tenofovir + didanosine + lamivudine (или emtricitabine) – комбинация из 3 НИОТ	Отмечается высокий уровень терапевтических неудач, когда комбинация использовалась для начальной терапии.	Без исключений.

Компоненты АРВ, которые не рекомендуются для использования в составе протоколов

Раствор Amprenavir для:	Растворы для орального применения содержат пропилен-гликоль, который может оказаться токсичным для указанных категорий больных.	Без исключений.
<ul style="list-style-type: none"> • Беременных женщин; • Детей <4 лет; • При печеночной и почечной недостаточности; • У тех, кто принимает метро-нидазол или дисульфирам. 		
Amprenavir + fosamprenavir	Amprenavir являются составной частью обоих препаратов. Комбинация может усиливать токсический эффект.	Без исключений.
Amprenavir (раствор) + ritonavir (раствор)	Пропилен-гликоль, который содержится в растворе amprenavir, может конкурировать с этанолом (в растворе ritonavir) за метаболический механизм выведения. Это может вести к накоплению одного из препаратов.	Без исключений.
Atazanavir + indinavir	Потенциальная гипербилирубинемия	Без исключений.

Протоколы лечения, которые не должны использоваться АРВ терапии ВИЧ инфекции	Причины	Исключения
Didanosine + stavudine	Высокая токсичность – периферическая нейропатия, панкреатит, гиперлакемия; Молочный ацидоз (иногда фатальный) с печеночным стеатозом у беременных.	Когда другие АРВ комбинации недоступны и преимущества преобладают над недостатками.
Didanosine + zalcitabine	Периферическая нейропатия.	Без исключений.
Efavirenz в первом триместре беременности или у женщин с вероятностью забеременеть.	Потенциально тератогенный эффект.	Когда другие АРВ комбинации недоступны и преимущества преобладают над недостатками.
Emtricitabine + lamivudine	Идентичный профиль устойчивости. Нет потенциальных преимуществ.	Без исключений.
Lamivudine + Zalcitabine	Антагонисты в системе in vitro.	Без исключений.
Nevirapine у женщин с CD4>250 кл/мкл, или у мужчин с CD4>450 кл/мкл.	Высокий уровень симптоматических гепатитов с серьезными (иногда фатальными) осложнениями.	Если преимущества преобладают над недостатками.
Saquinavir в гелевых капсулах (Invirase®) в качестве единственного ингибитора протеаз.	Плохой уровень метаболизации (4%). Слабая противовирусная активность, в сравнении с другими ингибиторами протеаз	Без исключений.
Stavudine + Zalcitabine	Периферическая нейропатия.	Без исключений.
Stavudine + Zidovudine	Антагонистический эффект.	Без исключений.

Таблица 14.8. Показания к началу антиретровирусной терапии. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Клинические категории	Уровень CD4 клеток в крови	Вирусная нагрузка	Рекомендации
СПИД-ассоциированные состояния или тяжелые симптомы*	При любом уровне.	При любом уровне.	Лечить.
Асимптоматичные состояния (AI)	CD4 > 200 кл/мкл, но < 350 кл/мкл.	При любом уровне.	Лечить.
Асимптоматичные состояния (BII)	CD4 > 200 кл/мкл, но < 350 кл/мкл.	При любом уровне.	Можно предложить лечение, но тщательно обсудить преимущества и недостатки
Асимптоматичные состояния (CII)	CD4 > 350 кл/мкл.	> 100 000	Большинство клиницистов рекомендуют отложить терапию, но некоторые рекомендуют начать.
Асимптоматичные состояния (DII).	CD4 > 350 кл/мкл.	< 100 000	Отложить начало терапии.

*СПИД-индикаторные состояния, согласно классификации CDC (см. таблицы 8.4 и 8.5). Тяжелые симптомы включают необъяснимую лихорадку или диарею в течение > 2-4 недель, кандидиаз ротовой полости или необъяснимая потеря более 10% веса.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ КНИГИ

1. Abouya YL, Beaumel A, Lucas A, et al. *Pneumocystis* pneumonia—an uncommon cause of death in African patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:617–620.
2. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med.* 1994;330:657–662.
3. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1994;330:657–662.
4. Abrams DI. AIDS-related lymphadenopathy: The role of biopsy. *J Clin Oncol.* 1986;4:126–127.
5. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, Gerald M, Stoltz R, O'Mara E. Pharmacokinetic (PK) Effect of Rifabutin (RIF) on Atazanavir (ATV) with and without Ritonavir (RTV) in Healthy Subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 24-28, 2002, Abstract 445-W.
6. Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, Randall D, Gerald M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Ritonavir (RTV) in Healthy Subjects, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, September 27-30, 2002, Abstract H-1716.
7. Ahmad A, Menezes J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in HIV infections. *FASEB J.* 1996b;10:258–266.
8. Ahmad A, Menezes J. Defective killing activity against gp120/41-expressing human erythroleukaemic K562 cell line by monocytes and natural killer cells from HIV-infected individuals. *AIDS.* 1996a;10:143–149.
9. Albert SM, Marder K, Dooneief G, et al. Neuropsychologic impairment in early HIV infection. *Arch Neurol.* 1995;52:525–530.
10. Albrecht M, Katzenstein D, Bosch R, Liou S, Hammer S. ACTG 364: virologic efficacy of nelfinavir (NFV) and/or efavirenz (EFZ) in combination with new nucleoside analogs in nucleoside experienced subjects (sub). Abstract 489. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Jan 31-Feb 4, 1999; Chicago.
11. Alcibes P, Munoz A, Vlahov D, Friedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *AIDS.* 1993;15:303–318.
12. Alkhatib G, Broder CC, Berger EA. Cell type-specific fusion cofactors determine human immunodeficiency virus type 1 tropism for T-cell lines versus primary macrophages. *J Virol.* 1996;70:5487–5494.
13. Alkhatib G, Combadiere C, Broder C, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science.* 1996;272:1955–1958.
14. Allain JP, Laurian Y, Paul DA, Senn D. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *Lancet.* 1986;2:1233–1236.
15. Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, et al. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:978–985.
16. Allen S, Lindan C, Serufila A, et al. Human immunodeficiency virus infection in urban Rwanda: Demographic and behavioural correlates in a representative sample of child bearing women. *JAMA.* 1991;226:1657–1663.
17. Alonso K, Pontiggia P, Medenica R, et al. Cytokine patterns in adults with AIDS. *Immunol Invest.* 1997;26:341–350.
18. Altman JD, Moss PAH, Goulder PJR, et al. Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science.* 1996;274:94–96.
19. Amadori A, Chieco-Bianchi L. B-cell activation and HIV-1 infection: Deeds and misdeeds. *Immunol Today.* 1990;11:374–379.
20. American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *Neurology.* 1991;41:778–785.
21. Anderson DJ, Hill JA. CD4 (T4+) lymphocytes in semen of healthy heterosexual men: Implications for the transmission of AIDS (Letter). *Fertil Steril.* 1987;48:703–704.
22. Anderson DJ, O'Brien TR, Politch JA, et al. Effects of disease stage and zidovudine therapy on the detection of human immunodeficiency virus type 1 in semen. *JAMA.* 1992;267:2769–2774.
23. Anderson DJ, O'Brien TR, Politch JA, et al. Effects of disease stage and zidovudine therapy on the detection of human immunodeficiency virus type 1 in semen. *JAMA.* 1992;267:2769–2774.

24. Andiman WA, Silva TJ, Shapiro TD, et al. Predictive value of the human immunodeficiency virus 1 antigen test in children born to infected mothers. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:436–440.
25. Anonymous: Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet*. 1984;2:1376–1377.
26. Anthony JC, Vlahov D, Nelson KE, et al. New evidence on intravenous cocaine use and the risk of infection with human immunodeficiency virus type 1. *Am J Epidemiol*. 1991;134:1175–1189.
27. Antinori A, Ammassari A, DeLuca A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision making analysis based on clinical and neurological characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology*. 1997;48:687.
28. Aptivus [package insert]. Boehringer Ingelheim GmbH, Germany; 2005.
29. Armstrong J, Horne R. Follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS-related lymphadenopathy. *Lancet* 1984;2:370–372.
30. Arthur LO, Bess JW Jr, Sowder RC II, et al. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: Implications for pathogenesis and vaccines. *Science*. 1992;258:1935.
31. Ascher M, Sheppard H. AIDS as immune system activation: A model for pathogenesis. *Clin Exp Immunol*. 1988;73:165–167.
32. Ascher MS, Sheppard HW. AIDS as immune system activation. II. The panergic immnesia hypothesis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3:177–191.
33. Atkins MC, Carlin EM, Emery VC, et al. Fluctuations of HIV load in semen of HIV positive patients with newly acquired sexually transmitted diseases. *BMJ*. 1996;313:341–342.
34. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced disease. *Science*. 1997;277:112–116.
35. Ayres L, Avillez F, Garcia-Benito A, et al. Multicenter evaluation of a new recombinant enzyme immunoassay for the combined detection of antibody to HIV-1 and HIV-2. *AIDS*. 1990;4:131–138.
36. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989;338:251–253.
37. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985–1992. *Neurology*. 1994;44:1892–1900.
38. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985–1992. *Neurology*. 1994;44:1892–1900.
39. Badaro R, DeJesus E, Lazzarin A, Jemsek J, Clotet B, Rightmire A, Thiry A, Wilber R. Efficacy and Safety of Atazanavir (ATV) with Ritonavir (RTV) or Saquinavir (SQV) Versus Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) in Combination with Tenofovir (TFV) and One NRTI in Patients Who Have Experienced Virologic Failure to Multiple HAART Regimens. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, July 13-16, 2003. Abstract 118.
40. Baggiolini M, Moser B. Blocking chemokine receptors. *J Exp Med*. 1997;186:1189–1191.
41. Bagnarelli P, Menzo S, Valenza A, et al. Molecular profile of human immunodeficiency virus type 1 infection in symptomless patients and in patients with AIDS. *J Virol*. 1992;66:7328–7335.
42. Baldwin GC, Fleischmann J, Chung Y, et al. Human immunodeficiency virus causes mononuclear phagocyte dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:3933–3937.
43. Balslev E, Thomsen HK, Weismann K. Histopathology of acute human immunodeficiency virus exanthem. *J Clin Pathol*. 1990;43:201–202.
44. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Crosslinking CD4 by human immunodeficiency virus gp120 primes T cells for activation-induced apoptosis. *J Exp Med*. 1992;176:1099–1106.
45. Bardsley-Elliott A and Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatric Drugs*. 2000;2(5):373-407.
46. Barker DE, Trepashko D, DeMarais P, et al. Utility of thallium brain SPECT in the exclusion of CNS lymphoma in AIDS. Abstract No. 708. In: Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 22–26, 1996.
47. Barlow KL, Tosswill JH, Clewley JP. Analysis and genotyping of PCR products of the Amplicor HIV-1 kit. *J Virol Methods*. 1995;52(1–2):65–74.
48. Barlow KL, Tosswill JH, Parry JV, Clewley JP. Performance of the Amplicor human immunodeficiency virus type 1 PCR and analysis of specimens with false-negative results. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2846–2853.
49. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991;324:1644–1650.
50. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: Progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1497–1498.
51. Baron AD, Hollander H. *Pseudomonas aeruginosa* bronchopulmonary infection in late human immunodeficiency virus disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:992–996.
52. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotrophic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868.

53. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. North American HIV Working Party. *Ann Intern Med.* 1996;125:161–172.
54. Baumgartner J, Rachlin J, Beckstead J, et al. Primary central nervous system lymphomas: Natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg.* 1990;73:206–211.
55. Bayard-McNeeley M, Doo H, He S, et al. Differential effects of interleukin-12, interleukin-15, and interleukin-2 on human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3:547–553.
56. Bayer R, Toomey KE. HIV prevention and the two faces of partner notification. *Am J Public Health.* 1992;82:1158–1164.
57. Beard CB, Navin TR. Molecular epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia (Commentary). *Emerg Infect Dis.* 1996;2:147.
58. Beaugerie L, Carbonnel F, Carrat F, et al. Factors of weight loss in patients with HIV and chronic diarrhea. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;19:34–39.
59. Behets, F., M. Kashamuka, and M. Pappaioanou et al. Stability of human immunodeficiency virus type 1 antibodies in whole blood dried on filter paper and stored under various tropical conditions in Kinshasa, Zaire. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 1179–1182.
60. Bender BS, Augor FA, Quinn TC, et al. Impaired antibody-dependent cell-mediated cytotoxic activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1986;64:166–172.
61. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302–6.
62. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 1991;337:805.
63. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted infection? *Lancet.* 1990;335:123–128.
64. Berberian L, Goodglick L, Kipps TJ, et al. Immunoglobulin V_H3 gene products: Natural ligands for HIV gp120. *Science.* 1993;261:1588–1591.
65. Berenguer J, Padilla B, Estrada V, Martin C, Domingo P, Kindelan JM, Ruiz-Guiardin JM. Safety of abacavir therapy after temporary interruptions in patients without hypersensitivity reactions to the drug. *AIDS.* 2002 Jun 14;16(9):1299–301.
66. Berger AR, Arezzo JC, Schaumburg HH, et al. 2',3'-Dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: A study of 52 patients. *Neurology.* 1993;43:358–362.
67. Berger AR, Sheremata W, Resnick L, et al. Multiple sclerosis-like illness occurring with human immunodeficiency virus infection. *Neurology.* 1987;39:324–329.
68. Bernstein Z, Wilson D, Summers K, et al. Pilot/phase I study—Photodynamic therapy (PDT) for treatment of AIDS-associated Kaposi's sarcoma (AIDS/KS). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1995;14:289.
69. Berson J, Long D, Doranz B, et al. A seven-transmembrane domain receptor involved in fusion and entry of T-cell-tropic human immunodeficiency virus type 1 strains. *J Virol.* 1996;70:6288–6295.
70. Biberfeld P, Chayt K, Marselle L, et al. HTLV-III expression in infected lymph nodes and relevance to pathogenesis of lymphadenopathy. *Am J Pathol.* 1986;125:436–442.
71. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:997–1010.
72. Biggs BA, Hewish M, Kent S, et al. HIV-1 infection of human macrophages impairs phagocytosis and killing of *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 1995;154:6132–6139.
73. Bisset LR, Cone RW, Huber W, et al. Highly active antiretroviral therapy during early HIV infection reverses T-cell activation and maturation abnormalities. *AIDS.* 1998;12:2115–2123.
74. Bissuel F, Berruyer M, Causee X, et al. Acquired protein S deficiency: Correlation with advanced disease in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1987;294:143–144.
75. Biti R, French R, Young J, et al. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med.* 1997;3:252–253.
76. Blanche S, Rouzioux C, Moscato MLG, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1989;320:1643–1648.
77. Blanco JL, Mallolas J, Sarasa M, Martinez E, Garcia-Viejo MA, Lonca M, Lozano L, Tuste M, Codina C, Carne X, Pumarola T, Gatell JM. A pilot study of a twice-daily (BID) combination of indinavir/delavirdine plus two nucleoside analogues for salvage therapy in HIV-1 infected patients. Abstract 1543. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17–20, 2000; Toronto.
78. Blauvelt A, Katz SI. The skin as target, vector, and effector organ in human immunodeficiency virus disease. *J Invest Dermatol.* 1995;105(Suppl):122S–126S.
79. Bleul CC, Farzan M, Choe H, et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature.* 1996;382:829–833.

80. Bloom JN, Palestine AG. The diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med.* 1988;109:963–969
81. Blum AS, Dal Pan GJ, Feinberg J, et al. Low-dose zalcitabine–related toxic neuropathy: Frequency, natural history, and risk factors. *Neurology.* 1996;46:999–1003.
82. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone vs. trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;15:341–347.
83. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone vs. trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;15:341–347.
84. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Tipranavir Anti-Viral Drugs Advisory Committee (AVDAC) Briefing Document. April 19, 2005. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4139b1-02-boehringer.pdf.
85. Boily MC, Anderson RM. Sexual contact patterns between men and women and the spread of HIV-1 in urban centres in Africa. *IMA J Math Appl Med Biol.* 1991;8:221–247.
86. Boldt-Houle DM, Rinaldo CR, Ehrlich GD. Random depletion of T cells that bear specific T cell receptor V beta sequences in AIDS patients. *J Leukoc Biol.* 1993;54:486–491
87. Bollinger RC Jr, Kline RL, Francis HL, et al. Acid dissociation increases the sensitivity of p24 antigen detection for the evaluation of antiviral therapy and disease progression in asymptomatic human immunodeficiency virus–infected persons. *J Infect Dis.* 1992;165:913–916.
88. Borkowsky W, Krasinski K, Paul D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 antigenemia in children. *J Pediatr.* 1989;114:940–945.
89. Borkowsky W, Krasinski K, Pollack H, et al. Early diagnosis of human immunodeficiency virus infection in children <6 months of age: Comparison of polymerase chain reaction, culture, and plasma antigen capture techniques. *J Infect Dis.* 1992;166:616–619.
90. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, et al. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 1994;68:6103–6110.
91. Borthwick NJ, Bofill M, Gombert WM, et al. Lymphocyte activation in HIV-1 infection. II. Functional defects of CD28- T cells. *AIDS.* 1994;8:431–441.
92. Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. Fine-needle aspiration biopsy of patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience in an outpatient clinic. *Ann Intern Med.* 1988;108:42–45.
93. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2001;33(11):1931–7.
94. Boyce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.* 1997;336:1072–1078
95. Boyer V, Smith LR, Ferre F, et al. T cell receptor V beta repertoire in HIV-infected individuals: Lack of evidence for selective V beta deletion. *Clin Exp Immunol.* 1993;92:437–441.
96. Boyle MJ, Berger MF, Tschuchnigg M, et al. Increased expression of interferon-gamma in hyperplastic lymph nodes from HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol.* 1993;92:100–105.
97. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1990;323:1451–1457.
98. Braaten D, Franke EK, Luban J. Cyclophilin A is required for an early step in the life cycle of human immunodeficiency virus type 1 before the initiation of reverse transcription. *J Virol.* 1996;70:3551.
99. Bradley WG, Verma A. Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: Relief of pain with prednisone therapy. *Neurology.* 1996;47:1446–1451.
100. Branson, B.M. Assessing Diagnostic Technologies Marketed to Less Industrialized Countries. *Journal of International Physicians in AIDS Care* 2000; 28-30.
101. Braun M. Classics in oncology. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. *CA Cancer J Clin.* 1982;32:340–347
102. Bremer JW, Lew JF, Cooper E, et al. Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the Women and Infants' Transmission Study. *J Pediatr.* 1996;129(2):198–207.
103. Brenner M, Ognibene FP, Lack EE, et al. Prognostic factors and life expectancy of acquired immunodeficiency syndrome patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:1199–1206.
104. Broder CC, Berger EA. Fusogenic selectivity of the envelope glycoprotein is a major determinant of human immunodeficiency virus type 1 tropism for CD4+ T-cell lines vs. primary macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:9004–9008
105. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS.* 1997;11:1731–1738.

106. Browne MJ, Mayer KH, Chafee SB, et al. 2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: A phase I trial. *J Infect Dis.* 1993;167:21–29.
107. Buchbinder S, Vittinghoff E, Colfax G, Holmberg S. Declines in AIDS incidence associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) are not reflected in KS and lymphoma incidence. Abstract S7. Presented at the Second National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Md, April 6–8, 1998.
108. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;166:1153–1156.
109. Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol.* 1991;1:163–175.
110. Bukrinsky M, Stanwick T, Dempsey M, et al. Quiescent T lymphocytes as an inducible virus reservoir in HIV-1 infection. *Science.* 1991;254:423–427.
111. Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, et al. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. *N Engl J Med.* 1992;327:1192–1197.
112. Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, et al. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327:1192–1197.
113. Burkes R, Meyer P, Gill P, et al. Rectal lymphoma in homosexual men. *Arch Intern Med.* 1986;146:913–915.
114. Bush CE, Donovan RM, Markowitz NP, et al. A study of HIV RNA viral load in AIDS patients with bacterial pneumonia. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13:23–26.
115. Bylund DJ, Ziegner UH, Hooper DG. Review of testing for human immunodeficiency virus. *Clin Lab Med.* 1992;12:305–333.
116. Cahn P, et al. 24-week data from RESIST 2: phase 3 study of the efficacy and safety of either tipranavir/ritonavir (TPV/r) or an optimized ritonavir (RTV)-boosted standard-of-care (SOC) comparator PI (CPI) in a large randomized multicenter trial in treatment-experienced HIV+ patients. In: Program and abstracts of the Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 14–17, 2004; Glasgow, UK. Abstract PL14.3.
117. Calabresse LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash. *Ann Intern Med.* 1987;107:849–851.
118. Caldwell P, Murphy R, Chan C. Atovaquone suspension for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Effects of baseline prophylaxis on safety and efficacy. Abstract No. 22178. In: Conference Records, 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28, 1998.
119. Caliendo AM, Hirsch MS. Combination therapy for infection due to human immunodeficiency virus type 1 [published erratum appears in *Clin Infect Dis.* 1994;19:379]. *Clin Infect Dis.* 1994;18:516–524.
120. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet.* 1998;351:543–549.
121. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: Risk factors for seroconversion in men. *Lancet.* 1989;2:403–407.
122. Campo RE, Campo CE. *Mycobacterium kansasii* disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1233–1238.
123. Cao J, Park IW, Cooper A, et al. Molecular determinants of acute single-cell lysis by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 1996;70:1340–1354.
124. Cao Y, Qin L, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1995;332:201–208.
125. Cardo DM, Colver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med.* 1997;337:1485–1490.
126. Carey RF, Herman WA, Retta SM, et al. Effectiveness of latex condoms as a barrier to human immunodeficiency virus-sized particles under conditions of simulated use. *Sex Transm Dis.* 1992;19:230–234.
127. Carne CA, Tedder RS, Smith A, et al. Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet.* 1985;2:1206–1208.
128. Carne CA, Tedder RS, Smith A. Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet.* 1985;2:1206–1208.
129. Carne CA, Weller IVD, Loveday C, et al. From persistent generalized lymphadenopathy to AIDS: Who will progress? *BMJ.* 1987;294:868–869.
130. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 1998;280:78–86.
131. Carr A, Marriott D, Field A, et al. Treatment of HIV-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998;351:256.
132. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis* pneumonia and AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;167:180–185.

133. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1992;117:106–111.
134. Carvalho MB, Hamerschlag N, Vaz RS, Ferreira OC Jr. Risk factor analysis and serological diagnosis of HIV-1/HIV-2 infection in a Brazilian blood donor population: Validation of the World Health Organization strategy for HIV testing. *AIDS.* 1996;10:1135–1140.
135. Cassol S, Butcha A, Kinard S, et al. Rapid screening for early detection of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol.* 1994;32:2641–2645.
136. Cassol, S.A., S. Read, and B.G. Weniger et al.. Dried blood spots collected on filter paper: An international resource for the diagnosis and genetic characterization of human immunodeficiency virus type-1. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 1996; 91: 351-358.
137. Castellanos F, Mallada J, Ricart C, Zabala JA. Ataxic neuropathy associated with human immunodeficiency virus seroconversion. *Arch Neurol.* 1994;51:236.
138. Catanzaro AB, Davidson L, Fujiwara PI, et al. Proceedings of the American Thoracic Society Workshop, “Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropriate use?” *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1804–1814.
139. Caumes E, Roudier C, Rogeaux O, et al. Effect of corticosteroids on the incidence of adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole during treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1994;18:319–323.
140. CDC (Centers for Disease Control). Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(S-7):1–7.
141. Cello JP, Grendell JH, Basuk P, et al. Effect of octreotide on refractory AIDS-associated diarrhea. *Ann Intern Med.* 1991;115:705.
142. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 1997;9:39.
143. Centers for Disease Control and Prevention. Human immunodeficiency virus infection in the United States: A review of current knowledge. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1987;36(Suppl 6):S1–S48.
144. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men—New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 (b);30:305–308.
145. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis pneumonia*—Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 (a);30:250–252.
146. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47(RR-20):1–58.
147. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Trends in AIDS incidence, death, and prevalence—United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997a;46:165–173.
148. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Trends in AIDS incidence—United States, 1996. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 1997b;46:861–867.
149. Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service statement on management of occupational exposure to human immunodeficiency virus, including considerations regarding zidovudine postexposure use. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990;39(RR-1):1–14.
150. Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47(RR-7):1–33.
151. Centers for Disease Control and Prevention: Safety of therapeutic immune globulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1986;35:231–233.
152. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Barrier protection against HIV infection and other sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:589–591.
153. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Investigations of patients who have been treated by HIV-infected healthcare workers—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:329–337.
154. Centers for Disease Control. Revision of the Case Definition of AIDS Used by CDC for National Reporting (CDC Reportable AIDS), 1985. Atlanta: Department of Health and Human Services; 1985.
155. Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, et al. Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *JAMA.* 1989;261:561–565.
156. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS.* 1998;12:29–33.
157. Chaisson RE, Keruly J, Richman DD, et al. *Pneumocystis* prophylaxis and survival in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *Arch Intern Med.* 1992;152:2009–2013.
158. Chak L, Gill P, Levine A, et al. Radiation therapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1988;6:863–867.

159. Chamberland ME, Bell DM. HIV transmission from health care worker to patient: What is the risk (Editorial). *Ann Intern Med.* 1992;116:871–873.
160. Chamberland ME, Conley LJ, Bush TJ, et al. Health care workers with AIDS. National surveillance update. *JAMA.* 1991;266:3459–3462.
161. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994;266:1865–1869.
162. Chant K, Lowe D, Rubin G, et al. Patient-to-patient transmission of HIV in private surgical consulting rooms (Letter). *Lancet.* 1993;342:1548–1549.
163. Chariot P, Ruet E, Authier FJ, et al. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology.* 1994;44:1692–1696.
164. Chaturvedi S, Newman SL. Modulation of the effector function of human macrophages for *Histoplasma capsulatum* by HIV-1. Role of the envelope glycoprotein gp120. *J Clin Invest.* 1997;100:1465–1474.
165. Cheeseman SH, Hattox SE, McLaughlin MM, et al. Pharmacokinetics of nevirapine: Initial single-rising-dose study in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:178–182.
166. Chen CH, Weinhold KJ, Bartlett JA, et al. CD8+ T lymphocyte-mediated inhibition of HIV-1 long terminal repeat transcription: A novel antiviral mechanism. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993;9:1079–1086.
167. Chen MS, Dellabeta G, Laga M, Holmes KK. A new deal in HIV prevention: Lessons from the global approach. *Ann Intern Med.* 1994;120:340–341.
168. Cheng-Mayer C, Liu R, Landau NR, et al. Macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1 and utilization of the CC-CKR5 coreceptor. *J Virol.* 1997;71:1657–1661.
169. Chiodi F, Albert J, Olausson E. Isolation frequency of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid and blood of patients with varying severity of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1988;4:351–358.
170. Chiodi F, Albert J, Olausson E. Isolation frequency of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid and blood of patients with varying severity of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1988;4:351–358.
171. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The α -chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell.* 1996;85:1135–1138.
172. Choremi-Papadopoulou H, Viglis V, Gargalianos P, et al. Downregulation of CD28 surface antigen on CD4+ and CD8+ T lymphocytes during HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7:245–253.
173. Chun T-W, Engel D, Ehler L, et al. Induction of HIV-1 replication in latently infected CD4(+) T cells using a combination of cytokines. *J Exp Med.* 1998;188:83–91.
174. Ciesielski C, Marianos D, Ou CY, et al. Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Ann Intern Med.* 1992;116:798–805.
175. Cingolani A, De Luca A, Ammassari A, et al. PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol.* 1996;45:472.
176. Ciricillo S, Rosenblum M. Use of CT and MRI imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg.* 1990;73:720–724.
177. Ciricillo S, Rosenblum M. Use of CT and MRI imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg.* 1990;73:720–724.
178. Clark SJ, Kelen GD, Henrard DR, et al. Unsuspected primary human immunodeficiency virus type 1 infection in seronegative emergency department patients. *J Infect Dis* 1994; 170:194–197.
179. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:954–960.
180. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:954–960.
181. Clarke S, Mulcahy F, Back D, Gibbons S, Tjia J, Barry M. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practice. Abstract 88. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30 - February 2, 2000; San Francisco.
182. Claydon EJ, Bennett J, Gor D, et al. Transient elevation of serum HIV antigen levels associated with intercurrent infection (Letter). *AIDS.* 1991;5:113–114.
183. Cleary PD, Fowler FJ, Weissman J, et al. Health-related quality of life in persons with acquired immune deficiency syndrome. *Med Care.* 1993;31:569–580.
184. Clements GJ, Price-Jones MJ, Stephens PE, et al. The V3 loops of the HIV-1 and HIV-2 surface glycoproteins contain proteolytic cleavage sites: A possible function in viral fusion? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1991;7:3–16.
185. Clendeninn N, Quart B, Anderson R, et al. Analysis of long-term virologic data from the VIRACEPT (nelfinavir, NFV) 511 protocol using 3 HIV-RNA assays. Abstract 372. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:148.

186. Clerici M, Balotta C, Meroni L, et al. Type 1 cytokine production and low prevalence of viral isolation correlate with long term non-progression in HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12:1053–1061
187. Clerici M, Hakim F, Venzon D, et al. Changes in interleukin-2 and interleukin-4 production in asymptomatic, human immunodeficiency virus–seropositive individuals. *J Clin Invest*. 1993;91:759–765.
188. Clerici M, Lucey DR, Zajac RA, et al. Detection of cytotoxic T lymphocytes specific for synthetic peptides of gp160 in HIV-seropositive individuals. *J Immunol*. 1991;146:2214–2219.
189. Clerici M, Shearer G. A TH1-TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today*. 1993;14:107–111
190. Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, et al. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus–seropositive patients independent of CD4+ cell numbers and clinical settings. *J Clin Invest*. 1989;84:1892–1899
191. Clerici M, Wynn T, Berzofsky J, et al. Role of interleukin-10 in T helper cell dysfunction in asymptomatic individuals infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Invest*. 1994;93:768–775.
192. Clumeck N, Taelman H, Hermans P, et al. A cluster of HIV infection among heterosexual people without apparent risk factors. *N Engl J Med*. 1989;321:1460–1462.
193. Cocchi F, DeVico A, Garzino-Demo A, et al. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science*. 1995;270:1811–1815.
194. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 1995;267:483–489.
195. Cohen CR, Duerr A, Pruithithada N, et al. Bacterial vaginosis and HIV seroprevalence among female commercial sex workers in Chaing Mai, Thailand. *AIDS*. 1995;9:1093–1097.
196. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: No longer a hypothesis. *Lancet*. 1998;351:(Suppl 3):S5–S7.
197. Cohen O, Kinter A, Fauci A. Host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Immunol Rev*. 1997;159:31–48.
198. Cohen O, Vaccarezza M, Lam G, et al. Heterozygosity for a defective gene for CC chemokine receptor 5 is not the sole determinant for the immunologic and virologic phenotype of HIV-infected long term non-progressors. *J Clin Invest*. 1997;100:1581–1589.
199. Cohen PR, Beltrani VP, Grossman ME. Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1988;84:1076–1080.
200. Collier AC, Coombs RW, Fischl MA, et al. Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1993;119:786–793.
201. Collier AC, Meyers JD, Corey L, et al. Cytomegalovirus infection in homosexual men: Relationship to sexual practices, antibody to human immunodeficiency virus, and cell-mediated immunity. *Am J Med*. 1987;23:593.
202. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, et al. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature*. 1998;391: 397–401.
203. Collman R, Hassan NF, Walker R, et al. Infection of monocyte-derived macrophages with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Monocyte-tropic and lymphocyte-tropic strains of HIV-1 show distinctive patterns of replication in a panel of cell types. *J Exp Med*. 1989;170:1149–1163.
204. Colonno R, Parkin N, McLaren C, Seekins D, Hodder S, Schnittman S, and Kelleher T. Pathways to Atazanavir Resistance in Treatment-experienced Patients and Impact of Residue 50 Substitutions. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004. Abstract 656.
205. Colonno R, Rose R, Cianci C, Aldrovandi G, Parkin N, Friborg J. Emergence of Atazanavir Resistance and Maintenance of Susceptibility to Other PIs is Associated with an I50L Substitution in HIV Protease. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 9-14, 2003. Abstract 597.
206. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of Atazanavir (BMS-232632) against a Large Panel of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Clinical Isolates Resistant to One or More Approved Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Apr;47(4):1324–33.
207. Combadiere C, Ahuja SK, Tiffany HL, et al. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1(α), MIP-1(β), and RANTES. *J Leukoc Biol*. 1996;60:147–152
208. Conley AJ, Kessler JA, Boots LJ, et al. Neutralization of divergent human immunodeficiency virus type 1 variants and primary isolates by IAM-41-2F5, an anti-gp41 human monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:3348–3352.
209. Connolly KJ, Hammer SM. Antiretroviral therapy: Reverse transcriptase inhibition. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:245–254

210. Connor RI, Mohri H, Cao Y, et al. Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4+ T-lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J Virol*. 1993;67:1772–1777.
211. Conte JE, Chernoff D, Feigal DW, et al. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Ann Intern Med*. 1990;113:203–209.
212. Coombs RW, Welles SL, Hooper C, et al. Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced HIV infection. *J Infect Dis*. 1996;174:705–712.
213. Cooper D, Hicks C, Cahn P, et al. 24-Week RESIST Study Analyses: the Efficacy of Tipranavir/Ritonavir Is Superior to Lopinavir/Ritonavir, and the TPV/r Treatment Response is Enhanced by Inclusion of Genotypically Active Antiretrovirals in the Optimized Background Regimen. In: Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22–25, 2005; Boston. Abstract 560.
214. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1:537–540.
215. Cooper DA, Imrie AA, Penny R. Antibody response to human immunodeficiency virus after primary infection. *J Infect Dis*. 1987;155:1113–1118.
216. Copeland KF, McKay PJ, Rosenthal KL. Suppression of activation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat by CD8+ T cells is not lentivirus specific. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:1321–1326.
217. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, Patterson K, Eron JJ, Ngo L, Lim ML, Shelton M, Wire MB, and Kashuba ADM. Dose Separation Strategies to Overcome the Pharmacokinetic Interaction of a Triple Protease Inhibitor Regimen Containing Fosamprenavir Lopinavir, and Ritonavir. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 611.
218. Cox S, Bonway B, Freimuth W, Berber E, Paxton L, Carel B, Nieto L, Rivera C, Wolff M, Benetucci J, Cahn P, Williams K. Pilot Study of BID and TID combinations of saquinavir-SGC, delavirdine, zidovudine, and lamivudine as initial therapy: pharmacokinetic interaction between S-SGC and D. Abstract 82. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30 - February 2, 2000; San Francisco.
219. Crowe SM, Vardaxis NJ, Kent SJ, et al. HIV infection of monocyte-derived macrophages in vitro reduces phagocytosis of *Candida albicans*. *J Leukoc Biol*. 1994;56:318–327.
220. Cuadrado LM, Guerrero A, Asenjo LG, et al. Cerebral mucormycosis in two cases of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol*. 1988;45:109–111.
221. Cuevas MT, Ruibal I, Villahermosa ML, et al. High HIV-1 genetic diversity in Cuba. *AIDS* 2002, in press.
222. Cunningham CK, Britto P, Gelber R, et al. Genotype resistance analysis in women participating in PACTG 316 with HIV-1 RNA >400 copies/ml. Abstract 712, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2001, Chicago, USA.
223. Cupler EJ, Dalakas MC. Exacerbation of peripheral neuropathy by lamivudine. *Lancet*. 1995;345:460–461.
224. Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med*. 1984;310:69–75.
225. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1991;324:961–964.
226. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med*. 1990;322:1098–1105.
227. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with human immunodeficiency virus: An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*. 1992;326:231–235.
228. Dalgleish AG, Beverly PC, Clapham PR, et al. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*. 1984;312:763–767.
229. Dallabetta GA, Miotti PG, Chiphangui JD, et al. High socio-economic status is a risk factor for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection but not for sexually transmitted diseases in women in Malawi: Implications for HIV-1 control. *J Infect Dis*. 1993;167:36–42.
230. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfonamides. *Ann Intern Med*. 1992; 116:33–43.
231. Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1528–1533.
232. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Ann Intern Med*. 1996;124:1019–1030.
233. Davey RT Jr, Chaït DG, Reed GF, et al. Randomized, controlled phase I/II, trial of combination therapy with delavirdine (U-90152S) and conventional nucleosides in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1657–1664.
234. Davey RT Jr, Deyton LR, Metcalf JA, et al. Indeterminate Western blot patterns in a cohort of individuals at high risk for human immunodeficiency virus (HIV-1) exposure. *J Clin Immunol*. 1992;12(3):185–192.
235. Davis LE, Hjelle BL, Miller VE. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1992;42:1736–1739.
236. Davis LE, Hjelle BL, Miller VE. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1992;42:1736–1739.
237. Davis S, Henschke C, Chamides B, Westcott J. Intrathoracic Kaposi sarcoma in AIDS patients: Radiographic-pathologic correlation. *Radiology*. 1987;163:495–500.
238. De Clercq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:200–239.
239. de Gans J, Portegies P, Reiss P, et al. Pyrimethamine as maintenance therapy for central nervous system toxoplasmosis in 38 patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:137–142.
240. De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med*. 1994;331:341–346.
241. Deacon NJ, Tsykin A, Solomon A, et al. Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science*. 1995;270:988–991.
242. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science*. 1996;273:1856–1862.
243. Dear Health Care Provider Letter from GlaxoSmithKline, "Early Virologic Non-Response I Patients with HIV Infection Treated with Lamivudine, Abacavir and Tenofovir." July 25, 2003.
244. Dear Health Care Provider, Re: Reyataz (atazanavir sulfate) With or Without Norvir (ritonavir) and Proton Pump Inhibitors Should Not Be Coadministered: Important New Pharmacokinetic Data. Bristol-Myers Squibb. December 2004.
245. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA*. 1997;277:145–153.
246. Defer C, Agut H, Gabarg-Chenon A, et al. Multicentre quality control of polymerase chain reaction for detection of HIV DNA. *AIDS*. 1992;6:659–663.
247. DeJarlais D, Marmor M, Thomas P, et al. Kaposi's sarcoma among four different AIDS risk groups. *Lancet*. 1988;1:1119.
248. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, Nieto-Cisneros L, Coco J, Lazzarin A, Lichtenstein K, Johnson M, Rightmire A, Sanko S, and Wilber R. Efficacy and Safety of Atazanavir with Ritonavir or Saquinavir vs Lopinavir/Ritonavir in Patients Who Have Experienced Virologic Failure on Multiple HAART Regimens: 48-Week Results from BMS A1424-045. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004. Abstract 547.
249. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1038-46.
250. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The Context Study: Efficacy and Safety of GW433908/RTV in PI-experienced Subjects with Virological Failure (24 Week Results). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10-14, 2003. Abstract 178.
251. DeJesus, G. Herrera, E. Teofilo, S. Castillo, T. Bonny, D. Thorpe, J. Hernandez, T. Scott. Efficacy and Safety of Abacavir (ABC) Versus Zidovudine (ZDV) in Antiretroviral Therapy-Naïve Adults With HIV-1 Infection (Study CNA30024). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-446.
252. Delgado E, Thomson MM, Villahermosa ML, et al. Identification, by analysis of near full-length sequences, of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain, exhibiting a pseudotype-like virion structure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 536-43.
253. Delta Coordinating Committee and Delta Virology Committee. HIV-1 RNA response to antiretroviral treatment in 1280 participants in the Delta Trial: An extended virology study. *AIDS*. 1999;13:57–65.
254. Delta Coordinating Committee. Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet*. 1996;348:283–291.

255. Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee [published erratum appears in Lancet. 1996;348:834]. Lancet. 1996;348:283–291.
256. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature. 1996;381:661–666
257. Denning DW, Anderson J, Rudge P, et al. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. BMJ. 1987;294:143–144.
258. Denning DW, Anderson J, Rudge P, Smith H. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. BMJ. 1987;294:143–144.
259. DeRossi A, Franchini G, Aldovini A, et al. Differential response to the cytopathic effects of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) superinfection in T4+ (helper) and T8+ (suppressor) T-cell clones transformed by HTLV-1. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83:4297–4301.
260. Derouin F, Picketty C, Chastang C, et al. Antitoxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:252–255.
261. Des Jarlais D, Stoneburner R, Thomas P. Declines in proportion of Kaposi's sarcoma among cases of AIDS in multiple risk groups in New York City. Lancet. 1987;2:1024–1025.
262. Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. JAMA. 1989;261:1008–1012.
263. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, Delaugerre C, Robert-Delmas S, Bazin B, Aboulker JP, Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team) JAMA 2000;283:205–11.
264. deWit R, Schatenkerk J, Boucher C, et al. Clinical and virological effects of high-dose recombinant interferon-alpha in disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. Lancet. 1988;2:1214–1217.
265. Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D. Epidermal Langerhans cells and HIV-1 infection. Immunol Lett. 1993;39:33–37.
266. Di Marzio P, Tse J, Landau NR. Chemokine receptor regulation and HIV type 1 tropism in monocyte-macrophages. AIDS Res Hum Retroviruses. 1998;14: 129–138.
267. Diesenhouse MC, Wilson LA, Corrent GF, et al. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. Am J Ophthalmol. 1993;115:293.
268. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, et al. Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. J Infect Dis. 1994;169:178.
269. Dittmar MT, Simmons G, Hibbitts S, et al. Langerhans cell tropism of human immunodeficiency virus type 1 subtype A through F isolates derived from different transmission groups. J Virol. 1997;71:8008–8013
270. Dobrescu D, Kabak S, Mehta K, et al. Human immunodeficiency virus 1 reservoir in CD4+ T cells is restricted to certain V beta subsets. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:5563–5567.
271. Dobrescu D, Ursea B, Pope M, et al. Enhanced HIV-1 replication in V beta 12 T cells due to human cytomegalovirus in monocytes: Evidence for a putative herpesvirus superantigen. Cell. 1995;82:753–763
272. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, et al. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. Am J Med. 1988;84:611–616.
273. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med. 1994;121:174–180.
274. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group [published erratum appears in Arch Intern Med. 1995;155:2255]. Arch Intern Med. 1995;155:961–974.
275. Donegan E, Stuart M, Niland JC, et al. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV1) among recipients of antibody-positive blood donations. Ann Intern Med. 1990;113:733–739.
276. Donovan RM, Bush CE, Markowitz NP, et al. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus–infected persons. J Infect Dis. 1996;174:401–403.
277. Doranz B, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the α -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell. 1996;85:1149–1158
278. Dore GJ, Marriott DJ, Hing MC, et al. Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in nine patients infected with the human immunodeficiency virus: Response to therapy with albendazole. Clin Infect Dis. 1995;21:70.
279. Dorenbaum A. for the PACTG 316 Study Team. Report of results of PACTG 316: An international phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. Abstract LB7, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2001, Chicago, USA.
280. Dorfman R. Kaposi's sarcoma revisited. Hum Pathol. 1984;15:1013–1017.

281. Douglas GC, King BF. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: A review of possible routes and cellular mechanisms of infection. *Clin Infect Dis*. 1992;15:678–691.
282. Dragic T, Litwin V, Allaway G, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381:667–673.
283. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, Castagna A, Cahn P, Clumeck N, Bruun JN, Benetucci J, Hill A, Cassetti I, Vernazza P, Youle M, Fox Z, Lundgren JD; MaxCmin1 Trial Group. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis*. 2003 Sep 1;188(5):635–42.
284. Drew WL, Miner RC, Ziegler JL, et al. Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Lancet*. 1982;1:125.
285. Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ, et al. Clinical manifestations and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1995;171:930–937.
286. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1992;93:520–524.
287. Duh EJ, Maury WJ, Folks TM, et al. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:5974–5978.
288. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992;340:585–588.
289. Durack DT. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med*. 1981;305:1465.
290. Eberstadt, N. The Future of AIDS. *Foreign Affairs*, November/December 2002.
291. Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, et al. HIV in pregnant women and their offspring: Evidence for late transmission. *Lancet*. 1991;338:203–207.
292. el Sadr WM, Simberkoff MS. Survival and prognostic factors in severe *Pneumocystis carinii* pneumonia requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1264–1267.
293. Elder G, Dalakas M, Pezeshkpour G, et al. Ataxic neuropathy due to ganglioneuritis after probable acute human immunodeficiency virus infection. *Lancet*. 1986;2:1275–1276.
294. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. *Arch Neurol*. 1997;54:416–424.
295. El-Sadr W, Luskin-Hawk R, Pulling C, et al. Daily versus thrice weekly trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of *P. carinii* pneumonia (CPCRA 006). Abstract I-146. In: Abstracts of the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, September 13–16, 1997.
296. El-Sadr W, Murphy R, Luskin-Hawk R, et al. Atovaquone vs. dapsone in the prevention of *P. carinii* pneumonia in patients intolerant to trimethoprim and/or sulfamethoxazole. Abstract No. 769. In: Abstracts of the 35th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Francisco, September 13–16, 1997.
297. Embretson J, Zupancic M, Ribas J, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*;1993;362:359–362.
298. Emilie D, Peuchmaur M, Maillot MC, et al. Production of interleukins in human immunodeficiency virus-1–replicating lymph nodes. *J Clin Invest*. 1990;86: 148–159.
299. Emmons W. Accuracy of oral specimen testing for human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1997;102(4A):15–20.
300. Emmons WW, Paparello SF, Dreker CF, et al. A modified ELISA and Western blot accurately determine anti-human immunodeficiency virus type 1 antibodies in oral fluids obtained with a special collecting device. *J Infect Dis*. 1995;171:1406–1410.
301. Emtriva package insert. Gilead Sciences, July 2003.
302. Enger C, Graham N, Peng Y, et al. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *JAMA*. 1996;275:1329–1334.
303. Ennen J, Seipp I, Norley SG, et al. Decreased accessory cell function of macrophages after infection with human immunodeficiency virus type 1 in vitro. *Eur J Immunol*. 1990;20:2451–2456.
304. Eron J, Haubrich R, Richman D, et al. Preliminary assessment of 141W94 in combination with other protease inhibitors. Abstract 6. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:80.
305. Eron JJ Jr, Johnson VA, Merrill DP, et al. Synergistic inhibition of replication of human immunodeficiency virus type 1, including that of a zidovudine-resistant isolate, by zidovudine and 2',3'-dideoxycytidine in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1559–1562.
306. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med*. 1995;333:1662–1669.
307. Eron JJ, Vernazza PL, Johnston DM, et al. Resistance of HIV-1 to antiretroviral agents in blood and seminal plasma: Implications for transmission. *AIDS*. 1998;12:F181–F189.

308. Esser R, vonBriesen H, Brugger M, et al. Secretory repertoire of HIV-infected human monocytes/macrophages. *Pathobiology*. 1991;59:219–222
309. Esteves A, Parreira R, Venenno T, et al. Molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Portugal: high prevalence of non-B subtypes. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 313-25.
310. Eugen-Olsen J, Iversen AKN, Garred P, et al. Heterozygosity for a deletion in the CKR-5 gene leads to prolonged AIDS free survival and slower CD4 T cell fall in a cohort of HIV seropositive individuals. *AIDS*. 1997;11:305–310.
311. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*. 1992;339:1007–1012.
312. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ*. 1992;304:809–813.
313. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ*. 1992;304:809–813.
314. Evatt BL, Ramsey RB, Lawrence DN, et al. The acquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia. *Ann Intern Med*. 1984;100:499–504
315. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1990;322:166–172.
316. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early Virologic Failure in a Pilot Study Evaluating the Efficacy of Abacavir, Lamivudine and Tenofovir in the Treatment Naive HIV-Infected Patients. The 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, July 2003. Abstract 43.
317. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early Virologic Failure in a Pilot Study Evaluating the Efficacy of Abacavir, Lamivudine and Tenofovir in the Treatment-Naive HIV-Infected Patients The 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris. July 13-16, 2003. Abstract 43.
318. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early Virologic Failure in a Pilot Study Evaluating the Efficacy of Abacavir, Lamivudine and Tenofovir in the Treatment-Naive HIV-Infected Patients The 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris. Abstract 43.
319. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet*. 1998;352:1510–1514.
320. Farzadegan H, Polis MA, Wolinsky SM, et al. Loss of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibodies with evidence of viral infection in asymptomatic homosexual men. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Intern Med*. 1988;108:785–790.
321. Farzadegan H, Taylor E, Hardy W, et al. Performance of serological assays for early detection of human immunodeficiency virus type 1 seroconversion. *J Clin Microbiol*. 1989;27:1882–1884.
322. Fauci A. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*. 1996;384:529–534.
323. Fauci, A., H.C. Lane. 2000. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th Edition (CD-ROM version). New York: McGraw-Hill.
324. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: Three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS*. 1991;5:519–525.
325. Feng Y, Broder C, Kennedy P, et al. HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane domain, G-protein coupled receptor. *Science*. 1996;272:872–877
326. Fernandez R, Mouradian J, Metroka C, et al. The prognostic value of histopathology in persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men. *N Engl J Med*. 1983;309:185–186.
327. Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, et al. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma encephalitis* in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:2049.
328. Ferrari G, Kostyu DD, Cox J, Dawson DV, Flores J, Weinhold KJ, et al. Identification of highly conserved and broadly cross-reactive HIV type 1 cytotoxic T lymphocyte epitopes as candidate immunogens for inclusion in *Mycobacterium bovis* BCG-vectored vaccines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 1433-43.
329. Fichtenbaum CJ, Woeltje KF, Powderly WG. Serious *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *Clin Infect Dis*. 1994;19:417–422.
330. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, et al. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nat Med*. 1995;1:129–134.
331. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997;278:1295–1300.
332. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA*. 1988;259:1185–1189.
333. Fischl MA, Olson RM, Follansbee SE, et al. Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV-1 infection who received previous zidovudine therapy. *Ann Intern Med*. 1993;118:762–769.

334. Fischl MA, Richman DD, Causey DM, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. AZT Collaborative Working Group. JAMA. 1989;262:2405–2410
335. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1987;317:185–191.
336. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987;317:185-91.
337. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. Ann Intern Med. 1990;112:727–737.
338. Fisher M, Stoehr A, Podzamczar D, et al. A randomized double-blind study of d4T + ddI vs ZDV + ddI as initial treatment in subjects with CD4 count less than or equal to 500 cells/mm. Abstract 661. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:204.
339. Fisher, J.D., and Fisher, W.A. Changing AIDS risk behavior. Psychol Bull, 1992; 111: 455-474.
340. Flexner C. HIV-protease inhibitors. N Engl J Med. 1998;338:1281–1292.
341. Floridia M, Bucciardini R, Ricciardulli D, et al. A randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naïve patients with advanced disease. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1992;20:11–19.
342. Formenti S, Gill P, Rarick M, et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: Results of radiation therapy. Cancer. 1989;63:1101–1107.
343. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. Neurology. 1994;44:1473–1479.
344. Fortes, P., J. Menitove, and A. Ross et al. 1989. Evaluation of blood collected on filter paper for detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1. J. Clin Microbiol 27: 1380-1381.
345. Fox R, Eldred LJ, Fuchs EJ, et al. Clinical manifestations of acute infection with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. AIDS. 1987;1:35–38.
346. Freed EO, Myers DJ, Risser R. Identification of the principal neutralizing determinant of human immunodeficiency virus type 1 as a fusion domain. J Virol. 1991;65:190–194.
347. Frerichs, R.R., M.T. Htoon, N. Eskes, and S. Lwin. Comparison of saliva and serum for HIV surveillance in developing countries. The Lancet; 1992; 340:1496-1499.
348. Friedman-Kien A, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. Ann Intern Med. 1982;96:693–700.
349. Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E, et al. Herpes zoster: A possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. J Am Acad Dermatol. 1986;14:1023–1028.
350. Frizzera G, Rosai J, Dehner L, et al. Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: New findings based on an up-to-date histologic classification of 35 cases. Cancer. 1980;46:692–699.
351. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndrome in HIV infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56:372–381
352. Fultz PN, Gluckman JC, Muchmore E, et al. Transient increases in numbers of infectious cells in an HIV-infected chimpanzee following immune stimulation. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992;8:313–317.
353. Furci L, Scarlatti G, Burastero S, et al. Antigen-driven C-C chemokine-mediated HIV-1 suppression by CD4(+) T cells from exposed uninfected individuals expressing the wild-type CCR-5 allele. J Exp Med. 1997;186:455–460.
354. Gabiano C, Tovo PA, de Martino M, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: Risk of infection and correlates of transmission. Pediatrics. 1992;90:369–374.
355. Gabuzda DH, Hirsch MS. Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus: Clinical features and pathogenesis. Ann Intern Med. 1987;107:383–391.
356. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome—a double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1990; 323:1444–1450.
357. Gaines H, Non Sydow M, Sonnerborg A, et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. Lancet. 1987;2:1249–1253.
358. Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, Lu B, Miller MD, Coakley DF, and Cheng A. Favorable Lipid and Mitochondrial (mt) DNA Profile for Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Compared to Stavudine (d4T) in Combination with Lamivudine (3TC) and Efavirenz (EFV) in Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Patients: A 48 Week Interim Analysis. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego. Abstract LB-2.
359. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS. Early Non-Response to Tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and Lamivudine (3TC) in

- a Randomized Trial Compared to Efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, September 2003. Abstract 1722a.
360. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
 361. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
 362. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
 363. Gallo D, George JR, Fitchen JH, et al. Evaluation of a system using oral mucosal transudate for HIV-1 antibody screening and confirmatory testing. OraSure HIV Clinical Trials Group. *JAMA*. 1997;277:254-258.
 364. Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984;224:500-503.
 365. Gallo RC, Montagnier L. AIDS in 1988. *Sci Am*. 1988;259:41.
 366. Gallo RC, Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *N. Engl. J Med*. 2003; 349:2283-2285
 367. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Human T-lymphotropic retrovirus, HTLV-III, isolated from AIDS patients and donors at risk for AIDS. *Science*. 1984;224:500
 368. Gallo RC. Virus hunting. New York: Basic Books, 1991.
 369. Gao F, Balles E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999; 397: 436-41
 370. Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, et al. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1993;91:2326-2333.
 371. Garcia S, Dadaglio G, Cilote V, et al. Evidence for an in vivo superantigenic activity in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Blood*. 1996;88:2151-2161
 372. Gerberding J. Provider-to-patient HIV transmission: How to keep it exceedingly rare. *Ann Intern Med*. 1999;130:1-6
 373. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: Final report from a longitudinal study. *J Infect Dis*. 1994;170:1410-1417.
 374. Ghiodi F, Asjo B, Fanyo EM, et al. Isolation of HIV from cerebrospinal fluid of antibody-positive virus carrier without neurological symptoms. *Lancet*. 1986;2:1276-1277.
 375. Ghiodi F, Asjo B, Fanyo EM, et al. Isolation of HIV from cerebrospinal fluid of antibody-positive virus carrier without neurological symptoms. *Lancet*. 1986;2:1276-1277.
 376. Giannetti A, Zambruno G, Cimarelli A, et al. Direct detection of HIV-1 RNA in epidermal Langerhans cells of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:329-333
 377. Gibson, David R., "Effectiveness of Syringe Exchange Programs in Reducing HIV Behavior and HIV Seroconversion Among Injecting Drug Users," *AIDS*, 2001.
 378. Giles R., K. Perry, and J. Parry. Simple/Rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? *J Med Virol*. 1999;59:104-109.
 379. Gill MJ. Safety profile of soft gelatin formulation of saquinavir in combination with nucleosides in a broad patient population. NV15182 Study Team. *AIDS*. 1998;12:1400-1402.
 380. Gill P, Akil B, Colletti P, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: Clinical findings and results of therapy. *Am J Med*. 1989;87:57-61.
 381. Gill P, Hadienberg J, Espina B, et al. Low dose paclitaxel (Taxol) every two weeks over 3 hours is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. Abstract 1516. Presented at the American Society of Hematology (ASH), Thirty-ninth Annual Meeting, Seattle, December 2-5, 1995.
 382. Gill P, Levine A, Meyer R, et al. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men: Clinical, immunologic and pathologic factors. *Am J Med*. 1985;78:742-748.
 383. Gill P, Wernz J, Scadden D, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:2353-2364.
 384. Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, et al. Changes in antigen expression on B lymphocytes during HIV infection. *Pathobiology*. 1998;66:17-23.
 385. Giorgi JV, Ho H-N, Hirji K, et al. CD8+ lymphocyte activation at human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: Development of HLA-DR+ CD38- CD8+ cells is associated with subsequent stable CD4+ cell levels. *J Infect Dis*. 1994;170:775-781.

386. Girard P-M, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1514–1520.
387. Girard P-M, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1514–1520.
388. Gish RG, Leung NW, Wright TL, Trinh H, Lang W, Kessler HA, Fang L, Wang LH, Delehanty J, Rigney A, Mondou E, Snow A, Rousseau F. Dose range study of pharmacokinetics, safety, and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1734–40.
389. Glaser JB, Morton-Kute L, Berger SR, et al. Recurrent *Salmonella typhimurium* bacteremia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;102:189–193.
390. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Herpes zoster in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *J Infect Dis*. 1993;168:1264–1268.
391. Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA*. 1987;257:331–334.
392. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, et al. High risk of HIV-1 infection for firstborn twins. *Lancet*. 1991;338:1471–1475.
393. Goedert JJ, Eyster ME, Biggar RJ, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: Association with severe depletion of T-helper lymphocytes in men with hemophilia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1987;3:355–361.
394. Golden JA, Katz MH, Chernoff DN, et al. A randomized comparison of once monthly or twice monthly high dose aerosolized pentamidine prophylaxis. *Chest*. 1993;104:743–750.
395. Golding H, Shearer G, Hillman K, et al. Common epitope in human immunodeficiency virus (HIV)1 gp41 and HLA class II elicits immunosuppressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV 1–infected individuals. *J Clin Invest*. 1989;83:1430–1435.
396. Goldstein J, Dickson D, Moser F, et al. Primary central nervous system lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer*. 1991;67:2756.
397. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol*. 1996;157:1271–1278.
398. Golletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol*. 1996; 157:1271–1278.
399. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, et al. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:14938–14943.
400. Gonzalez-Scarano F, Kolson DL, Albright AV. Viral receptors and cellular mechanisms of HIV-2 entry into the central nervous system. In: Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S, eds. *Neurology of AIDS*. New York: Chapman & Hall; 1998:36–48.
401. Gonzalez-Scarano F, Kolson DL, Albright AV. Viral receptors and cellular mechanisms of HIV-2 entry into the central nervous system. In: Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S, eds. *Neurology of AIDS*. New York: Chapman & Hall; 1998:36–48.
402. Goodglick L, Zevit N, Neshat MS, et al. Mapping the Ig superantigen-binding site of HIV-1 gp120. *J Immunol*. 1995;155:5151–5159.
403. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, et al. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: A prospective evaluation. *J Infect Dis*. 1997;176:126.
404. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, et al. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;100:495–499.
405. Gotch FM, Nixon DF, Alp N, et al. High frequency of memory and effector gag specific cytotoxic T lymphocytes in HIV seropositive individuals. *Int Immunol*. 1990;2:707–712.
406. Goto Y, Yeh CK, Notkins AL, et al. Detection of proviral sequences in saliva of patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991;7:343–347.
407. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981;305:1425.
408. Goudsmit J, De Wolf F, Paul DA, et al. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet*. 1986;2:177–180.
409. Goudsmit J, de Wolf F, Paul DA. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet*. 1986;2:177–180.
410. Goudsmit J, de Wolf F, Paul DA. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet*. 1986;2:177–180.

411. Goudsmit J, Debouck C, Melen RH, et al. Human immunodeficiency virus type 1 neutralization epitope with conserved architecture elicits early type-specific antibodies in experimentally infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:4478–4482.
412. Gougeon M-L, Lecoecur H, Dulioust A, et al. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons. *J Immunol*. 1996;156:3509–3520.
413. Graham NM, Zeger SL, Park LP, et al. Effect of zidovudine and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS. *Lancet*. 1991;338:265–269.
414. Graham NM, Zeger SL, Park LP, et al. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992;326:1037–1042.
415. Granelli-Piperno A, Moser B, Pope M, et al. Efficient interaction of HIV-1 with purified dendritic cells via multiple chemokine coreceptors. *J Exp Med*. 1996; 184:2433–2438.
416. Grant I, Gold J, Armstrong D. Risk of CNS toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. Abstract 441. Program of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 28–October 1, 1986.
417. Grassi F, Meneveri R, Gullberg M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 mimics a hidden monomorphic epitope borne by class I major histocompatibility complex heavy chains. *J Exp Med*. 1991;174:53–62.
418. Grassly NC, Garnett GP, Schwartzlander B, Gregson S, Anderson RM. The effectiveness of HIV prevention and the epidemiological context. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 1121–32.
419. Graziosi C, Gant K, Vaccarezza M, et al. Kinetics of cytokine expression during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:4386–4391.
420. Graziosi C, Pantaleo G, Gant KR, et al. Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science*. 1994;265: 248–252.
421. Green TL, Beckstead JH, Lozada-Nur F, et al. Histopathologic spectrum of oral Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58:306–314.
422. Greenblatt R, et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 1988;2:47.
423. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 1988;2:47–50.
424. Greenough TC, Brettler DB, Somasundaran M, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL), virus load, and CD4 T cell loss: Evidence supporting a protective role for CTL in vivo. *J Infect Dis*. 1997;176:118–125.
425. Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. Oral “hairy” leukoplakia in male homosexuals: Evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet*. 1984;2:831–834.
426. Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and risk of developing AIDS. *J Infect Dis*. 1987;155:475–481.
427. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral “hairy” leukoplakia and AIDS-associated lesion. *N Engl J Med*. 1985;313:1564–1571.
428. Groopman J, Gottlieb M, Goodman J, et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;100:671–676.
429. Grossman MC, Grossman ME. Chronic hyperkeratotic herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:306–308.
430. Groux H, Torpier G, Monte D, et al. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. *J Exp Med*. 1992;175:331–340.
431. Grube H, Ramratnam B, Ley C, et al. Resolution of AIDS associated cryptosporidiosis after treatment with indinavir. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:726.
432. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992 327:329–337.
433. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Ducar C, Deseyve M, Emel L, Mirochnick M, Fowler MG, Mofenson L, Miotti P, Dransfield K, Bray D, Mmiro F, Jackson JB. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795–802.
434. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:43–82.
435. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Meibohm A, Condra JH, Valentine FT, McMahon D, Gonzalez C, Jonas L, Emini EA, Chodakewitz JA, Isaacs R, Richman DD. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35–9.
436. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337:734–739.

437. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Meyer WA, Klingman K, Squires KE, Snyder S, Kuritzkes DR. ACTG 5095: A Comparative Study of Three Protease Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for the Initial Treatment of HIV Infection. The 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, July 13-16, 2003. Abstract 41.
438. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR; AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
439. Gulick RM, Smeaton LM, D'Aquila RT, Eron JJ, Currier JS, Gerber JG, Acosta E, Sommadossi JP, Tung R, Snyder S, Kuritzkes DR, Murphy RL. Indinavir, Nevirapine, Stavudine, and Lamivudine for Human Immunodeficiency Virus-Infected, Amprenavir-Experienced Subjects: AIDS Clinical Trials Group Protocol 373. *J Infect Dis* 2001;183:715-721.
440. Gurtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet*. 1996;348:176-179.
441. Guydish JR, Abramowitz A, Woods W, et al. Changes in needle sharing behavior among intravenous drug users: San Francisco, 1986-88. *Am J Public Health*. 1990;80:995-997.
442. Haase AT, Schacker TW. Potential for transmission of HIV-1 despite highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:1846-1848
443. Hagberg L, Maimvail B, Svennerholm B, et al. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection. *Scand J Infect Dis*. 1986;18:591-592.
444. Hammer S, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1996;335:1081-1090.
445. Hammer S, Squires K, Degruittola V, Fischl M, Bassett R, Demeter L, Hertogs K, Larder B. Randomized trial of abacavir (ABC) and nelfinavir (NFV) in combination with efavirenz (EFV) and adefovir dipivoxil (ADV) as salvage therapy in patients with virologic failure receiving indinavir (IDV). Abstract 490. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Jan 31-Feb 4, 1999; Chicago.
446. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*. 1996;335:1081-1090.
447. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337:725-733.
448. Hammond SA, Obah E, Stanhope P, et al. Characterization of a conserved T cell epitope in HIV-1 gp41 recognized by vaccine-induced human cytolytic T cells. *J Immunol*. 1991;146:1470-1477.
449. Hanenberg RS, Rojanapithayakorn W, Kunasol P, Sokal DC. Impact of Thailand's HIV-control programme as indicated by the decline of sexually transmitted diseases. *Lancet*. 1994;344:243-245
450. Hanke T, McMichael M. Design and construction of an experimental HIV-1 vaccine for a year-2000 clinical trial in Kenya. *Nature Med* 2000; 6: 951-55.
451. Hanna, G., Hirsch, M.S. Antiretroviral Therapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. In Mandell, Douglas and Bennett's principle and practice of infectious diseases. CD-ROM Edition, 2001.
452. Hanto D, Gajl-Peczalska K, Frizzera G, et al. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res*. 1981;41:4253-4261.
453. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS Clinical Trials Group protocol 021. *N Engl J Med*. 1992;327:1842-1848.
454. Harris JE. Improved short-term survival of AIDS patients initially diagnosed with *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1984 through 1987. *JAMA*. 1990;263:397-405.
455. Harwood A, Osoba D, Hofstadter S, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med*. 1979;67:759-765.
456. Harwood A, Osoba D, Hofstadter S, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med*. 1979;67:759-765.
457. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al. High-dose nevirapine: Safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1995;171:537-545.
458. Havlir DV, Eastman S, Gamst A, Richman DD. Nevirapine-resistant human immunodeficiency virus: Kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol*. 1996;70:7894-7899.

459. Havlir DV, Friedland G, Pollard R, et al. Combination zidovudine (ZDV) and stavudine (d4T) therapy versus other nucleosides: Report of two randomized trials (ACTG 290 and 298). Abstract 2. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:79.
460. Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ, Whitcomb JM, Collier AC, Hirsch MS, Tebas P, Sommadossi JP, Richman DD. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 2000;283:229-34.
461. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, Fox L, Kessler H, Fife KH, Richman DD. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182:321-5.
462. He J, Chen Y, Farzan M, et al. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature*. 1997;385:645-649.
463. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV 1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 1990;113:740-746.
464. Hendrix CW, Fiske WD, Fuchs EJ, Redpath EC, Stevenson DL, Benedek IH, Kornhauser DM. Pharmacokinetics of the Triple Combination of Saquinavir, Ritonavir, and Efavirenz in HIV-Positive Patients. Abstract 79. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30 - February 2, 2000; San Francisco.
465. Hénin Y, Mandelbrot L, Henrion R, et al. Virus excretion in the cervical secretions of pregnant and nonpregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:72-75.
466. Henrard DR, Phillips J, Windsor I, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen and plasma RNA: Relevance to indeterminate serologic tests. *Transfusion* 1994 34:376-380.
467. Hersh BS, Popovici F, Apetrei RC, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Romania. *Lancet*. 1991;338:645-649.
468. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1121-2.
469. Hicks C, et al. RESIST-1: A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-Label Multicenter Trial Comparing Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) to an Optimized Comparator Protease Inhibitor/r (CPI/r) Regimen in Antiretroviral (ARV) Experienced Patients: 24-Week Data. In: Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 31-November 2, 2004; Washington. Abstract 1137a.
470. Hicks C, Hass D, Seekins D, et al. A phase II, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of DMP 266 (efavirenz, SUSTIVA) in combination with open-label zidovudine (ZDV) with lamivudine (3TC) [DMP 266-005]. Abstract 698. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:209.
471. Hildreth JE, Orentas RJ. Involvement of a leukocyte adhesion receptor (LFA-1) in HIV-induced syncytium formation. *Science*. 1989;244:1075-1078.
472. Hill D. The role of radiotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*. 1987;14(Suppl 3):1207.
473. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med*. 1991;324:1079-1083.
474. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1995;333:845-851.
475. HIV Sequence Database. Los Alamos National Laboratory NM. <http://hiv-web.lanl.gov>.
476. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med*. 1989;321:1621-1622.
477. Ho DD, Rota TR, Schooley RT. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1985;313:1493-1497.
478. Ho DD, Rota TR, Schooley RT. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1985;313:1493-1497.
479. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al. Primary human T-lymphotropic virus type II infection. *Ann Intern Med*. 1985;103:880-883.
480. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al. Primary human T-lymphotropic virus type III infection. *Ann Intern Med*. 1985;103:880-883.
481. Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza. *Lancet*. 1992;339:1549.
482. Hocqueloux L, Lesprit P, Herrmann J-L, et al. Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease without dissemination in HIV-infected patients. *Chest*. 1998;113:542-548.
483. Hoelscher M, Kim B, Maboko L, Mhalu F, von Sonnenburg F, Birx DL, McCutchan FE. High proportion of unrelated HIV-1 intersubtype recombinants in the Mbeya region of southwest Tanzania. *AIDS* 2001; 15: 1461-70.

484. Hoffenbach A, Langlade-Demoyen P, Dadaglio G, et al. Unusually high frequencies of HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 1989;142: 452–462.
485. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet.* 1997;349:1294.
486. Hollander H, Levy JA. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med.* 1987;106:692–695.
487. Hollander H, Levy JA. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med.* 1987;106:692–695.
488. Hollander H, Stringari S. Human immunodeficiency virus-associated meningitis: Clinical course and correlations. *Am J Med.* 1987;83:813–816.
489. Holmberg SD, Stewart JA, Gerber AR, et al. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. *JAMA.* 1988;259:1048–1050.
490. Holtgrave, D.R., Qualls, N.L., Curran, J.W., et al. An overview of the effectiveness and efficiency of HIV prevention programs. *Public Health Reports,* 1994; 110: 134.
491. Holtzer C, Coleman R, Flaherty J. Cross-reactivity and patient outcomes in HIV-infected patients switched from TMP/SMZ to dapsone due to hypersensitivity reactions during PCP prophylaxis. Abstract No. 292. In: Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, American Society of Microbiology, Washington, DC; January 22–26, 1997.
492. Holtzer CD, Jacobson MA, Hadley WK, et al. Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994–1997. *AIDS.* 1998;12:1931–1933.
493. Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: Causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med.* 1989;87:173–177.
494. Homsy J, Meyer M, Levy JA. Serum enhancement of human immunodeficiency virus (HIV) infection correlates with disease in HIV-infected individuals. *J Virol.* 1990;64:1437–1440.
495. Honda Y, Rogers L, Nakata K, et al. Type I interferon induces inhibitory 16-kD CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) beta, repressing the HIV-1 long terminal repeat in macrophages: Pulmonary tuberculosis alters C/EBP expression, enhancing HIV-1 replication. *J Exp Med.* 1998;188:1255
496. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
497. Hook E, et al. Herpes simplex virus infection as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in heterosexuals. *J Infect Dis.* 1992;165:251.
498. Hoover R, Fraumeni J. Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet.* 1973;2:55–57.
499. Horsburgh CR Jr, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet.* 1989;2:637–640.
500. Hosmalin A, Clerici M, Houghten R, et al. An epitope in human immunodeficiency virus 1 reverse transcriptase recognized by both mouse and human cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:2344–2348.
501. Howcroft T, Strebel K, Martin M, et al. Repression of MHC class I gene promoter activity by two-exon tat of HIV. *Science.* 1993;260:1320–1322.
502. Hsia K, Tsai V, Zvaifler NJ, et al. Low prevalence of HIV-1 proviral DNA in peripheral blood monocytes and dendritic cells from HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 1995;9:398–399.
503. Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, et al. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science.* 1993;260:547–549
504. Hu DJ, Heyward WL, Byers RH Jr, et al. HIV infection and breastfeeding: Policy implications through a decision analysis model. *AIDS.* 1992;6:1505–1513.
505. Hu PF, Hultin LE, Hultin P, et al. Natural killer cell immunodeficiency in HIV disease is manifest by profoundly decreased numbers of CD16+CD56+ cells and expansion of a population of CD16dimCD56- cells with low lytic activity. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10:331–340.
506. Huang Y, Paxton W, Wolinsky S, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med.* 1996;2:1240–1243.
507. Huang Y, Zhang L, Ho D. Biological characterization of nef in long term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 1995;69:8142–8146.
508. Huang Y, Zhang L, Ho DD. Characterization of nef sequences in long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 1995;69:93–100.
509. Humphrey RW, O'Brien TR, Newcomb FM, et al. Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus-like KNA sequences in peripheral blood mononuclear cells: Association with KS and persistence in patients receiving anti-herpesvirus drugs. *Blood.* 1996;88:297–301.
510. Hutto C, Parks WP, Lai S, et al. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr.* 1991;118:347–353.
511. Imberti L, Sottini A, Bettinardi A, et al. Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor V beta sequences. *Science.* 1991;254: 860–862.

512. Ioachim HL, Lerner CW, Tapper ML. The lymphoid lesions associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:543–553.
513. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian multicenter study. *Arch Intern Med.* 1993;153:1451–1458.
514. Irwin, K., N. Olivo, and C.A. Schable et al. 1996. Performance characteristics of a rapid HIV antibody assay in a hospital with a high prevalence of HIV infection. *Ann Intern Med* 125:471–475.
515. Israelski DM, Chmiel JS, Poggenser L, et al. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:414–418.
516. Iversen AKN, Shpaer EG, Rodrigo AG, et al. Persistence of attenuated rev genes in a human immunodeficiency virus type 1–infected asymptomatic individual. *J Virol.* 1995;69:5743–5753.
517. Jackson JB, Drew J, Lin HJ, et al. Establishment of a quality assurance program for human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reaction assays by the AIDS Clinical Trials Group. ACTG PCR Working Group, and the ACTG PCR Virology Laboratories. *J Clin Microbiol.* 1993;31:3123–3128.
518. Jackson JB, Mracna M, Guay L, et al. Selection of Nevirapine (NVP) resistance mutations in Ugandan women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET-012). Abstract LbOr 13, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
519. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1997;336:1487–1493.
520. Jacobson L. Impact of highly effective antiretroviral therapy on recent trends in cancer among HIV-infected individuals. Abstract S5. Presented at the Second National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Md, April 6–8, 1998.
521. Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1997;337:105
522. Jaffe HW, Hardy AM, Morgan WM, et al. The acquired immunodeficiency syndrome in gay men. *Ann Intern Med.* 1985;103:662–664.
523. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, et al. Pneumococcal disease during HIV infection. *Ann Intern Med.* 1992;117:314–324.
524. Janoff NE, Breiman RF, Daley CL, et al. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med.* 1992;117:314–324.
525. Janossy G, Pinching AJ, Bofill M, et al. An immunohistological approach to persistent lymphadenopathy and its relevance to AIDS. *Clin Exp Immunol.* 1985;59:257–266.
526. Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. *Arch Neurol.* 1998;45:731–736.
527. Javaherian K, Langlois AJ, McDanal C, et al. Principal neutralizing domain of the human immunodeficiency virus type 1 envelope protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:6768–6772.
528. Jemsek J, Hutcherson P, and Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco. February 8–11, 2004. Abstract 51.
529. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor Virologic Responses and Early Emergence of Resistance in Treatment Naive, HIV-infected Patients Receiving a Once Daily Triple Nucleoside Regimen of Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2004; San Francisco. Abstract 51.
530. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment-naive, HIV-infected patients receiving a once-daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco; February 8–11, 2004. Abstract 51.
531. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, Suo Z, Colacino JM, Anderson KS, Johnson KA. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001; 276:40847–57.
532. Johnson AM, Petherick A, Davidson SJ, et al. Transmission of HIV to heterosexual partners of infected men and women. *AIDS.* 1989;3:367–372.
533. Johnson AM. Condoms and HIV transmission. *N Engl J Med.* 1994;331:391–392
534. Johnson VA, Merrill DP, Chou TC, Hirsch MS. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) inhibitory interactions between protease inhibitor Ro 31-8959 and zidovudine, 2',3'-dideoxycytidine, or recombinant interferon-alpha A against zidovudine-sensitive or -resistant HIV-1 in vitro. *J Infect Dis.* 1992;166:1143–1146.
535. Johnson VA, Merrill DP, Videler JA, et al. Two-drug combinations of zidovudine, didanosine, and recombinant interferon-alpha A inhibit replication of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 synergistically in vitro. *J Infect Dis.* 1991;164:646–655.
536. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS,* 2002. 16(18):2447–54.

537. Jones BD, Taikwel EK, Mercado AL, et al. Tuberculosis in patients with HIV infection who receive corticosteroids for presumed *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1686–1688.
538. Jones J, Hanson D, Ward J. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in cancer among HIV-infected persons. Abstract S3. Presented at the Second National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Md, April 6–8, 1998.
539. Jost S, Bernard MC, Kaiser L, et al. HIV super-infection: rapid replacement of AE subtype by B subtype. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Washington; 24–28 February, 2002.
540. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Tungyai P, et al. Exposure to Intrapartum Single-dose Nevirapine and Subsequent Maternal 6-Month Response to NNRTI-based Regimens. Abstract 41LB. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004.)
541. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1992;327:581–587.
542. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339:33
543. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339:33–39.
544. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000;22:685–708.
545. Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski JF Jr, et al. Pulmonary disease due to infection by *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1186–1194.
546. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukaemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukaemia. *Science*. 1982;218:571
547. Kamenga M, Ryder RW, Jingu M, et al. Evidence of marked sexual behaviour change associated with low HIV-1 seroconversion in 149 married couples with discordant HIV-1 status: Experiences at an HIV counselling centre in The Democratic Republic of Congo. *AIDS* 1991;5:61–67.
548. Kane, B. Rapid testing for HIV: Why so fast? *Ann Internal Med*. 1999; 131: 481–483.
549. Kapiga SH, Shao JF, Lwihula GK, et al. Risk factors for HIV infection among women in Dar-es-Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7:301–309.
550. Kaplan JE, Hanson D, Jones J. Risk factors for primary PCP in HIV-infected adolescents and adults in the U.S. Should history of AIDS-defining illness be included in the criteria for PCP prophylaxis? Abstract 290. In: Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, American Society of Microbiology, Washington, DC; January 22–26, 1997.
551. Kaplan JE, Hanson D, Jones J. Risk factors for primary PCP in HIV-infected adolescents and adults in the U.S. Should history of AIDS-defining illness be included in the criteria for PCP prophylaxis? Abstract 290. In: Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, American Society of Microbiology, Washington, DC; January 22–26, 1997.
552. Kaplan L, Hopewell P, Jaffe H. Kaposi's sarcoma involving the lung in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1988;1:23–30.
553. Kaplan L, Kahn J, Jacobson M, et al. Primary bile duct lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1989;110:162.
554. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA*. 1989;261:719–724
555. Kaposi M. Zur Nomenclatur des idiopathischen Pigmentsarkom Kaposi. *Arch Dermatol Syph (Berl)* 1894;29:164.
556. Karhumaki E, Viljanen ME, Cottler-Fox M, et al. An improved enrichment method for functionally competent, highly purified peripheral blood dendritic cells and its application to HIV-infected blood samples. *Clin Exp Immunol*. 1993;91:482–488.
557. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, Acosta EP, Vergis EN, Klingman K, Mellors JW, Eshleman SH, Scott TR, Collier AC. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS*. 2005 Jan 28;19(2):145–52.
558. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med*. 1996;2:405–411.
559. Kassler WJ, Haley C, Jones WK, et al. Performance of a rapid, on-site human immunodeficiency virus antibody assay in a public health setting. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2899–2902.
560. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996;22:268

561. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. JAMA. 1996;276:118–125.
562. Katlama C, Valantin MA, Matheron S, et al. Efficacy and tolerability of stavudine plus lamivudine in treatment-naïve and treatment-experienced patients with HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1998;129:525–531.
563. Kawakami K, Scheiderei C, Roeder RG. Identification and purification of a human immunoglobulin enhancer-binding protein (NF- κ B) that activates transcription from a human immunodeficiency virus type 1 promoter in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85:4700.
564. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 9-14, 2002. Abstract 533.
565. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 9-14, 2002; Seattle. Abstract 533.
566. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, et al. The epidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): Distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. Nat Med. 1996;2:918–924.
567. Keet IP, Klein MR, Just JJ, et al. The role of host genetics in the natural history of HIV-1 infection: The needles in the haystack. AIDS. 1996;10(Suppl A): S59–S67.
568. Kehrl JH, Rieckmann P, Kozlow E, et al. Lymphokine production by B cells from normal and HIV-infected individuals. Ann N Y Acad Sci. 1992;651:220–227.
569. Kelly, J.A., Murphy, D.A., Sikkema, K.J., and Kalichman, S.C. Psychological interventions to prevent HIV infection are urgently needed: new priorities for behavioral research in the second decade of AIDS. Am. Psychol 1993; 48: 1023-1034.
570. Kemper CA, Tucker RM, Lang DS, et al. Low dose dapsone prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS and AIDS-related complex. AIDS. 1990;4:1145–1148.
571. Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF, et al. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:2484–2488.
572. Kennedy CA, Goetz MB. Atypical roentgenographic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Arch Intern Med. 1992;152:1390–1398.
573. Kent SJ, Stent G, Sonza S, et al. HIV-1 infection of monocyte-derived macrophages reduces Fc and complement receptor expression. Clin Exp Immunol. 1994;95: 450–454.
574. Kerkau T, Bacik I, Bennink JR, et al. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) vpu protein interferes with an early step in the biosynthesis of major histocompatibility complex (MHC) class I molecules. J Exp Med. 1997;185:1295–1305.
575. Kessler HA, Blaauw B, Spear J, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. JAMA. 1987;258:1196–1199.
576. Khadir A, Coutlee F, Saint-Antoine P, et al. Clinical evaluation of Amplicor HIV-1 test for detection of human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995;9(3):257–263.
577. Kido H, Fukutomi A, Katunuma N. A novel membrane-bound serine esterase in human T4+ lymphocytes immunologically reactive with antibody inhibiting syncytia induced by HIV-1. Purification and characterization. J Biol Chem. 1990;265:21979–21985.
578. Kiebertz K, Yiannoutsos CP, Simpson D, AIDS Clinical Trials Group. A double-blind, randomized clinical trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in human immunodeficiency virus infection (Abstract). Ann Neurol. 1997;42:429.
579. Kiebertz KD, Eskin TA, Ketonen L, Tuite MJ. Opportunistic cerebral vasculopathy and stroke in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neurol. 1993;50:430–432.
580. Kiebertz KD, Seidlin M, Lambert JS, et al. Extended follow-up of peripheral neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with dideoxyinosine. J Acquir Immune Defic Syndr. 1992;5:60–64.
581. Kim SY, Byrn R, Groopman J, Baltimore D. Temporal aspects of DNA and RNA synthesis during human immunodeficiency virus infection: Evidence for differential gene expression. J Virol. 1989;63:3708.
582. Kinter A, Fauci AS. Interleukin-2 and human immunodeficiency virus infection: Pathogenic mechanisms and potential for immunologic enhancement. Immunol Res. 1996;15:1–15.
583. Kinter AL, Ostrowski M, Goletti D, et al. HIV replication in CD4+ T cells of HIV-infected individuals is regulated by a balance between the viral suppressive effects of endogenous beta-chemokines and the viral inductive effects of other endogenous cytokines. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:14076–14081.

584. Kinter AL, Poli G, Fox L, et al. HIV replication in IL-2-stimulated peripheral blood mononuclear cells is driven in an autocrine/paracrine manner by endogenous cytokines. *J Immunol.* 1995;154:2448–2459.
585. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, et al. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1995;332:228–232.
586. Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft J, Mathiesen L, Nielsen H, Pedersen C, Lundgren JD. Combination therapy containing zidovudine plus zalcitabine has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *AIDS* 1999;13:F9-16.
587. Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, et al. Selective tropism of lymphadenopathy-associated virus (LAV) for helper-inducer T-lymphocytes. *Science.* 1984;225:59–63
588. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV. *Nature.* 1984;312:767–768
589. Klein MR, Keet IPM, D'Amaro J, et al. Associations between HLA frequencies and pathogenic features of human immunodeficiency virus type 1 infection in seroconverters from the Amsterdam Cohort of Homosexual Men. *J Infect Dis.* 1994;169:1244–1249.
590. Klein MR, vanBaalen CA, Holwerda AM, et al. Kinetics of gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection: A longitudinal analysis of rapid progressors and long-term asymptomatics. *J Exp Med.* 1995;181:1365–1372.
591. Klein RS, Harris CA, Small CB, et al. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984;311:354–358.
592. Klein SA, Dobmeyer JM, Dobmeyer TS, et al. Demonstration of the Th1 to Th2 cytokine shift during the course of HIV-1 infection using cytoplasmic cytokine detection on single cell level by flow cytometry. *AIDS.* 1997;11:1111–1118
593. Klotman ME, Kim S, Buchbinder A, et al. Kinetics of expression of multiply spliced RNA in early human immunodeficiency virus type 1 infection of lymphocytes and monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:5011
594. Knobel H, Miro JM, De-Miguel V, et al. Efficacy of a Short-Term Prednisone Regimen in Nevirapine Associated Rash Prevention: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. Results of the GESIDA 09/99 Study. Abstract L-15. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17-20, 2000; Toronto.
595. Koblin BA, McCusker J, Lewis BF, et al. Racial/ethnic differences in HIV-1 seroprevalence and risky behaviors among intravenous drug users in a multisite study. *Am J Epidemiol.* 1990;132:837–846
596. Koebner H. Kranken Vorstellung (idiopathisches multiples sarcoma Hemorrhagicum der Extremitäten). *Arch Dermatol Syph (Berl)* 1909;94:121.
597. Koenig S, Earl P, Powell D, et al. Group-specific, major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic responses to human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) envelope proteins by cloned peripheral blood T cells from an HIV-1-infected individual. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:8638–8642.
598. Koenig S, Fuerst TR, Wood LV, et al. Mapping the fine specificity of a cytolytic T cell response to HIV-1 nef protein. *J Immunol.* 1990;145:127–135.
599. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science.* 1986;233:1089–1093.
600. Koga Y, Lindstrom E, Fenyo EM, et al. High levels of heterodisperse RNAs accumulate in T cells infected with human immunodeficiency virus and in normal thymocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:4521–4525.
601. Koga Y, Sasaki M, Yoshida H, et al. Cytopathic effect determined by the amount of CD4 molecules in human cell lines expressing envelope glycoprotein of HIV. *J Immunol.* 1990;144:94–102.
602. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with zidovudine. *Ann Intern Med.* 1997;127:119–125.
603. Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288: 1789-96.
604. Korber B, Theiler J, Wolinsky S. Limitations of a molecular clock applied to considerations of the origin of HIV-1. *Science.* 1998;280:1868.
605. Kotler DP. Wasting syndrome: Nutritional support in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1994;10:931–934.
606. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol.* 1994;68:4650–4655.
607. Koup RA, Sullivan JL, Levine PH, et al. Antigenic specificity of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity directed against human immunodeficiency virus in antibody-positive sera. *J Virol.* 1989;63:584–590.
608. Koup RA, Sullivan JL, Levine PH, et al. Detection of major histocompatibility complex class I-restricted, HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in the blood of infected hemophiliacs. *Blood.* 1989;73:1909–1914.
609. Kovacs J, Lance H, Masur H, et al. A phase III, placebo-controlled trial of recombinant alpha-interferon in asymptomatic individuals seropositive for the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Res.* 1987;35:479A.

610. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* 1984;100:663–671.
611. Kovacs JA, Ng VL, Leoung G, et al. Diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med.* 1988;318:589–593.
612. Kovacs JA, O'Neill D, Feuerstein I, et al. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet.* 1992;340:637–638.
613. Kral AH, Bluthenthal RN, Booth RE, Watters JK. HIV seroprevalence among street-recruited injection drug and crack cocaine users in 16 US municipalities. *Am J Public Health.* 1998;88:108–113.
614. Kreiss KJ, Coombs R, Plummer F, et al. Isolation of human immunodeficiency virus from genital ulcers in Nairobi prostitutes. *J Infect Dis.* 1989;160:380–384.
615. Kristal A, Nasca P, Burnett W, Mikl J. Changes in the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma associated with epidemic human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol.* 1988;128:711–718.
616. Krivine A, Firtion G, Cao L, et al. HIV replication during the first weeks of life. *Lancet.* 1992;339:1187–1189.
617. Krown S. The role of interferon in the therapy of epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 1987;14(Suppl 3):27–33.
618. Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, et al. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. *J Infect Dis.* 1999;179:52–58.
619. Kuiken CL, Foley B, Hahn B, Korber B, McCutchan F, Marx PA, et al, eds. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.
620. Kuritzkes DR, Marschner IC, Johnson VA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of lamivudine (3TC) in combination with zidovudine (ZDV), stavudine (d4T), or didanosine (ddI) in treatment naive patients. Abstract 1. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:79.
621. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med.* 1995;333:1721–1725.
622. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med.* 1995;333:1721–1725.
623. Ladman R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A, Trylesinski A, Katlama C, Girard PM, Raffi F, Yeni P, Bentata M, Jarrousee B, Michelet C, Flandre P, and Tonus Study Group. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: The tonus study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco; February 8–11, 2004. Abstract 52.
624. Lafrenie RM, Wahl LM, Epstein JS, et al. HIV-1-Tat protein promotes chemotaxis and invasive behavior by monocytes. *J Immunol.* 1996;157:974–977.
625. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factor for HIV-1 transmission in women: Results from a cohort study. *AIDS.* 1993;7:95–102.
626. Laga M, Taelman H, Van der Stuyft P, et al. Advanced immunodeficiency as a risk factor for heterosexual transmission of HIV. *AIDS.* 1989;3:361–366.
627. Lampitey PR, Kamenga MC, Weir SS. Prevention of sexual transmission of HIV in sub-Saharan Africa: Lessons learned. In: Laga M, ed. *AIDS in Africa*, 2nd ed. London: Rapid Science Publishers; 1997:63–77.
628. Landis SE, Schoenbach VJ, Weber DJ, et al. Results of a randomized trial of partner notification in cases of HIV infection in North Carolina. *N Engl J Med.* 1992;326:101–106.
629. Landman, R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A, Trylesinski A, Katlama C, Girard PM, Raffi F, Yeni P, Bentata M, Jarrousee B, Michelet C, Flandre P, and the Tonus Study Group. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8–11, 2004. San Francisco. Abstract 52.
630. Lane H, Feinberg J, Davery V, et al. Anti-retroviral effects of interferon-alpha in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1988;2:1218–1222.
631. Lange WR, Synder FR, Lozovsky D, et al. The geographic distribution of human immunodeficiency virus markers in parenteral drug abusers. *Am J Public Health.* 1988;78:443–446.
632. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science.* 1995;269:696–699.
633. Lathey JL, Pratt RD, Spector SA. Appearance of autologous neutralizing antibody correlates with reduction in virus load and phenotype switch during primary infection with human immunodeficiency virus type I. *J Infect Dis.* 1997;175: 231–232.
634. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Condreay LD, Gauthier J, Kuhns MC, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828–34.
635. Laurence J, Hodsiey AS, Posnett DN. Superantigen implicated in dependence of HIV-1 replication in T cells on TCR V beta expression. *Nature.* 1992;358:255–259.

636. Laurent-Crawford AG, Krust B, Muller S, et al. The cytopathic effect of HIV is associated with apoptosis. *Virology*. 1991;185:829–839.
637. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, et al. Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. *Arch Intern Med*. 1991;151:2411–2416.
638. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, et al. Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. *Arch Intern Med*. 1991;151:2411–2416.
639. Learmont J, Tindall B, Evans L, et al. Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. *Lancet*. 1992;340:863–867.
640. Lecuit M, Oksenhendler E, Sarfati C. Use of albendazole for disseminated microsporidian infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;19:332.
641. Lee BL, Medina I, Benowitz NL, et al. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of *Pneumocystis* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Evidence of drug interactions. *Ann Intern Med*. 1989;110:606–611.
642. Lefrere J-J, Roudot-Thoraval F, Mariotti M. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*. 1998;177:1541–1548.
643. Lemp GF, Payne SF, Temelso DN, et al. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA*. 1990;264:402–405.
644. Leonard R, Zagury D, Desportes I, et al. Cytopathic effect of human immunodeficiency virus in T4 cells is linked to the last stage of virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:33570–3574.
645. Leoung G, Stanford J, Giordano M, et al. A randomized, double-blind trial of TMP/SMX dose escalation vs. direct rechallenge in HIV⁺ persons at risk for PCP and with prior treatment-limiting rash or fever. Abstract No. LB-10. In: Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, September 28–October 1, 1997.
646. Leoung GS, Feigal DW Jr, Montgomery AB, et al. Aerosolized pentamidine for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia—the San Francisco Community Prophylaxis Trial. *N Engl J Med*. 1990;323:769–775.
647. Levine A. Acquired immunodeficiency syndrome–related lymphoma. *Blood*. 1992;80:8.
648. Levine B, Chaisson RE. *Mycobacterium kansasii*: A cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1991;114:861–868.
649. Levine WC, Revallo R, Kaune V, et al. Decline in sexually transmitted disease prevalence in female Bolivian sex workers: Impact of an HIV prevention project. *AIDS*. 1998;12:1899–1906.
650. Levy J, Hoffman A, Kramer S, et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*. 1984;225:840–842.
651. Levy JA, Greenspan D. HIV in saliva (Letter). *Lancet*. 1988;2:1248.
652. Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, et al. Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet*. 1985;2:586–588.
653. Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, et al. Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet*. 1985;2:586–588.
654. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg*. 1985;62:475–495.
655. Lewis SH, Reynolds-Kohler C, Fox HE, et al. HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet*. 1990;335:565–568.
656. Li CJ, Friedman DJ, Wang C, et al. Induction of apoptosis in uninfected lymphocytes by HIV-1 tat protein. *Science*. 1995;268:429–431.
657. Lieberman J, Fabry JA, Kuo MC, et al. Cytotoxic T lymphocytes from HIV-1 seropositive individuals recognize immunodominant epitopes in Gp160 and reverse transcriptase. *J Immunol*. 1992;148:2738–2747.
658. Lifson JD, Feinberg MB, Reyes GR, et al. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. *Nature*. 1986;323:725–728.
659. Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, et al. AIDS retrovirus induced cytopathology: Giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *Science*. 1986;232:1123–1127.
660. Little SJ. Transmission and prevalence of HIV resistance among treatment-naïve subjects. *Antivir Ther*. 2000;5:33–40.
661. Liu Z, Hultin LE, Cumberland WG, et al. Elevated relative fluorescence intensity of CD38 antigen expression on CD8⁺ T cells is a marker of poor prognosis in HIV infection: Results of 6 years of follow-up. *Cytometry*. 1996;26:1–7.
662. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus-type 1 replication. *Science*. 1994;266:801.
663. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus-type 1 replication. *Science*. 1994;266:801–805.
664. Louie M, Hurley A, Sun E, Brun S, Ho D, Markowitz M, McGowan I, Ramratnam B, Simon V, Ruiz N. A Regimen containing lopinavir/ritonavir, efavirenz, tenofovir DF, and lamivudine is well-tolerated and more

- potent than standard HAART. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires. Abstract 218.
665. Lucey DR, Pinto LA, Bethke FR, et al. In vitro immunologic and virologic effects of interleukin 15 on peripheral blood mononuclear cells from normal donors and human immunodeficiency virus type 1–infected patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:43–48
 666. Lucia B, Jennings C, Cauda R, et al. Evidence of a selective depletion of a CD16+ CD56+ CD8+ natural killer cell subset during HIV infection. *Cytometry*. 1995;22:10–15.
 667. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1993;329:995–1000.
 668. Lundgren JD, Barton SE, Lazzarin A, et al. Factors associated with the development of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 5,025 European patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21:106–113.
 669. Lundgren JD, Barton SE, Lazzarin A, et al. Factors associated with the development of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 5,025 European patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21:106–113.
 670. Lyerly HK, Matthews TJ, Langlois AJ, et al. Human T-cell lymphotropic virus IIIB glycoprotein (gp120) bound to CD4 determinants on normal lymphocytes and expressed by infected cells serves as target for immune attack. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:4601–4605.
 671. Lynn WS, Tweedale A, Cloyd MW. Human immunodeficiency virus (HIV-1) cytotoxicity: Perturbation of the cell membrane and depression of phospholipid synthesis. *Virology*. 1988;163:43–51.
 672. Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, et al. Incidence of human immunodeficiency virus–related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol*. 1995;13:2540–2546.
 673. Macallan DC, Noble C, Baldwin C, et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995;333:83–88.
 674. Macatonia SE, Lau R, Patterson S, et al. Dendritic cell infection, depletion and dysfunction in HIV-infected individuals. *Immunology*. 1990;71:38–45.
 675. Maciaszek J, Parada N, Cruikshank W, et al. IL-16 represses HIV-1 promoter activity. *J Immunol*. 1997;158:5–8.
 676. Mackewicz C, Balckbourn DJ, Levy JA. CD8+ T cells suppress human immunodeficiency virus replication by inhibiting viral transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:2308–2312.
 677. MacMahon E, Glass J, Hayward S, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet*. 1991;338:969.
 678. Maddon PJ, Dalglish AG, McDougal JS, et al. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell*. 1986;47:333–348.
 679. Maenza JR, Keruly JC, Moore RD, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human immunodeficiency virus–infected patients. *Clin Infect Dis*. 1996;173:219
 680. Maggi E, Mazzetti M, Ravina A, et al. Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. *Science*. 1994;265: 244–248.
 681. Magura S, Grossman JJ, Lipton DS, et al. Determinants of needle sharing among intravenous drug users. *Am J Public Health*. 1989;79:459–462.
 682. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):727–32.
 683. Mallory DL, Parrillo JE, Bailey KR, et al. Cardiovascular effects and safety of intravenous and intramuscular pentamidine isethionate. *Crit Care Med*. 1987;15:503–505.
 684. Manca F, Habeshaw JA, Dalglish AG. HIV envelope glycoprotein, antigen specific T-cell responses, and soluble CD4. *Lancet*. 1990;335:811–815.
 685. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. for the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-Zidovudine Combination for Prevention of Maternal-Infant Transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001;285(16):2083–2093.
 686. Marcus R, Culver DH, Bell DM, et al. Risk of human immunodeficiency virus infection among emergency department workers. *Am J Med*. 1993;94:363–370.
 687. Marder K, Liu X, Stern Y, et al. Neurologic signs and symptoms in a cohort of homosexual men followed for 4.5 years. *Neurology*. 1995;45:261–267.
 688. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1995;333:1534–1539.
 689. Marks G, Richardson JL, Maldonado N. Self-disclosure of HIV infection to sexual partners. *Am J Public Health*. 1991;81:1321–1323.
 690. Marshall DW, Brey RL, Cahill WT, et al. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1988;45:954–958.
 691. Marshall DW, Brey RL, Cahill WT, et al. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1988;45:954–958.
 692. Martinez E, Miro JM, Gonzalez J, et al. Withdrawal of *Mycobacterium avium* complex suppressive therapy in HIV-1 infected patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:147–148.

693. Masur H, et al. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1990;323:1500–1504.
694. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981;305:1431.
695. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1992;111:223–231.
696. Masur H, Polis MA, Tuazon CU, et al. Salvage trial of trimetrexate-leucovorin for the treatment of cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1993;167:1422–1426.
697. Masur H. Prevention and treatment of *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med*. 1992;327:1853–1860.
698. Mathews C, Barba D, Fullerton SC. Early biopsy versus empiric treatment with delayed biopsy of non-responders in suspected HIV associated cerebral toxoplasmosis: A decision analysis. *AIDS*. 1995;9:1243.
699. Matthews TJ, Langlois AJ, Robey WG, et al. Restricted neutralization of divergent human T-lymphotropic virus type III isolates by antibodies to the major envelope glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:9709–9713.
700. Mayeux R, Tang M, Tocad G, et al. Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology*. 1993;43:176–182.
701. Mazza DS, Grieco MH, Reddy MM, et al. Serum IgE in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74: 411–414.
702. McArthur JC, Cohen BA, Farzadegan H. Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol*. 1988;23:S34–S37.
703. McArthur JC, Cohen BA, Farzadegan H. Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol*. 1988;23:S34–S37.
704. McCusker J, Koblin B, Lewis BF, et al. Demographic characteristics, risk behaviors, and HIV seroprevalence among intravenous drug users by site of contact: Results from a communitywide HIV surveillance project. *Am J Public Health*. 1990;80:1062–1067.
705. McDonald CK, Kuritzkes DR. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Arch Intern Med*. 1997;157:951–959.
706. McNeil C. HIV infection with Hodgkin's disease: The virus makes a difference (News). *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:754–755.
707. Medina I, Mills J, Leoung G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome—a controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med*. 1990;323:776–782.
708. Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ, et al. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet*. 1987;728–731.
709. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940–1989. *Am J Epidemiol*. 1994;139:772–780.
710. Mellors J, Lederman M, Haas D, et al. Antiretroviral effects of therapy combining abacavir (1592) with HIV protease inhibitors (PIs). Abstract 4. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:79.
711. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*. 1995;122:573–579.
712. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946–954.
713. Mellors JW, Rinaldo CR, Phalguni G, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by quantity of virus in plasma. *Science*. 1996;272:1167–1170.
714. Meng TC, Fischl MA, Boota AM, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. A phase I/II study. *Ann Intern Med*. 1992;116:13–20.
715. Merck Research Laboratories. Letter to investigators. April 8, 1998.
716. Merrill DP, Moonis M, Chou TC, Hirsch MS. Lamivudine or stavudine in two- and three-drug combinations against human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *J Infect Dis*. 1996;173:355–364.
717. Merry C, Barry MG, Mulcahy F, et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with zidovudine in HIV-infected patients. *AIDS*. 1997;11:F29–F33.
718. Meyaard L, Otto S, Keet I, vanLier R, et al. Changes in cytokine secretion patterns of CD4⁺ T-cell clones in human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1994;84:4262–4268.
719. Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, et al. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science*. 1992;257:217–219.
720. Meyaard L, Otto SA, Keet IP, et al. Programmed death of T cells in human immunodeficiency virus infection. No correlation with progression to disease. *J Clin Invest*. 1994;93:982–988.
721. Meyaard L, Schuitemaker H, Miedema F. T-cell dysfunction in HIV infection: Anergy due to defective antigen-presenting cell function? *Immunol Today*. 1993;14:161–164.
722. Meyers G, Berzofsky JA, Korber B, et al. Human Retroviruses and AIDS. Los Alamos National Laboratory, New Mexico, 1992.

723. Michael N, Chang G, Louie L, et al. The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med*. 1997;3:338–340.
724. Michael NL, Chang G, D'arcy LA, et al. Defective accessory genes in a human immunodeficiency virus type 1–infected long-term survivor lacking recoverable virus. *J Virol*. 1995;69:4228–4236.
725. Michael NL, Chang G, D'arcy LA, et al. Functional characterization of human immunodeficiency virus type 1 nef genes in patients with divergent rates of disease progression. *J Virol*. 1995;69:6758–6769.
726. Michael NL, Nelson JA, KewalRamani VN, et al. Exclusive and persistent use of the entry coreceptor CXCR4 by human immunodeficiency virus type 1 from a subject homozygous for CCR5 delta32. *J Virol*. 1998;72:6040–6047.
727. Michael NL, Vahey M, Burke RS, et al. Viral DNA and mRNA expression correlate with the stage of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection in humans: Evidence for viral replication in all stages of HIV disease. *J Virol*. 1992;66:310–316.
728. Miedema F. Immunological abnormalities in the natural history of HIV infection: Mechanisms and clinical relevance. *Immunodef Rev*. 1992;3:173–193.
729. Miles SA. Pathogenesis of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Evidence of a viral etiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:1011–1021.
730. Miller MD, Margot N, Coakley D, Cheng A. Anti-HIV responses and development of RT mutations in antiretroviral-experienced patients adding tenofovir DF (TDF) therapy: Baseline and Week 24 genotypic analyses of Study 907. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16–19, 2001; Chicago. Abstract 1928.
731. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001;20:1025–8.
732. Miller MD, Margot NA, Lamy PD, Fuller MD, Anton KE, Mulato AS, Cherrington JM. Adefovir and tenofovir susceptibilities of HIV-1 after 24 to 48 weeks of adefovir dipivoxil therapy: genotypic and phenotypic analyses of study GS-96-408. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:450–8.
733. Miller MD, Margot NA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir DF (TDF) therapy: Integrated analyses of studies 902 and 907. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 24–28, 2002; Seattle. Abstract 43.
734. Mills J, Leoung G, Medina J, et al. Dapsone treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:1057–1060.
735. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-2'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:7096.
736. Mitsuyasu R, Groopman J. Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*. 1984;11:53–59.
737. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. NV15355 Study Team. *AIDS*. 1998;12:F103–F109.
738. Mizusawa H, Hirano A, Llena JF, Shintaku M. Cerebrovascular lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol*. 1988;76:451–457.
739. MMWR (a) Morb Mortal Wkly Rep. 1992;41(RR-17):1–19.
740. MMWR (b) Morb Mortal Wkly Rep. 1992;42(RR-17)
741. Mocroft A, Bofill M, Lipman M, et al. CD8+, CD38+ lymphocyte percent: A useful immunological marker for monitoring HIV-1–infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14:158–162.
742. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Yeni P, Rozenbaum W, Journot V, Morand-Joubert L, Fournier S, Morlat P, Dupont B, Delfraissy JF, Dellamonica P, Poizot-Martin I, Rosenthal E, Chene G. Once-daily Combination of Emtricitabine, Didanosine, and Efavirenz vs Continued PI-based HAART in HIV-infected Adults with Undetectable Plasma HIV-RNA: 48-week Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial (ALIZE-ANRS 99). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10–14, 2003. Abstract 551.
743. Molina JM, Goguel J, Sarfati C, et al. Drug screening for treatment of *Enterocytozoon bienewisi* infections in patients with HIV infection (ANRS 034). Abstract No. 687. In: Abstracts of the Fourth International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 22–26, 1996.
744. Molina JM, Oksenhendler E, Beauvais B, et al. Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in patients with AIDS: Clinical features and response to albendazole therapy. *J Infect Dis*. 1995;171:245.
745. Monini P, de Lellis L, Fabris M, et al. Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N Engl J Med*. 1996;334:1168–1172.
746. Montagnier L. *Virus*. New York: Norton, 2000.
747. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: The INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*. 1998;279:930–937.
748. Montaner JS, Zala C, Conway B, et al. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease receiving chronic didanosine therapy: Canadian HIV trials network protocol 080. *J Infect Dis*. 1997;175:801–806.

749. Montaner JSG, Lawson LM, Gervais A, et al. Aerosol pentamidine for secondary prophylaxis of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: A randomized, placebo-controlled study. *Ann Intern Med.* 1991;114:948–953.
750. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis.* 1996;173:60–67.
751. Moore RD, Hidalgo J, Sugland B, et al. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1412–1416.
752. Moorman A, Von Bargen J, Palella F, et al. Determinants of “breakthrough” *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in the HIV outpatient study (HOPS). Abstract No. 294. In: Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, American Society of Microbiology, Washington, DC; January 22–26, 1997.
753. Morgello S, Block GA, Price RW, Petito CK. Varicella-zoster virus leukoencephalitis and cerebral vasculopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112:173–177.
754. Morris JT, Kelly JW. Effective treatment of cerebral toxoplasmosis with doxycycline. *Am J Med.* 1992;93:107.
755. Moses S, Plummer FA, Ngugi E, et al. Controlling HIV in Africa: Effectiveness and cost of an intervention in a high-frequency STD transmitter core group. *AIDS.* 1991;5:407–411. 73. Laga M, Alary M, Nzila N, et al. Condom promotion and STD treatment, and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers. *Lancet.* 1994;344:2446–2448.
756. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: Three year follow up of the San Francisco General Hospital Cohort. *BMJ.* 1988;296:745–750.
757. Moss AR, Osmond D, Bacchetti P, et al. Risk factors for AIDS and HIV seropositivity in homosexual men. *Am J Epidemiol.* 1987;125:1035–1047.
758. Moss GB, Overbaugh J, Welch M, et al. Human immunodeficiency virus DNA in urethral secretions in men: Association with gonococcal urethritis and CD4 depletion. *J Infect Dis.* 1995;172:1469–1474.
759. Moss PA, Rowland-Jones SL, Frodsham PM, et al. Persistent high frequency of human immunodeficiency virus-specific cytotoxic T cells in peripheral blood of infected donors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:5773–5777.
760. Moyle G, Maitland D, Hand J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. Early virological failure in persons with viral loads >100,000 cps/ml and CD4 counts <200 cells/mm³ receiving ddI/tenofovir/efavirenz as initial therapy: results from a randomized comparative trial. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30 - November 2, 2004; Washington, DC. Abstract H-566.
761. Moyle G, Maitland D, Hand J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. Early virological failure in persons with viral loads >100,000 cps/ml and CD4 counts <200 cells/mm³ receiving ddI/tenofovir/efavirenz as initial therapy: results from a randomized comparative trial. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30–November 2, 2004; Washington, DC. Abstract H-566.
762. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, Clumeck N, DelFraissy JF, Johnson M, Pelgrom J, Reynes J, Vittecoq D, DeLora P, Salgo M, Duff F. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. Study of Protease Inhibitor Combinations in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:128–37.
763. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000;22:911–36; discussion 898.
764. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000;22:911–36; discussion 898.
765. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000;22:911–36; discussion 898.
766. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther.* 2000 Aug;22(8):911–36; discussion 898.
767. Muller F, Rollag H, Froland SS. Reduced oxidative burst responses in monocytes and monocyte-derived macrophages from HIV-infected individuals. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;82:10–15.
768. Muller H, Weier S, Kojouharoff G, et al. Distribution and infection of Langerhans cells in the skin of HIV-infected healthy subjects and AIDS patients. *Res Virol.* 1993;144:59–67.
769. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, Gerales M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Clarithromycin (CLR) in Healthy Subjects. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, September 27–30, 2002, Abstract H1717.
770. Muñoz A, Schragger L, Bacellar H, et al. Trends in the incidence of outcomes defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the Multicenter AIDS Cohort Study: 1985–1991. *Am J Epidemiol.* 1993;137:423–438.
771. Murayama T, Cai Q, Rinaldo CR. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by CD16+ lymphocytes from HIV-seropositive homosexual men. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;55:297–304.

772. Muro-Cacho CA, Pantaleo G, Fauci AS. Analysis of apoptosis in lymph nodes of HIV-infected persons. *J Immunol.* 1995;154:5555–5566
773. Murphy RL, Gulick RM, DeGruttola V, et al. Treatment with amprenavir alone or amprenavir with zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1999;179:808–816.
774. Murphy RL, Lavelle JP, Allan JD, et al. Aerosol pentamidine prophylaxis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: Results of a blinded dose-comparison study using an ultrasonic nebulizer. *Am J Med.* 1991;90:418–426.
775. Murray HW, Godbold JH, Jurica KB, Roberts RB. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: Reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med.* 1989;86:533–538.
776. Murray HW, Godbold JH, Jurica KB, Roberts RB. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: Reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med.* 1989;86:533–538.
777. Musey L, Hughes J, Schacker T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1267–1274.
778. Musicco M, Lazzarin A, Nicolasi A, et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission: Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med.* 1994;154:1971–1976.
779. Muster T, Steindl F, Purtscher M, et al. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 1993;67:6642–6647.
780. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature.* 1987;326:711.
781. Naif HM, Li S, Ho-Shon M, et al. The state of maturation of monocytes into macrophages determines the effects of IL-4 and IL-13 on HIV replication. *J Immunol.* 1997;158:501–511.
782. Naimi N, Plancherel C, Bosser C, et al. Anticardiolipin antibodies in HIV-negative and HIV-positive hemophiliacs. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1990;1:5–8.
783. Nakagawa M, Maruyama Y, Sugita H, Osame M. Nationwide survey of neurologic manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in Japan. *Intern Med.* 1997;36:175–178.
784. Nasr S, Brynes R, Garrison C, Chan W. Peripheral T-cell lymphoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer.* 1988;61:947–951.
785. National Commission on AIDS. Behavioral and social sciences and the HIV/AIDS epidemic. National Commission on AIDS, Washington, DC, 1993
786. Navia BA, Cho E-S, Petit CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol.* 1986;19:525–535.
787. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol.* 1986;19:517–524.
788. Navin TR, Fontaine RE. Intravenous versus intramuscular administration of pentamidine. *N Engl J Med.* 1984;311:1701–1702.
789. Neaigus A, Sufian M, Friedman SR, et al. Effects of outreach intervention on risk reduction among intravenous drug users. *AIDS Educ Prev.* 1990;2:253–271
790. Nelson KE, Celentano DD, Eiumtrakol S, et al. Changes in sexual behavior and a decline in HIV infection among young men in Thailand. *N Engl J Med.* 1996;335:297–303.
791. Nelson KE, Vlahov D, Cohn S, et al. Sexually transmitted diseases in a population of intravenous drug users: Association with seropositivity to the human immunodeficiency virus (HIV). *J Infect Dis.* 1991;164:457–463
792. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, Atkins M, Barr A, Matthews G, Pillay D, Fisher M, Bower M, Gazzard B. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS.* 2003 Jan 3;17(1):F7-F10.
793. Newcomer VD. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome in the elderly (Letter). *Arch Dermatol.* 1997;133:1311–1312.
794. Nickoloff B, Foreman K. Charting a new course through the chaos of KS (Kaposi's sarcoma). *Am J Pathol.* 1996;148:1323–1329.
795. Nielsen TL, Eeftink Schattenkerk JK, Jensen BN, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:726–731.
796. Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Cohen C, McGovern R, Adler E, McLaren C. Antiviral Efficacy, Metabolic Changes and Safety of Atazanavir (ATV) Versus Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) in Combination with 2 NRTIs in Patients Who Have Experienced Virologic Failure with Prior Pi-Containing Regimen(s): 24-Week Results from BM. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, July 13-16, 2003. Abstract 117.
797. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type I infection: Review of pathogenesis and early treatment intervention in human and animal retrovirus infections. *J Infect Dis.* 1993;168:1490–1501.
798. Niwa Y, Yano M, Futaki S, et al. T-cell membrane-associated serine protease, tryptase TL2, binds human immunodeficiency virus type 1 gp120 and cleaves the third-variable-domain loop of gp120. Neutralizing

- antibodies of human immunodeficiency virus type 1 inhibit cleavage of gp120. *Eur J Biochem.* 1996;237:64–70.
799. Nixon DF, Townsend AR, Elvin JG, et al. HIV-1 gag-specific cytotoxic T lymphocytes defined with recombinant vaccinia virus and synthetic peptides. *Nature.* 1988;336:484–487.
800. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:653–659.
801. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:2445–2451.
802. Noskin GA, Murphy RL, Black JR, Phair JP. Salvage therapy with clindamycin/primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1992;14:183–188.
803. Notermans DW, Jurriaans S, de Wolf F, Foudraine NA, de Jong JJ, Cavert W, Schuworth CM, Kauffmann RH, Meenhorst PL, McDade H, Goodwin C, Leonard JM, Goudsmit J, Danner SA. Decrease of HIV-1 RNA levels in lymphoid tissue and peripheral blood during treatment with ritonavir, lamivudine and zidovudine. Ritonavir/3TC/ZDV Study Group. *AIDS* 1998;12:167-73.
804. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Rosado R, Diaz B, Gonzalez-Lahoz J. The SENC trial: a randomized, open-label study comparing efavirenz versus nevirapine. Results at 48 weeks. The XIV International AIDS Conference, Barcelona, July, 2002. Abstract TuPeB4441.
805. Oberlin E, Amara A, Bachelier F, et al. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature.* 1996;382:833–835
806. O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, et al. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in human immunodeficiency virus-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1997;24:854–859.
807. O'Brien S. AIDS: A role for host genes. *Hosp Pract.* 1998;33:53.
808. O'Brien T, Winkler C, Dean M, et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 Δ 32. *Lancet.* 1997;349:1219
809. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the multicenter hemophilia cohort study. *JAMA.* 1996;276:105–110.
810. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood.* 1995;86:1082–1089.
811. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med.* 1996;334:426–431.
812. O'Doherty MJ, Thomas S, Page C, et al. Differences in relative efficacy of nebulizers for pentamidine administration. *Lancet.* 1988;2:1283–1286.
813. Ogg G, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1 specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science.* 1998;279:2103–2106.
814. Ognibene FP, Shelhamer J, Gill V, et al. The diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome using subsegmental bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:933–937.
815. Ojo-Amaize EA, Nishanian P, Keith DE, et al. Antibodies to human immunodeficiency virus in human sera induce cell-mediated lysis of human immunodeficiency virus-infected cells. *J Immunol.* 1987;139:2458–2463.
816. Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, et al. Natural killer cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro. *J Clin Invest.* 1998;102:223–231.
817. O'Mara E, Mummaneni V, Bifano M, Randall D, Uderman H, Knox L, Gerald M. Steady-State Pharmacokinetic Interaction Study Between BMS-232632 and Ritonavir in Healthy Subjects. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Sept. 4-8, 2001, Abstract 740.
818. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immun Defic Syndr.* 1993;7:39–45.
819. O'Riordan TG, Smaldone GC. Exposure of health care workers to aerosolized pentamidine. *Chest.* 1992;101:1494–1499.
820. Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:2336–2340
821. Osmond D, Chaisson RE, Moss A, et al. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med.* 1987;317:246.
822. Oyaizu N, McCloskey TW, Coronese M, et al. Accelerated apoptosis in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from human immunodeficiency virus type-1 infected patients and in CD4 cross-linked PBMCs from normal individuals. *Blood.* 1993;82:3392–3400
823. Packer SJ, Cesario T, Williams JH Jr. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med.* 1988;109:389–393.

824. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA*. 1991;266:1664–1667.
825. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. The effect of number of exposures on the risk of heterosexual HIV transmission. *J Infect Dis*. 1990;161:883–887.
826. Pakker NG, Kroon EDM, Roos MTL, et al. Immune restoration does not invariably occur following long-term HIV-1 suppression during antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:203–212.
827. Palasithran P, Ziegler JB, Stewart GJ, et al. Breastfeeding during primary human immunodeficiency virus infection and risk of transmission from mother to infant. *J Infect Dis*. 1993;167:441.
828. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853–860.
829. Palker TJ, Clark ME, Langlois AJ, et al. Type-specific neutralization of the human immunodeficiency virus with antibodies to env-encoded synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:1932–1936.
830. Pallesen G, Gerstoft J, Mathiesen L. Stages in LAV/HTLV-III lymphadenitis: I. Histological and immunohistological classification. *Scand J Immunol*. 1987;25: 83–91.
831. Pantaleo G, Butini L, Graziosi C, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection in CD4+ T lymphocytes genetically deficient in LFA-1: LFA-1 is required for HIV-mediated cell fusion but not for viral transmission. *J Exp Med*. 1991;173:511–514.
832. Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:254–258.
833. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, et al. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. *Nature*. 1994;370:463–467.
834. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol*. 1996;50:825–854.
835. Pantaleo G, Graziosi C, Butini L, et al. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:9838–9842.
836. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*. 1993;362:355–358.
837. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*. 1993;362:355–358.
838. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subject with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995;332:209–216.
839. Pape JW, Verdier RI, Boney M, et al. Cyclospora infection in adults infected with HIV: Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1994;121:654.
840. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989;320:1044.
841. Para MF, Dohn M, Fram P, et al. ACTG 268 Trial—gradual initiation of trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP). Abstract No. 2. In: Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, American Society of Microbiology, Washington, DC; January 22–26, 1997.
842. Park YD, Belman AL, Kim TS. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Adv Neurol*. 1990;28:303–311.
843. Pasquier, C., P.Y. Bello, P. Gourney, J. Puel, and J. Izopet. A new generation of serum anti-HIV antibody immunocapture assay for saliva testing. *Clin Diag Virol* 1997; 8: 195–197.
844. Paterson DL, Georgioui PR, Allworth AM, et al. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20:250–254.
845. Paton P, Poly H, Gonnard P. Acute meningoradiculitis concomitant with seroconversion to human immunodeficiency virus type 1. *Res Virol*. 1990;141:427–433.
846. Paul DA, Falk LA, Kessler HA, et al. Correlation of serum HIV antigen and antibody with clinical status in HIV-infected patients. *J Med Virol*. 1987;22: 357–363.
847. Pavia AT, Benyo M, Niler L, et al. Partner notification for control of HIV: Results after 2 years of a statewide program in Utah. *Am J Public Health*. 1993;83:1418–1424.
848. Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. *Nat Med*. 1996;2:412–417.
849. Pedersen C, Katzenstein T, Nielsen C, et al. Prognostic value of serum HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: Relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16:93–99.
850. Peeters M. Recombinant HIV sequences: their role in the global epidemic. In: Human retroviruses and AIDS 2000: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid Sequences. Kuiken CL, Foley B, Hahn B, et al, eds. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM
851. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: Analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986;58:611–616.
852. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. *Nature*. 1997;387:188–191.

853. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 1997;25:242–246.
854. Peterman TA, Lui KJ, Lawrence DN, et al. Estimating the risks of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Transfusion*. 1987;27:371–374.
855. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, et al. Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. *JAMA*. 1988;59:55–58.
856. Peters M, Anderson J, Lynch P, Jacobson J, Sherman K, Alston Smith B, Swindells S, Liu T, Johnson V, Pollard R, Rooney J, Polsky B, and AACTG 5127 team. Tenofovir Disoproxil Fumarate Is Not Inferior to Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B Virus in Subjects Who Are Co-infected with HIV: Results of ACTG A5127. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22–25, 2005; Boston. Abstract 124.
857. Petrukevitch A, Del Amo J, Phillips AN, et al. Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: A retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS*. 1998;12:107–113.
858. Phuapradit W. Timing and mechanism of perinatal human immunodeficiency virus-1 infection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38:293–297.
859. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1996;335:384–391.
860. Pinto AN. AIDS and cerebrovascular disease. *Stroke*. 1996;27:538–543.
861. Piot P, Laga M. Genital ulcers, other sexually transmitted diseases, and the sexual transmission of HIV. The first two may be important risk factors for the third. *BMJ*. 1989;298:623–624.
862. Piscitelli S, Bechtel C, Sadler B, Falloon J. The Addition of a Second Protease Inhibitor Eliminates Amprenavir-Efavirenz Drug Interactions and Increases Plasma Amprenavir Concentrations. Abstract 78. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30 - February 2, 2000; San Francisco.
863. Plata F, Autran B, Martins LP, et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature*. 1987;328:348–351.
864. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1991;163:233–239.
865. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL, Luna E, Gonzalez A, Pedrol E, Lozano L, Ocana I, Libre JM, Casiro A, Aranda M, Barrufet P, Martinez-Lacasa J, Miro JM, Badia X, Casado A, Lupo S, Cahn P, Manos M, Estela J. A randomized clinical trial comparing nevirapine or zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther*. 2002 Jun;7(2):81–90.
866. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure and occurrence of resistance in naive patients receiving tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2004;9:S172.
867. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure and occurrence of resistance in naive patients receiving tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2004;9:S172.
868. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, et al. Isolation of a new type-C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. *Nature*. 1981;294:2686.
869. Pokrovsky VV, Eramova EU. Nosocomial outbreak of HIV infection in Elista, USSR. Abstract W.A.O.5. Presented at the Fifth International Conference on AIDS. Montreal, June 4–9, 1989.
870. Poli G, Botazzi B, Acero R, et al. Monocyte function in intravenous drug abusers with lymphadenopathy syndrome and in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Selective impairment of chemotaxis. *Clin Exp Immunol*. 1985;62: 136–142.
871. Poli G, Fauci A. Role of cytokines in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. In: Aggarwal B, Puri R, eds. *Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy*. Cambridge, Mass: Blackwell Science; 1995:421–449.
872. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med*. 1987;316:61–66.
873. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med*. 1987;316:61–66.
874. Polyak S, Chen H, Hirsch D, et al. Impaired class II expression and antigen uptake in monocytic cells after HIV-1 infection. *J Immunol*. 1997;159:2177–2188.
875. Pope M, Frankel SS, Mascola JR, et al. Human immunodeficiency virus type 1 strains of subtypes B and E replicate in cutaneous dendritic cell–T-cell mixtures without displaying subtype-specific tropism. *J Virol*. 1997;71:8001–8007.
876. Popovic M, Sarngadharan M, Read E, et al. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224:497–500.
877. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. A method for the detection, isolation, and continuous production of cytopathic human T-lymphotropic retroviruses of the HTLV family (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224:497

878. Porter S, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:1643–1648.
879. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:1643–1648.
880. Posnett DN, Kabak S, Dobrescu D, et al. The HIV-1 reservoir in distinct V beta subsets of CD4 T cells: Evidence for a putative superantigen. *J Clin Immunol.* 1995;15(Suppl):18S–21S.
881. Posnett DN, Kabak S, Hochtsev A, et al. T-cell antigen receptor V beta subsets are not preferentially deleted in AIDS. *AIDS.* 1993;7:625–631.
882. Powderly W, Sension M, Conant M, et al. The efficacy of Viracept (nelfinavir mesylate, NFV) in pivotal phase II/III double-blind randomized controlled trials as monotherapy and in combination with d4T or AZT/3TC. Abstract 370. In: 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC; 1997:132.
883. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: The end of opportunism? *JAMA.* 1998;280:72–77.
884. Poznansky MC, Walker B, Haseltine WA, et al. A rapid method for quantitating the frequency of peripheral blood cells containing HIV-1 DNA. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4:368–373.
885. Presant C, Gala K, Wiseman C, et al. Human immunodeficiency virus-associated T-cell lymphoblastic lymphoma in AIDS. *Cancer.* 1987;60:1459–1461.
886. Preston S, Piliero P, O'Mara E, Mummaneni V, Randall D, Morvillo C, Geraldine M, Agarwala S, Drusano G. Evaluation of Steady-State Interaction between Atazanavir (ATV) and Efavirenz (EFV). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 24–28, 2002, Abstract 443-W.
887. Prochaska, J.O., DiClemente, C.C., and Norcross, J.C. In search of how people change: application to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992; 47: 1102–1114.
888. Pu R, Coleman J, Omori M, et al. Dual-subtype FIV vaccine protects cats against in vivo swarms of both homologous and heterologous subtype FIV isolates. *AIDS* 2001; 15: 1225–37
889. Putney SD, Matthews TJ, Robey WG, et al. HTLV-III/LAV–neutralizing antibodies to an *E. coli*–produced fragment of the virus envelope. *Science.* 1986;234:1392–1395.
890. Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA.* 1997;278:58–62.
891. Quinn TC. Association of sexually transmitted diseases and infection with the human immunodeficiency virus: Biological cofactors and markers of behavioral interventions. *Int J STD AIDS.* 1996;7(Suppl 2):S17–S24.
892. Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. The epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome in the 1990s. *Lancet.* 1996;348:99–106.
893. Quinnan GV, Masur H, Rook AH, et al. Herpesvirus infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA.* 1984;252:72–77.
894. Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet.* 1998;351:252–255.
895. Racz P, Tenner-Racz K, Kahl C, et al. Spectrum of morphologic changes of lymph nodes from patients with AIDS or AIDS-related complexes. *Prog Allergy.* 1986;37:81–181.
896. Rana S, Besson G, Cook DG, et al. Role of CCR5 in infection of primary macrophages and lymphocytes by macrophage-tropic strains of human immunodeficiency virus: Resistance to patient-derived and prototype isolates resulting from the delta ccr5 mutation. *J Virol.* 1997;71:3219–3227
897. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zidovudine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: The CAESAR trial. *Lancet.* 1997;349:1413–1421.
898. Raport C, Gosling J, Schweickart V, et al. Molecular cloning and functional characterization of a novel human CC chemokine receptor (CCR5) for RANTES, MIP-1beta, and MIP-1alpha. *J Biol Chem.* 1996;271:17161–17166
899. Rasheed S, Li Z, Xu D, Kovacs A. Presence of cell-free human immunodeficiency virus in cervicovaginal secretions is independent of viral load in the blood in human immunodeficiency virus–infected women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:122–129
900. Ravalli S, Chabon A, Khan A. Gastrointestinal neoplasia in young HIV-positive patients. *Am J Clin Pathol.* 1989;91:458–461.
901. Real F, Oettgen H, Krown S. Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome: Treatment with high and low doses of leukocyte A interferon. *J Clin Oncol.* 1986;4:544–551.
902. Reitter JN, Means RE, Desrosiers RC. A role for carbohydrates in immune evasion in AIDS. *Nat Med.* 1998;4:679
903. Reitz MS, Wilson C, Naugle C, et al. Generation of a neutralization-resistant variant of HIV-1 is due to selection for a point mutation in the envelope gene. *Cell.* 1988;54:57–63.
904. Remick S. Non–AIDS-defining cancers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:1203–1213.
905. Report of a Consensus Workshop, Siena, Italy, January 17–18, 1992. Early diagnosis of HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:1169–1178
906. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. *Neurology.* 1988;38:9–14.

907. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. *Neurology*. 1988;38:9–14.
908. Resnick L, Dimarzo-Veronese F, Schupbach J. Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med*. 1985;313:1498–1504.
909. Resnick L, Dimarzo-Veronese F, Schupbach J. Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med*. 1985;313:1498–1504.
910. Reynes J, Peyriere H, Merle de Boever C, Le Moing V. Renal tubular injury and severe hypophosphoremia (Fanconi syndrome) associated with tenofovir therapy. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 9-14, 2002; Seattle. Abstract 717.
911. Rhone SA, Hogg RS, Yip B, et al. The antiviral effect of ritonavir and saquinavir in combination amongst HIV-infected adults: Results from a community-based study. *AIDS*. 1998;12:619–624.
912. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987;317:192–197.
913. Richman DD, Havlir D, Corbeil J, et al. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *J Virol*. 1994;68:1660–1666.
914. Rieckmann P, Poli G, Fox CH, et al. Recombinant gp120 specifically enhances tumor necrosis factor- α production and Ig secretion in B lymphocytes from HIV-infected individuals but not from seronegative donors. *J Immunol*. 1991;147:2922–2927.
915. Rieckmann P, Poli G, Kehrl JH, et al. Activated B lymphocytes from human immunodeficiency virus–infected individuals induce virus expression in infected T cells and a promonocytic cell line, U1. *J Exp Med*. 1991;173:1–5.
916. Rios A, Mansell P, Newell G, et al. Treatment of acquired immunodeficiency syndrome–related Kaposi's sarcoma with lymphoblastoid interferon. *J Clin Oncol*. 1985;3:506–512.
917. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, Tebas P. Tenofovir Disoproxil Fumarate Therapy for Chronic Hepatitis B in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis B Virus-Coinfected Individuals for Whom Interferon- α and Lamivudine Therapy Have Failed. *J Infect Dis*. 2002 Dec 15;186(12):1844–7.
918. Riviere Y, McChesney MB, Porrot F, et al. Gag-specific cytotoxic responses to HIV type 1 are associated with a decreased risk of progression to AIDS-related complex or AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:903–907.
919. Riviere Y, Tanneau-Salvadori F, Regnault A, et al. Human immunodeficiency virus–specific cytotoxic responses of seropositive individuals: Distinct types of effector cells mediate killing of targets expressing gag and env proteins. *J Virol*. 1989;63:2270–2277.
920. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2293–303.
921. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2293–303.
922. Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature proposal. In: *Human retroviruses and AIDS 1999: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences*.
923. Robinson WE, Kawamura T, Gorny MK, et al. Human monoclonal antibodies to the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmembrane glycoprotein gp41 enhance HIV-1 infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:3185–3189.
924. Robinson WE, Montefiori DC, Mitchell WM. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Lancet*. 1988;1:790–794.
925. Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, Nadler M, Knechten H. Efficacy and Safety of bid firstline ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Jan 31-Feb 4, 1999; Chicago. Abstract 631.
926. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, Millard JM, Wannamaker PG. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jan 1;35(1):22–32.
927. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, Millard JM, Wannamaker PG. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jan 1;35(1):22–32.
928. Rodriguez-Guardado A, Maradona JA, Carton JA, et al. *Pneumocystis carinii* prophylaxis can be discontinued after CD4⁺ cell recovery over 200 \times 10⁶/l (Letter). *AIDS*. 1998;12:2355–2356.
929. Rogers MF, Ou CY, Rayfield M, et al. Use of the polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers. *N Engl J Med*. 1989;320:1649–1654.

930. Rogers MF, Schochetman G, Hoff R. Advances in diagnosis of HIV infection in infants. In: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. *Pediatric AIDS: The Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:219–238.
931. Rogo K, Kavoo-Linge. Human immunodeficiency virus seroprevalence among cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1990;37:87–92.
932. Roldan EO, Moskowitz L, Hensley GT. Pathology of the heart in AIDS. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:943–946.
933. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: Regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;98:279–285.
934. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science*. 1997;278:1447–1450.
935. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science*. 1997;278:1447–1450.
936. Rosenberger DF, Serdarevic ON, Erlandson RA, et al. Successful treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin in a patient with AIDS. *Cornea*. 1993;12:261.
937. Rothenberg RB, Scarlett M, del Rio C, et al. Oral transmission of HIV. *AIDS*. 1998;12:2095–2105.
938. Rowley JT, Anderson RM. Modelling the impact and cost-effectiveness of HIV prevention efforts. *AIDS* 1994; 8: 539–48.
939. Royce RA, Luckmann RS, Fusaro RE, et al. The natural history of HIV-1 infection: Staging classifications of disease. *AIDS*. 1991;5:355–364.
940. Rubbert A, Combadiere C, Ostrowski M, et al. Dendritic cells express multiple chemokine receptors used as coreceptors for HIV entry. *J Immunol*. 1998;160:3933–3941.
941. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR*. 1994;15:1885–1894.
942. Rusche JR, Javaherian K, McDanal C, et al. Antibodies that inhibit fusion of human immunodeficiency virus-infected cells bind a 24-amino acid sequence of the viral envelope, gp120. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:3198–3202.
943. Russian DA, Kovacs J. *Pneumocystis carinii* in Africa: An emerging pathogen? *Lancet*. 1995;346:1242–1243.
944. Rustin MHA, Ridely CM, Smith MD, et al. The acute exanthem associated with seroconversion to human T-cell lymphotropic virus III in a homosexual man. *J Infect Dis*. 1986;12:161–163.
945. Rutschmann O, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. *AIDS*. 1998;12:F71.
946. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 1998;12:F71–F77.
947. Ryder RW, Manzila T, Baende E, et al. Evidence from Zaire that breastfeeding by HIV-1 seropositive mothers is not a major route for perinatal HIV-1 transmission but does decrease morbidity. *AIDS*. 1991;5:709–714.
948. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med*. 1989;320:1637–1642.
949. Saag M, Knowles M, Chang Y, et al. Durable effect of VIRACEPT (nelfinavir mesylate, NFV) in triple combination therapy. Abstract I-101. In: 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto; 1997.
950. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Mondou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F; FTC-301A Study Team. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):180–9.
951. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Mondou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F; FTC-301A Study Team. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):180–9.
952. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Mondou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F; FTC-301A Study Team. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):180–9.
953. Saah AJ, Hoover DR, Peng Y, et al. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *JAMA*. 1995;273:1197–1202.
954. Safai B. Pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*. 1987;2(Suppl 3):7–12.
955. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis*. 1994;170:912–917.

956. Safrin, S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med.* 1996;124:792–802.
957. Saha K, Bentsman G, Chess L, et al. Endogenous production of beta-chemokines by CD4+, but not CD8+, T-cell clones correlates with the clinical state of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected individuals and may be responsible for blocking infection with non-syncytium-inducing HIV-1 in vitro. *J Virol.* 1998;72:876–881.
958. Samson M, Labbe O, Mollereau C, et al. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene. *Biochemistry.* 1996;35:3362–3367
959. Samson M, Libert F, Doranz B, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature.* 1996;382:722–725
960. Samuel MC, Hessel N, Shiboski S, et al. Factors associated with human immunodeficiency virus seroconversion in homosexual men in three San Francisco cohorts. *J Acquir Immun Defic Syndr.* 1993;6:303.
961. Sanne I, Cahn P, Percival L, Phanuphaak P, Kelleher T, Wellens I, Giordano M, Pantaleo G, and the BMS-008 International Trial Group. Atazanavir vs Nelfinavir in Combination with Stavudine and Lamivudine in Treatment-Naive HIV-Infected Patients, 48-Week Results, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, December 16-19, 2001, Abstract I-667.
962. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S; AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Jan 1;32(1):18-29.
963. Sanne I, Quinn JB, Harris J, Shaw A, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Moxham C, Rousseau F. Genotypic analysis of HIV-1 infected ART-naive patients receiving emtricitabine (FTC) or lamivudine (3TC) in a double blind equivalence trial. XIV International AIDS Conference, Barcelona, July 7-12, 2002. Abs TuPeB4433
964. Saracco A, Musico M, Nicolosi A, et al. Man-to-women sexual transmission of HIV: Longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:497–502.
965. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med.* 1996;335:1099–1106.
966. Sargent S, Green S, Para M, et al. Sustained plasma viral burden reductions and CD4 increases in HIV-1 infected patients with rescriptor (DLV) + zidovudine (ZDV) + zalcitabine (3TC). Abstract 699. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998:209.
967. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, et al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science.* 1984;224:506.
968. Sattler F, Briggs W, Antonipillai I, et al. Low dihydrotestosterone and weight loss in the AIDS wasting syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;18:246–251.
969. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for therapy of *Pneumocystis pneumonia*: A prospective non-crossover study in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1988;109:280–287.
970. Sattler FR, Frame P, Davis R, et al. Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS Clinical Trials Group Protocol 029/031. *J Infect Dis.* 1994;170:165–172
971. Saville M, Lietzau J, Pluda J, et al. Activity of paclitaxel (Taxol) as therapy for HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1995;346:26–28.
972. Saville, R.D., N.T. Constantine, and Hansen C. Holm-et al. 1997. Evaluation of two novel immunoassays designed to detect HIV antibodies in oral fluids. *J Clin Lab Anal* 11:63-68.
973. Scala E, D'Offizi G, Rosso R, et al. C-C chemokines, IL-16, and soluble antiviral factor activity are increased in cloned T cells from subjects with long-term nonprogressive HIV infection. *J Immunol.* 1997;158:4485–4492.
974. Scarlatti G, Leitner T, Hodara V, et al. Interplay of HIV-1 phenotype and neutralizing antibody response in pathogenesis of AIDS. *Immunol Lett.* 1996;51:23–28.
975. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125:257–264.
976. Schacker T. Primary HIV infection. Early diagnosis and treatment are critical to outcome. *Postgrad Med.* 1997;102(4):143–146, 149–151.
977. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, et al. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1998;128:613
978. Schalling M, Ekman M, Kaaya EE, et al. A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nat Med.* 1995;1:707–708.

979. Schneider M, Borleffs JC, Stolk RP, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1999;353:201–203.
980. Schneider MME, Hoepelman AIM, Eeftink Schattenkerk JKM, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992;327:1836–1841
981. Schneider MME, Nielsen TL, Nelsing S, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1995; 171:1632–1636.
982. Schnittman SM, Greenhouse JJ, Psallidopoulos MC, et al. Increasing viral burden in CD4+ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease. *Ann Intern Med*. 1990;113:438–443.
983. Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, et al. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science*. 1989;245:305–308.
984. Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. *N Engl J Med*. 1989;321:874–879
985. Schooley R, Ruane P, Myers R, Beall G, Lampiris H, Berger D, Chen SS, Miller M, Isaacson E, Cheng A, FOR THE STUDY 902 TEAM. Tenofovir DF: an interim analysis of the open label extension phase from a 48 Week, randomized, double blind, placebo controlled study in antiretroviral experienced patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago. Abstract 1920.
986. Schramm, W., G.B. Angulo, and P.C. Torres, et al. A simple saliva-based test for detecting antibodies to Human Immunodeficiency Virus. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6: 577-580.
987. Schultz AM, Bradac JA. The HIV vaccine pipeline, from preclinical to phase III. *AIDS* 2001; 15: (suppl 5) S147-58
988. Schumann D, Gathe J, Sanne I, and Wood R on behalf of the SOLO Study Team. Efficacy and Safety of GW433908/Ritonavir Once Daily in Therapy Naive Subjects (The SOLO Study): 48 Week Results. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, November 17 - 21, 2002. Abstract PL14.4.
989. Schumann D, Gathe J, Sanne I, and Wood R on behalf of the SOLO Study Team. Efficacy and Safety of GW433908/Ritonavir Once Daily in Therapy Naive Subjects (The SOLO Study): 48 Week Results. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, November 17 - 21, 2002. Abstract PL14.4.
990. Schupbach J, Popovic M, Gilden RV, et al. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. *Science*. 1984;224:503.
991. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis*. 1995;171:1411–1419.
992. Schwartlander B, Stover J, Walker N, et al. Resource needs for HIV/AIDS. *Science* 2001; 292: 2434-36.
993. Schwartz O, Marechal V, Gall SL, et al. Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein. *Nat Med*. 1996;2:338–342.
994. Sei Y, Tsang PH, Chu FN, et al. Inverse relationship between HIV-1 p24 antigenemia, anti-p24 antibody and neutralizing antibody response in all stages of HIV-1 infection. *Immunol Lett*. 1989;20:223–230.
995. Sei Y, Tsang PH, Roboz JP, et al. Neutralizing antibodies as a prognostic indicator in the progression of acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related disorders: A double-blind study. *J Clin Immunol*. 1988;8:464–472.
996. Seidlin M, Vogler M, Lee E, et al. Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. *AIDS*. 1993;7:1247.
997. Selik RM, Castro KG, Pappaioanou M, et al. Birthplace and the risk of AIDS among Hispanics in the United States. *Am J Public Health*. 1989;79:836–839.
998. Selnes OA, Galai N, Bacellar H, et al. Cognitive performance after progression to AIDS: A longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 1995;45:267–275.
999. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet*. 1998 351:228–229.
1000. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Perspective on the past decade. *Clin Infect Dis*. 1996;22:683–704
1001. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Perspective on the past decade. *Clin Infect Dis*. 1996;22:683–704.
1002. Sharman A. HIV testing in population-based surveys. *ORC Macro*, 2002
1003. Sharman, A. Knowledge and attitudes toward HIV/AIDS and other sexually transmitted infections. In: 1999 Kazakhstan Demographic and Health Survey. Academy of Preventive Medicine of Kazakhstan and ORC Macro, 2000.

1004. Sharpstone D, Rowbottom A, Nelson M, et al. The treatment of microsporidial diarrhea with thalidomide. *AIDS*. 1995;9:658
1005. Shaw GM, Hahn BH, Arya SK, et al. Molecular characterization of human T-cell leukemia (lymphotropic) virus type III in the acquired immune deficiency syndrome. *Science*. 1984;226:1165–1171.
1006. Sherry B, Zybarth G, Alfano M, et al. Role of cyclophilin A in the uptake of HIV-1 by macrophages and T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:1758.
1007. Silvestris F, Williams RC, Dammacco F. Autoreactivity in HIV-1 infections: The role of molecular mimicry. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;75:197–205
1008. Simon DM, Cello JP, Valenzuela J, et al. Multicenter trial of octreotide in patients with refractory acquired immunodeficiency syndrome–associated diarrhea. *Gastroenterology*. 1995;108:1753.
1009. Simpson DM, Dorfman D, Olney RK, et al. Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS: Results of a placebo-controlled trial. *Neurology*. 1997;47:1254–1259.
1010. Skowron G, Cole B, Zheng D, et al. gp120-directed antibody-dependent cellular cytotoxicity as a major determinant of the rate of decline in CD4 percentage in HIV-1 disease. *AIDS*. 1997;11:1807–1814.
1011. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1137–1144.
1012. Smith DE, Forbes A, Davies S, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV antibody positive patients by simple outpatient assessments. *Thorax*. 1992;47:1005–1009
1013. Smithgall M, Wong J, Critchett K, et al. IL-7 up-regulates HIV-1 replication in naturally infected peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol*. 1996;156:2324–2330
1014. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, et al. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. 1983;14:403–418.
1015. Snow A, Harris J, Borroto-Esoda K, Mondou E, Sorbel J, Dalton M, and Rousseau F. Efavirenz therapy for hepatitis infection with HIV+ patients co-infected with hepatitis B virus: Efficacy and genotypic findings in antiretroviral treatment-naïve patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004. Abstract 836.
1016. Sodroski J, Goh WC, Rosen K, et al. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature*. 1986;322:470–474.
1017. Somasundaran M, Robinson HL. Unexpectedly high levels of HIV-1 RNA and protein synthesis in a cytocidal infection. *Science*. 1988;242:1554–1557.
1018. Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, et al. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science*. 1996;271:1291–1293.
1019. Soulier J, Grothet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castelman's disease. *Blood*. 1995;86:1276–1280.
1020. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus–associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:3026–3035
1021. Spear GT, Kessler HA, Rothberg L, et al. Decreased oxidative burst activity of monocytes from asymptomatic HIV-infected individuals. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;54:184–191.
1022. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996;183:215–225.
1023. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb Stavudine/019 Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;126:355–363.
1024. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Aug 15;36(5):1011-1019.
1025. Squires K, Pierone G, Berger D, Steinhart C, Bellos N, Becker S, Salzer J, Coakley D, Chen S, Miller M, Cheng A, For the Study 907 Team. Tenofovir DF: A 24-Week Interim Analysis from a Phase III Double Blind, Placebo Controlled Study in Antiretroviral Experienced Patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago. Abstract 1666.
1026. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, Yangco B, Marlowe SI, Wright D, Cohen C, Cooley T, Mauney J, Uffelman K, Schoellkopf N, Grosso R, Stevens M. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with didanosine in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START 1). *AIDS* 2000;14:1591-600.
1027. St. Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA*. 1993;269:2853–2859
1028. Stamm W, et al. Association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA*. 1988;260:1429

1029. Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, et al. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA*. 1988;260:1429–1433.
1030. Stanley S, McCune J, Kaneshima H, et al. Human immunodeficiency virus infection of the human thymus and disruption of the thymic microenvironment in the SCID-hu mouse. *J Exp Med*. 1993;178:1151–1163.
1031. Stanley S, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1996;334:1222–1230.
1032. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:60–66.
1033. Staprans S, Hamilton B, Follansbee S, et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1–infected individuals. *J Exp Med*. 1995;182:1727–1737.
1034. Staszewski S, DeMasi R, Hill AM, Dawson D. HIV-1 RNA, CD4 cell count and the risk of progression to AIDS and death during treatment with HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 1998;12:1991–1997.
1035. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, et al. A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment-naïve subjects. *AIDS*. 1998;12:F197–F202.
1036. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA*. 1996;276:111–117.
1037. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865–73.
1038. Stern Y, Liu X, Marder K, et al. Neuropsychological changes in a prospectively followed cohort of homosexual and bisexual men with and without HIV infection. *Neurology*. 1995;45:467–472.
1039. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med*. 1995;332:1077
1040. Stover J, Walker N, Garnett GP, Salomon JA, Stanecki KA, Ghys PD, Grassly NC, Anderson RM, Schwartländer B. Can we reverse the HIV/AIDS pandemic with an expanded response? *Lancet* 2002; 360: 73–77
1041. Straus DJ, Huang J, Testa MA, et al. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus–associated non-Hodgkin's lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142—Low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Clin Oncol*. 1998;16:3601–3606
1042. Strawford A, Hellerstein M. The etiology of wasting in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Oncol*. 1998;25(2 Suppl 5):76–81.
1043. Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *AIDS*. 1996;10:561–571
1044. Sulkowski M, Chaisson RE, Karp CL, et al. The effect of acute infectious illnesses on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load and the expression of serologic markers of immune activation among HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 1998;178:1642–1648.
1045. Sykes A, Wakeford C, Rousseau F, Rigney A, Mondou E. Antiviral Efficacy and Rate of Development of Resistance in Patients Treated 1 Year for Chronic HBV Infection with FTC. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24–28, 2002. Abstract 674-M.
1046. Taburet AM, Piketty C, Gerard L, Vincent I, Chazallon C, Clavel F, Calvez V, Aboulker JP, Girard PM. Pharmacokinetic Parameters of Atazanavir/Ritonavir when Combined to Tenofovir in HIV Infected Patients with Multiple Treatment Failures: A Sub-study of Puzzle2-ANRS 107 Trial. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10–14, 2003; Boston. Abstract 537.
1047. Tackett D, Child M, Agarwala S, Geiger M, Geraldles M, Laura B, O'Mara E. Atazanavir: A Summary of Two Pharmacokinetic Drug Interaction Studies in Healthy Subjects 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 10–14, 2003. Abstract 543
1048. Tackett D, Child M, Agarwala S, Geiger M, Geraldles M, Laura B, O'Mara E. Atazanavir: A Summary of Two Pharmacokinetic Drug Interaction Studies in Healthy Subjects 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 10–14, 2003. Abstract 543
1049. Tanneau F, McChesney M, Lopez O, et al. Primary cytotoxicity against the envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus-1: Evidence for antibody-dependent cellular cytotoxicity in vivo. *J Infect Dis*. 1990;162:837–843.
1050. Taylor JM, Fahey JL, Detels R, et al. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: Which to choose and how to use. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 1989;2:114–124.
1051. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A, Powderly WG, Henry K. Virologic responses to a ritonavir--saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999;13:F23–8.
1052. Tee W, Mijch A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency (HIV)–infected and non–HIV–infected patients: Comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26:91–96

1053. Temmerman M, Mohammed Ali F, Ndinya-Achola JO, et al. Rapid increase of both HIV-1 infection and syphilis among pregnant women in Nairobi, Kenya. *AIDS*. 1992;6:1181–1185.
1054. Terai C, Kornbluth RS, Pauza CD, et al. Apoptosis as a mechanism of cell death in cultured T lymphoblasts acutely infected with HIV-1. *J Clin Invest*. 1991;87:1710–1715
1055. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. 1999;340:977–987
1056. The World Bank. *World Development Report 1993: Investing in Health*. New York: Oxford University Press; 1993.
1057. Theodorou I, Meyer L, Magierowska M, et al. HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR5 Δ 32. *Lancet*. 1997;349:1219–1220
1058. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis*. 1990;162:8–12.
1059. Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers (Letter). *Lancet*. 1985;2:891–892.
1060. Thompson JL, Yager TJ, Martin JL. Estimated condom failure and frequency of condom use among gay men. *Am J Public Health*. 1993;83:1409–1413.
1061. Thomson MM, Delgado E, Herrero I, Villahermosa ML, Vázquez de Parga E, Cuevas MT, et al. Diversity of mosaic structures and common ancestry of human immunodeficiency virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Argentina revealed by analysis of near full-length genome sequences. *J Gen Virol* 2002; 83: 107-19.
1062. Thomson MM, Delgado E, Manjón N, et al. HIV-1 genetic diversity in Galicia, Spain: BG intersubtype recombinant viruses are circulating among injecting drug users. *AIDS* 2001; 15: 509-16.
1063. Thomson MM, Nájera R. Travel and the introduction of human immunodeficiency virus type 1 non-B subtype genetic forms into Western countries. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1732-37.
1064. Thomson MM, Villahermosa ML, Vázquez-de Parga E, et al. Widespread circulation of a B/F intersubtype recombinant form among HIV-1-infected individuals in Buenos Aires, Argentina. *AIDS* 2000; 14: 897-99.
1065. Thomson, M, Pérez-Álvarez, L, and Nájera, R Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *The Lancet*, 2002; Volume 2, Number 8
1066. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characteristics of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 1988;148:945–949.
1067. Tipranavir Review Team (HFD-530), Memorandum to FDA Antiviral Advisory Committee Members/Guests. April 22, 2005. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4139b1-01-fda.pdf
1068. Tirelli U, Vaccher E, Rezza G, et al. Hodgkin's disease and infection with the human immunodeficiency virus in Italy. *Ann Intern Med*. 1988;108:309
1069. Tirelli U, Vaccher E, Sinicco A, et al. Forty-nine unusual HIV-related malignant tumors. Program of the 5th International Conference on AIDS, Montreal, 1989.
1070. Tokars JJ, Bell DM, Culver DH, et al. Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA*. 1992;267:2899–2904.
1071. Tokars JJ, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med*. 1993;118:913–919
1072. Tokars JJ, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med*. 1993;118:913–919.
1073. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med*. 1997;336:1531–1532.
1074. Torres RA, Winberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1997;24:422.
1075. Torseth JW, Berman PW, Merigan TC. Recombinant HIV structural proteins detect specific cellular immunity in vitro in infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1988;4: 23–30.
1076. Tran JQ, Petersen C, Garrett MK, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Kerr BM. The pharmacokinetics (PK) and tolerability of indinavir (IDV) and delavirdine (DLV) administered twice-daily (BID) in the absence and presence of food in healthy volunteers. Abstract 1634. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17-20, 2000; Toronto.
1077. Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol Today*. 1993;14:335–338
1078. Trussell J, Warner DL, Hatcher R. Condom performance during vaginal intercourse: Comparison of TrojanEz and Tactylon condoms. *Contraception*. 1992;45:11–19
1079. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1998;177:1080–1083.
1080. Turner R, Levine A, Gill P, et al. Progressive histopathologic abnormalities in the persistent generalized lymphadenopathy syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:625–632.
1081. Tyler DS, Nastala CL, Stanley SD, et al. GP120 specific cellular cytotoxicity in HIV-1 seropositive individuals. Evidence for circulating CD16+ effector cells armed in vivo and cytophilic antibody. *J Immunol*. 1989;142:1177–1182.

1082. Tyler DS, Stanley SD, Zolla-Pazner S, et al. Identification of sites within gp41 that serve as targets for antibody-dependent cellular cytotoxicity by using human monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1990;145:3276–3282.
1083. Tyler KL, Sandberg E, Baum KF. Medial medullary syndrome and meningovascular syphilis: A case report in an HIV-infected man and a review of the literature. *Neurology.* 1994;44:2231–2235.
1084. Tzipori S, Robertson D, Chapman C. Remission of diarrhea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum. *BMJ.* 1986;293:2283.
1085. Ullum H, Gotzsche PC, Victor J, et al. Defective natural immunity: An early manifestation of human immunodeficiency virus infection. *J Exp Med.* 1995;182:789–799.
1086. Ullum H, Lepri A, Victor J, et al. Production of beta-chemokines in human immunodeficiency virus (HIV) infection: Evidence that high levels of macrophage inflammatory protein-1 beta are associated with a decreased risk of HIV disease progression. *J Infect Dis.* 1998;177:331–336.
1087. UNAIDS and WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 81-88.
1088. UNAIDS, WHO. AIDS epidemic update: December 2001. Geneva: UNAIDS, 2001.
1089. UNAIDS. A measure of success in Uganda: The value of monitoring both HIV prevalence and sexual behaviour. Geneva: UNAIDS Best Practice Collection, UNAIDS; 1998a.
1090. UNAIDS. Connecting lower HIV infection rates with changes in sexual behaviour in Thailand: Data collection and comparison. Geneva: UNAIDS Best Practice Collection, UNAIDS; 1998b.
1091. UNAIDS. HIV and infant feeding: An interim statement. *Wkly Epidemiol Rec.* 1996;71:289–291.
1092. UNAIDS. Trends in HIV incidence and prevalence: Natural course of the epidemic or results of behavioral change? Geneva: UNAIDS, 1999.
1093. UNAIDS/WHO. 2000. Guidelines for second generation HIV surveillance. UNAIDS/WHO Global Group on HIV/AIDS and STI Surveillance. Geneva, Switzerland: UNAIDS/WHO.
1094. Ungar BLP, Ward DJ, Fayer R, et al. Cessation of *Cryptosporidium*-associated diarrhea in an acquired immunodeficiency syndrome patient after treatment with hyperimmune bovine colostrum. *Gastroenterology.* 1990;98:486.
1095. United Nations. Declaration of commitment on HIV/AIDS: global crisis--global action. New York: United Nations Special Session on HIV/AIDS, June 25-27, 2001.
1096. Urnovitz, H., J. Sturge, T. Gottfried, and W. Murphy. Urine antibody tests: New insights into the dynamics of HIV-1 infection. *Clin Chem* 1999; 45: 1602-1613.
1097. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: A single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol.* 1996;14:2217–2223.
1098. Valentin A, Gegerfelt AV, Matsuda S, et al. In vitro maturation of mononuclear phagocytes and susceptibility to HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1991;4:751–759.
1099. Valentin A, Lu W, Rosati M, et al. Dual effect of interleukin 4 on HIV-1 expression: Implications for viral phenotypic switch and disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:8886–8891.
1100. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med.* 1991;325:593–598.
1101. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, Clotet B, Staszewski S, van Eeden A, Clumeck N, Moroni M, Pavia AT, Schmidt RE, Gonzalez-Lahoz J, Montaner J, Antunes F, Gulick R, Banhegyi D, van der Valk M, Reiss P, van Weert L, van Leth F, Johnson VA, Sommadossi JP, Lange JM. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17(7):987-999.
1102. Van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Squires K, Katlama C, Santos B, Robinson P, van Leeuwen R, Wit F, and Lange J. Results of the 2NN Study: A Randomized Comparative Trial of First-line Antiretroviral Therapy with Regimens Containing Either Nevirapine Alone, Efavirenz Alone or Both Drugs Combined, Together with Stavudine and Lamivudine. 10th CROI, Abstract 176. February 2003.
1103. Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, et al. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *J Virol* 2000; 74: 10498-104507.
1104. Vigano A, Balotta C, Trabattini D, et al. Virologic and immunologic markers of disease progression in pediatric HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996;12:1255–1262.
1105. Volberding P, Kusick P, Feigal D. Effects of chemotherapy for HIV-associated Kaposi's sarcoma on long-term survival (Abstract 11). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1989;8:3.
1106. Volberding P, Mitsuyasu R, Golando J, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma with interferon alfa-2 (Intron A). *Cancer.* 1987;59:620–625.
1107. Volberding P, Mitsuyasu R. Recombinant interferon alpha in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 1985;2(Suppl 5):2–6.

1108. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1990;322:941–949.
1109. Volm M, Von Roenn J. Non-AIDS-defining malignancies in patients with HIV infection. *Curr Opin Oncol*. 1996;8:386–391.
1110. Vyakarnam A, Matear P, Martin S, et al. Th1 cells specific for HIV-1 gag p24 are less efficient than Th0 cells in supporting HIV replication, and inhibit virus replication in Th0 cells. *Immunology*. 1995;86:85–96.
1111. Wachtel T, Piette J, Mor V. Quality of life in persons with human immunodeficiency virus infection: Measurement by the medical outcomes study instrument. *Ann Intern Med*. 1992;116:129–137.
1112. Wainberg MA, Miller MD, Quan Y, Salomon H, Mulato AS, Lamy PD, Margot NA, Anton KE, Cherrington JM. In vitro selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. *Antivir Ther*. 1999;4:87–94.
1113. Wakeford C, Shen G, Hulett L, Quinn JB, Rousseau F. Long-term Efficacy and Safety of Emtricitabine in HIV+ Adults Switching from a Lamivudine Containing HAART Regimen. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10-14, 2003. Abstract 550.
1114. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature*. 1987;328:345–348.
1115. Walker BD, Flexner C, Paradis TJ, et al. HIV-1 reverse transcriptase is a target for cytotoxic T lymphocytes in infected individuals. *Science*. 1988;240:64–66.
1116. Walker CM, Erickson AL, Hsueh FC, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus replication in acutely infected CD4+ cells by CD8+ cells involves a noncytotoxic mechanism. *J Virol*. 1991;65:5921–5927.
1117. Walker CM, Levy JA. A diffusible lymphokine produced by CD8+ T lymphocytes suppresses HIV replication. *Immunology*. 1989;66:628–630.
1118. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, et al. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science*. 1986;234:1563–1566.
1119. Walker DJ, Wakefield AE, Dohn MN, et al. Sequence polymorphism in the *Pneumocystis carinii* cytochrome b gene and thus association with atovaquone failure. *J Infect Dis*. 1998;178:1767–1775.
1120. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:72–80.
1121. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1523–1529.
1122. Walmsley S, Leith J, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone and in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of BI1182.51. In: Program and abstracts of the XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract WeOrB1236.
1123. Ward JW, Deppe DA, Samson S, et al. Risk of human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1987;106:61–62.
1124. Waskin H, Stehr-Green JK, Helmick CG, et al. Risk factors for hypoglycemia associated with pentamidine therapy for *Pneumocystis pneumonia*. *JAMA*. 1988;260:345–347.
1125. Weinberg JB, Mathews TJ, Cullen BR, et al. Productive human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of nonproliferating human monocytes. *J Exp Med*. 1991;174:1477–1482.
1126. Weinhold KJ, Lyerly HK, Matthews TJ, et al. Cellular anti-GP120 cytolytic reactivities in HIV-1 seropositive individuals. *Lancet*. 1988;1:902–905.
1127. Weinhold KJ, Lyerly HK, Stanley SD, et al. HIV-1 GP120-mediated immune suppression and lymphocyte destruction in the absence of viral infection. *J Immunol*. 1989;142:3091–3097.
1128. Weissman D, Poli G, Fauci AS. IL-10 synergizes with multiple cytokines in enhancing HIV production in cells of monocytic lineage. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9:442–449.
1129. Weller SC. A metaanalysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. *Soc Sci Med*. 1993;36:1635–1644.
1130. Welles SL, Jackson JB, Yen-Lieberman B, et al. Prognostic value of plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease and with little or no prior zidovudine therapy. *J Infect Dis*. 1996;174:696–703.
1131. Wells MA, Wittek AE, Epstein JS, et al. Inactivation and partition of human T-cell lymphotropic virus, type III, during ethanol fractionation of plasma. *Transfusion*. 1986;26:210–213.
1132. Westendorp MO, Frank R, Ochsenbauer C, et al. Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-1 tat and gp120. *Nature*. 1995;375:497–500.
1133. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1995;98:336.
1134. Wheat LJ, Hafner R, Wulfsohn M, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. *Ann Intern Med*. 1993;118:610–616.
1135. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 1995;346:799–802.

1136. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwarldander B, Esparza J. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 29: 184-90.
1137. WHO-UNAIDS. Approaches to the development of broadly protective HIV vaccines: challenges posed by the genetic, biological and antigenic variability of HIV-1. Report from a meeting of the WHO-UNAIDS Vaccine Advisory Committee. Geneva, 21–23 February 2000. *AIDS* 2001; 15: W1–W255.
1138. Wilson IB, Cleary PD. Clinical predictors of functioning in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Care*. 1996;34:610–623.
1139. Wilson J, Ogg G, Allen R, et al. Oligoclonal expansions of CD8⁺ T cells in chronic HIV infection are antigen specific. *J Exp Med*. 1998;188:785–790.
1140. Wire MB, Ballow C, Preston SL, Hendrix CW, Piliero PJ, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS*. 2004 Apr 9;18(6):897-907.
1141. Wire MB, Preston SL, Ballow C, Hendrix CW, Lou Y, Piliero P, Stein DS. An Assessment of Plasma Amprenavir (APV) Pharmacokinetics (PK) Following Administration of Two gw433908 (908) and Ritonavir (RTV) QD Regimens in Combination with Efavirenz (EFV) in Healthy Adult Subjects (APV10009). 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, December 16-19, 2001. Abstract I-1737.
1142. Wiselka MJ, Nicholson KG, Ward SC, Flower AJE. Acute infection with human immunodeficiency virus associated with facial nerve palsy and neuralgia. *J Infect*. 1987;15:189–194.
1143. Wong ES, Stotka JL, Chinchilli VM, et al. Are universal precautions effective in reducing the number of occupational exposures among health care workers? A prospective study of physicians on a medical service. *JAMA*. 1991;265:1123–1128.
1144. Wong MC, Suite NDA, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1990;47:640–642.
1145. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1–uninfected subjects. *J Infect Dis*. 1993;168:1523–1527.
1146. Wong-Staal F. Human immunodeficiency viruses and their replication. In: Fields BN, ed. *Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990:1529.
1147. World Health Organization. Consensus statement from the WHO/UNICEF consultation on HIV transmission and breast-feeding. *Wkly Epidemiol Rec*. 1992; 67:177–179.
1148. Wright DN, Nelson RP Jr, Ledford DK, et al. Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:445–452.
1149. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoprotein: Fusogens, antigens, and immunogens. *Science*. 1998;280:1884
1150. Yarchoan R, Mitsuya H, Myers CE, Broder S. Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides [published erratum appears in *N Engl J Med*. 1990;322:280]. *N Engl J Med*. 1989;321:726–738.
1151. Yerly S, Perneger TV, Hirschel B, et al. A critical assessment of the prognostic value of HIV-1 RNA levels and CD4⁺ cell counts in HIV-infected patients. The Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 1998;158:247–252.
1152. Yoffe B, Lewis DE, Petrie BL, et al. Fusion as a mediator of cytolysis in mixtures of uninfected CD4⁺ lymphocytes and cells infected by human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:1429–1433.
1153. Yoo J, Chen H, Kraus T, et al. Altered cytokine production and accessory cell function after HIV-1 infection. *J Immunol*. 1996;157:1313–1320.
1154. Yorke JA, Heathcote HW, Nold A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhoea. *Sex Transm Dis*. 1978;5:31–37.
1155. Youle M, Gerstoft J, Fox Z, Losso M, Jayaweera DT, Rieger A, Brunn JN, Castagna A, Walmsley S, Hill A, Dragsted UB, Lundgren JD. The final Week 48 analysis of a phase IV, randomised, open-label, multi-centre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100 mg, bid) versus saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid). Abstract LB23. 2nd International AIDS Society Conference. July 13-16, 2003. Paris.
1156. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, et al. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell*. 1990;61:213–222.
1157. Zagury D, Lachgar A, Chams V, et al. C-C chemokines, pivotal in protection against HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3857–3861.
1158. Zambruno G, Giannetti A, Bertazzoni U, et al. Langerhans cells and HIV infection. *Immunol Today*. 1995;16:520–524.
1159. Zarling JM, Ledbetter JA, Sias J, et al. HIV-infected humans, but not chimpanzees, have circulating cytotoxic T lymphocytes that lyse uninfected CD4⁺ cells. *J Immunol*. 1990;144:2992–2998.
1160. Zaw, M. et al. Local evaluation of a rapid HIV assay for use in developing countries. *Trop Med and Intern. Health* 1999; 4: 216-221.

- 1161. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:1803–1809.
- 1162. Zhou P, Goldstein S, Devadas K, et al. Human CD4+ cells transfected with IL-16 cDNA are resistant to HIV infection: Inhibition of mRNA expression. *Nat Med*. 1997;3:659–664
- 1163. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, et al. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1998;391:594–597
- 1164. Ziegler J, Beckstead J, Volberding P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984;311:565–570.
- 1165. Ziegler J, Templeton AC, Vogel CL. Kaposi's sarcoma: A comparison of classical, endemic, and epidemic forms. *Semin Oncol*. 1984;11:47–52.
- 1166. Zimmerman P, Buckler-White A, Alkhatib G, et al. Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in CC chemokine receptor 5: Studies in populations with contrasting clinical phenotypes, defined racial backgrounds and quantified risks. *Mol Med*. 1997;3:23–36.
- 1167. Zolopa AR, Shafer RW, Warford A, Montoya JG, Hsu P, Katzenstein D, Merigan TC, Efron B. HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. *Ann Intern Med* 1999;131:813-21.

КРАТКАЯ БИОГРАФИЧЕСКАЯ СПРАВКА ОБ АВТОРЕ

Алмаз Шарман,

Доктор медицинских наук, профессор

Американский ученый-медик, Алмаз Шарман долгое время занимался научной деятельностью в области иммунологии. В 1991-1994 годах доктор Шарман являлся сотрудником Иммунобиологического центра разработки вакцин Университета Алабамы в Бирмингеме, США.

В 1994 году доктор Шарман приглашается работать в Вашингтон в качестве медицинского координатора международного проекта медико-демографических исследований. Под координацией доктора Шармана впервые в мире было начато исследование распространенности ВИЧ инфекции с использованием общенациональной репрезентативной выборки. Данное исследование проводилось в рамках сотрудничества с Центрами по контролю заболеваний США и Объединенной программы ООН по СПИДу. В настоящее время данная методология является стандартной и широко применяется в международном здравоохранении.

С 1997 года и по настоящее время доктор Шарман является научным сотрудником Университета Джонса Хопкинса. Результатом его совместного с Принстонским Университетом научного исследования в области репродуктивного здоровья стало опубликование в мае 1998 года монографии, а также выступление в Конгрессе США, где Алмазом Шарманом были представлены рекомендации для разработки американской программы международной технической помощи в области репродуктивного здоровья.

В мае 2001 года Алмаз Шарман был приглашен работать в качестве Советника по инфекционным заболеваниям Американского агентства по международному развитию (ЮСАИД) по Центральной Азии, а в последующем - главой представительства ЮСАИД по Казахстану.

Автор 40 публикаций, включая 4 монографии, Алмаз Шарман является членом Американской ассоциации здравоохранения, Международного общества иммунологии слизистых, заместителем председателя Странового координационного совета Глобального фонда по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией, а также экспертом Всемирной Организации Здравоохранения в области исследований параметров здоровья (World Health Surveys).