

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» [www.eurasiahealth.org/](http://www.eurasiahealth.org/).

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу [library@eurasiahealth.org](mailto:library@eurasiahealth.org) и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» ([www.eurasiahealth.org](http://www.eurasiahealth.org)). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан  
возможным при поддержке  
американского народа через Агентство США  
по международному развитию (АМР США).  
Мнения, изложенные в данном документе не  
обязательно отражают мнения АМР США или  
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте  
[www.eurasiahealth.org/aids/](http://www.eurasiahealth.org/aids/)

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

# Клинический обзор ВИЧ-инфекции

Глава из учебника HIV InSite Knowledge Base на сайте HIV InSite, январь 2006 г.  
<http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-03&doc=kb-03-01-01>

Б. Хэр, Калифорнийский университет, Сан-Франциско

## Содержание

Введение и историческая справка.....	3
Общие сведения о ВИЧ и иммунология ВИЧ-инфекции .....	4
Общие сведения о ВИЧ.....	4
Иммунология ВИЧ-инфекции .....	5
Эпидемиология ВИЧ-инфекции.....	6
Передача инфекции и факторы риска.....	7
Классификация ВИЧ-инфекции .....	8
Естественное течение ВИЧ-инфекции .....	8
Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции .....	8
Хроническая персистенция ВИЧ .....	10
Клинические проявления СПИДа.....	10
Прогрессирование ВИЧ-инфекции .....	11
Состояние пациента .....	11
Особенности возбудителя.....	11
Сопутствующие инфекции .....	12
Замедленное прогрессирование ВИЧ-инфекции.....	12
Лабораторное исследование .....	12
Исследование на антитела к ВИЧ .....	12
Выявление «расстроенных» антител .....	13
Определение числа лимфоцитов CD4 .....	13
Определение вирусной нагрузки .....	14
Определение антигенов ВИЧ .....	15
Определение лекарственной устойчивости ВИЧ .....	15
Мониторинг концентрации антиретровирусных средств.....	16
Другие лабораторные исследования на ВИЧ-инфекцию .....	17
Лечение ВИЧ-инфекции .....	17
Обзор антиретровирусных средств.....	17
Начало лечения .....	18
Контроль эффективности антиретровирусной терапии .....	19
Изменение схемы АРТ .....	20
Отмена лечения.....	20
Иммуномодуляторы в лечении ВИЧ-инфекции.....	21
Профилактика оппортунистических инфекций.....	22
Медицинское обслуживание ВИЧ-инфицированных .....	22
Заключение и дальнейшие исследования .....	23
Литература .....	23
Таблицы .....	47
Таблица 1. Критерии СПИДа, разработанные Центрами контроля и профилактики заболеваний в 1993 г. ....	47
Таблица 2. Классификация ВИЧ-инфекции и СПИДа, разработанная Центрами контроля и профилактики заболеваний <sup>a</sup> .....	48

Таблица 3. Клинические стадии ВИЧ-инфекции у подростков и взрослых, предложенные ВОЗ <sup>a</sup> .....	50
Таблица 4. Некоторые побочные эффекты антиретровирусных средств .....	51
Таблица 5. Связь между числом лимфоцитов CD4, вирусной нагрузкой и прогрессированием СПИДа .....	52
Рисунки .....	52
Рис. 1. Распространенность ВИЧ-инфекции и основных подтипов ВИЧ .....	52
Рис. 2. Естественное течение ВИЧ-инфекции .....	54

## **Введение и историческая справка**

Весь мир услышал о ВИЧ-инфекции, когда в 1981 г. в Ежеженедельном отчете по заболеваемости и смертности (журнал *Morbidity and Mortality Weekly Report*) было опубликовано краткое сообщение. В нем говорилось о зарегистрированных в Лос-Анджелесе случае пневмонии, вызванной редким возбудителем *Pneumocystis jiroveci* (прежнее название — *Pneumocystis carinii*), и 5 случаях других необычных инфекций у молодых гомосексуалистов (1). Вслед за ним последовали другие сообщения об аналогичных случаях иммунодефицита в Нью-Йорке, Калифорнии (2, 3) и других районах среди гомосексуалистов, потребителей внутривенных наркотиков, выходцев с Гаити (4), больных гемофилией (5), реципиентов крови и ее компонентов (6), грудных детей (7), половых партнеров инфицированных мужчин (8, 9), заключенных (10) и жителей некоторых африканских стран (11). По мере накопления таких сообщений росло понимание того, что началась серьезная эпидемия. По мере систематического описания эпидемиологии и факторов риска этой загадочной инфекции выдвигались многочисленные теории, объясняющие ее этиологию. В 1983 г. был выделен новый ретровирус, патогенный для человека, который, как полагали, является возбудителем этого заболевания (12–14). Этот вирус получил название вируса иммунодефицита человека, или сокращенно ВИЧ (15). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении ВИЧ и лечении больных ВИЧ-инфекцией, заболеваемость ВИЧ-инфекцией приобрела масштабы пандемии. Десятки миллионов людей оказались ВИЧ-инфицированными, а количество людей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции достигло нескольких миллионов. Лечение заболевания представляет собой сложную задачу из-за многообразия клинических проявлений; в большинстве случаев возможности лечения довольно ограничены.

К 1985 г. были разработаны серологические методы диагностики, позволяющие выявить ВИЧ-инфекцию у лиц с бессимптомным ее течением, у доноров крови, а также случаи сероконверсии (16). Ранние исследования, посвященные применению противовирусных средств и иммуномодуляторов при ВИЧ-инфекции, принесли разочарование (17–22). Первым препаратом, который был разрешен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США) в 1987 г. для лечения СПИДа, был зидовудин (AZT, азидотимидин) (23). Однако вскоре энтузиазм врачей, получивших надежду продлить жизнь больным, пошел на убыль, так как монотерапия этим препаратом не останавливала прогрессирования ВИЧ-инфекции, которая в большинстве случаев заканчивалась смертью больных. Тем не менее, изучение эпидемиологии, лечения и профилактики оппортунистических инфекций, развивающихся на фоне вызванного ВИЧ иммунодефицита, позволило сохранить жизнь многим больным, особенно при пневмоцистной пневмонии и инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (24, 25).

Внедрение в клиническую практику ингибиторов протеазы в середине 1990-х гг. сыграло революционную роль в лечении ВИЧ-инфекции (26). Стандартным методом лечения в США и странах Западной Европы стала комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ). Применение АРТ в этих странах вскоре привело к резкому снижению частоты осложнений ВИЧ-инфекции и смертности от нее (27).

Исследование больных, получающих АРТ, пролило свет на патогенез ВИЧ-инфекции. Прием сильнодействующих антиретровирусных средств приводил к снижению уровня РНК ВИЧ в сыворотке, что свидетельствовало о подавлении репродукции вируса (которая в отсутствие лечения приводит к образованию более 1 млрд вирусных частиц в сутки). Кроме того, после успешного подавления репликации ВИЧ число лимфоцитов CD4 начинает расти, что свидетельствует о способности пораженной иммунной системы к регенерации (28). Подтверждая существование динамической связи между репродукцией вируса и состоянием иммунной системы больного, исследования показывают также значение уровня РНК ВИЧ в сыворотке (вирусной нагрузки) для предсказания скорости прогрессирования заболевания и контроля эффективности лечения (29–33).

Однако применение мощных антиретровирусных средств сопряжено с риском осложнений. На смену принятой в 1990-х гг. установке на раннее и интенсивное лечение (34) пришло понимание того, что антиретровирусные средства при длительном применении оказывают токсическое действие на больных, которые сейчас стали жить дольше и чувствовать себя лучше. Тактика лечения ВИЧ-инфекции вновь была пересмотрена, и в настоящее время АРТ рекомендуется лишь ВИЧ-инфицированным с выраженным иммунодефицитом (35).

В настоящей главе обсуждаются вопросы ВИЧ-инфекции, представляющие интерес для клиницистов. Более подробно затронутые здесь темы рассматриваются в других главах учебника HIV InSite Knowledge Base.

## **Общие сведения о ВИЧ и иммунология ВИЧ-инфекции**

(См. также главы «Основы молекулярной биологии ВИЧ» и «Строение генома ВИЧ, его экспрессия и регуляция», <http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-02>)

### **Общие сведения о ВИЧ**

ВИЧ-1 и менее распространенный ВИЧ-2 относятся к семейству ретровирусов. Геном ВИЧ-1 состоит из одноцепочечной РНК длиной 9 тысяч нуклеотидов, которая включает в себя 9 генов, кодирующих 15 различных белков (36, 37). Основные вирусные белки (некоторые из которых состоят из нескольких субъединиц) делят на структурные (Gag, Pol и Env), регуляторные (Tat и Rev) и добавочные (Vpr, Vif и Nef).

Все штаммы ВИЧ-1 делят на 3 группы: М (main), N (new) и О (outlier). У 90% ВИЧ-инфицированных выделяют штаммы группы М, в которую входят 9 подтипов, обозначаемых буквами А–D, F–H, J и K, а также многочисленные рекомбинантные формы (38, 39). Различия в аминокислотной последовательности белков, образующих оболочку вируса, между подтипами достигают 30%. Подтип В — наиболее распространенный подтип в США и странах Западной Европы — значительно отличается от подтипов, найденных в странах Азии и Африки, где живет большинство ВИЧ-инфицированных (рис. 1). Разнообразие вирусов наиболее выражено в странах Африки южнее Сахары. До настоящего времени большинство антиретровирусных средств создавалось именно против подтипа В ВИЧ-1. Поскольку ВИЧ-инфекцию сейчас лечат и в районах, где преобладают другие подтипы вируса, следует учитывать возможную разницу в эффективности препаратов, характере мутаций, вызываемых ими, и надежности лабораторной диагностики (например, определения лекарственной устойчивости и уровня вирусной РНК) (40, 41). Различия в аминокислотной последовательности вирусных белков следует учитывать и при разработке вакцин, так как большинство ВИЧ-специфических нейтрализующих антител (42) и реакция некоторых цитотоксических Т-лимфоцитов (43) типоспецифичны.

Инфицирование клетки человека вирусом иммунодефицита начинается со связывания вируса с клеточной мембраной. Вначале поверхностный белок Env вирусной оболочки, состоящий из трех гликопротеидов gp120 и трех гликопротеидов gp41, связываются со своим основным рецептором, молекулой CD4 на поверхности клетки-мишени (44). В резуль-

тате первичного связывания обнажается другая часть белка Env, которая в свою очередь связывается с корцептором CXCR4 (в случае штаммов, тропных к Т-лимфоцитам) или хемокиновым рецептором CCR5 (в случае штаммов, тропных к макрофагам) (45). Связывание с корцептором приводит к тому, что гликопротеид gp41 резко расправляется и «зацепляется» за двойной липидный слой мембраны клетки-мишени. Вслед за этим шпилькообразные домены gp41 складываются вместе, и вирус, притягиваясь к клеточной мембране, сливается с ней (46). Содержимое вирусной частицы, включая копии генетического материала и белок Pol (обратную транскриптазу), проникают в цитоплазму клетки, где начинается процесс обратной транскрипции, то есть синтез ДНК на базе молекулы вирусной РНК.

Преинтеграционный комплекс, состоящий из образовавшейся ДНК и ряда вирусных и клеточных белков, проникает затем в клеточное ядро, где под действием вирусного фермента интегразы провирусная ДНК встраивается в ДНК хромосом (47). Интегрированный таким образом вирус, который называют также провирусом, чтобы подчеркнуть его отличие от вириона, может оставаться в латентном состоянии от нескольких часов до нескольких лет, прежде чем начнется транскрипция (синтез вирусной РНК на базе ДНК) (48). Транскрипция вирусного генома находится под сложным контролем ряда белков, включая Tat и клеточные факторы транскрипции ДНК (49). Транспорт транскрибированной вирусной РНК из ядра клетки также зависит от ряда факторов, имеющих отношение к человеку или самому вирусу, в том числе от белка Rev (50). Транскрибированная вирусная РНК подвергается частичному или полному сплайсингу либо транспортируется из ядра в неизмененном виде и служит генетическим материалом для образования новых вирионов. Неизменная РНК и РНК, подвергнутая частичному или полному сплайсингу, направляет синтез различных вирусных белков на рибосомах клетки. На плазматической мембране происходит сборка новых вирусных частиц из вирусной РНК и белков Gag, Pol, Nef, Env и Vpr (51). После завершения сборки вирусной частицы вирусная протеаза расщепляет ее на структурно-функциональные и ферментные компоненты. Gag затем принимает участие в отпочковывании зрелых вирионов от плазматической мембраны (52). Белок Nef действует на клеточную среду, способствует репликации вируса, подавляя иммунный ответ хозяина на ВИЧ (53–55) и блокируя апоптоз (56).

Современные антиретровирусные препараты подавляют репликацию вируса на стадии связывания (ингибиторы слияния), обратной транскрипции (нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы) или разделения белков (ингибиторы протеазы). Проходят клинические испытания ингибиторов связывания с корцептором, интеграции и созреваия.

## **Иммунология ВИЧ-инфекции**

Иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию включает в себя как гуморальный (образование антител), так и клеточный компоненты, однако в подавляющем большинстве случаев они не могут предотвратить прогрессирование заболевания. Клеточный иммунитет опосредуется цитотоксическими лимфоцитами CD8 и лимфоцитами CD4 (Т-хелперами). Цитотоксические лимфоциты подавляют репликацию вируса как непосредственно, распознавая инфицированную клетку и убивая ее, так и опосредованно, вырабатывая противовирусные хемокины (57, 58).

Гибель инфицированной клетки при воздействии цитотоксических лимфоцитов происходит в результате их прямого контакта, при котором рецептор на поверхности цитотоксического лимфоцита распознает фрагмент (антигенную детерминанту) белка ВИЧ, связанного с молекулой HLA класса I на поверхности инфицированной клетки-хозяина. После такого взаимодействия цитотоксические лимфоциты высвобождают ферменты, которые убивают инфицированную клетку. Если цитотоксический ответ направлен против некоторых антигенных детерминант белка Gag, заболевание прогрессирует медленнее, чем когда он направлен против других детерминант (59). Цитотоксические лимфоциты действуют

также посредством некоторых растворимых факторов, например белков RANTES (молекулы, экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами и регулируемые при их активации), MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$  (макрофагальные воспалительные белки), которые, блокируя корецепторы ВИЧ, препятствуют дальнейшему инфицированию клеток (60). Иммунный ответ, опосредуемый лимфоцитами CD4, играет важную роль в противовирусной защите; напряженный специфический ответ со стороны лимфоцитов CD4 сопровождается более низким уровнем РНК ВИЧ в сыворотке крови (61). Лимфоциты CD4 реагируют на антигены ВИЧ, находящиеся на мембране инфицированной клетки и связанные с молекулами HLA класса II. Способность вируса заражать лимфоциты CD4, приобретенная в ходе эволюции, имеет ряд важных последствий. Поскольку прогрессирование ВИЧ-инфекции происходит при активированных лимфоцитах CD4, гибель их, вызываемая инфицированием ВИЧ, может вызвать избирательное уменьшение количества лимфоцитов CD4, специфичных в отношении ВИЧ. (ВИЧ может находиться и в неактивированных лимфоцитах CD4 в преинтегративной форме и в случае активации интегрироваться в течение нескольких дней.) (62). Кроме того, некоторые активированные инфицированные лимфоциты CD4 дифференцируются в покоящиеся клетки памяти, поэтому могут быть носителями копий генома ВИЧ в постинтегративной форме десятилетиями (63). Современные антиретровирусные препараты не могут эффективно удалять вирус из клеток, находящихся в состоянии покоя, поэтому даже при полном подавлении репродукции вируса инфекция персистирует (63). Следует учесть, что воздействие иммунной системы на ВИЧ при прогрессировании инфекции всегда стимулирует естественный отбор, и мутации антигенных детерминант вируса, распознаваемых иммунной системой, дают возможность вирусу ускользнуть от действия даже мощного и широко направленного иммунного ответа лимфоцитов CD4 и CD8 (64).

Выраженное уменьшение числа лимфоцитов CD4 — характерный признак ВИЧ-инфекции, свидетельствующий о высоком риске оппортунистических инфекций и других осложнений. Это уменьшение, по-видимому, обусловлено как недостаточным образованием лимфоцитов CD4, так и их усиленным разрушением (65–69).

Гуморальный иммунитет, по-видимому, противодействует виремии не столь эффективно, как клеточный, поскольку ВИЧ обладает удивительной способностью ускользать от нейтрализующего действия антител, а антител, специфичных в отношении широкого спектра детерминант, образуется мало (70, 71). Трудность получения антител к ВИЧ с широким спектром нейтрализующего действия делает разработку вакцины против ВИЧ чрезвычайно сложной задачей.

## **Эпидемиология ВИЧ-инфекции**

В США в настоящее время живет примерно 900 000 людей с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, из них 180 000 (20%) — женщины, а 10 000 (1,1%) — дети (72). Особенно часто болеют молодые мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами (МСМ). В группе МСМ в возрасте 15–22 лет из 7 городов 7% оказались инфицированными ВИЧ. Наибольшая распространенность ВИЧ-инфекции в этой группе отмечена среди чернокожих (14%); среди латиноамериканцев она составила 7%, а среди белых — 3%. В 2000 г. в США более половины случаев ВИЧ-инфекции среди юношей и подростков в возрасте 13–24 лет были обусловлены заражением при гомосексуальном половом контакте. Число новых случаев СПИДа в США среди этнических и расовых меньшинств намного больше, чем среди населения в целом. В 2000 г. распространенность СПИДа среди чернокожих составила 58,1, среди латиноамериканцев — 22,5, а среди белых — 6,6 случая на 100 000 (73).

По оценкам ЮНЭЙДС, число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, в мире составляет 40 млн, из них 18,5 млн (44%) — женщины и 3 млн (7,1%) — дети (72, 74). ВИЧ-инфекция наиболее распространена в странах Африки южнее Сахары, где число инфицированных достигает 30 млн (75). В странах, наиболее неблагоприятных по ВИЧ-инфекции, Ботсване и Зимбабве, распространенность ВИЧ-инфекции, возможно, превы-

шает 30%, причем в отдельных группах населения (беременные, мужчины — пациенты венерологических клиник, работники коммерческого секса) доля ВИЧ-инфицированных превышает 50% (75). В странах Юго-Восточной Азии количество ВИЧ-инфицированных составляет 6 млн, в Китае и странах бывшего Советского Союза — более 1 млн. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Китае, Индии и Восточной Европе растет, чему способствуют увеличение числа потребителей инъекционных наркотиков, учащение случаев заболеваний, передающихся половым путем, и несовершенство системы здравоохранения, неспособной обеспечить профилактику ВИЧ-инфекции (76, 77).

В 2001 г. в мире зарегистрировано 2,4 млн смертей от СПИДа, и в настоящее время насчитывается 14 млн детей, у которых СПИД отнял родителей (78).

### **Передача инфекции и факторы риска**

Основной путь передачи ВИЧ-инфекции — половой. В США и странах Европы сохраняет важность заражение при гомосексуальных половых контактах; продолжает расти количество инфицированных среди молодых МСМ и представителей этнических меньшинств (79). Однако доля ВИЧ-инфицированных МСМ среди вновь выявляемых больных ВИЧ-инфекцией в США в настоящее время не превышает 50% (79). В районах с наиболее высокой распространенностью ВИЧ-инфекции основным путем передачи вируса служит заражение при гетеросексуальном половом контакте. Передача ВИЧ половым путем в 70% случаев происходит при гетеросексуальных половых контактах (80).

ВИЧ удается выделить из крови, спермы, секрета парауретральных желез, влагалищного секрета, спинномозговой жидкости, слюны, слез и грудного молока (81–84). В секрете парауретральных желез были выявлены также последовательности ДНК ВИЧ-1 (85). В отделяемом из половых органов ВИЧ выявляют как в клетках, так и в свободном виде, но пока не известно, какая из этих фракций вызывает заражение (86). Концентрация вирусов в слезах и слюне относительно низкая, и в слюне содержатся вещества, которые, по-видимому, снижают вирулентность ВИЧ. Случаи заражения ВИЧ-инфекцией при контакте со слюной или слезной жидкостью, в которых нет примеси крови, не описаны.

Передача ВИЧ-инфекции при анальных и вагинальных половых контактах наблюдается чаще, чем при оральных, хотя известны случаи заражения и при оральном сексе (87). Половой путь передачи ВИЧ-инфекции от женщины женщине хотя и описан, но наблюдается редко (88). По данным метаанализа, эффективность презервативов в снижении риска заражения ВИЧ-инфекцией в целом составила 69% (89).

Половые сношения, при которых возможен контакт с инфицированной кровью, а также наличие изъязвлений на половых органах повышают риск заражения (90–92). У чернокожих уровень РНК ВИЧ в сыворотке крови достоверно влияет на вероятность заражения. Так, заражение при гетеросексуальном половом контакте при уровне вирусной РНК у инфицированного партнера менее  $1500 \text{ мл}^{-1}$  происходит редко (93). Влияние снижения уровня РНК ВИЧ в результате АРТ на передачу инфекции пока изучается. Показана эффективность профилактического приема антиретровирусных средств сразу после полового контакта, сопряженного с риском инфицирования (об этом говорится в главе, посвященной профилактике ВИЧ-инфекции после контактов, не связанных с профессиональной деятельностью) (94).

Помимо половых контактов заражение ВИЧ может произойти при переливании инфицированных препаратов и компонентов крови, употреблении инъекционных наркотиков, при профессиональном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом (например, при случайном уколе инфицированной иглой). По данным исследований, проведенных до внедрения в практику высокоактивных антиретровирусных препаратов, риск заражения медицинских работников при случайном уколе заведомо инфицированной иглой составлял 0,33–0,5% (95–96). Риск заражения был особенно высок при глубоком уколе, при наличии на игле видимых следов крови, а также в случае, если игла перед этим находилась в вене или ар-

терии ВИЧ-инфицированного пациента (96). Постконтактная профилактика снизила частоту профессионального заражения от укола иглой примерно на 80% (96, 97).

О возможности заражения через инфицированные компоненты и препараты крови стало известно уже в начале эпидемии СПИДа (6). При современных возможностях лабораторной диагностики риск заражения ВИЧ при переливании одной дозы донорской крови в США составляет 1 на 676 000 переливаний (98). Однако во многих развивающихся странах этот показатель значительно выше.

В отсутствие профилактики передача ВИЧ от инфицированной матери ребенку происходит примерно в 25% случаев (99). Применяя различные схемы антиретровирусной терапии, можно уменьшить риск перинатального заражения ВИЧ на 50% и более (99–102, 103). При грудном вскармливании также может произойти заражение ребенка ВИЧ-инфекцией. Примерно в трети случаев вертикальная передача ВИЧ от инфицированной матери происходит при грудном вскармливании, причем риск заражения ребенка тем выше, чем дольше длится грудное вскармливание (104). Поэтому усилия по профилактике вертикальной передачи ВИЧ во время родов, могут во многом свестись на нет, если не предложить матери безопасную альтернативу грудному вскармливанию.

### **Классификация ВИЧ-инфекции**

ВИЧ повреждает иммунную систему и делает инфицированного человека уязвимым для различных оппортунистических инфекций, не поражающих лиц с сохранным иммунитетом. О влиянии ВИЧ на иммунную систему судят по числу лимфоцитов CD4 (Т-хелперов) в крови. Нормальное число лимфоцитов CD4 (от 600 до 1200 мкл<sup>-1</sup>) говорит о том, что повреждение иммунной системы незначительно, и риск оппортунистических инфекций невелик. Пациенты с нормальным числом лимфоцитов CD4 в лечении обычно не нуждаются. Если число лимфоцитов CD4 не превышает 350 мкл<sup>-1</sup>, это означает, что повреждение иммунной системы может потребовать назначения АРТ. Число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл<sup>-1</sup> свидетельствует о чрезвычайно высоком риске оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции и необходимости незамедлительно начать лечение (35).

Нелеченная ВИЧ-инфекция характеризуется хроническим прогрессирующим течением. В острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции часто наблюдается острый мононуклеозоподобный синдром, который сменяется бессимптомной фазой, обычно длящейся несколько лет. В течение этого периода быстрая репродукция ВИЧ и обновление лимфоцитов CD4 вызывают прогрессирующее нарушение функции иммунной системы, которое в конечном итоге проявляется клинически. С клинической, прогностической, а также научной точек зрения важно различать ВИЧ-инфекцию и СПИД.

Определение СПИДа, разработанное Центрами контроля и профилактики заболеваний США в 1986 г. и пересмотренное в 1993 г., основано на определенных клинических критериях и развитии инфекционных осложнений и злокачественных опухолей, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией (табл. 1). Кроме того, число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл<sup>-1</sup> или менее 14% общего числа лимфоцитов также считается критерием СПИДа даже в отсутствие других признаков (табл. 2) (105).

ВОЗ разработала классификацию, по которой течение ВИЧ-инфекции делится на несколько стадий (табл. 3) (106). Эта классификация основана на клинических, а не на лабораторных критериях и широко применяется там, где возможности лабораторной диагностики ограничены.

### **Естественное течение ВИЧ-инфекции**

#### **Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции**

Эта фаза соответствует периоду от момента заражения ВИЧ до появления в сыворотке крови специфических антител, которые выявляются стандартными методами исследова-

ния. Результаты тщательно организованного проспективного наблюдения за представителями групп риска ВИЧ-инфекции свидетельствуют о том, что симптомы острой лихорадочной фазы испытывают до 87% лиц, заразившихся ВИЧ (107). Клиническая картина, наблюдаемая в начальной стадии ВИЧ-инфекции и иногда называемая сероконверсионным синдромом, впервые была описана в 1985 г. Она характеризуется моноклеозоподобными симптомами, которые появляются в течение нескольких дней или недель после заражения (108, 109). Симптомы могут иметь различную тяжесть и проходят в среднем через 14 суток. Наиболее частый симптом — лихорадка — наблюдается у 75% больных. Нередки также утомляемость, увеличение лимфоузлов, головная боль и сыпь. Сыпь отмечается в 40–80% случаев, может быть преходящей, обычно имеет пятнисто-папулезный характер и локализуется на туловище (110). При изучении клинических проявлений у ВИЧ-инфицированных в Кении и Индии часто отмечались боль в суставах, ночная потливость и кандидоз слизистых; сыпь и фарингит у этой группы больных наблюдались реже. Тяжелое течение острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции было сопряжено с более быстрым прогрессированием заболевания в дальнейшем (113).

Неспецифический характер симптомов острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции может существенно затруднить диагностику. По данным одного исследования, правильный диагноз был поставлен лишь 25% лиц из группы риска, обратившихся к врачу по поводу этих симптомов (107).

Диагностика ВИЧ-инфекции в острой лихорадочной фазе, когда происходит сероконверсия, требует не только высокой настороженности врачей, но и четкого представления о порядке лабораторного исследования. Результаты стандартных методов выявления антител к ВИЧ могут быть отрицательными в течение нескольких недель или даже месяцев после заражения (так называемый период окна) (114). В острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции уровень РНК ВИЧ в сыворотке крови часто оказывается очень высоким, достигая нескольких миллионов копий в 1 мл (115, 116). Поэтому при появлении подозрительных симптомов необходимо определять уровень РНК ВИЧ. Чувствительность этого исследования приближается к 100%, а специфичность составляет 97,4% (117). Однако определение вирусной нагрузки не входит в официальный список анализов, необходимых для диагностики ВИЧ-инфекции, поэтому при выявлении РНК ВИЧ необходимо подтвердить последующую сероконверсию. Высокий уровень вiremии, наблюдаемый в острой лихорадочной фазе, сохраняется недолго (116), что свидетельствует об иммунном ответе хозяина, в какой-то степени подавляющем репродукцию вируса, по крайней мере, на непродолжительное время.

В острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции происходит избирательная пролиферация лимфоцитов CD8, специфичных к ВИЧ, и экспрессия ими значительного количества маркеров активации, таких как CD38 и антиген HLA-DR (118). Чем больше диапазон активности цитотоксических лимфоцитов и сила иммунного ответа, тем сильнее подавляется репродукция вируса и тем медленнее прогрессируют клинические проявления (119–122).

В этой фазе ВИЧ-инфекции возможно снижение числа лимфоцитов CD4 и их функциональной активности, которое иногда бывает настолько выраженным, что развиваются оппортунистические инфекции (123–125). По окончании острой лихорадочной фазы число лимфоцитов CD4 часто вновь повышается, но не всегда достигает исходного нормального уровня. В тех случаях, когда ВИЧ-инфекция прогрессирует, выраженное нарушение функции лимфоцитов CD4 сохраняется и после острой лихорадочной фазы (126).

После начального уменьшения вiremии у каждого ВИЧ-инфицированного устанавливается «контрольный» уровень вирусных частиц в крови. Этот уровень коррелирует с быстротой прогрессирования ВИЧ-инфекции (см. табл. 5) (31, 127, 128). Исследования, проведенные в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции, подняли вопрос о том, можно ли снизить этот уровень с помощью раннего начала АРТ (129). Хотя ранняя АРТ может сохранить функцию иммунной системы (130), быстрое устранение вiremии может воспрепятствовать развитию полноценного иммунного ответа (131). Временная отмена АРТ под

тщательным наблюдением врача после подавления репродукции вируса в острой лихорадочной фазе способна на ближайшее время обеспечить эффективный иммунный ответ (129), однако при длительном наблюдении у этих больных отмечается увеличение вирусной нагрузки и развитие лекарственной устойчивости (132). Вопрос об оптимальной схеме лечения острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции требует дальнейшего изучения.

## **Хроническая персистенция ВИЧ**

После острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции, во время которой происходит существенное изменение числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки, достигается относительное равновесие между репродукцией вируса и иммунным ответом, что сопровождается значительным уменьшением симптомов или их полным исчезновением. Промежуток между острой лихорадочной фазой и развитием СПИДа может быть длительным и в среднем составляет 10 лет, даже если лечение не проводится (133).

Несмотря на скудную симптоматику, репродукция ВИЧ и обновление лимфоцитов CD4 продолжают, и ежедневно образуются и разрушаются миллионы лимфоцитов CD4 и миллиарды вирусных частиц (28). В бессимптомной фазе у большинства больных происходит постепенное уменьшение количества лимфоцитов CD4 и изменения функции иммунной системы (134–137). В среднем в отсутствие клинических проявлений число лимфоцитов CD4 ежегодно снижается на  $50\text{--}90\text{ мкл}^{-1}$ , а со временем темпы снижения ускоряются (138).

Скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции значительно колеблется. У взрослых СПИД в первые два года развивается редко, в то время как у грудных детей с посттрансфузионной ВИЧ-инфекцией, согласно опубликованным сообщениям, заболевание прогрессирует быстро (139). Исследование хорошо описанной когорты ВИЧ-инфицированных, у которых сероконверсия была выявлена при ретроспективном анализе проб сыворотки, законсервированных в 1970-х гг. во время клинических испытаний вакцины против гепатита В, показало, что в течение 17 лет после сероконверсии СПИД развился у 87% из них. У 12% больных спустя 10 лет число лимфоцитов CD4 превышало  $500\text{ мкл}^{-1}$ , но через 16 лет после сероконверсии число лимфоцитов CD4 более  $500\text{ мкл}^{-1}$  сохранялось лишь у 3% ВИЧ-инфицированных (140).

При хронической персистенции ВИЧ уровень вирусной РНК в сыворотке коррелирует со скоростью уменьшения числа лимфоцитов CD4; чем больше вирусная нагрузка, тем быстрее развивается СПИД и тем раньше наступает смерть (141, 142). Если вирусная РНК в сыворотке не определяется, число лимфоцитов CD4 остается стабильным, а повышение уровня вирусной РНК сопровождается уменьшением числа лимфоцитов CD4 (143, 144).

Значение числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки как лабораторных показателей тяжести ВИЧ-инфекции наглядно показывает аналогия с поездом, предложенная Джоном Коффином из Тафтского университета в 1996 г. Если представить ВИЧ-инфицированного пациента пассажиром поезда, который направляется к месту назначения — оппортунистическим инфекциям или смерти от СПИДа — то число лимфоцитов CD4 дает представление о расстоянии, которое остается до места назначения, а вирусная нагрузка позволяет судить о скорости, с которой движется поезд (рис. 2).

## **Клинические проявления СПИДа**

Согласно критериям, разработанным Центрами контроля и профилактики заболеваний (см. табл. 1 и 2), диагноз СПИДа ставится, если у больного развиваются СПИД-индикаторные заболевания, либо число лимфоцитов CD4 не превышает  $200\text{ мкл}^{-1}$ . По лабораторным критериям (число лимфоцитов CD4  $< 200\text{ мкл}^{-1}$ ) диагноз СПИДа устанавливаются в среднем на два года раньше, чем по клиническим критериям (развитие оппортунистических инфекций) (145, 146). Продолжительность жизни больных после развития СПИДа зависит от характера СПИД-индикаторных заболеваний. По данным многоцентрового когортного исследования, проведенного среди больных гемофилией, средняя

продолжительность жизни больных с одним СПИД-индикаторным заболеванием колеблется от 3 до 51 месяца. Такая продолжительность жизни определена для 10 наиболее частых СПИД-индикаторных заболеваний (147). Средняя продолжительность жизни больных после постановки диагноза СПИДа в США до появления АРТ составляла 10–12 месяцев (147).

## **Прогрессирование ВИЧ-инфекции**

### **Состояние пациента**

Прогрессирование ВИЧ-инфекции зависит от ряда факторов, характеризующих состояние пациента. У лиц, заразившихся в более позднем возрасте, заболевание прогрессирует быстрее (134) и продолжительность жизни меньше (148). Мутации генов, кодирующих молекулы корцепторов ВИЧ, особенно CCR5, влияют на восприимчивость к ВИЧ-инфекции и ее прогрессирование. Мутантный аллель CCR5 с делецией 32 пар оснований (CCR5-дельта-32) часто выявляют у лиц белой расы (10–15% белых гетерозиготны и 1% — гомозиготны по этой мутации). Он кодирует укороченный нефункциональный белок, транспорт которого к поверхности клетки оказывается невозможным. У лиц, гомозиготных по аллелю дельта-32, отмечается выраженная, хотя и неполная резистентность к ВИЧ-инфекции, в то время как у гетерозиготных лиц частота ВИЧ-инфекции такая же, как у населения в целом, но СПИД развивается позже (149).

Показано также, что подверженность заболеванию и темпы его прогрессирования зависят от генетических различий в аллелях HLA (152–157). Аллели B35 и Cw4 HLA класса I, как и гомозиготность по HLA обуславливают быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции (161). Поскольку аллели HLA класса I определяют, какие антигенные детерминанты вируса будут представляться лимфоцитам CD8, большее разнообразие HLA, в частности, гетерозиготность пациента, означает большие возможности для эффективного клеточного иммунного ответа на ВИЧ. И, наоборот, аллели B27 и B57 HLA (153) и особенно аллель B\*5701 ассоциированы с длительным отсутствием прогрессирования ВИЧ-инфекции (157).

На скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции влияют также поведение больного и его психологические особенности. Так, быстрому прогрессированию способствуют анальные половые контакты без презерватива (162), курение (163), неполноценное питание (164), депрессия (165), однако это подтверждается не во всех исследованиях. Можно было бы ожидать, что употребление наркотиков также ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции, однако изучение этого вопроса дало противоречивые результаты (162, 166). Трудно выявить также различия в темпах прогрессирования ВИЧ-инфекции в зависимости от пути заражения ВИЧ (167, 168).

### **Особенности возбудителя**

ВИЧ инфицирует клетки человека, связываясь с рецепторами CD4 на клеточной мембране, однако для проникновения вириона в клетку необходимо также связывание с корцептором. Макрофаготропные, или М-тропные, вирусы в культуре клеток не образуют синцитий и инфицируют преимущественно моноциты и макрофаги; корцептором, с которым они связываются для проникновения в эти клетки, служит поверхностный белок CCR5 (R5). Тимоцитотропные, или Т-тропные, вирусы, наоборот, в культуре клеток образуют синцитий и инфицируют преимущественно Т-лимфоциты; корцепторами, с которыми они связываются для проникновения в Т-лимфоциты, служит белок CXCR4 (169). Существуют также штаммы с двойной тропностью, которые могут связываться как с CCR5, так и с CXCR4. М-тропные вирусы часто выделяют на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. «Переключение» на Т-тропные штаммы в ходе заболевания сопровождается быстрым снижением числа лимфоцитов CD4 (170–172).

Понятие «приспособленности» ВИЧ характеризует патогенность некоторых его штаммов. В это понятие входит способность ВИЧ к репродукции. Она служит мерой способности данного штамма вируса размножаться в данной среде (173–177). В процессе лечения возникают мутации в генах обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ, которые делают вирус устойчивым к антиретровирусным средствам. Субпопуляция вируса, происходящая от устойчивых штаммов, получает определенные преимущества по сравнению с исходным штаммом (178–180). Было показано, что в результате некоторых мутаций способность устойчивого вируса к репродукции в отсутствие препарата ниже, чем у исходного штамма (173, 174, 176). По мере накопления мутаций под влиянием антиретровирусных средств возможно повышение «приспособленности» вируса в результате дальнейшего усиления фенотипической лекарственной устойчивости (178, 181, 182) или способности устойчивого вируса к репродукции (174, 183). Специалисты только начинают осознавать роль приспособленности ВИЧ в прогрессировании заболевания.

Важную роль в прогрессировании ВИЧ-инфекции играют и другие особенности вируса. Так, у жителей Уганды, инфицированных подтипом D, болезнь прогрессировала быстрее, чем у инфицированных подтипом A (184). Кроме того, у небольшого числа пациентов, инфицированных мутантными штаммами ВИЧ, особенно штаммами с дефектным геном *nef*, заболевание прогрессирует относительно медленно (185).

### **Сопутствующие инфекции**

Развитие оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных не только отражает тяжесть иммунодефицита, но и может влиять на темпы прогрессирования заболевания. При стратификации больных в зависимости от числа лимфоцитов CD4 в крови летальность среди тех из них, которые перенесли оппортунистические инфекции, оказалась более высокой, чем у тех, у кого оппортунистические инфекции не развивались (186).

Гепатит С выявляют у 40–50% ВИЧ-инфицированных, проживающих в городах, и у 90% потребителей внутривенных наркотиков (187). ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита С, однако влияние гепатита С на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции изучено не столь хорошо. По данным Швейцарского когортного исследования ВИЧ-инфекции, течение ВИЧ-инфекции при сопутствующем гепатите С характеризуется развитием новых СПИД-ассоциированных заболеваний, менее выраженным увеличением количества лимфоцитов CD4 на фоне АРТ и более высокой летальностью (188). Однако эти данные не подтверждаются другими авторами (189).

### **Замедленное прогрессирование ВИЧ-инфекции**

У небольшой части ВИЧ-инфицированных (по-видимому, не более чем у 5%) заболевание годами протекает бессимптомно, репродукции вируса не происходит, а уровень лимфоцитов CD4 оказывается довольно высоким в отсутствие АРТ, хотя у некоторых пациентов спустя длительное время заболевание начинает прогрессировать (140). Обычно у пациентов с замедленным прогрессированием ВИЧ-инфекции отмечается эффективный клеточный иммунный ответ на антигены ВИЧ (126, 190, 191).

## **Лабораторное исследование**

### **Исследование на антитела к ВИЧ**

(См. гл. «Исследование на антитела к ВИЧ» <http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-02&doc=kb-02-02-01>)

Диагноз ВИЧ-инфекции обычно основывается на выявлении антител к ВИЧ с помощью имеющихся в продаже диагностических наборов для иммуноферментного анализа (ИФА). Поскольку это исследование не является абсолютно специфичным, положительный результат ИФА следует подтвердить иммуноблоттингом, который позволяет выявить анти-

тела к нескольким антигенам ВИЧ (192, 193). Такой двухступенчатый процесс диагностики занимает не менее недели.

Специфичность ИФА при хронической персистенции ВИЧ довольно высока, однако при СПИДе выработка антител к ВИЧ уменьшается. Поскольку сразу после заражения антитела не образуются, результаты ИФА в период окна могут оказаться отрицательными. Длительность этого периода колеблется от нескольких недель до нескольких суток и зависит от индивидуальных особенностей пациента и используемого диагностического набора. Несмотря на отсутствие антител к ВИЧ в период окна, концентрация РНК ВИЧ в сыворотке крови (вирусная нагрузка) может быть высокой, и пациент может послужить источником заражения.

Разработаны новые методы диагностики, которые позволяют определить антитела к ВИЧ в слюне (194, 195) и моче (195, 196), хотя при положительном результате анализа для подтверждения диагноза необходимо выполнить серологическое исследование. Имеются также диагностические наборы для домашнего использования (197). Чувствительность и специфичность серологического экспресс-исследования, для выполнения которого требуется от 3 до 30 минут, составляют 99–100% от чувствительности и специфичности ИФА, проводимого в клинической лаборатории (198), в том числе при ограниченных возможностях (199–201) и при использовании объединенных образцов материала (202). В последние годы разработаны экспресс-методы диагностики OraQuick и Reveal, которые во многих странах включены в схему лабораторного исследования пациентов с подозрением на ВИЧ-инфекцию и, по-видимому, в ближайшем будущем войдут в повседневную практику.

### **Выявление «расстроенных» антител**

Снижая чувствительность диагностических наборов ИФА, можно отличить относительно «свежую» инфекцию (при которой титр антител еще низкий и их аффинность по отношению к ВИЧ невелика) от уже «установившейся» (при которой уровень антител стабилизируется и их аффинность повышается). Вскоре после инфицирования (но по истечении периода окна) стандартный ИФА позволяет выявить в сыворотке крови антитела, однако при исследовании менее чувствительным ИФА («расстроеным» методом) антитела в сыворотке крови выявить не удастся. По мере роста титра и аффинности антител результат обоих методов исследования становится положительным. Такое исследование чувствительным и менее чувствительным, или «расстроеным», методом можно проводить для выявления лиц с ранней стадией ВИЧ-инфекции; оно может помочь в определении частоты ВИЧ-инфекции в эпидемиологических исследованиях (203, 204).

### **Определение числа лимфоцитов CD4**

Число лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции коррелирует со степенью риска оппортунистических инфекций и поэтому считается эффективным критерием для определения стадии ВИЧ-инфекции. Этот показатель лег в основу методических рекомендаций по принятию решений по профилактике оппортунистических инфекций (24, 207) и лечению ВИЧ-инфекции (208).

Центры контроля и профилактики заболеваний рекомендуют определять число лимфоцитов CD4 у всех ВИЧ-инфицированных каждые 3–6 месяцев (209), но в некоторых случаях эти сроки могут меняться в зависимости от особенностей заболевания. В США примерно в 600 лабораториях ежегодно выполняют более 1,6 млн анализов с определением числа лимфоцитов CD4 (210).

Поскольку лимфоциты CD4 представляют собой субпопуляцию Т-лимфоцитов, а они, в свою очередь — часть лейкоцитов в целом, количество их может меняться под влиянием сопутствующих инфекций, приема лекарственных препаратов, стресса, истощения, авитаминоза, а также времени суток. Перечисленные факторы влияют на количество не только лимфоцитов CD4, но и других субпопуляций лимфоцитов, поэтому процентное отношение их остается относительно устойчивым. При ВИЧ-инфекции наблюдается иная карти-

на: уменьшение количества Т-лимфоцитов затрагивает в основном лимфоциты CD4 и приводит к их относительному дефициту. Кроме того, при ВИЧ-инфекции в результате прогрессирующего уменьшения числа лимфоцитов CD4 может меняться отношение CD4/CD8, которое в отсутствие ВИЧ-инфекции обычно больше единицы. Таким образом, доля лимфоцитов CD4 и отношение CD4/CD8 позволяют врачу выяснить, является ли изменение абсолютного количества лимфоцитов CD4 следствием ВИЧ-инфекции или оно вызвано другими причинами.

До недавнего времени число лимфоцитов CD4 определяли двумя приборами: гематологическим анализатором и проточным цитофлуориметром (двухметодная технология). Подсчет лимфоцитов CD4 по двухметодной технологии производится на основании трех лабораторных показателей: количества лейкоцитов, процентного содержания лимфоцитов (лейкоцитарная формула) и процентного содержания лимфоцитов, содержащих CD-рецепторы (определяется с помощью проточной цитофлуориметрии). При однометодной технологии в одной пробирке определяется как абсолютное число лимфоцитов, так и их процентное содержание (211). Однометодной технологии, внедренной в клиническую практику в 1996 г., все чаще отдают предпочтение во многих лабораториях (212).

Как при однометодной, так и двухметодной (проточная цитофлуориметрия) технологии необходимы специальное оборудование и обученный персонал. В учреждениях с ограниченными возможностями определить число лимфоцитов CD4 часто бывает невозможно, и стадию ВИЧ-инфекции устанавливают, определив общее число лимфоцитов; этот анализ прост и обходится недорого (213–215). Так, исследование когорты ВИЧ-инфицированных на юге Индии показало, что общее число лимфоцитов менее  $1400 \text{ мкл}^{-1}$  с большой долей вероятности свидетельствует о том, что число лимфоцитов CD4 не превышает  $200 \text{ мкл}^{-1}$ , и может использоваться в качестве критерия, указывающего на необходимость профилактического назначения триметоприма/сульфаметоксазола (215). Кроме того, общее число лимфоцитов можно использовать вместо числа лимфоцитов CD4 или наряду с ним для контроля эффективности АРТ. Исследование больных, которым была начата АРТ тремя препаратами, показало, что увеличение общего числа лимфоцитов коррелировало с увеличением числа лимфоцитов CD4 и уменьшением вирусной нагрузки (216).

## Определение вирусной нагрузки

(См. гл. «Определение вирусной нагрузки». <http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-02&doc=kb-02-02-01> )

Существует три метода определения вирусной нагрузки: полимеразная цепная реакция с использованием обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР), метод гибридизации с использованием разветвленных зондов и амплификация, основанная на нуклеотидной последовательности (NASBA — nucleic acid sequence-based amplification). Принципы, лежащие в основе этих методов, примерно одинаковы: ВИЧ выявляют в результате специфического связывания последовательностей ДНК-зондов с последовательностями РНК вируса, но результаты, получаемые при их применении, могут различаться. Первые версии методов гибридизации с использованием разветвленных зондов и ОТ-ПЦР давали результаты, различающиеся в 2–2,5 раза, в то время как версия 3.0 метода гибридизации с использованием разветвленных зондов ДНК и версия метода 1.5 ОТ-ПЦР дают результаты, которые хорошо коррелируют между собой ( $r = 0.96$ ) и хорошо согласуются (92,7%) (217, 218). При инфекции, вызванной подтипами ВИЧ-1, отличными от подтипа В, корреляция между результатами этих методов исследования может быть не столь высокой (219). Поэтому для сравнения вирусной нагрузки в динамике рекомендуется по возможности пользоваться одним и тем же методом исследования.

Поскольку вирусная нагрузка со временем может меняться на несколько порядков, целесообразно ее выражать в логарифмах концентрации копий РНК ВИЧ. Так увеличение вирусной нагрузки на 1 log соответствует 10-кратному увеличению концентрации РНК ВИЧ, вирусная нагрузка, равная 1000 копий/мл соответствует 3 log, а разница между вирусной

нагрузкой, равной 1000 и 10000 составляет 1 log. Изменение вирусной нагрузки менее 0,5 log копий/мл уже практически невозможно отличить от случайных колебаний концентрации РНК ВИЧ. Суточные колебания концентрации РНК ВИЧ при стабильной вирусной нагрузке составляют примерно 0,4 log (220). Острые сопутствующие инфекции (221) и иммунизация (222, 223) также могут вызвать преходящее увеличение вирусной нагрузки.

### **Определение антигенов ВИЧ**

Определение антигенов ВИЧ, в частности антигена p24, кодируемого геном *gag*, можно использовать для массового исследования препаратов и компонентов крови (224). Определение антигена p24 служит достойной альтернативой определению уровня РНК ВИЧ при контроле эффективности лечения (225). Это исследование можно использовать также для ранней диагностики ВИЧ-инфекции, так как антиген p24 обнаруживается в крови ВИЧ-инфицированных до того, как становится возможным выявить антитела к ВИЧ с помощью ИФА или иммуноблоттинга. В диагностике ВИЧ-инфекции в острой лихорадочной фазе определение антигена p24 более специфично (99%), но менее чувствительно (79%), чем определение концентрации РНК ВИЧ с помощью ПЦР или гибридизации с использованием разветвленных зондов (специфичность и чувствительность соответственно 95–97 и 100%) (117).

### **Определение лекарственной устойчивости ВИЧ**

(См. гл. «Определение лекарственной устойчивости ВИЧ» и «Генотипическое исследование в диагностике ВИЧ-инфекции» <http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-02>).

К сожалению, на фоне АРТ часто развивается устойчивость к антиретровирусным средствам. Исследование лекарственной устойчивости ВИЧ позволяет выяснить, к каким препаратам вирус еще чувствителен у больного, у которого вирусная нагрузка возрастает, несмотря на лечение, или у больного, ранее не лечившегося, который мог заразиться штаммом ВИЧ, устойчивым к одному или нескольким антиретровирусным средствам.

Существует два метода определения лекарственной устойчивости ВИЧ. Метод генотипирования позволяет выявить мутации генов протеазы и обратной транскриптазы в вирусной РНК, выделенной у больного. Основываясь на результатах исследования, с помощью стандартизованных алгоритмов можно предсказать устойчивость к различным антиретровирусным средствам. Фенотипирование больше напоминает стандартное бактериологическое исследование по определению чувствительности возбудителя, так как проводится путем инокуляции инфицированного материала в культуру клеток и добавления в культуральную среду исследуемых препаратов в различных концентрациях.

Проспективные исследования показали целесообразность применения методов генотипирования (226–228) и фенотипирования (229) для подбора более действенной антиретровирусной терапии в тех случаях, когда она недостаточно эффективна. Кроме того, в связи с учащением случаев устойчивости к антиретровирусным средствам у пациентов, у которых инфицирование ВИЧ произошло недавно (230), исследование на лекарственную устойчивость на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (в том числе в острой лихорадочной фазе) имеет важное клиническое значение, так как может повлиять на ее долгосрочный прогноз. Исследование на лекарственную устойчивость у больных с хронической персистенцией ВИЧ позволяет получить представление о чувствительности вируса только к препаратам, которые больной принимает к моменту исследования. При изменении схемы антиретровирусной терапии или ее отмене мутации ВИЧ под влиянием ранее принимаемых антиретровирусных препаратов могут оказаться «заархивированными» в виде провирусной ДНК в долгоживущих покоящихся лимфоцитах или макрофагах и не выявляться при исследовании на лекарственную устойчивость. Однако «архивированные» штаммы могут вновь возобладать в случае селекции при приеме препаратов, к которым они устойчивы. Поэтому результаты исследования ВИЧ на лекарственную устойчивость не заменяют анамнестических сведений об антиретровирусной терапии, которые также следует учитывать. В связи

с тем, что мутантные штаммы, обладающие лекарственной устойчивостью, вытесняются диким вирусом, когда больной больше не принимает этот препарат и селекции устойчивых штаммов не происходит, исследование на лекарственную устойчивость у больных с хронической персистенцией ВИЧ, не получающих АРТ к моменту исследования, утрачивает свое значение и может ввести в заблуждение.

В общем, генотипическое исследование более доступно, обходится дешевле и позволяет получить результаты быстрее, чем фенотипическое. При инфекции, вызванной редким штаммом ВИЧ или смешанной его популяцией, вероятность выявления лекарственной устойчивости при генотипическом исследовании больше, чем при фенотипическом. Генотипирование позволяет идентифицировать только доминантные штаммы вируса, составляющие более 10–20% вирусов, циркулирующих в крови в момент исследования (231, 232). Результаты генотипического исследования можно считать надежными только при вирусной нагрузке более 1000 копий в 1 мл. Алгоритмы, которыми пользуются разные лаборатории для определения лекарственной устойчивости по результатам генотипирования, отличаются, поэтому сведения, которые они предоставляют, могут оказаться противоречивыми, особенно если они касаются ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (233).

Преимущество фенотипического исследования на лекарственную устойчивость состоит в том, что результат его выражается в виде минимальной подавляющей концентрации, которая для многих врачей более привычна и, кроме того, позволяет судить о степени устойчивости. Однако фенотипическое пороговое значение, которое коррелирует с клинической картиной лекарственной устойчивости, для некоторых антиретровирусных препаратов окончательно не установлено. Для определения устойчивости фенотипическое исследование необходимо для каждого препарата выполнять отдельно, кроме того, оно не позволяет предсказать, какой будет эффективность препаратов при комбинированной терапии. Фенотипическое определение устойчивости особенно оправдано в сочетании с мониторингом концентрации препаратов у лиц, инфицированных высокорезистентными штаммами ВИЧ.

Подход, основанный на определении «виртуального фенотипа», заключается в предсказании фенотипической чувствительности вирусов с известными генотипическими последовательностями с помощью базы данных для данному штамма ВИЧ, для которого чувствительность была определена на основании фенотипического анализа и для которого имеются также данные по генотипу.

Согласно разработанным в настоящее время в США методическим рекомендациям, исследование на лекарственную устойчивость необходимо в случае недавно возникшей ВИЧ-инфекции, у некоторых больных, инфицированных за 2 года или более до начала терапии, при неэффективности антиретровирусных средств и при беременности (234)

Подчеркнем еще раз, что, учитывая несовершенство всех методов исследования на лекарственную устойчивость, применяемых в настоящее время для выявления «архивированных мутаций» и редких штаммов вируса, результаты исследования всегда следует интерпретировать с учетом ранее проведенной АРТ и результатов ранее выполненного исследования на лекарственную устойчивость.

## **Мониторинг концентрации антиретровирусных средств**

Определение концентрации антиретровирусных средств в сыворотке позволяет предупредить их токсическое действие (235), повысить эффективность (236), оценить эффекты лекарственных взаимодействий (237, 238) и оценить, насколько больной соблюдает назначения врача (239).

При определении концентрации антиретровирусных средств важно правильно выбрать интервал между взятием образца для исследования и приемом пищи и лекарств, а также исследуемую среду. Концентрацию ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы следует определять в плазме, а для нуклеозидных и нуклео-

тидных ингибиторов обратной транскриптазы важнее знать уровни внутриклеточных метаболитов.

Данные о целесообразности мониторинга концентрации препаратов в клинической практике противоречивы. В некоторых случаях, например у беременных или у детей, он позволяет судить о концентрации препаратов, когда получить другую информацию о ней затруднительно. Однако крупных исследований, подтверждающих целесообразность применения терапевтического лекарственного мониторинга в повседневной практике, не проводилось (240).

## **Другие лабораторные исследования на ВИЧ-инфекцию**

К другим исследованиям на ВИЧ-инфекцию, которые применяются в настоящее время или находятся в стадии разработки, относятся ИФА и определение концентрации РНК ВИЧ в биологических жидкостях (сперме, отделяемом из влагалища, спинномозговой жидкости, моче и слюне). Одни исследования, например ИФА слюны и мочи (241), уже доказали свою клиническую значимость, а другие, например, определение вирусной нагрузки как показателя риска передачи ВИЧ (242) или анализ спермы перед экстракорпоральным оплодотворением (243), — пока нет.

Существует ряд методик выделения ВИЧ из инфицированного материала (244). При количественном исследовании определяют провирусную ДНК в моноцитах периферической крови (245). К определению провирусной ДНК прибегают у грудных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (246).

Анализ на антигены ВИЧ, особенно антиген p24, можно применять для массового исследования препаратов и компонентов крови (224). Этот анализ вполне может заменить более дорогое исследование на вирусную РНК при контроле эффективности АРТ (225). Кроме того, антиген p24 может быть обнаружен в крови ВИЧ-инфицированных пациентов до наступления сероконверсии, когда антитела с помощью ИФА или иммуноблоттинга еще не выявляются. Если сравнить анализы на антиген p24 и на вирусную РНК (ПЦР или метод гибридизации с использованием разветвленных зондов ДНК), применяемые в диагностике первичной ВИЧ-инфекции, то специфичность их примерно одинакова (соответственно 99 и 95–97%), в то время как чувствительность анализа на p24 ниже (соответственно 79 и 100%) (117).

## **Лечение ВИЧ-инфекции**

### **Обзор антиретровирусных средств**

(См. «Обзор антиретровирусных препаратов» <http://www.hivinsite.com/InSite?page=ar-drugs>).

Все антиретровирусные средства, разрешенные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, действуют на одно из трех звеньев жизненного цикла ВИЧ.

Ингибиторы обратной транскриптазы. Обратная транскриптаза катализирует синтез ДНК на основе вирусной РНК после проникновения вируса в клетку (но до попадания в ядро). Все нуклеотидные и нуклеозидные, а также нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы подавляют активность этого фермента.

Ингибиторы протеазы, как видно из названия, подавляют активность протеазы ВИЧ, которая участвует в расщеплении белков, экспрессируемых структурными генами ВИЧ, в функционально активные субъединицы, необходимые для образования новой вирусной частицы.

Ингибиторы слияния, связываясь с гликопротеином gp41 оболочки ВИЧ, препятствуют образованию шпилькообразной структуры (см. выше, «Общие сведения о ВИЧ»), необходимой для связывания вируса с мембраной клетки, и тем самым не дают вирусу проникнуть в клетку хозяина.

Новые антиретровирусные препараты, которые сейчас разрабатываются, представляют собой усовершенствованные варианты уже применяющихся, отличаясь от них большей биодоступностью, более продолжительным периодом полувыведения и менее выраженными побочными эффектами, или новые препараты, принадлежащие к перечисленным трем группам (например, ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы с меньшим числом побочных эффектов и лучшим профилем лекарственной устойчивости), либо относятся к новым группам, например, ингибиторам интегразы, ингибиторам проникновения и блокаторам корцепторов ВИЧ.

## **Начало лечения**

Не всем ВИЧ-инфицированным пациентам и не всегда следует назначать антиретровирусные средства. У тех пациентов, у которых по результатам клинического обследования и определения числа лимфоцитов CD4 угроза прогрессирования ВИЧ-инфекции невелика, риск возможных побочных эффектов перевешивает ожидаемую пользу АРТ (см. главу «Начало антиретровирусной терапии»). Препятствием к назначению антиретровирусной терапии могут быть также психосоциальные факторы, которые мешают пациентам строго выполнять предписания врача, по крайней мере до тех пор, пока их не удастся устранить (например, пока больной не найдет себе жилье, не обратится за наркологической помощью, либо пока не будет проведено лечение соматических или психических расстройств). Поскольку несоблюдение назначений врача может стать причиной быстрого развития устойчивости к принимаемым антиретровирусным средствам, перед началом АРТ необходимо устранить факторы, которые могут помешать пациенту строго следовать схеме лечения. Возможны также случаи, когда пациенты для лечения ВИЧ-инфекции предпочитают воспользоваться методами альтернативной медицины. По данным одного крупного исследования, доля таких пациентов среди ВИЧ-инфицированных составляет 3% (247). К сожалению, нет убедительных доказательств того, что нестандартные методы лечения ВИЧ-инфекции улучшают состояние больных или увеличивают продолжительность их жизни.

В случаях, когда назначение антиретровирусной терапии не показано, необходимо контролировать показатели иммунной системы (например, число лимфоцитов CD4), которые могут сигнализировать об угрозе развития оппортунистических инфекций. Это позволит своевременно начать антиретровирусную терапию, профилактику оппортунистических инфекций и другие профилактические мероприятия (24, 207). В общем, при стабильном течении ВИЧ-инфекции определять число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку следует каждые 3–6 месяцев. При присоединении какой-либо острой инфекции (248–251) или сразу после вакцинации (252–255) происходит временное снижение числа лимфоцитов CD4 и увеличение вирусной нагрузки, поэтому в таких случаях от определения этих показателей следует на время воздержаться.

Решение начать или возобновить антиретровирусную терапию должно приниматься индивидуально с учетом состояния пациента и возможностей врача или лечебного учреждения. Активная репродукция вируса на фоне приема антиретровирусных средств может привести к селекции устойчивых штаммов ВИЧ, что в конечном итоге сделает терапию неэффективной. Поэтому всякий раз, подбирая схему антиретровирусной терапии, следует ставить целью полное подавление репродукции вируса. Если полностью подавить репродукцию вируса невозможно, следует стремиться подавить ее частично (при высокорезистентных штаммах ВИЧ достижение этой цели является наиболее приемлемым результатом), улучшить иммунологические показатели или уменьшить клинические проявления (например, лихорадку, ночную потливость, похудание). Для успешного лечения важно также объяснить пациенту режим приема препаратов, особенности питания, возможные побочные эффекты и способы их устранения. Строгого выполнения предписаний врача добиться не легко, но это одно из самых важных условий успеха лечения (256, 257).

Начиная антиретровирусную терапию или внося в нее изменения, больной и врач должны помнить о возможности побочных и токсических эффектов препаратов, как в раннем, так и в отдаленном периоде лечения (табл. 4).

### **Контроль эффективности антиретровирусной терапии**

Эффективность антиретровирусной терапии следует контролировать путем регулярного определения вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4 в крови. Первый показатель эффективности лечения — снижение вирусной нагрузки. Это снижение носит двухфазный характер (258). Первая (быстрая) фаза у большинства больных соответствует первым двум неделям лечения, вторая (медленная) — наступает позднее. Первая фаза снижения вирусной нагрузки обусловлена в основном действием антиретровирусных препаратов, в то время как во второй фазе могут играть роль иммунологические факторы, например противовирусная активность цитотоксических лимфоцитов, участвующих в элиминации инфицированных клеток. (259). Кинетика ответа на антиретровирусную терапию различна у разных больных, но, по-видимому, лишь частично зависит от соблюдения врачебных назначений и уровня препаратов в сыворотке крови. Кроме того, хотя темпы снижения вирусной нагрузки позволяют лишь отчасти судить об эффективности антиретровирусной терапии в дальнейшем (259), исследования показали, что эффект антиретровирусной терапии, полученный через 4 недели от начала лечения, коррелирует с эффектом, наблюдаемым через 48 недель (260). Опытным путем выяснено, что при успешном лечении вирусная нагрузка к 4-й неделе снижается примерно в 10 раз (1 log), при менее выраженном снижении вирусной нагрузки следует убедиться, что больной строго выполняет предписания врача, исключить устойчивость ВИЧ к назначенным препаратам, а также возможные лекарственные взаимодействия. Но даже при эффективной антиретровирусной терапии ее обычно приходится продолжать не менее 4–6 месяцев, прежде чем вирусная РНК перестанет выявляться в крови.

По мере снижения вирусной нагрузки число лимфоцитов CD4 в крови растет. Считают, что начальное увеличение, наблюдающееся в первые 1–3 месяца лечения, бывает обусловлено перераспределением лимфоцитов CD4, осевших в лимфоидной ткани (261). В дальнейшем отмечается постепенное увеличение количества их в течение многих лет, связанное с подавлением репродукции ВИЧ антиретровирусными средствами (262–264). У больных с низким числом лимфоцитов CD4 к началу лечения оно в результате антиретровирусной терапии увеличивается медленнее и может не достигнуть нормального уровня, в то время как при относительно высоком исходном количестве оно после лечения может нормализоваться (264).

По мере восстановления иммунного статуса в первое время после начала АРТ могут наблюдаться острые воспалительные реакции на некоторых возбудителей и парадоксальное ухудшение течения сопутствующих оппортунистических инфекций. Этот феномен известен как синдром восстановления иммунитета. К инфекциям, течение которых ухудшается при этом синдроме, относятся пневмоцистная пневмония (265), криптококкоз (266), цитомегаловирусный ретинит (267), инфекции, вызываемые комплексом *Mycobacterium avium* (268), и туберкулез (269). Синдром восстановления иммунитета обычно проявляется воспалением инфицированных тканей (например, выраженная лимфаденопатия при туберкулезе, угрожающий слепотой эндофтальмит при цитомегаловирусном ретините), возможно, отражающим локальное повышение уровня вирусной РНК. Этот синдром, по-видимому, чаще всего наблюдается у больных с низким числом лимфоцитов CD4 и развивается в первые недели после начала АРТ. Диагностика его может представлять сложности и требует тщательного обследования больного для исключения других причин (неэффективности антиретровирусной терапии, других инфекций), которые могут вызвать аналогичные клинические проявления. Точные диагностические критерии и принципы лечения синдрома восстановления иммунитета пока разрабатываются. Четких рекомендаций по лечению нет, однако рекомендуется назначать системную глюкокортикоидную терапию, а в

тяжелых случаях — отменять антиретровирусные препараты. Более подробно синдром восстановления иммунитета освещен в главе «Клинические последствия восстановления иммунитета при СПИДе»

## **Изменение схемы АРТ**

Антиретровирусная терапия может оказаться неэффективной по ряду причин, таких как несоблюдение предписаний врача, плохое всасывание препаратов, их токсическое действие, из-за которого приходится пропускать прием препаратов или уменьшать их дозу, фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, недостаточная противовирусная активность препаратов и исходная лекарственная устойчивость ВИЧ. Неэффективность АРТ отмечается примерно у 63% больных (270, 271). Однако со временем эффективность лечения может повышаться. Так, по данным проведенного недавно крупного когортного исследования, через 6 месяцев лечения у 72% больных удалось добиться снижения вирусной нагрузки до уровня, не превышающего  $500 \text{ мл}^{-1}$  (272).

При внесении изменений в схему лечения следует тщательно взвесить все доводы в пользу такого решения. При недостаточной дисциплинированности больного, токсическом действии препаратов и устойчивости к ним коррекция лечения необходима, чтобы улучшить его результат. При токсическом действии препарата можно просто заменить его другим, если в процессе лечения не развилась устойчивость ВИЧ к остальным принимаемым препаратам. Больным с полирезистентными штаммами ВИЧ может понадобиться более сложная схема лечения (резервная терапия). Она может включать в себя большее количество препаратов (в том числе экспериментальных), назначаемых в более сложном режиме. У некоторых больных полного подавления репродукции вируса достичь невозможно, а решение продолжить лечение или внести в него изменения должно приниматься с учетом иммунологической и клинической стабильности (217), а также того факта, что продолжение приема антиретровирусных препаратов может привести к селекции устойчивых штаммов и ухудшению результатов лечения (273, 274).

## **Отмена лечения**

Бывают случаи, когда возникает необходимость прервать лечение, например, при токсическом действии препаратов, тяжелом состоянии больного и по другим причинам, которые не позволяют больному продолжить прием препаратов. В таких случаях врач и больной должны знать, что отменять все антиретровирусные средства следует одновременно (или через определенные промежутки времени с учетом периода полувыведения), чтобы по возможности уменьшить риск появления устойчивых штаммов.

Намеренная временная отмена лечения под тщательным врачебным контролем имеет ряд теоретических преимуществ: уменьшается время воздействия препарата на организм, а значит, возможно, и риск побочных эффектов в раннем и отдаленном периоде; происходит «аутовакцинация» своим же вирусом, что может усилить иммунитет против ВИЧ; может произойти реверсия устойчивого штамма ВИЧ в дикий, более уязвимый для резервной терапии, а также снижаются затраты на лечение.

Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что намеренное контролируемое прерывание лечения не приводит к повышению специфического иммунитета против ВИЧ, то есть «аутоиммунизации» не происходит и вирусная нагрузка не уменьшается (275–281). Единственное возможное исключение — лечение острой инфекции (129, 282). Влияние намеренного контролируемого прерывания лечения в сочетании с назначением иммуномодуляторов (ИЛ-2) или вакцинацией пока изучается.

Изучение прерывистой АРТ, при которой после двух месяцев приема антиретровирусных препаратов делается перерыв на один месяц, не выявило существенной разницы в результатах вирусологического и иммунологического исследования по сравнению с непрерывной АРТ, но лекарственная устойчивость ВИЧ при ней развивалась чаще (у 3 из 8 больных, принимавших наряду с другими препаратами эфавиренз, развилась устойчивость к

ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы) (283). Показано также, что намеренное прерывание лечения через короткие циклы приема антиретровирусных препаратов (недельные циклы, чередующиеся с недельными перерывами) или на основании результатов определения количества лимфоцитов CD4 или вирусной нагрузки, может уменьшить токсическое действие препаратов, общее время их приема, стоимость лечения и улучшить качество жизни без усиления репродукции ВИЧ (284, 285).

Намеренное контролируемое прерывание лечения как часть резервной терапии было изучено в двух исследованиях. В одном из них больных с далеко зашедшим заболеванием, которые уже принимали антиретровирусные препараты и у которых были выявлены устойчивые штаммы ВИЧ, разделили на две группы. Одной группе резервную терапию назначили сразу, а другой – после 4-месячного перерыва в АРТ (286). В этом исследовании намеренное контролируемое прерывание лечения не дало никаких преимуществ, кроме того, оно сопровождалось учащением СПИД-ассоциированных заболеваний и поэтому было вскоре прекращено. Во втором исследовании больных, уже получавших АРТ, делили на две группы и назначали резервную терапию 7–8 антиретровирусными средствами в сочетании с гидроксимочевинной (287). Одной группе терапию назначали сразу, другой — после 2-месячного перерыва. В группе с намеренным контролируемым прерыванием лечения через 48 недель резервной терапии были достигнуты более благоприятные показатели числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. Это несоответствие в результатах двух исследований трудно объяснить, даже учитывая различия между пациентами в группах и в длительности перерыва в лечении.

В целом результаты изучения безопасности и эффективности намеренного контролируемого прерывания лечения не позволяют рекомендовать этот подход для широкого применения.

Идея намеренного контролируемого прерывания лечения была переработана и сформулирована в виде концепции частичного прерывания лечения для применения у больных с устойчивыми штаммами ВИЧ (288). Исследование на небольшой группе больных со стойкой вирусемией, получавших ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, показало, что отмена ингибиторов протеазы сопровождалась стабилизацией вирусемии, уменьшением токсичности и прекращением образования новых устойчивых штаммов ВИЧ. Однако отмена нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы приводила к быстрому нарастанию вирусной нагрузки (274). Концепция частичного прерывания лечения также не выходит за рамки эксперимента и не может быть рекомендована для широкого применения.

## **Иммуномодуляторы в лечении ВИЧ-инфекции**

Эффективность подавления репродукции ВИЧ зависит от состояния иммунной системы больного и получаемых им антиретровирусных средств. Изучались разнообразные способы усиления иммунного ответа. В ранних работах изучались трансплантация костного мозга, инфузия донорских лимфоцитов, а также цитокинов; эффект от всех этих вмешательств был незначительным и нестойким. Однако его можно усилить, сочетая иммуномодулирующую терапию с АРТ.

Проводились исследования по изучению эффективности иммунизации в лечении инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных. Но пока не удалось получить стойкого клинического эффекта от такой «терапевтической вакцинации». В некоторых работах было показано усиление иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных после терапевтической вакцинации (289), однако клиническое значение выявленного улучшения остается неясным.

Изучалось иммуномодулирующее действие ИЛ-2 у ВИЧ-инфицированных. Этот цитокин высвобождается активированными лимфоцитами CD4 и регулирует пролиферацию и созревание Т-лимфоцитов. Назначение ИЛ-2 больным, у которых удалось добиться подавления репродукции вируса, приводит к увеличению числа лимфоцитов CD4 (290–292),

причем как клеток памяти, так и девственных лимфоцитов (292), и уменьшению активности Т-лимфоцитов (292). ИЛ-2 обладает многочисленными побочными и токсическими эффектами, а улучшения в клинической картине при его применении добиться пока не удалось. Крупные клинические испытания ИЛ-2 пока не завершены. Изучается также эффективность других цитокинов, в частности ИЛ-12 (293) и ИЛ-4 (294), и сочетанного применения ИЛ-2 и терапевтической вакцинации.

Изучаются и такие методы повышения иммунитета, как инфузия активированных *in vitro* антигенпредставляющих клеток (295), инфузия лимфоцитов CD4 (296), в том числе активированных (297), воздействие на генетический аппарат лимфоцитов для индуцирования у них цитотоксической активности против ВИЧ (298). Но даже если эти дорогостоящие оригинальные методы окажутся эффективными, они вряд ли будут доступны большинству ВИЧ-инфицированных.

Назначение препаратов СТГ с целью восстановления нормального количества лимфоцитов CD4 — еще один метод, разрабатываемый в настоящее время. Изучению этого метода способствовали данные о повышении количества девственных лимфоцитов CD4 и увеличении массы вилочковой железы как показателя повышения Т-лимфоцитов при лечении соматотропным гормоном (299).

## **Профилактика оппортунистических инфекций**

Многие распространенные оппортунистические инфекции можно предупредить, назначая антибиотики с профилактической целью больным с высоким риском этих инфекций, о котором судят по уменьшению числа специфических лимфоцитов CD4 (207). В тех районах земного шара, где эпидемиологическая обстановка по возбудителям оппортунистических инфекций отличается от таковой в США, рекомендации по первичной профилактике (то есть мерах по предупреждению первого эпизода оппортунистической инфекции) могут быть иными. Вторичная профилактика (предупреждение рецидивов оппортунистической инфекции) проводится, пока снижены показатели иммунитета.

У больных, у которых в результате АРТ улучшились иммунологические показатели и число лимфоцитов CD4 превысило пороговое значение, указывающее на высокий риск оппортунистических инфекций, первичную или вторичную профилактику можно прекратить (300).

## **Медицинское обслуживание ВИЧ-инфицированных**

ВИЧ-инфицированные независимо от того, получают они АРТ или нет, обычно нуждаются и в других видах лечения, связанного как с проявлениями ВИЧ-инфекции или ее осложнений, так и с другими заболеваниями. ВИЧ-инфицированных следует отнести к группе риска по другим заболеваниям, передающимся через кровь и половым путем. У всех ВИЧ-инфицированных необходимо исключить гепатиты А, В и С, их следует иммунизировать против гепатитов А и В, а при выявлении этих заболеваний назначить соответствующее лечение. Пациентов с опасными формами поведения регулярно обследуют для выявления сифилиса, хламидиоза, гонореи и других инфекций, передающихся половым путем. У ВИЧ-инфицированных (с учетом возраста и пола) следует исключать злокачественные новообразования и предраковые состояния, особенно дисплазию шейки матки и заднепроходного канала, вызываемые вирусом папилломы человека (301–303). Следует ежегодно проводить пробу для исключения туберкулеза, особенно в районах с высокой заболеваемостью.

Антиретровирусная терапия часто приводит к гиперлипидемии, нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности (304–306). Учитывая повышенную частоту сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных, особое внимание следует уделить устранению их факторов риска (307). Рекомендуется регулярное определение липидного профиля плазмы натощак, особенно у больных, получающих АРТ, и лечение дисли-

пидемии в соответствии с принципами, изложенными в Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP) (308).

За редкими исключениями иммунизацию ВИЧ-инфицированных следует проводить в соответствии со стандартными рекомендациями. Введение живой полиомиелитной вакцины и вакцины против натуральной оспы ВИЧ-инфицированным, а также лицам, находящимся с ними в тесном контакте, противопоказано. При иммунизации другими живыми вакцинами, в частности вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи, следует тщательно взвесить риск, связанный с их введением, и ожидаемую пользу. Сведения о вакцинации ВИЧ-инфицированных против ветряной оспы отсутствуют. Пневмококковую вакцину ВИЧ-инфицированным вводят каждые 5 лет, противогриппозную — ежегодно. Эффективность вакцинации выше у лиц, у которых отсутствует тяжелый иммунодефицит и число лимфоцитов CD4 в крови превышает  $200 \text{ мкл}^{-1}$ , а у больных, которым начинают АРТ, вакцинацию желательнее отложить, пока в результате лечения число лимфоцитов CD4 возрастет до этого уровня.

Для профилактики заражения полового партнера, а также заболевания другими инфекциями, передающимися половым путем, необходимо обсудить с ВИЧ-инфицированным вопросы, связанные с половым поведением и необходимыми мерами предосторожности. С ВИЧ-инфицированными детородного возраста регулярно проводят беседы по вопросам контрацепции и планирования семьи.

Другие исследования и мероприятия, такие, как измерение АД, выявление депрессии и насилия в семье, обсуждение вопросов, связанных с прекращением курения и употребления наркотиков и алкоголя, осмотр стоматологом и офтальмологом, у ВИЧ-инфицированных проводят так же, как в отсутствие ВИЧ-инфекции.

### ***Заключение и дальнейшие исследования***

Лечение ВИЧ-инфицированных требует от врача знания медицинских, социальных, экономических и научных аспектов проблемы. Несмотря на недостатки современной АРТ, очевидно, что с ее помощью можно добиться подавления репродукции ВИЧ. Необходимо совершенствовать имеющиеся антиретровирусные средства, разрабатывать новые методы подавления репродукции ВИЧ и его элиминации, повышения иммунитета, сделать доступными существующие и будущие методы лечения каждому, кто нуждается в них, разрабатывать эффективные меры профилактики ВИЧ-инфекции.

### ***Литература***

1. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30:250-2.
2. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30:305-8.
3. A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:305-7.
4. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:353-4, 360-1.
5. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:365-7.
6. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:652-4.

7. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants--New York, New Jersey, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31:665-7.
8. Masur H, Michelis MA, Wormser GP, Lewin S, Gold J, Tapper ML, Giron J, Lerner CW, Armstrong D, Setia U, Sender JA, Siebken RS, Nicholas P, Arlen Z, Maayan S, Ernst JA, Siegal FP, Cunningham-Rundles S. Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97:533-9.
9. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 31:697-8.
10. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in prison inmates--New York, New Jersey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 31:700-1.
11. Clumeck N, Mascart-Lemone F, de Maubeuge J, Brenez D, Marcelis L. Acquired immune deficiency syndrome in Black Africans. *Lancet* 1983; 1:642.
12. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-71.
13. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224:500-3.
14. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984; 225:840-2.
15. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H, Vogt P, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science* 1986; 232:697.
16. Antibodies to a retrovirus etiologically associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in populations with increased incidences of the syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33:377-9.
17. Byers VS, Levin AS, Malvino A, Waites L, Robins RA, Baldwin RW. A phase II study of effect of addition of trichosanthin to zidovudine in patients with HIV disease and failing antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10:413-20.
18. Pert CB, Hill JM, Ruff MR, Berman RM, Robey WG, Arthur LO, Ruscetti FW, Farrar WL. Octapeptides deduced from the neuropeptide receptor-like pattern of antigen T4 in brain potently inhibit human immunodeficiency virus receptor binding and T-cell infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:9254-8.
19. Mildvan D, Buzas J, Armstrong D, Antoniskis D, Sacks HS, Rhame FS, Mosbach EW, Pettinelli C. An open-label, dose-ranging trial of AL 721 in patients with persistent generalized lymphadenopathy and AIDS-related complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:945-51.

20. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, Hirsch MS, Holodniy M, Flynn T, Liu S, Byington RE, Henochowicz S, Gubish E, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. A phase I-II escalating dosage trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:247-53.
21. Abrams DI, Kuno S, Wong R, Jeffords K, Nash M, Molaghan JB, Gorter R, Ueno R. Oral dextran sulfate (UA001) in the treatment of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1989; 110:183-8.
22. Pedersen C, Sandstrom E, Petersen CS, Norkrans G, Gerstoft J, Karlsson A, Christensen KC, Hakansson C, Pehrson PO, Nielsen JO, et al. The efficacy of inosine pranobex in preventing the acquired immunodeficiency syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection. The Scandinavian Isoprinosine Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322:1757-63.
23. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT, 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; 317:185-91.
24. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 1:S29-65.
25. Shafer RW, Seitzman PA, Tapper ML. Successful prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole in AIDS patients with previous allergic reactions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:389-93.
26. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ, Jr., Feinberg JE, Balfour HH, Jr., Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA. 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; 337:725-33.
27. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
28. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.
29. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-70.
30. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
31. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, Kuritzkes DR, Scott WA, Spector SA, Basgoz N, Fischl MA, D'Aquila RT. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126:929-38.

32. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, Rubin M, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334:426-31.
33. O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med* 1997; 126:939-45.
34. 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 Recomm Rep* 1998; 47:43-82.
35. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002; 137:381-433.
36. Muesing MA, Smith DH, Cabradilla CD, Benton CV, Lasky LA, Capon DJ. Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus. *Nature* 1985; 313:450-8.
37. Gallo R, Wong-Staal F, Montagnier L, Haseltine WA, Yoshida M. HIV/HTLV gene nomenclature. *Nature* 1988; 333:504.
38. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, George JR, Schochetman G, Jaffe HW, Luo CC, Kalish ML, Weniger BG, Pau CP, Schable CA, Curran JW. The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. *Jama* 1996; 275:210-6.
39. Spira J, Wainberg MA, Loomba H. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Feb;51(2):229-40.
40. Caride E, Hertogs K, Larder B. Genotyping and phenotyping analysis of B and non-B HIV-1 subtypes from Brazilian patients under HAART (abstract 164). *Antiviral Therapy.* 2000;5, Suppl. 3:128.
41. Pillay D, Sinka K, Rice P. Impact of HIV-1 subtype on NNRTI resistance mutations (abstract 163). *Antiviral Therapy.* 2000; 5, Suppl 3:128.
42. Goudsmit J, Back NK, Nara PL. Genomic diversity and antigenic variation of HIV-1: links between pathogenesis, epidemiology and vaccine development. *Faseb J* 1991; 5:2427-36.
43. Carmichael A, Jin X, Sissons P. Analysis of the human env-specific cytotoxic T-lymphocyte (CTL) response in natural human immunodeficiency virus type 1 infection: low prevalence of broadly cross-reactive env-specific CTL. *J Virol* 1996; 70:8468-76.
44. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393:648-59.

45. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, Fredriksson R, Colognesi C, Deng HK, Malnati MS, Plebani A, Siccardi AG, Littman DR, Fenyo EM, Lusso P. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat Med* 1997; 3:1259-65.
46. Chan DC, Kim PS. HIV entry and its inhibition. *Cell* 1998; 93:681-4.
47. Miller MD, Farnet CM, Bushman FD. Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition. *J Virol* 1997; 71:5382-90.
48. Adams M, Sharmeen L, Kimpton J, Romeo JM, Garcia JV, Peterlin BM, Groudine M, Emerman M. Cellular latency in human immunodeficiency virus-infected individuals with high CD4 levels can be detected by the presence of promoter-proximal transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:3862-6.
49. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998; 92:451-62.
50. Cullen BR. Retroviruses as model systems for the study of nuclear RNA export pathways. *Virology* 1998; 249:203-10.
51. Zimmerman C, Klein KC, Kiser PK, Singh AR, Firestein BL, Riba SC, Lingappa JR. Identification of a host protein essential for assembly of immature HIV-1 capsids. *Nature* 2002; 415:88-92.
52. Garnier L, Parent LJ, Rovinski B, Cao SX, Wills JW. Identification of retroviral late domains as determinants of particle size. *J Virol* 1999; 73:2309-20.
53. Le Gall S, Erdtmann L, Benichou S, Berlioz-Torrent C, Liu L, Benarous R, Heard JM, Schwartz O. Nef interacts with the mu subunit of clathrin adaptor complexes and reveals a cryptic sorting signal in MHC I molecules. *Immunity* 1998; 8:483-95.
54. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998; 391:397-401.
55. Xu XN, Laffert B, Screaton GR, Kraft M, Wolf D, Kolanus W, Mongkolsapay J, McMichael AJ, Baur AS. Induction of Fas ligand expression by HIV involves the interaction of Nef with the T cell receptor zeta chain. *J Exp Med* 1999; 189:1489-96.
56. Greenway AL, McPhee DA, Allen K, Johnstone R, Holloway G, Mills J, Azad A, Sankovich S, Lambert P. Human immunodeficiency virus type 1 Nef binds to tumor suppressor p53 and protects cells against p53-mediated apoptosis. *J Virol* 2002; 76:2692-702.
57. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271:324-8.
58. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 1986; 234:1563-6.
59. Pontesilli O, Klein MR, Kerkhof-Garde SR, Pakker NG, de Wolf F, Schuitemaker H, Miedema F. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T

lymphocyte responses: a predominant gag-specific response is associated with nonprogressive infection. *J Infect Dis* 1998; 178:1008-18.

60. Malnati MS, Tambussi G, Fischetti L, Algeri M, Veglia F, Capiluppi B, Lazzarin A, Lusso P. Analysis of serum and plasma beta chemokines in primary HIV infection (PHI). *J Biol Regul Homeost Agents* 2000; 14:75-8.

61. Rosenberg ES, Walker BD. HIV type 1-specific helper T cells: a critical host defense. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 Suppl 2:S143-7.

62. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997; 387:188-91.

63. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, Richman DD. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278:1291-5.

64. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001; 410:980-7.

65. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-22.

66. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.

67. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, Schmidt D, Hoh R, Neese R, Macallan D, Deeks S, McCune JM. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med* 1999; 5:83-9.

68. Rowland-Jones S. HIV infection: where have all the T cells gone? *Lancet* 1999; 354:5-7.

69. Mohri H, Perelson AS, Tung K, Ribeiro RM, Ramratnam B, Markowitz M, Kost R, Hurley A, Weinberger L, Cesar D, Hellerstein MK, Ho DD. Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J Exp Med* 2001; 194:1277-87.

70. Peterlin BM, Trono D. Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:97-107.

71. Sattentau QJ. Neutralization of HIV-1 by antibody. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:540-5.

72. UNAIDS AIDS Epidemic Update, December 2003. [http://www.unaids.org/html/pub/publications/irc-pub06/jc943-epiupdate2003\\_en\\_pdf.pdf](http://www.unaids.org/html/pub/publications/irc-pub06/jc943-epiupdate2003_en_pdf.pdf)

73. CDC data. <http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/hispanic.htm>.

74. UNAIDS Report on the global HIV/AIDS epidemic. [http://hivinsite.ucsf.edu/pdf/UNAIDS/barcelona\\_table.pdf](http://hivinsite.ucsf.edu/pdf/UNAIDS/barcelona_table.pdf)

75. CDC data. <http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/msm.htm>.
76. Hamers FF, Downs AM. HIV in central and eastern Europe. *Lancet* 2003; 361:1035-44.
77. Kaufman J, Jing J. China and AIDS--the time to act is now. *Science* 2002; 296:2339-40.
78. WHO data from the end of 2002.  
<http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/pubepidemic2002/en>
79. Holmberg SD. The estimated prevalence and incidence of HIV in 96 large US metropolitan areas. *Am J Public Health* 1996; 86:642-54.
80. Gayle H. An overview of the global HIV/AIDS epidemic, with a focus on the United States. *Aids* 2000; 14 Suppl 2:S8-17.
81. Ho DD, Byington RE, Schooley RT, Flynn T, Rota TR, Hirsch MS. Infrequency of isolation of HTLV-III virus from saliva in AIDS. *N Engl J Med* 1985; 313:1606.
82. Wofsy CB, Cohen JB, Hauer LB, Padian NS, Michaelis BA, Evans LA, Levy JA. Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. *Lancet* 1986; 1:527-9.
83. Hollander H, Levy JA. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med* 1987; 106:692-5.
84. Geier SA, Gurtler L, Klauss V, Mueller A, Bader L, Eberle J, Bogner JJ, Kronawitter U, Goebel FD, Lund OE. [Differences in detectability of human immunodeficiency virus type 1 in tears and blood lymphocytes]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 201:164-8.
85. Ilaria G, Jacobs JL, Polsky B, Koll B, Baron P, MacLow C, Armstrong D, Schlegel PN. Detection of HIV-1 DNA sequences in pre-ejaculatory fluid. *Lancet* 1992; 340:1469.
86. Alexander NJ. Sexual transmission of human immunodeficiency virus: virus entry into the male and female genital tract. World Health Organization, Global Programme on Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Fertil Steril* 1990; 54:1-18.
87. Rothenberg RB, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C. Oral transmission of HIV. *Aids* 1998; 12:2095-105.
88. Monzon OT, Capellan JM. Female-to-female transmission of HIV. *Lancet* 1987; 2:40-1.
89. Weller SC. A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. *Soc Sci Med* 1993; 36:1635-44.
90. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, Ronald AR, Maitha GM, Gakinya MN, Cheang M, Ndinya-Achola JO, Piot P, Brunham RC, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; 2:403-7.
91. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, Quinn TC, Critchlow CW, Ashley RL, D'Costa LJ, Ndinya-Achola JO, Corey L, Ronald AR, et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *Aids* 1988; 2:47-50.

92. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, Waiyaki P, Cheang M, Piot P, Ronald AR, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1991; 163:233-9.
93. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:921-9.
94. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D, Franes K, Coates TJ, Katz MH. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001; 183:707-14.
95. Leentvaar-Kuijpers A, Dekker MM, Coutinho RA, Dekker EE, Keeman JN, Ansink-Schipper MC. Needlestick injuries, surgeons, and HIV risks. *Lancet* 1990; 335:546-7.
96. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1485-90.
97. From the Centers for Disease Control and Prevention. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood--France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *Jama* 1996; 275:274-5.
98. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334:1685-90.
99. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
100. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Karon J, Mastro TD, Simonds RJ. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353:773-80.
101. 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, Mmro 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.
102. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343:982-91.
103. Chalermchokcharoenkit A, Asavapiriyant S, Teeraratkul A. Combination Short-course Zidovudine plus 2-Dose Nevirapine for Prevention of Mother-to-Child Transmission: Safety,

Tolerance, Transmission, and Resistance Results. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco. Abstract 96.

104. Richardson BA, John-Stewart GC, Hughes JP, Nduati R, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, Kreiss JK. Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 2003; 187:736-40.

105. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41:1-19.

106. Proposed 'World Health Organization staging system for HIV infection and disease': preliminary testing by an international collaborative cross-sectional study. The WHO International Collaborating Group for the Study of the WHO Staging System. *Aids* 1993; 7:711-8.

107. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257-64.

108. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1:537-40.

109. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-9.

110. Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, Hirschel B, Kinloch-de Loes S, Carr A, Allard R. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:99-106.

111. Lavreys L, Thompson ML, Martin HL, Jr., Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ, Kreiss J. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical manifestations among women in Mombasa, Kenya. *Clin Infect Dis* 2000; 30:486-90.

112. Bollinger RC, Brookmeyer RS, Mehendale SM, Paranjape RS, Shepherd ME, Gadkari DA, Quinn TC. Risk factors and clinical presentation of acute primary HIV infection in India. *Jama* 1997; 278:2085-9.

113. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, Gaub J, Scheibel E, Karlsmark T. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Bmj* 1989; 299:154-7.

114. Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35:91-7.

115. Piatak M, Jr., Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, Hahn BH, Shaw GM, Lifson JD. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259:1749-54.

116. 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; 324:961-4.
117. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn JO. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids* 2002; 16:1119-29.
118. Roos MT, de Leeuw NA, Claessen FA, Huisman HG, Kootstra NA, Meyaard L, Schellekens PT, Schuitemaker H, Miedema F. Viro-immunological studies in acute HIV-1 infection. *Aids* 1994; 8:1533-8.
119. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-5.
120. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1994; 68:6103-10.
121. Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, McElrath MJ. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1267-74.
122. Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, Vaccarezza M, Cohen OJ, Daucher M, Graziosi C, Schnittman SS, Quinn TC, Shaw GM, Perrin L, Tambussi G, Lazzarin A, Sekaly RP, Soudeyns H, Corey L, Fauci AS. 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; 94:254-8.
123. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. *Pneumocystis carinii* pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993; 342:24-5.
124. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993; 328:288-9.
125. Pedersen C, Dickmeiss E, Gaub J, Ryder LP, Platz P, Lindhardt BO, Lundgren JD. T-cell subset alterations and lymphocyte responsiveness to mitogens and antigen during severe primary infection with HIV: a case series of seven consecutive HIV seroconverters. *Aids* 1990; 4:523-6.
126. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278:1447-50.
127. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573-9.
128. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-70.

129. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, Robbins GK, D'Aquila RT, Goulder PJ, Walker BD. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407:523-6.
130. Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, O'Callaghan CA, Kelleher AD, Whelan JA, Sontag G, Sewell AK, Phillips RE. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:3382-7.
131. Stranford SA, Ong JC, Martinez-Marino B, Busch M, Hecht FM, Kahn J, Levy JA. Reduction in CD8+ cell noncytotoxic anti-HIV activity in individuals receiving highly active antiretroviral therapy during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:597-602.
132. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguel F, Flynn T, Johnston M, Sax PE, Walker BD, Hirsch MS, Rosenberg ES, D'Aquila RT. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *Aids* 2003; 17:1086-9.
133. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* 1989; 338:251-3.
134. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, Krampf W, Chaisson RE, Stites D, Wilber J, Allain JP, Carlson J. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:745-50.
135. Lefrere JJ, Morand-Joubert L, Mariotti M, Bludau H, Burghoffer B, Petit JC, Roudot-Thoraval F. Even individuals considered as long-term nonprogressors show biological signs of progression after 10 years of human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 90:1133-40.
136. Balotta C, Bagnarelli P, Riva C, Valenza A, Antinori S, Colombo MC, Sampaolesi R, Violin M, de Pasquale MP, Moroni M, Clementi M, Galli M. Comparable biological and molecular determinants in HIV type 1-infected long-term nonprogressors and recently infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:337-41.
137. Koblin BA, van Benthem BH, Buchbinder SP, Ren L, Vittinghoff E, Stevens CE, Coutinho RA, van Griensven GJ. Long-term survival after infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1026-30.
138. Phillips AN. CD4 lymphocyte depletion prior to the development of AIDS. *Aids* 1992; 6:735-6.
139. van den Berg H, Gerritsen EJ, van Tol MJ, Dooren LJ, Vossen JM. Ten years after acquiring an HIV-1 infection: a study in a cohort of eleven neonates infected by aliquots from a single plasma donation. *Acta Paediatr* 1994; 83:173-8.
140. Buchbinder S VE, Kaslow R. HIV disease progression and associated genetic markers. In: Program and Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 1-5, 1998, Chicago.

141. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, Luban N, Hatzakis A, Aledort LM, Rosenberg PS, Miley WJ, Kroner BL, Goedert JJ. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Jama* 1996; 276:105-10.
142. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573-9.
143. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
144. Iuliano R, Forastieri G, Brizzi M, Mecocci L, Mazzotta F, Ceccherini-Nelli L. Correlation between plasma HIV-1 RNA levels and the rate of immunologic decline. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:408-14.
145. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *Jama* 1994; 271:1083-7.
146. Longini IM, Jr., Clark WS, Gardner LI, Brundage JF. The dynamics of CD4+ T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modeling approach. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:1141-7.
147. Gail MH, Tan WY, Pee D, Goedert JJ. Survival after AIDS diagnosis in a cohort of hemophilia patients. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15:363-9.
148. Bacchetti P, Osmond D, Chaisson RE, Dritz S, Rutherford GW, Swig L, Moss AR. Survival patterns of the first 500 patients with AIDS in San Francisco. *J Infect Dis* 1988; 157:1044-7.
149. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86:367-77.
150. Rowland-Jones SL, Dong T, Fowke KR, Kimani J, Krausa P, Newell H, Blanchard T, Ariyoshi K, Oyugi J, Ngugi E, Bwayo J, MacDonald KS, McMichael AJ, Plummer FA. Cytotoxic T cell responses to multiple conserved HIV epitopes in HIV-resistant prostitutes in Nairobi. *J Clin Invest* 1998; 102:1758-65.
151. Kaul R, Trabattoni D, Bwayo JJ, Arienti D, Zagliani A, Mwangi FM, Kariuki C, Ngugi EN, MacDonald KS, Ball TB, Clerici M, Plummer FA. HIV-1-specific mucosal IgA in a cohort of HIV-1-resistant Kenyan sex workers. *Aids* 1999; 13:23-9.
152. Kaslow RA, Duquesnoy R, VanRaden M, Kingsley L, Marrari M, Friedman H, Su S, Saah AJ, Detels R, Phair J, et al. A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 1990; 335:927-30.
153. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL. Influence of

combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2:405-11.

154. Keet IP, Tang J, Klein MR, LeBlanc S, Enger C, Rivers C, Apple RJ, Mann D, Goedert JJ, Miedema F, Kaslow RA. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999; 180:299-309.

155. Itescu S, Rose S, Dwyer E, Winchester R. Certain HLA-DR5 and -DR6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type 1 characterized by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:11472-6.

156. Kroner BL, Goedert JJ, Blattner WA, Wilson SE, Carrington MN, Mann DL. Concordance of human leukocyte antigen haplotype-sharing, CD4 decline and AIDS in hemophilic siblings. Multicenter Hemophilia Cohort and Hemophilia Growth and Development Studies. *Aids* 1995; 9:275-80.

157. Migueles SA, Laborico AC, Imamichi H, Shupert WL, Royce C, McLaughlin M, Ehler L, Metcalf J, Liu S, Hallahan CW, Connors M. The differential ability of HLA B\*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences. *J Virol* 2003; 77:6889-98.

158. Tomiyama H, Miwa K, Shiga H, Moore YI, Oka S, Iwamoto A, Kaneko Y, Takiguchi M. Evidence of presentation of multiple HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitopes by HLA-B\*3501 molecules that are associated with the accelerated progression of AIDS. *J Immunol* 1997; 158:5026-34.

159. Jeannet M, Sztajzel R, Carpentier N, Hirschel B, Tiercy JM. HLA antigens are risk factors for development of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:28-32.

160. Itescu S, Mathur-Wagh U, Skovron ML, Brancato LJ, Marmor M, Zeleniuch-Jacquotte A, Winchester R. HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:37-45.

161. Tang J, Costello C, Keet IP, Rivers C, Leblanc S, Karita E, Allen S, Kaslow RA. HLA class I homozygosity accelerates disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15:317-24.

162. Vittinghoff E, Hessol NA, Bacchetti P, Fusaro RE, Holmberg SD, Buchbinder SP. Cofactors for HIV disease progression in a cohort of homosexual and bisexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:308-14.

163. Royce RA, Winkelstein W, Jr. HIV infection, cigarette smoking and CD4+ T-lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men's Health Study. *Aids* 1990; 4:327-33.

164. Moseson M, Zeleniuch-Jacquotte A, Belsito DV, Shore RE, Marmor M, Pasternack B. The potential role of nutritional factors in the induction of immunologic abnormalities in HIV-positive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:235-47.

165. Burack JH, Barrett DC, Stall RD, Chesney MA, Ekstrand ML, Coates TJ. Depressive symptoms and CD4 lymphocyte decline among HIV-infected men. *Jama* 1993; 270:2568-73.

166. Veugelers PJ, Page KA, Tindall B, Schechter MT, Moss AR, Winkelstein WW, Jr., Cooper DA, Craib KJ, Charlebois E, Coutinho RA, et al. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the Tricontinental Seroconverter Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140:747-58.
167. Prins M, Veugelers PJ. Comparison of progression and non-progression in injecting drug users and homosexual men with documented dates of HIV-1 seroconversion. European Seroconverter Study and the Tricontinental Seroconverter Study. *Aids* 1997; 11:621-31.
168. Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, Stevens CE, Schiff ER, Dietrich SL, Mosley JW. Human immunodeficiency virus type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. Transfusion Safety Study Group. *J Infect Dis* 1995; 172:648-55.
169. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, Fredriksson R, Colognesi C, Deng HK, Malnati MS, Plebani A, Siccardi AG, Littman DR, Fenyo EM, Lusso P. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat Med* 1997; 3:1259-65.
170. Tersmette M, de Goede RE, Al BJ, Winkel IN, Gruters RA, Cuypers HT, Huisman HG, Miedema F. Differential syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus isolates: frequent detection of syncytium-inducing isolates in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *J Virol* 1988; 62:2026-32.
171. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1--infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185:621-8.
172. Shankarappa R, Margolick JB, Gange SJ, Rodrigo AG, Upchurch D, Farzadegan H, Gupta P, Rinaldo CR, Learn GH, He X, Huang XL, Mullins JI. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1999; 73:10489-502.
173. Croteau G, Doyon L, Thibeault D, McKercher G, Pilote L, Lamarre D. Impaired fitness of human immunodeficiency virus type 1 variants with high-level resistance to protease inhibitors. *J Virol* 1997; 71:1089-96.
174. Ho DD, Toyoshima T, Mo H, Kempf DJ, Norbeck D, Chen CM, Wideburg NE, Burt SK, Erickson JW, Singh MK. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to a C2-symmetric protease inhibitor. *J Virol* 1994; 68:2016-20.
175. Sharma PL, Crumpacker CS. Attenuated replication of human immunodeficiency virus type 1 with a didanosine-selected reverse transcriptase mutation. *J Virol* 1997; 71:8846-51.
176. Harrigan PR, Bloor S, Larder BA. Relative replicative fitness of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 isolates in vitro. *J Virol* 1998; 72:3773-8.
177. Caliendo AM, Savara A, An D, DeVore K, Kaplan JC, D'Aquila RT. Effects of zidovudine-selected human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase amino acid substitutions on processive DNA synthesis and viral replication. *J Virol* 1996; 70:2146-53.

178. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, Gabryelski LJ, Graham DJ, Quintero JC, Rhodes A, Robbins HL, Roth E, Shivaprakash M, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995; 374:569-71.
179. Mellors J, Larder B, Schinazi R. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase and protease associated with drug resistance. *Int. Antiviral News* 1995;3:8-13.
180. Roberts NA. Drug-resistance patterns of saquinavir and other HIV proteinase inhibitors. *Aids* 1995; 9 Suppl 2:27-S32.
181. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269:696-9.
182. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM, Markowitz M, Chernyavskiy T, Niu P, Lyons N, Hsu A, Granneman GR, Ho DD, Boucher CA, Leonard JM, Norbeck DW, Kempf DJ. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat Med* 1996; 2:760-6.
183. Borman AM, Paulous S, Clavel F. Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to protease inhibitors: selection of resistance mutations in the presence and absence of the drug. *J Gen Virol* 1996; 77 ( Pt 3):419-26.
184. Kaleebu P, French N, Mahe C, Yirrell D, Watera C, Lyagoba F, Nakiyingi J, Rutebemberwa A, Morgan D, Weber J, Gilks C, Whitworth J. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis* 2002; 185:1244-50.
185. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332:228-32.
186. Saravolatz L, Neaton JD, Sacks L, Deyton L, Rhame F, Sherer R. CD4+ T lymphocyte counts and patterns of mortality among patients infected with human immunodeficiency virus who were enrolled in community programs for clinical research on AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:513-20.
187. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 1:S77-84.
188. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, Hirschel B, Janin P, Francioli P, Flepp M, Telenti A. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-5.
189. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *Jama* 2002; 288:199-206.
190. Kalams SA, Buchbinder SP, Rosenberg ES, Billingsley JM, Colbert DS, Jones NG, Shea AK, Trocha AK, Walker BD. Association between virus-specific cytotoxic T-lymphocyte and helper responses in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1999; 73:6715-20.

191. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, Walker B, Lori F. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1683-4.
192. Update: serologic testing for antibody to human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 36:833-40, 845.
193. Schwartz JS, Dans PE, Kinosian BP. Human immunodeficiency virus test evaluation, performance, and use. Proposals to make good tests better. *Jama* 1988; 259:2574-9.
194. Emmons WW, Paparello SF, Decker CF, Sheffield JM, Lowe-Bey FH. 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; 171:1406-10.
195. Martinez PM, Torres AR, Ortiz de Lejarazu R, Montoya A, Martin JF, Eiros JM. Human immunodeficiency virus antibody testing by enzyme-linked fluorescent and western blot assays using serum, gingival-crevicular transudate, and urine samples. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1100-6.
196. Tiensiwakul P. Urinary HIV-1 antibody patterns by western blot assay. *Clin Lab Sci* 1998; 11:336-8.
197. Colfax GN, Lehman JS, Bindman AB, Vittinghoff E, Vranizan K, Fleming PL, Chesney M, Osmond D, Hecht FM. What happened to home HIV test collection kits? Intent to use kits, actual use, and barriers to use among persons at risk for HIV infection. *AIDS Care* 2002; 14:675-82.
198. Ketema F, Zeh C, Edelman DC, Saville R, Constantine NT. Assessment of the performance of a rapid, lateral flow assay for the detection of antibodies to HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:63-70.
199. Phili R, Vardas E. Evaluation of a rapid human immunodeficiency virus test at two community clinics in Kwazulu-Natal. *S Afr Med J* 2002; 92:818-21.
200. Ramalingam S, Kannangai R, Raj AA, Jesudason MV, Sridharan G. Rapid particle agglutination test for human immunodeficiency virus: hospital-based evaluation. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1553-4.
201. Respass RA, Rayfield MA, Dondero TJ. Laboratory testing and rapid HIV assays: applications for HIV surveillance in hard-to-reach populations. *Aids* 2001; 15 Suppl 3:S49-59.
202. Soroka SD, Granade TC, Phillips S, Parekh B. The use of simple, rapid tests to detect antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2 in pooled serum specimens. *J Clin Virol* 2003; 27:90-6.
203. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, Hecht FM, Jack N, Cleghorn FR, Kahn JO, Chesney MA, Busch MP. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *Jama* 1998; 280:42-8.

204. McFarland W, Busch MP, Kellogg TA, Rawal BD, Satten GA, Katz MH, Dilley J, Janssen RS. Detection of early HIV infection and estimation of incidence using a sensitive/less-sensitive enzyme immunoassay testing strategy at anonymous counseling and testing sites in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22:484-9.
205. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:770-6.
206. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
207. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-52.
208. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-55.
209. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41:1-11.
210. Results of the 1996 T-lymphocyte immunophenotyping questionnaire survey mailed to laboratories participating in the Model Performance Evaluation Program. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1996:16.
211. Mandy FF, Nicholson JK, McDougal JS. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1-13.
212. Mandy F, Nicholson J, Autran B, Janossy G. T-cell subset counting and the fight against AIDS: reflections over a 20-year struggle. *Cytometry* 2002; 50:39-45.
213. Schechter M, Zajdenverg R, Machado LL, Pinto ME, Lima LA, Perez MA. Predicting CD4 counts in HIV-infected Brazilian individuals: a model based on the World Health Organization staging system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:163-8.
214. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Maartens G. Initiating co-trimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients in Africa: an evaluation of the provisional WHO/UNAIDS recommendations. *Aids* 2001; 15:1143-8.
215. Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanigan TP, Hemalatha R, Mayer KH, Carpenter CC, Thyagarajan SP, Solomon S. Total lymphocyte count (TLC) is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:378-83.
216. Flanigan TP, Mahajan AP, Kumarasamy N. Total lymphocyte count (TLC) as a surrogate for CD4 count to initiate and monitor HAART in resource-limited countries (Abstract G160e).

217. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (November 10, 2003). <http://www.aidsinfo.nih.gov/> (accessed March 2, 2004).
218. Anastassopoulou CG, Touloumi G, Katsoulidou A, Hatzitheodorou H, Pappa M, Paraskevis D, Lazanas M, Gargalianos P, Hatzakis A. Comparative evaluation of the QUANTIPLEX HIV-1 RNA 2.0 and 3.0 (bDNA) assays and the AMPLICOR HIV-1 MONITOR v1.5 test for the quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Virol Methods* 2001; 91:67-74.
219. Elbeik T, Alvord WG, Trichavaroj R, de Souza M, Dewar R, Brown A, Chernoff D, Michael NL, Nassos P, Hadley K, Ng VL. Comparative analysis of HIV-1 viral load assays on subtype quantification: Bayer Versant HIV-1 RNA 3.0 versus Roche Amplicor HIV-1 Monitor version 1.5. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:330-9.
220. Deeks SG, Coleman RL, White R, Pacht C, Schambelan M, Chernoff DN, Feinberg MB. Variance of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA levels measured by branched DNA within and between days. *J Infect Dis* 1997; 176:514-7.
221. Sulkowski MS, Chaisson RE, Karp CL, Moore RD, Margolick JB, Quinn TC. 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; 178:1642-8.
222. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, Roche K, Schwartzenuber DJ, Fox CH, Fauci AS. 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; 334:1222-30.
223. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, Elbeik T, Barbosa P, Grant RM, Feinberg MB. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1995; 182:1727-37.
224. Snyder EL, Dodd RY. Reducing the risk of blood transfusion. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001:433-42.
225. Schupbach J, Boni J, Flepp M, Tomasik Z, Joller H, Opravil M. Antiretroviral treatment monitoring with an improved HIV-1 p24 antigen test: an inexpensive alternative to tests for viral RNA. *J Med Virol* 2001; 65:225-32.
226. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-9.
227. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JP, Merigan TC. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids* 2000; 14:F83-93.
228. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *Aids* 2002; 16:209-18.

229. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *Aids* 2002; 16:579-88.
230. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-94.
231. Larder BA, Kohli A, Kellam P, Kemp SD, Kronick M, Henfrey RD. Quantitative detection of HIV-1 drug resistance mutations by automated DNA sequencing. *Nature* 1993; 365:671-3.
232. Shafer RW, Warford A, Winters MA, Gonzales MJ. Reproducibility of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease and reverse transcriptase sequencing of plasma samples from heavily treated HIV-1-infected individuals. *J Virol Methods* 2000; 86:143-53.
233. Kijak GH, Rubio AE, Pampuro SE, Zala C, Cahn P, Galli R, Montaner JS, Salomon H. Discrepant results in the interpretation of HIV-1 drug-resistance genotypic data among widely used algorithms. *HIV Med* 2003; 4:72-8.
234. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37:113-28.
235. Nunez M, Gonzalez-Requena D, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Short communication: interactions between nevirapine plasma levels, chronic hepatitis C, and the development of liver toxicity in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:187-8.
236. Mallon PW, Ray J, Cooper DA. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J Clin Virol* 2003; 26:223-7.
237. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001; 23:591-605.
238. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, Lin CT, Hsu A, Kempf DJ. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2249-53.
239. Hugen PW, Burger DM, Aarnoutse RE, Baede PA, Nieuwkerk PT, Koopmans PP, Hekster YA. Therapeutic drug monitoring of HIV-protease inhibitors to assess noncompliance. *Ther Drug Monit* 2002; 24:579-87.
240. Acosta EP, Gerber JG. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18:825-34.
241. Martinez PM, Torres AR, Ortiz de Lejarazu R, Montoya A, Martin JF, Eiros JM. Human immunodeficiency virus antibody testing by enzyme-linked fluorescent and western blot assays

using serum, gingival-crevicular transudate, and urine samples. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1100-6.

242. Kalichman SC, Cage M, Barnett T, Tharnish P, Rompa D, Austin J, Luke W, O'Mowrey J, Schinazi RF. Human immunodeficiency virus in semen and plasma: investigation of sexual transmission risk behavioral correlates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17:1695-703.

243. Dunne AL, Mitchell F, Allen KM, Baker HW, Garland S, Clarke GN, Mijch A, Crowe SM. Analysis of HIV-1 viral load in seminal plasma samples. *J Clin Virol* 2003; 26:239-45.

244. Anton PA, Mitsuyasu RT, Deeks SG, Scadden DT, Wagner B, Huang C, Macken C, Richman DD, Christopherson C, Borellini F, Lazar R, Hege KM. Multiple measures of HIV burden in blood and tissue are correlated with each other but not with clinical parameters in aviremic subjects. *Aids* 2003; 17:53-63.

245. Garrigue I, Pellegrin I, Hoen B, Dumon B, Harzic M, Schrive MH, Sereni D, Fleury H. Cell-associated HIV-1-DNA quantitation after highly active antiretroviral therapy-treated primary infection in patients with persistently undetectable plasma HIV-1 RNA. *Aids* 2000; 14:2851-5.

246. Brandt CD, Rakusan TA, Sison AV, Saxena ES, Ellaurie M, Sever JL. Human immunodeficiency virus infection in infants during the first 2 months of life. Reliable detection and evidence of in utero transmission. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:250-4.

247. Hsiao AF, Wong MD, Kanouse DE, Collins RL, Liu H, Andersen RM, Gifford AL, McCutchan A, Bozzette SA, Shapiro MF, Wenger NS. Complementary and alternative medicine use and substitution for conventional therapy by HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:157-65.

248. Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load. *J Infect Dis* 1997; 176:766-70.

249. Sulkowski MS, Chaisson RE, Karp CL, Moore RD, Margolick JB, Quinn TC. 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; 178:1642-8.

250. Donovan RM, Bush CE, Markowitz NP, Baxa DM, Saravolatz LD. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1996; 174:401-3.

251. Bush CE, Donovan RM, Markowitz NP, Kvale P, Saravolatz LD. A study of HIV RNA viral load in AIDS patients with bacterial pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13:23-6.

252. Ramilo O, Hicks PJ, Borvak J, Gross LM, Zhong D, Squires JE, Vitetta ES. T cell activation and human immunodeficiency virus replication after influenza immunization of infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:197-203.

253. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, Elbeik T, Barbosa P, Grant RM, Feinberg MB. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1995; 182:1727-37.

254. Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza. *Lancet* 1992; 339:1549.
255. Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174:1191-9.
256. Wahl LM, Nowak MA. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2000; 267:835-43.
257. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
258. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997; 387:188-91.
259. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, Kessler H, Connick E, Landay A, Spear G, Heath-Chiozzi M, Rousseau F, Fox L, Spritzler J, Leonard JM, Lederman MM. Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999; 179:799-807.
260. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *Aids* 1999; 13:1873-80.
261. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, Leonard JM, Danner SA, Miedema F, Schellekens PT. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998; 4:208-14.
262. Staszewski S, Miller V, Sabin C, Schlecht C, Gute P, Stamm S, Leder T, Berger A, Weidemann E, Hill A, Phillips A. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *Aids* 1999; 13:951-6.
263. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *Aids* 2000; 14:959-69.
264. Smith CJ, Sabin CA, Lampe FC, Kinloch-de-Loes S, Gumley H, Carroll A, Prinz B, Youle M, Johnson MA, Phillips AN. The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003; 17:963-9.
265. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35:491-3.
266. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:e128-33.

267. Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, Chuang EL, Boeckh M, Harrington R, Jones T, Riddell SR. Association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J Infect Dis* 2002; 186:701-5.
268. Jenny-Avital ER. A patient with refractory disseminated *Mycobacterium avium* after immune-reconstitution localized MAC. *AIDS Clin Care* 2003; 15:24-6.
269. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998; 114:933-6.
270. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131:81-7.
271. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1999; 353:863-8.
272. Sterne JAC, May M, Costagliola D, et al. Does it matter where you came from? Prognosis of patients starting potent therapy, according to initial response. In: Program and Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 181.
273. Nijhuis M, Deeks S, Boucher C. Implications of antiretroviral resistance on viral fitness. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:23-8.
274. Deeks SG, Martin JN, Hoh R, et al. Continued reverse transcriptase inhibitor therapy is sufficient to maintain short-term partial suppression of multi-drug resistant viremia. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 640.
275. Fagard C, Lebraz M, Gunthard C. SSITT: a prospective trial of strategic treatment interruptions in 128 patients.
276. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE, Jr., Crabbs C, Wagner W, Greenhouse J, Silvera P, Yalley-Ogunro J, Tinelli C, Lisziewicz J. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000; 290:1591-3.
277. Ruiz L, Martinez-Picado J, Romeu J, Paredes R, Zayat MK, Marfil S, Negredo E, Sirera G, Tural C, Clotet B. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *Aids* 2000; 14:397-403.
278. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, Cruceta A, Arnedo M, Gil C, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Nixon DF, Miro JM, Gatell JM. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *Aids* 2001; 15:F29-40.
279. Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, Vo HT, Zinn RL, Clarkson DE, Van Loon K, Bonhoeffer S, Miralles GD, Montefiori D, Bartlett JA, Nixon DF. Structured antiretroviral treatment interruptions in chronically HIV-1-infected subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:13288-93.

280. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R, Romeu J, Ferrer E, Morales-Lopetegi K, Autran B, Clotet B. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *Aids* 2001; 15:F19-27.
281. Fischer M, Hafner R, Schneider C, Trkola A, Joos B, Joller H, Hirschel B, Weber R, Gunthard HF. HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions. *Aids* 2003; 17:195-9.
282. Hecht FM, Wang L, Collier A. Is HAART for Primary/Early HIV Infection Associated with Improved Outcomes After Treatment Discontinuation? Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 519.
283. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. A randomized, controlled trial of long cycle structured intermittent versus continuous ARV therapy for chronic HIV infection. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 68lb.
284. Ananworanich J, Cardiello P, Srasuebkul P, et al. HIV-NAT 0014: A prospective randomized trial of structured treatment interruption in patients with chronic HIV infection. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 64.
285. Ruiz L, Gomez L, Domingo P, et al. A multi-center, randomized controlled clinical trial of continuous vs intermittent HAART guided by CD4+ T-cell counts and plasma HIV-1 RNA levels. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 65.
286. Lawrence J, Mayers D, Huppler Hullsiek K, et al, the CPCRA 064 Study Team of the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. CPCRA 064: A randomized trial examining structured treatment interruption for patients failing therapy with multi-drug resistant HIV. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 67.
287. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Long-term benefit of treatment interruption in salvage therapy (GIGHAART ANRS 097). Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 68.
288. Deeks SG. When to switch therapy. Symposium at the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003: Boston, Massachusetts.
289. Valentine F, DeGruttola V and the REMUNE 816 Study Team: immunological and virological evaluations of the effects of HAART compared to HAART plus an inactivated HIV immunogen after 32 weeks. Program and abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago, Illinois. Abstract 346.
290. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, Falloon J, Davey RT, Jr., Walker RE, Polis MA, Spooner K, Metcalf JA, Baseler M, Fyfe G, Lane HC. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1996; 335:1350-6.

291. Davey RT, Jr., Chaitt DG, Albert JM, Piscitelli SC, Kovacs JA, Walker RE, Falloon J, Polis MA, Metcalf JA, Masur H, Dewar R, Baseler M, Fyfe G, Giedlin MA, Lane HC. A randomized trial of high- versus low-dose subcutaneous interleukin-2 outpatient therapy for early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999; 179:849-58.
292. Hecht FM, Hare CB, McGrath MS. Interleukin-2 in Conjunction with HAART in Early HIV Infection Increases Naïve and Memory CD4 Cells and Lowers Activation Markers. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 649.
293. McFarland EJ, Harding PA, MaWhinney S, Schooley RT, Kuritzkes DR. In vitro effects of IL-12 on HIV-1-specific CTL lines from HIV-1-infected children. *J Immunol* 1998; 161:513-9.
294. Huang LR, Chen FL, Chen YT, Lin YM, Kung JT. Potent induction of long-term CD8+ T cell memory by short-term IL-4 exposure during T cell receptor stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:3406-11.
295. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9:27-32.
296. Levine BL, Mosca JD, Riley JL, Carroll RG, Vahey MT, Jagodzinski LL, Wagner KF, Mayers DL, Burke DS, Weislow OS, St Louis DC, June CH. Antiviral effect and ex vivo CD4+ T cell proliferation in HIV-positive patients as a result of CD28 costimulation. *Science* 1996; 272:1939-43.
297. Levine BL, Bernstein WB, Aronson NE, Schlienger K, Cotte J, Perfetto S, Humphries MJ, Ratto-Kim S, Birx DL, Steffens C, Landay A, Carroll RG, June CH. Adoptive transfer of costimulated CD4+ T cells induces expansion of peripheral T cells and decreased CCR5 expression in HIV infection. *Nat Med* 2002; 8:47-53.
298. Roberts MR, Qin L, Zhang D, Smith DH, Tran AC, Dull TJ, Groopman JE, Capon DJ, Byrn RA, Finer MH. Targeting of human immunodeficiency virus-infected cells by CD8+ T lymphocytes armed with universal T-cell receptors. *Blood* 1994; 84:2878-89.
299. Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, Mulligan K, Barbour JD, Schmidt D, Grant RM, Halvorsen RA, Schambelan M, McCune JM. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *Aids* 2002; 16:1103-11.
300. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, Wit FW, Ledergerber B, Lundgren JD, Furrer H. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137:239-50.
301. Palefsky J. Human papillomavirus infection among HIV-infected individuals. Implications for development of malignant tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:357-70.
302. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, Kelley KF, Schragger LK, Schreiber K, Munk G, Friedland GH, Klein RS. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3:896-903.

303. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138:453-9.
304. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, Swindells S, Singh N. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001; 12:463-8.
305. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
306. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, Bogner JR, Landgraf R, Goebel FD. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *Aids* 1998; 12:F167-73.
307. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiebaut R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.
308. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285:2486-97.

## Таблицы

**Таблица 1. Критерии СПИДа, разработанные Центрами контроля и профилактики заболеваний в 1993 г.<sup>a</sup>**

<b>Положительный анализ на ВИЧ и один из следующих критериев:</b>
- Число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл <sup>-1</sup>
- Относительное содержание лимфоцитов CD4 менее 14% всех лимфоцитов
- Наличие одного или более из СПИД-индикаторных заболеваний
<b>СПИД-индикаторные заболевания:</b>
- Кандидоз бронхов, трахеи или легких
- Кандидозный эзофагит
- Инвазивный рак шейки матки*
- Диссеминированный кокцидиоидоз
- Внелегочный криптококкоз
- Хронический криптоспоридиоз кишечника (длительностью более 1 месяца)
- Цитомегаловирусная инфекция (кроме поражения печени, селезенки и лимфоузлов)
- Цитомегаловирусный ретинит с потерей зрения
- ВИЧ-энцефалопатия <sup>#</sup> (см. «Деменция»)
- Герпес: хронические язвы (длительностью более 1 месяца) либо бронхит, пневмония или эзофагит
- Диссеминированный гистоплазмоз
- Хронический изоспориаз кишечника (длительностью более 1 месяца)
- Саркома Капоши
- Лимфома Беркитта
- Иммунобластная лимфома
- Первичная лимфома ЦНС

- Диссеминированная инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> или <i>Mycobacterium kansasii</i>
- Туберкулез любой локализации (как легочный*, так и внелегочный <sup>#</sup> )
- Диссеминированная инфекция, вызванная другими видами микобактерий или неидентифицированными микобактериями
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующая пневмония*
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Рецидивирующий сепсис, вызванный <i>Salmonella spp.</i>
- Токсоплазменный энцефалит
- ВИЧ-кахексия <sup>#</sup>
<b>Другие СПИД-индикаторные заболевания, имеющие диагностическое значение только у детей</b>
- Множественные рецидивирующие бактериальные инфекции <sup>#</sup>
- Лимфоидная интерстициальная пневмония и легочная лимфоидная гиперплазия

<sup>a</sup> Центры контроля и профилактики заболеваний, 1993 г. Пересмотренная классификация ВИЧ-инфекции и расширенные критерии диагностики СПИДа у подростков и взрослых.

\*Добавлено в 1993 г.

<sup>#</sup> Добавлено в 1987 г.

**Таблица 2. Классификация ВИЧ-инфекции и СПИДа, разработанная Центрами контроля и профилактики заболеваний<sup>a</sup>**

<b>Лабораторные категории (число лимфоцитов CD4 в крови)*</b>	
1-я категория	500 мкл <sup>-1</sup> и более
2-я категория	200–499 мкл <sup>-1</sup>
3-я категория	менее 200 мкл <sup>-1</sup>

\* Деление на указанные три категории основывается на наиболее низком показателе лимфоцитов CD4 в одном из анализов, не обязательно последнем. Так, если в течение нескольких месяцев число лимфоцитов CD4 снизилось до 180 мкл<sup>-1</sup>, а затем вновь превысило 200 мкл<sup>-1</sup> и оставалось на этом уровне (например, в результате АРТ), то больного следует отнести к 3-й категории, а не к 2-й.

### **Клинические категории**

<b>Категория А</b>	Одно или несколько из приведенных ниже состояний у пациентов 13 лет и старше с доказанной ВИЧ-инфекцией в отсутствие состояний, включенных в категории Б и В: <ul style="list-style-type: none"> <li>• бессимптомная ВИЧ-инфекция;</li> <li>• персистирующая генерализованная лимфаденопатия;</li> <li>• острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции (в настоящий момент или в анамнезе)</li> </ul>
<b>Категория Б*</b>	Заболевания или состояния, не включенные в категорию В и отвечающие одному из двух условий: <ul style="list-style-type: none"> <li>• характерны для ВИЧ-инфекции или свидетельствуют об угнетении клеточного иммунитета;</li> <li>• по мнению врача, протекают необычно или требуют при ВИЧ-инфекции особого лечения. Ниже приводятся примеры таких состояний:</li> </ul>
	Бактериальный ангиоматоз
	Кандидозный стоматит или фарингит
	Затяжной, рецидивирующий или плохо поддающийся лечению кандидозный вульвовагинит

	Дисплазия шейки матки (от умеренной до тяжелой) или рак шейки матки in situ
	Общие симптомы: лихорадка (> 38,5 °C) или понос длительностью более 1 месяца
	Опоясывающий лишай ( $\geq 2$ обострений или поражение нескольких дерматомов)
	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
	Листериоз
	Волосатая лейкоплакия рта
	Воспалительные заболевания женских половых органов, особенно осложненные tuboовариальным абсцессом
	Периферическая нейропатия
<b>Категория В<sup>#</sup></b>	Заболевания, отнесенные к диагностическим критериям СПИДа
	Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких
	Инвазивный рак шейки матки
	Кокцидиоидоз
	Внелегочный криптококкоз
	Хронический криптоспориоз с поносом длительностью более 1 месяца
	Цитомегаловирусная инфекция (кроме поражения печени, селезенки и лимфоузлов)
	Цитомегаловирусный ретинит
	Герпес, проявляющийся затяжным поражением кожи либо поражением легких или пищевода
	ВИЧ-энцефалопатия
	Хронический изоспориаз (длительность более 1 месяца)
	Саркома Капоши
	Лимфома Беркитта
	Первичная лимфома ЦНС
	Диссеминированная инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , или другими видами микобактерий
	Пневмоцистная пневмония
	Рецидивирующая бактериальная пневмония
	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
	Рецидивирующий сепсис, вызванный <i>Salmonella spp.</i>
	Токсоплазменный энцефалит
	ВИЧ-кахекия

<sup>a</sup> Центры контроля и профилактики заболеваний, 1993 г. Пересмотренная классификация ВИЧ-инфекции и расширенные критерии диагностики СПИДа у подростков и взрослых. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1992; 41(RR-17):1-19.

\*Для облегчения классификации состояния и заболевания, включенные в категорию Б, имеют приоритет перед заболеваниями, включенными в категорию А. Так, если больная ранее лечилась по поводу затяжного кандидозного стоматита или вульвовагинита (и у нее не развились заболевания, включенные в категорию В), но в момент обследования клинической симптоматики нет, то ее следует отнести к категории Б.

<sup>#</sup> Для большей определенности при оценке клинического состояния ВИЧ-инфицированных больные, которые ранее были отнесены к категории В, но в момент обследования не имеют заболеваний, отнесенных к этой категории, должны быть по-прежнему отнесены к категории В.

**Таблица 3. Клинические стадии ВИЧ-инфекции у подростков и взрослых, предложенные ВОЗ<sup>а</sup>**

<b>Стадия I</b>
1. Отсутствие симптомов
2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
<i>Оценка общего состояния по шкале ВОЗ — 1: жалоб нет, повседневная активность не страдает</i>
<b>Стадия II</b>
3. Похудание (потеря менее 10% массы тела)
4. Малые проявления со стороны кожи и слизистых оболочек (себорейный дерматит, чесука, онихомикозы, рецидивирующие язвы слизистой рта, заеды)
5. Опоясывающий лишай в течение последних 5 лет
6. Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (например, бактериальный синусит)
<i>И (или) оценка общего состояния по шкале ВОЗ — 2: жалобы есть, но повседневная активность не страдает</i>
<b>Стадия III</b>
7. Похудание (потеря более 10% массы тела)
8. Необъяснимый понос длительностью более 1 месяца
9. Необъяснимая продолжительная лихорадка (перемежающаяся или постоянная) длительностью более 1 месяца
10. Кандидозный стоматит
11. Волосатая лейкоплакия рта
12. Туберкулез легких в течение последнего года
13. Тяжелая бактериальная инфекция (например, пневмония, пиомиозит)
<i>И (или) оценка общего состояния по шкале ВОЗ — 3: за последний месяц больной провел в постели менее 50% времени</i>
<b>Стадия IV</b>
14. ВИЧ-кахексия (в соответствии с критериями Центров контроля и профилактики заболеваний США)*
15. Пневмоцистная пневмония
16. Токсоплазменный энцефалит
17. Криптоспоридиоз с поносом длительностью более 1 месяца
18. Внелегочный криптококкоз
19. Цитомегаловирусная инфекция (кроме поражения печени, селезенки и лимфоузлов)
20. Герпес (поражение кожи или слизистых длительностью более 1 месяца или поражение внутренних органов любой длительности)
21. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
22. Любой диссеминированный эндемический микоз (например, гистоплазмоз, кокцидиоз)
23. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких
24. Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями
25. Сальмонеллезный сепсис (кроме сепсиса, вызванного <i>Salmonella typhi</i> )
26. Внелегочный туберкулез
27. Лимфомы
28. Саркома Капоши
29. ВИЧ-энцефалопатия (в соответствии с критериями Центра профилактики и контроля заболеваний <sup>#</sup> )
<i>И (или) оценка общего состояния по шкале ВОЗ — 4: за последний месяц больной провел в постели более 50% времени</i>

<sup>a</sup> Proposed ‘World Health Organization staging system for HIV infection and disease’: preliminary testing by an international collaborative cross-sectional study. The WHO International Collaborating Group for the Study of the WHO Staging System // AIDS. — 1993. — Vol. 7, N 5. — P. 711–718.

Примечание: приемлем как предположительный, так и достоверный диагноз.

\*ВИЧ-кахексия: похудание (потеря более 10% массы тела) в сочетании с необъяснимым поносом длительностью более 1 мес, или хронической слабостью и лихорадкой неясного генеза, продолжающейся более 1 мес.

#ВИЧ-энцефалопатия: признаки когнитивных и двигательных нарушений, ограничивающих повседневную активность, прогрессирующие в течение недель или месяцев, в отсутствие сопутствующих заболеваний, которыми можно было бы объяснить неврологическую симптоматику.

**Таблица 4. Некоторые побочные эффекты антиретровирусных средств**

<b>Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов: лактацидоз в сочетании с жировой дистрофией печени или без нее (наиболее часто наблюдается при лечении ставудином, диданозином и зидовудином)	
Абакавир (Зиаген, ABC)	Аллергия, лихорадка, сыпь, желудочно-кишечные расстройства, одышка
Комбивир (зидовудин + ламивудин, CBV)	См AZT + ЗТС
Диданозин (Видекс, ddI)	Панкреатит, желудочно-кишечные расстройства, периферическая нейропатия
Эмтрицитабин (Эмтрива, FTC)	Минимальные
Эпзиком (абакавир + ламивудин)	См. ABC + ЗТС
Ламивудин (Эпивир, ЗТС)	Минимальные
Ставудин (Зерит, d4T)	Периферическая нейропатия, панкреатит, липоатрофия, восходящий парез (редко)
Тенофовир (Виреад, TDF)	Минимальные, нефротоксичность
Тризивир (зидовудин + ламивудин + абакавир, TZV)	См. AZT + ЗТС + ABC
Трувада (тенюфовир + эмтрицитабин)	См. TDF + FTC
Зальцитабин (Хивид, ddC)	Периферическая нейропатия, стоматит
Зидовудин (Ретровир, AZT, ZDV)	Анемия, нейтропения, головная боль, астения, желудочно-кишечные нарушения (тошнота)
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
- Делапирдин (Рескриптор, DLV)	Сыпь, гепатит
- Эфавиренз (Сустива, EFV)	Неврологические расстройства, нарушение сна, сыпь
- Невирапин (Вирамун, NVP)	Сыпь, гепатит, некроз печени
<b>Ингибиторы протеазы</b>	
Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов: липодистрофия, гиперлипидемия (за исключением ATV)	
- Ампренавир (Агенераза, APV)	Желудочно-кишечные расстройства, сыпь, парестезия в области рта
- Атазанавир (Реатаз, ATV)	Гипербилирубинемия, желудочно-

	кишечные расстройства, удлинение интервала PQ на ЭКГ
- Фосампренавир (Лексива, FPV)	Сыпь, желудочно-кишечные расстройства, головная боль
- Индинавир (Криксиван, IDV)	Желудочно-кишечные расстройства, нефролтиаз, гипербилирубинемия
- Лопинавир/ритонавир (Калетра, LPV/r)	Желудочно-кишечные расстройства (понос), астения
- Нелфинавир (Вирасепт, NFV)	Понос
- Ритонавир (Норвир, RTV)	Желудочно-кишечные расстройства, парестезия, гепатит
- Саквинавир (Фортоваза, Инвираса, SQV)	Желудочно-кишечные расстройства
- Типранавир (Аптивус, TPV)	Гепатотоксическое действие, желудочно-кишечные расстройства
<b>Ингибиторы слияния</b>	
Энфувиртид (Фузеон, T-20)	Воспалительная реакция в месте введения в виде болезненного узелка

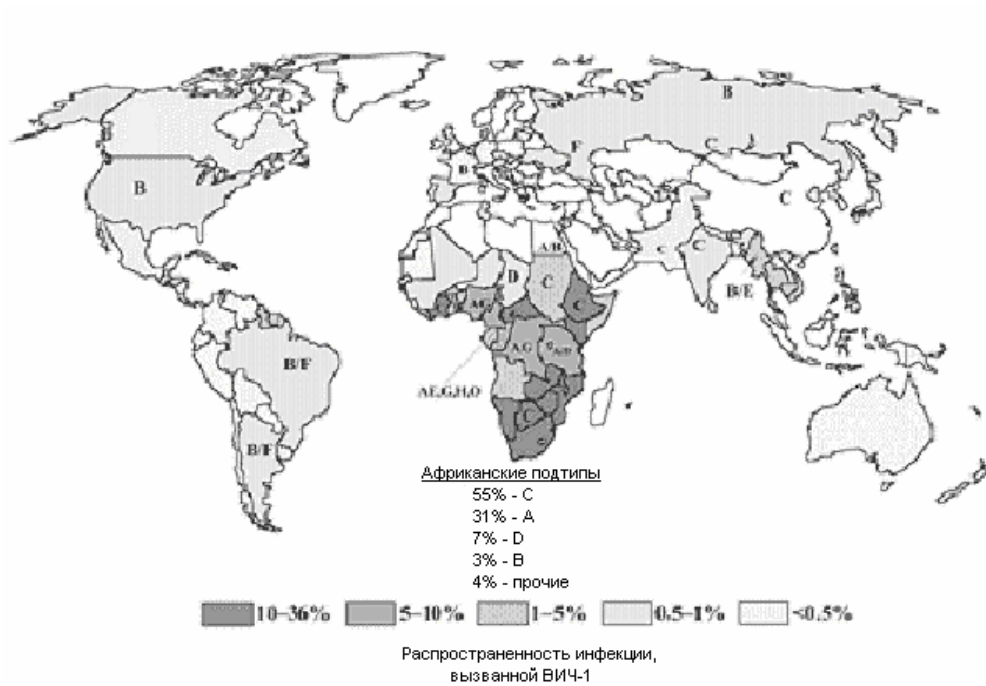
**Таблица 5. Связь между числом лимфоцитов CD4, вирусной нагрузкой и прогрессированием СПИДа**

Число лимфоцитов CD4, мкл <sup>-1</sup>	Вирусная нагрузка, копий в 1 мл	Прогрессирование СПИДа у мужчин, %	
		через 3 года	через 9 лет
Менее 200	Менее 10 000	14	64
	10 000–30 000	50	90
	Более 30 000	86	100
200–350	Менее 10 000	7	66
	10 000–30 000	36	85
	Более 30 000	64	93
Более 350	Менее 10 000	7	54
	10 000–30 000	15	74
	Более 30 000	40	85

Взято с изменениями из: *Mellors J.W., Rinaldo C.R.Jr, Gupta P. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma // Science. — 1996. — Vol. 272. — P. 1167–1170.*

## **Рисунки**

**Рис. 1. Распространенность ВИЧ-инфекции и основных подтипов ВИЧ.**



Из: *Spira S., Wainberg M.A., Loomba H. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — Vol. 51, — N 2. — P. 229–240.* (Перепечатано с разрешения издательства Оксфордского университета.)

**Рис. 2. Естественное течение ВИЧ-инфекции**



*Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A.S. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 327–335.*