

Принципы лечения ВИЧ-инфекции (доклад экспертной комиссии Национального института здоровья США)*

Translated with permission of the American College of Physicians, from: Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection. *Ann Intern Med* 1998;128,1057—78.

Открытия последних лет привели к значительно более глубокому пониманию биологических особенностей ВИЧ-инфекции и патогенеза СПИДа. Появились чувствительные методы определения уровня репликации ВИЧ у инфицированных, что позволяет точно оценивать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти, непосредственно контролировать эффективность антивирусной терапии. С помощью обоснованного комбинированного применения новых мощных антивирусных препаратов можно в течение длительного времени подавлять репликацию ВИЧ, удерживая ее ниже уровня, поддающегося определению, и препятствовать образованию новых вирусных штаммов с лекарственной устойчивостью, что характерно для ВИЧ-инфекции. Однако антиретровирусная терапия по мере возрастания ее эффективности становится все более сложной. Чтобы правильно применять новые методы лечения, добиваясь максимального улучшения качества и продления жизни ВИЧ-инфицированных, необходимо быть в курсе последних научных достижений. Практикующие врачи и ВИЧ-инфицированные должны иметь возможность оптимально использовать постоянно возрастающий объем новой информации о патогенезе и лечении этого заболевания. С этой целью на средства Управления по изучению СПИДа при Национальном институте здоровья США была создана специальная экспертная комиссия по определению принципов лечения ВИЧ-инфекции. Эта комиссия должна была сформулировать основные научные положения для дальнейшей разработки клинических рекомендаций по наиболее эффективному применению антиретровирусных препаратов и оценке содержания ВИЧ в крови. После тщательного анализа самых современных данных экспертная комиссия определила 11 основополагающих принципов, важных для лечения ВИЧ-инфекции. Именно они стали научной базой для практических рекомендаций, разработанных другой экспертной комиссией, которая определяла тактику лечения ВИЧ-инфекции и работа которой финансировалась Департаментом здравоохранения США и семейным фондом Генри Дж. Кайзера. В этом номере представлены доклады обеих комиссий, содержащие обобщение новейших данных, основные научные положения и практические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции. Предлагаемая информация заинтересует врачей, ВИЧ-инфицированных, работников санитарного просвещения, организаторов здравоохранения и представителей всех организаций, финансирующих медицинскую помощь при ВИЧ-инфекции.

За последние два года были достигнуты крупные успехи в фундаментальных и клинических исследованиях по проблеме СПИДа. Появилось большое количество новых, более активных антиретровирусных препаратов, что позволило разработать методы комбинированного лечения, обеспечивающие у многих ВИЧ-инфицированных длительное и почти полное подавление репликации ВИЧ. Кроме того, с помощью более чувствительных и надежных методов оценки содержания ВИЧ в крови сейчас можно достоверно прогнозировать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции до клинических проявлений СПИДа и ожидаемую продолжительность жизни, оценивать эффективность антивирусной терапии.

Очень важно, чтобы информация обо всех этих научных достижениях была представлена в удобном для врачей и больных виде и помогала им принимать решения о применении новых эффективных методов лечения и лабораторного контроля, целью которых можно считать максимальное по выраженности и продолжительности клиническое улучшение.

Эта насущная задача решалась в два этапа. Управление по изучению СПИДа при Национальном институте здоровья США финансировало работу экспертной комиссии по определению принципов лечения ВИЧ-инфекции. В соответствии со своим пониманием биологии и патогенеза ВИЧ-инфекции и СПИДа эта комиссия должна была определить основные научные принципы для дальнейшей разработки клинических рекомендаций по наиболее эффективному применению антиретровирусной терапии и методов контроля за содержанием ВИЧ в крови.

Департамент здравоохранения США и семейный фонд Генри Дж. Кайзера финансировали работу другой экспертной комиссии по определению тактики лечения ВИЧ-инфекции. Этой комиссии было поручено на базе основных научных принципов разработать клинические рекомендации по применению антиретровирусных препаратов и лабораторных методов контроля при ВИЧ-инфекции.

В данном номере журнала представлены результаты работы обеих комиссий: краткий обзор современных данных, научные положения и разработанные на их основе практические рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных. Эта публикация должна помочь врачам и больным выбрать такую лечебную тактику, чтобы: 1) начать эффективную антиретровирусную терапию еще до тяжелого поражения иммунной системы; 2) использовать методы контроля за содержанием ВИЧ в крови для оценки риска прогрессирования заболевания и эффективности антиретровирусной терапии; 3) комбинировать антиретровирусные препараты для подавления репликации ВИЧ и удержания ее ниже уровня, поддающегося определению; 4) разъяснить больному цели и методы антиретровирусной терапии, убедить его в необходимости строгого соблюдения сложных схем лечения.

В состав экспертной комиссии по определению принципов лечения ВИЧ-инфекции были включены практикующие врачи, ученые, занимающиеся фундаментальными и клиническими исследованиями, организаторы здравоохранения и представители общественности. Для того чтобы получить наиболее полное представление о современном состоянии проблемы, комиссия организовала двухдневную конференцию, в которой приняли участие врачи и ученые, изучающие вопросы патогенеза и лечения ВИЧ-инфекции. Были заслушаны доклады по следующим темам: связь между репликацией ВИЧ и прогрессированием заболевания; сравнение эффективности различных схем антивирусной терапии с точки зрения их способности подавлять репликацию ВИЧ в течение длительного времени; связь между появлением лекарственной устойчивости ВИЧ и неэффективностью терапии; сравнение эффективности различных схем антивирусной терапии с точки зрения их способности предотвращать или задерживать появление резистентных штаммов; связь между изменением содержания ВИЧ в процессе лечения, улучшением клинического состояния и увеличением продолжительности жизни.

* Представленная информация может не совпадать с мнением Администрации США по контролю за качеством продовольствия и лекарственных препаратов; используемая терминология может не соответствовать ее стандартам.

Краткое изложение основных принципов лечения ВИЧ-инфекции

1. Постоянная репликация ВИЧ приводит к повреждению иммунной системы и развитию СПИДа. ВИЧ-инфекция всегда представляет опасность для организма, случаи длительного выживания без клинически значимого нарушения иммунитета наблюдаются крайне редко.

2. Уровень РНК ВИЧ в плазме крови отражает активность репликации ВИЧ и связанную с ней скорость деструкции Т-лимфоцитов CD4+, а число лимфоцитов CD4+ свидетельствует о степени повреждения иммунной системы. Регулярное определение уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+ необходимо для оценки риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и определения времени начала или изменения антиретровирусной терапии.

3. Поскольку у ВИЧ-инфицированных скорость прогрессирования заболевания различна, подход к выбору терапии должен быть индивидуальным, основанным на степени риска, которая определяется уровнем РНК ВИЧ и числом лимфоцитов CD4+.

4. Комбинированная терапия высокоактивными антиретровирусными препаратами, подавляющими репликацию ВИЧ до такого уровня, который уже не поддается оценке даже при использовании самых чувствительных методов определения РНК ВИЧ, снижает вероятность появления штаммов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным препаратам. Наличие таких штаммов считается основным фактором, ограничивающим способность антиретровирусных препаратов подавлять репликацию ВИЧ и задерживать прогрессирование заболевания. Поэтому целью терапии должно быть максимальное снижение репликации ВИЧ.

5. Самый эффективный способ длительного подавления репликации ВИЧ — одновременное назначение нескольких высокоактивных антиретровирусных препаратов, которых больной еще не получал и к которым нет перекрестной устойчивости с препаратами, получаемыми ранее.

6. При проведении комбинированной терапии следует всегда выбирать оптимальную схему приема и оптимальную дозировку каждого антиретровирусного препарата.

7. Выбор эффективных антиретровирусных препаратов ограничен их количеством, разным механизмом действия, развитием перекрестной устойчивости к различным препаратам. Поэтому каждое изменение схемы антиретровирусной терапии снижает число возможных вариантов в будущем.

8. ВИЧ-инфицированным женщинам следует назначать оптимальную антиретровирусную терапию даже при беременности.

9. Основные принципы лечения ВИЧ-инфицированных детей, подростков и взрослых одинаковы, хотя лечение детей имеет свои фармакологические, вирусологические и иммунологические особенности.

10. При выявлении первичной ВИЧ-инфекции в острой стадии необходимо назначать комбинированную антиретровирусную терапию, направленную на подавление репликации вируса до такого уровня, который не поддается оценке даже при использовании самых чувствительных методов определения РНК ВИЧ.

11. Все ВИЧ-инфицированные (даже те, у кого содержание ВИЧ становится ниже уровня, поддающегося определению) должны считаться заразными. Поэтому их следует информировать о необходимости особых мер предосторожности при половых контактах

и парентеральном введении наркотиков, что сопряжено с риском передачи ВИЧ и других патогенных микроорганизмов.

Тремя важнейшими источниками информации, необходимой для работы Экспертной комиссии по определению принципов лечения ВИЧ-инфекции, были последние научные достижения в области изучения жизненного цикла ВИЧ, результаты исследований по оценке степени репликации ВИЧ и ее последствий у ВИЧ-инфицированных, результаты клинических испытаний антиретровирусных препаратов.

В ряде случаев комиссия использовала данные клинических исследований, проведенных в сравнительно короткие сроки на небольших группах больных. После тщательного изучения всех этих данных комиссия сделала вывод, что результаты ряда современных исследований подтверждают правильность новейших моделей патогенеза ВИЧ-инфекции.

Комиссия считает, что при надлежащем использовании новые антиретровирусные препараты и схемы лечения могут оказаться весьма полезными для ВИЧ-инфицированных. Однако по мере совершенствования наших знаний о ВИЧ-инфекции и расширения арсенала эффективных методов ее лечения медицинская помощь ВИЧ-инфицированным становится все более сложной. Успех лечения все больше зависит от глубокого понимания патогенеза заболевания и особенностей его фармакотерапии. Появляются все новые, более активные антиретровирусные препараты, но и они не помогут, а скорее навредят больным, если будут применяться неправильно, и экспертная комиссия обеспокоена такой перспективой.

Излагаемые ниже принципы лечения ВИЧ-инфекции и их обсуждение должны помочь практикующим врачам и больным принимать решения, основанные на самых современных научных данных. Новые сведения о патогенезе ВИЧ-инфекции несомненно будут появляться и дальше, в этой связи будут разрабатываться новые антиретровирусные препараты и еще более эффективные методы лечения. По мнению комиссии, накопление новой информации потребует дальнейшего изменения и совершенствования сформулированных ею принципов.

Основные принципы лечения ВИЧ-инфекции и их обоснование

Принцип 1. Постоянная репликация ВИЧ приводит к повреждению иммунной системы и развитию СПИДа. ВИЧ-инфекция всегда представляет опасность для организма, случаи длительного выживания без клинически значимого нарушения иммунитета наблюдаются крайне редко.

Активная репликация ВИЧ сопровождается прогрессирующим поражением иммунной системы [1—10]. Без эффективного подавления репликации ВИЧ с помощью антиретровирусной терапии почти у всех ВИЧ-инфицированных отмечается нарастающее ослабление иммунитета, повышающее предрасположенность к оппортунистическим инфекциям (вызываемым условно-патогенными микроорганизмами), онкологическими и неврологическими заболеваниями, кахексии и в конечном счете приводящее к смерти [11, 12].

В развитых странах время от момента инфицирования до развития клинических проявлений СПИДа в отсутствие антиретровирусной терапии или при использовании устаревших схем лечения нуклеозидными аналогами (например, монотерапии зидовудином) составляет в среднем 10—11 лет для взрослых ВИЧ-инфицированных [11]. В 20% случаев симптомы СПИДа развиваются в первые 5 лет после

инфицирования, иногда (<5% случаев) ВИЧ-инфекция протекает бессимптомно в течение длительного времени (>10 лет), а число лимфоцитов CD4+ не опускается ниже 500/мкл. Не более чем у 2% инфицированных репликация ВИЧ удерживается на очень низком уровне с сохранением нормального числа лимфоцитов CD4+ более 12 лет, при этом у многих из них выявляются другие лабораторные признаки иммунодефицита [12]. Таким образом, ВИЧ значительно вирулентнее других вирусов.

Хотя в ряде случаев ВИЧ-инфекция не прогрессирует даже без антиретровирусной терапии, предсказать такое течение инфекции невозможно. Поэтому всех ВИЧ-инфицированных следует рассматривать как группу риска развития СПИДа. Лечение при ВИЧ-инфекции должно быть направлено на эффективное подавление репликации вируса для поддержания иммунитета на уровне, близком к нормальному, предотвращение прогрессирования заболевания, увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества на прежнем уровне. Для достижения этих целей лечение нужно по возможности начинать еще до тяжелого поражения иммунной системы.

Принцип 2. Уровень РНК ВИЧ в плазме крови отражает активность репликации ВИЧ и связанную с ней скорость деструкции лимфоцитов CD4+, а число лимфоцитов CD4+ свидетельствует о степени повреждения иммунной системы. Регулярное определение уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+ необходимо для оценки риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и определения времени начала или изменения антиретровирусной терапии.

Скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции можно прогнозировать по активности репликации ВИЧ в организме ВИЧ-инфицированных, которую отражает так называемая вирусная нагрузка [5—10, 13—18]. Оценивая общее содержание вируса с помощью количественных методов определения РНК ВИЧ в плазме крови, можно судить об относительном риске прогрессирования ВИЧ-инфекции и ожидаемой продолжительности жизни [5—10, 13—18]. Определение уровня РНК ВИЧ позволяет также оценить эффективность антиретровирусной терапии у конкретного больного [1, 2, 13, 19—25]. По мнению специалистов, определение РНК ВИЧ следует считать неотъемлемой частью лечения, позволяющей использовать антиретровирусные препараты наиболее эффективно. Число лимфоцитов CD4+ отражает степень уже имеющегося повреждения иммунной системы [11, 26—29] и позволяет оценить риск развития оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции. Одновременное определение числа лимфоцитов CD4+ и уровня РНК ВИЧ повышает точность, с которой можно прогнозировать прогрессирование заболевания и время наступления смерти [27]. Особенности оценки этих показателей при ВИЧ-инфекции у новорожденных и детей подробно обсуждаются ниже (см. Принцип 9). Необходимо помнить о следующих важных аспектах лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции:

1. В случаях впервые выявленной ВИЧ-инфекции надо определить исходный уровень РНК ВИЧ до наступления клинического ухудшения. В первые 6 мес после инфицирования уровень РНК ВИЧ не позволяет точно прогнозировать риск прогрессирования заболевания [31]. В последующие 3 мес уровень РНК ВИЧ стабилизируется, это значение (называемое точкой отсчета) может быть использовано для оценки риска прогрессирования заболевания [5—10]. После этой стабилизации в течение многих месяцев и даже лет он может оставаться практически неизменным [7, 10]. Однако проведение иммунизации и сопутствующие инфекции могут сопровождаться преходящим повышением данного показателя [32—34], поэтому определение исходного уровня РНК ВИЧ в первые 4 нед после этого может привести к ошибочным результатам. Для точного измерения исходного уровня РНК ВИЧ рекомендуется забирать кровь дважды с интервалом в 1—2 нед, оба раза использовать

оптимальные, уже проверенные процедуры ее дальнейшей обработки и один и тот же количественный метод. Повторный анализ необходим для нивелирования погрешностей, связанных с техническими и биологическими особенностями метода [19, 22, 35, 36].

2. Исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных уровень РНК ВИЧ в плазме крови постепенно нарастает [10]. Чем быстрее это происходит, тем выше риск прогрессирования заболевания. Скорость нарастания уровня РНК ВИЧ у конкретного больного прогнозировать невозможно, на определенном этапе она может резко увеличиться. Поэтому для точной оценки риска прогрессирования заболевания необходимо периодически определять уровень РНК ВИЧ в крови.

3. Исследования, посвященные изучению динамики репликации ВИЧ у инфицированных, свидетельствуют о том, что в первые дни после начала эффективной комбинированной антиретровирусной терапии уровень РНК ВИЧ в крови должен заметно уменьшиться [1, 2, 20, 21, 37]. Если отсутствует новое поражение лимфоцитов CD4+, то в течение 2 нед после начала лечения уровень РНК ВИЧ должен снизиться приблизительно до 1% от исходного, а в течение 8 нед достичь низшей точки (в идеале — не определяться самыми чувствительными методами). У лиц с очень высоким исходным уровнем РНК ВИЧ этот процесс может занимать больше времени (приблизительно до 16 нед).

4. Методы определения уровня РНК ВИЧ в крови лучше всего позволяют оценить эффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных. Повторное увеличение уровня РНК ВИЧ у больных, точно придерживающихся схемы лечения, может указывать на появление резистентных штаммов ВИЧ (для дополнительной информации см. Принцип 7). Если в течение 16 нед после начала антиретровирусной терапии или изменения ее схемы достигнута желаемая степень подавления репликации ВИЧ, уровень РНК ВИЧ следует и дальше периодически измерять для полной уверенности в эффективности выбранной схемы лечения.

5. У ВИЧ-инфицированных со стабильным общим состоянием уровень РНК ВИЧ при повторных измерениях (с интервалом в несколько дней или недель) может повышаться или снижаться в 3 раза ($0,5 \log_{10}$) [19, 22, 35, 36]. Колебания, превышающие $0,5 \log_{10}$, обычно нельзя объяснить биологической вариабельностью или допустимым разбросом результатов метода; возможно, они уже отражают биологически и клинически значимые изменения уровня РНК ВИЧ. Важно отметить, что вариабельность результатов определения РНК ВИЧ с помощью современных методов повышается по мере их приближения к нижней границе чувствительности. Таким образом, если уровень РНК ВИЧ очень низок, то при повторных анализах могут наблюдаться его колебания, превышающие $0,5 \log_{10}$, но не отражающие биологически или клинически значимых изменений.

6. Число лимфоцитов CD4+ следует определять во всех случаях впервые выявленной ВИЧ-инфекции [28, 29].

7. Число лимфоцитов CD4+ может в значительной степени колебаться в связи с биологической вариабельностью и особенностями метода его определения [26], при повторных измерениях эти колебания могут достигать 30% без каких-либо сдвигов в состоянии больного. Таким образом, следует ориентироваться скорее не на абсолютные значения этого показателя, а на тенденции его изменения.

8. У больных, не получающих антиретровирусную терапию, необходимо регулярно измерять число лимфоцитов CD4+, чтобы выявлять случаи прогрессирования ВИЧ-инфекции.

9. У больных, получающих антиретровирусную терапию, регулярное определение числа лимфоцитов CD4+ необходимо для контроля за достигнутым иммунологическим эффектом и оценки степени иммунодефицита [28, 29].

10. До сих пор неизвестно, в одинаковой ли степени такой показатель, как число лимфоцитов CD4+, позволяет оценивать степень иммунодефицита или риск возникновения оппортунистических инфекций у больных, получающих и не получающих антиретровирусную терапию. Несмотря на увеличение числа лимфоцитов CD4+, обусловленное проведением антиретровирусной терапии, остается вероятность неполного восстановления их функции и различий в распознавании антигена, поэтому существует опасение, что предрасположенность к оппортунистическим инфекциям может сохраняться даже при более высоких значениях этого показателя. В отсутствие достаточного количества данных по этому вопросу комиссия придерживается мнения Министерства здравоохранения США и Американского общества инфекционистов, которые рекомендуют продолжать использовать профилактические средства даже после того, как под влиянием антиретровирусной терапии число лимфоцитов CD4+ повысится до желаемого "безопасного" уровня. Иными словами, решение о назначении профилактического лечения должно базироваться на самом низком достоверном показателе числа лимфоцитов CD4+ [28].

11. Для оценки риска прогрессирования заболевания часто определяют содержание p24 антигена, неоптерина и β_2 -микроглобулина. Однако эти методы менее надежны, чем определение уровня РНК ВИЧ, и не обладают дополнительной прогностической ценностью по сравнению с методами определения уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+. Поэтому данные исследования необязательны при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным.

Принцип 3. Поскольку у ВИЧ-инфицированных скорость прогрессирования заболевания различна, подход к выбору терапии должен быть индивидуальным, основанным на степени риска, которая определяется уровнем РНК ВИЧ и числом лимфоцитов CD4+.

Решение о том, когда начинать антиретровирусную терапию, следует принимать в зависимости от риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и степени выраженности иммунодефицита. Если антиретровирусная терапия будет начата до появления иммунологических и вирусологических признаков прогрессирования заболевания, то ее положительный эффект может оказаться наиболее выраженным и длительным. Рассматривая вопрос о том, при каких значениях вирусной нагрузки или числа лимфоцитов CD4+ следует начать лечение, нужно иметь в виду, что риск прогрессирования ВИЧ-инфекции изменяется не ступенчато, а плавно [5, 6, 10, 27]. Абсолютный пороговый уровень репликации ВИЧ, ниже которого прогрессирование маловероятно, неизвестен. В настоящее время решение о начале терапии во многом определяется тем, что имеющийся арсенал антиретровирусных препаратов невелик (как с точки зрения различных классов антиретровирусных препаратов, так и с точки зрения их общего количества). Вероятно, показания к началу терапии будут изменяться по мере появления новых, более эффективных, легче дозируемых и лучше переносимых препаратов. Необходимо помнить о следующих важных аспектах:

1. Практикующие врачи и ВИЧ-инфицированные должны принимать решение о начале антиретровирусной терапии на основании уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+.
2. До сих пор нет данных о степени положительного эффекта антиретровирусной терапии при сравнительно высоком числе лимфоцитов CD4+ (например, >500/мкл) и сравнительно низком уровне РНК ВИЧ (например, <10 000 копий/мл). Однако последние достижения в области изучения патогенеза ВИЧ-инфекции позволяют предположить, что антиретровирусная терапия должна приносить пользу и в этих случаях. Решая вопрос о том, когда начинать лечение ВИЧ-инфицированных с невысоким риском прогрессирования заболевания, следует учитывать возможные неудобства и токсические эффекты, связанные с приемом современных антиретровирусных препаратов. Если будет принято решение пока не начинать терапию, необходимо регулярно определять уровень РНК ВИЧ и число лимфоцитов CD4+.
3. Когда в отсутствие лечения содержание вируса настолько низко, что уровень РНК ВИЧ не поддается оценке при неоднократном использовании современных методов его определения, а число лимфоцитов CD4+ остается стабильно высоким, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции в ближайшем будущем минимален. О возможном положительном эффекте антиретровирусной терапии у таких лиц ничего не известно. Если будет принято решение не начинать терапию, следует регулярно определять уровень РНК ВИЧ и число лимфоцитов CD4+.
4. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (т.е. при наличии СПИДа или низкого числа лимфоцитов CD4+, например, <50/мкл) правильно подобранная антиретровирусная терапия, даже если она не сопровождается повышением числа лимфоцитов CD4+, оказывает определенный положительный эффект, уменьшая риск дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти [23, 28]. Поэтому обсуждать вопрос о прекращении лечения таких больных можно только в тех случаях, когда антиретровирусные препараты не подавляют репликацию ВИЧ в достаточной степени, токсичность препаратов перевешивает ожидаемый положительный эффект или увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества маловероятны (например, в терминальной стадии заболевания).

Принцип 4. Комбинированная терапия высокоактивными антиретровирусными препаратами, подавляющими репликацию ВИЧ до такого уровня, который уже не поддается оценке даже при использовании самых чувствительных методов определения РНК ВИЧ, снижает вероятность появления штаммов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным препаратам. Наличие таких штаммов считается основным фактором, ограничивающим способность антиретровирусных препаратов подавлять репликацию ВИЧ и задерживать прогрессирование заболевания. Поэтому целью терапии должно быть максимальное снижение репликации ВИЧ.

Схемы антиретровирусной терапии, максимально подавляющей репликацию ВИЧ в течение длительного времени, разработаны на основе изучения биологии и патогенеза ВИЧ-инфекции. Характерное для ВИЧ-инфекции появление резистентных штаммов — главный фактор, лимитирующий долговременную эффективность антиретровирусной терапии [21]. Однако результаты последних клинических испытаний показали, что развитие лекарственной устойчивости можно замедлить и даже предотвратить при рациональном комбинированном использовании новых высокоактивных препаратов, которые могут подавлять репликацию ВИЧ до такого уровня, который уже не поддается оценке даже при использовании самых чувствительных методов определения РНК ВИЧ [23, 38—40]. Такое подавление репликации ВИЧ уменьшает вероятность накопления его мутаций, приводящих к образованию резистентных штаммов. Более того, степень и

продолжительность подавления репликации ВИЧ под действием антиретровирусных препаратов позволяет прогнозировать выраженность положительного эффекта лечения [9, 13, 23—25].

Во всех случаях потенциальную токсичность препаратов, качество жизни больного и его способность придерживаться сложной схемы комплексного лечения необходимо соотносить с ожидаемым клиническим эффектом от максимального подавления репликации ВИЧ и ожидаемыми неблагоприятными последствиями при ее неполном подавлении. Необходимо помнить о следующих важных аспектах:

1. Когда принято решение начать антиретровирусную терапию, следует по возможности стремиться к подавлению репликации ВИЧ до уровня, не определяемого самыми чувствительными методами.

2. Если не удастся подавить репликацию ВИЧ до неопределяемого уровня, нужно стремиться как можно дольше удерживать ее на минимальном уровне. При неполном подавлении репликации ВИЧ иммунологический и клинический эффекты лечения будут менее выраженными и менее продолжительными. Более высокая остаточная репликация ВИЧ на фоне лечения предрасполагает к более быстрому развитию устойчивости к антиретровирусным препаратам и угасанию их клинического эффекта. В настоящее время точно не известно, до каких значений надо подавлять уровень РНК ВИЧ, чтобы обеспечить предсказуемый клинический эффект терапии. Однако последние данные указывают на то, что вероятность более выраженного и продолжительного эффекта выше при уровне РНК ВИЧ <5000 копий/мл [24].

3. Чувствительность современных методов определения РНК ВИЧ приблизительно одинакова (см. таблицу) [19, 41—46]. Еще более чувствительные разновидности каждого из этих методов находятся в стадии разработки, коммерческие наборы для их проведения могут появиться в ближайшем будущем. Тогда основной целью антиретровирусной терапии станет подавление репликации ВИЧ до уровня, который нельзя будет оценить даже при использовании этих новых модификаций методов определения РНК ВИЧ, так как менее выраженное подавление репликации ВИЧ повышает вероятность развития резистентных штаммов [23, 40].

Таблица. Характеристики различных методов количественного определения РНК ВИЧ в плазме крови*

Принцип метода	Диапазон чувствительности метода, копий/мл**	Диапазон допустимых значений стандартного отклонения, \log_{10} ***	Рекомендуемый антикоагулянт
Полимеразная цепная реакция с использованием обратной транскриптазы #	$4 \cdot 10^2$ — $4 \cdot 10^{5,2}$	<0,15—0,33	КЦД (желтая маркировка пробки)/ ЭДТА (фиолетовая маркировка пробки)
Использование разветвленной ДНК для многоступенчатой гибридизации с усилением ##	$5 \cdot 10^2$ — $1,6 \cdot 10^6$	0,08—0,2	ЭДТА (фиолетовая маркировка пробки)

Усиление нуклеотидных последовательностей ###	$4 \cdot 10^2 — 4 \cdot 10^7$	0,13—0,23	КЦД (желтая маркировка пробки)/ ЭДТА (фиолетовая маркировка пробки)/ Гепарин (зеленая маркировка пробки)
--	-------------------------------	-----------	--

Примечания.* — еще более чувствительные разновидности каждого из этих методов (с нижней границей диапазона чувствительности от 20 до 100 копий РНК ВИЧ/мл) находятся в стадии разработки, коммерческие наборы для их проведения могут появиться в ближайшем будущем. КЦД — кислая цитрат-декстроза. ЭДТА — этилендиаминтетраацетат;

** — более высокие уровни РНК ВИЧ можно измерять после такого разбавления пробы, при котором результат будет находиться в диапазоне чувствительности каждого из методов;

*** — по данным сравнительного анализа методов определения РНК ВИЧ [44—46].

Вариабельность результатов этих методов повышается, когда уровень РНК ВИЧ соответствует нижней границе диапазона чувствительности или приближается к ней, что следует учитывать при оценке клинической значимости изменений уровня РНК ВИЧ;

— коммерческий набор Amplicor HIV Monitor assay (Roche Molecular Systems, Alameda, California, USA);

— коммерческий набор Quantiplex HIV RNA bDNA assay (Chiron Diagnostics, Emeryville, California, USA);

— коммерческий набор NucliSens HIV-1 QT assay (Organon Teknica, Boxtel, the Netherlands).

4. Снижение вирусного пула до уровня, не поддающегося оценке при использовании чувствительных методов определения РНК ВИЧ в плазме крови, свидетельствует о значительном подавлении новых циклов репликации ВИЧ, но вовсе не означает излечения ВИЧ-инфекции или полного прекращения репликации вируса [37, 47—50]. Репликация может продолжаться в различных тканях и органах (например, в лимфе, лимфатических сосудах, лимфатических узлах или центральной нервной системе), хотя в крови ее уже не удастся выявить. В ряде экспериментальных исследований осуществляются попытки добиться полного уничтожения вируса в организме, но пока это маловероятно [37, 51]. В недавних исследованиях показано, что даже если уровень РНК ВИЧ в плазме крови долго (до 30 мес) остается сниженным в такой степени, что не поддается определению, вирулентный ВИЧ можно выделить из лимфоцитов CD4+ [49, 50]. В таких случаях стойкая ВИЧ-инфекция скорее всего объясняется наличием резерва пораженных латентной инфекцией лимфоцитов CD4+, а не неэффективностью терапии [49, 50]. Даже если в результате антиретровирусной терапии уровень РНК ВИЧ удалось снизить настолько, что его нельзя определить в плазме крови, данное исследование следует постоянно повторять, так как положительный эффект лечения может быть преходящим.

Принцип 5. Самый эффективный способ длительного подавления репликации ВИЧ — одновременное назначение нескольких высокоактивных антиретровирусных препаратов, которых больной еще не получал и к которым нет перекрестной устойчивости с препаратами, получаемыми ранее.

Необходимо учитывать различные аспекты комбинированного применения антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции. Эффективность конкретной схемы комбинированной антиретровирусной терапии не определяется только количеством используемых препаратов. Самые эффективные антиретровирусные препараты имеют высокую анти-ВИЧ-активность и наиболее благоприятные фармакологические характеристики. Стойкая резистентность к ним может развиться лишь после

множественных мутаций в соответствующем гене ВИЧ. Кроме того, резистентные штаммы ВИЧ, возникающие при лечении некоторыми антиретровирусными препаратами, могут обладать пониженной способностью к репликации [21]. Препараты, используемые в комбинации, должны обладать синергизмом или суммацией антиретровирусной активности, не должны иметь антагонистических фармакокинетических или антиретровирусных свойств, недопустимо потенцирование их токсических эффектов. В идеале комбинируемые препараты должны взаимодействовать на молекулярном уровне таким образом, чтобы эффективность антиретровирусной терапии увеличивалась, а процесс образования резистентных штаммов замедлялся. Выбирая препараты для комбинированной терапии, следует помнить, что в дальнейшем может потребоваться изменение схемы лечения в связи с его неэффективностью. По возможности при начале или изменении терапии следует подобрать наиболее рациональное сочетание антиретровирусных препаратов, заранее определив желаемую степень подавления репликации ВИЧ и альтернативную схему комбинированной терапии. Таким образом, следует учитывать следующее:

1. Начиная или изменяя антиретровирусную терапию, необходимо тщательно подбирать комбинацию препаратов; нерациональный их выбор может привести к недостаточному подавлению репликации ВИЧ и ограничить возможности других схем лечения, если таковые потребуются в дальнейшем.

2. Максимальное подавление репликации ВИЧ, появления его резистентных штаммов и дополнительного повреждения иммунной системы наиболее вероятно при проведении комбинированной антиретровирусной терапии у больных, ранее не получавших антиретровирусных препаратов.

3. Монотерапия любым из существующих антиретро вирусных препаратов, даже наиболее активными ингибиторами протеаз, не может обеспечить достаточно выраженного и длительного подавления репликации ВИЧ. Более того, при монотерапии мощными антиретровирусными препаратами повышен риск появления резистентных штаммов и развития перекрестной устойчивости к препаратам той же группы. Таким образом, монотерапия антиретровирусными препаратами в настоящее время не рекомендуется. Единственным исключением является использование зидовудина по схеме 076, разработанной исследовательской группой ACTG (Aids Clinical Trials Group) специально для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ, если у беременной определяются высокое число лимфоцитов CD4+ и низкий уровень РНК ВИЧ в крови, а проведение комбинированной антиретровирусной терапии по ряду причин противопоказано [52—54]. В таких случаях кратковременный прием зидовудина существенно уменьшает риск инфицирования плода и практически не должен снижать эффективность комбинированной антиретровирусной терапии, если таковую будут проводить женщине в дальнейшем.

4. Антиретровирусные препараты (например, ламивудин) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин и делавирдин), к которым, несмотря на их высокую активность, быстро вырабатывается стойкая резистентность, не следует применять в комбинациях, не обеспечивающих полное подавление поддающейся определению репликации ВИЧ.

5. В настоящее время самым эффективным для длительного и глубокого подавления репликации ВИЧ считается сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с мощным ингибитором протеаз. У больных, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, подавление репликации ВИЧ до неопределяемого уровня отмечено при назначении двух нуклеозидных ингибиторов обратной

транскриптазы в сочетании с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (например, зидовудином, диданозином или невирапином) [40]. Однако данный подход изучен недостаточно, его пока нельзя рекомендовать в качестве метода "первого ряда". Более того, у больных, получавших ранее нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, эффективность применения этой схемы лечения была существенно ниже [55—57]. Положительный иммунологический и клинический эффект, если он вообще наступал в начале терапии, часто был непродолжительным.

6. Возможно комбинированное применение не трех, а двух антиретровирусных препаратов, хотя следует отметить, что ни одна комбинация из двух существующих в настоящее время нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы не обеспечивает надежного длительного и эффективного подавления репликации ВИЧ. Контролируемые испытания показали, что в начале такого лечения может отмечаться снижение уровня РНК ВИЧ, но через 24—48 нед положительный эффект сохраняется лишь в небольшом проценте случаев [40, 56—60]. Более того, появление резистентных штаммов на фоне неэффективной терапии снижает число резервных вариантов, которые можно было бы использовать в дальнейшем. Даже у больных, ранее не получавших антиретровирусные препараты, не рекомендуется широко применять сочетание одного нуклеозидного и двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, так как при неэффективности такой схемы высок риск появления штаммов, резистентных к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы [1, 61]. В пробных исследованиях сообщалось об успешном подавлении репликации ВИЧ при определенных сочетаниях двух ингибиторов протеаз (без добавления ингибиторов обратной транскриптазы) [62, 63], но отсутствие достаточной информации не позволяет пока рекомендовать эту схему в качестве метода "первого ряда".

7. При обсуждении вопроса об изменении схемы антиретровирусной терапии необходимо тщательно проанализировать предыдущее лечение. К компонентам будущей схемы не должно быть перекрестной устойчивости с применявшимися ранее препаратами; они не должны вызывать однотипных мутаций, приводящих к образованию резистентных штаммов (см. Принцип 7).

8. Если применявшаяся ранее схема комбинированной терапии неэффективна, целесообразно заменить по меньшей мере два ее компонента. Замена лишь одного из них, пусть даже очень активным антиретровирусным препаратом, может сопровождаться развитием устойчивости к новому компоненту.

Принцип 6. При проведении комбинированной терапии следует всегда выбирать оптимальную схему приема и оптимальную дозировку каждого антиретровирусного препарата.

Лучший способ избежать характерного для ВИЧ-инфекции образования резистентных штаммов — комбинированное применение высокоактивных антиретровирусных препаратов, обеспечивающее устойчивое максимальное подавление репликации ВИЧ. При этом следует учитывать следующее:

1. Антиретровирусные препараты, включенные в схему комбинированной терапии, следует назначать одновременно (в идеале интервал между началом их приема не должен превышать 1—2 дня). Постепенное добавление препаратов недопустимо, оно повышает вероятность неполного подавления репликации ВИЧ, а следовательно, и накопления мутаций, способствующих развитию устойчивости сразу к нескольким антиретровирусным препаратам. Комиссия считает, что лучше заранее подробно проинструктировать больного об особенностях комбинированной терапии, даже если

при этом она будет начата немного позже, чем приучать его к сложной схеме в ходе лечения, постепенно добавляя препараты.

2. При проведении комбинированной терапии необходимо по возможности придерживаться рекомендуемых доз и схем приема каждого из антиретровирусных препаратов. Когда лечение уже начато, не следует на каком-либо из ее этапов произвольно уменьшать дозировку препаратов или прекращать прием хотя бы одного из них. Это повышает риск развития устойчивости в большей степени, чем временное прекращение всей антиретровирусной терапии. Если в результате нерегулярного приема или снижения дозы антиретровирусных препаратов развивается устойчивость к ним, эффективное подавление репликации ВИЧ маловероятно даже после восстановления рекомендуемой схемы лечения.

3. Для успеха комбинированной терапии абсолютно необходимо строгое соблюдение больным достаточно сложной схемы приема антиретровирусных препаратов. Если принимать их нерегулярно и в недостаточных дозах, риск появления резистентных штаммов ВИЧ значительно возрастает. Для того чтобы этого не произошло, необходимо до начала и в процессе проведения лечения подробно разъяснять больному цели и принципы терапии (в частности, вопросы дозирования лекарств и соотношения схемы их приема с приемом пищи, возможность одновременного назначения нескольких препаратов).

4. В соответствии с современными схемами комбинированной антиретровирусной терапии прием разных препаратов должен осуществляться в строго определенное время суток. В случае если этому препятствует образ жизни больного или неблагоприятные социальные условия, может понадобиться специальная поддержка медицинских работников. Если определенные обстоятельства затрудняют точное соблюдение наиболее эффективных схем антиретровирусной терапии, польза от лечения маловероятна, значительно возрастает риск появления резистентных штаммов ВИЧ. Поэтому очень важно убедиться в том, что больной, которому предлагается комбинированная антиретровирусная терапия, имеет достаточную социальную поддержку, что он готов и сможет выполнять схему такой терапии. Оценка в каждом конкретном случае должна быть индивидуальной, недопустимо заранее считать представителей тех или иных групп населения неспособными соблюдать схему лечения.

Принцип 7. Выбор эффективных антиретровирусных препаратов ограничен их количеством, разным механизмом действия, развитием перекрестной устойчивости к различным препаратам. Поэтому каждое изменение схемы антиретровирусной терапии снижает число возможных вариантов в будущем.

Решение об изменении схемы лечения в значительной степени зависит от клинической ситуации и количества имеющихся резервных антиретровирусных препаратов. Каждое изменение антиретровирусной терапии уменьшает количество возможных вариантов в будущем, поэтому не следует преждевременно отказываться от использования эффективных препаратов. Есть основания предполагать, что степень повреждения иммунной системы при одном и том же уровне репликации ВИЧ одинакова как при проведении терапии, так и в ее отсутствие, хотя точно это не известно. Таким образом, при неэффективности терапии, т.е. ее неспособности подавить репликацию ВИЧ, экстренность изменения схемы определяется уровнем РНК ВИЧ в плазме крови. При этом необходимо учитывать следующее:

1. Повышение уровня РНК ВИЧ на фоне лечения может быть обусловлено целым рядом факторов: появлением резистентных штаммов ВИЧ, несоблюдением схемы антиретровирусной терапии, ухудшением всасывания препаратов, нарушением метаболизма препаратов вследствие физиологических изменений или взаимодействием лекарств, сопутствующей инфекцией. Важно постараться выяснить причину этого повышения.

2. Для того чтобы решение об изменении антиретровирусной терапии из-за повышения уровня РНК ВИЧ не было ошибочным, необходимо повторить анализ и исключить те причины увеличения уровня РНК ВИЧ, которые не требуют изменения схемы лечения (например, сопутствующую инфекцию или несоблюдение предписаний врача).

3. Схему антиретровирусной терапии следует менять, когда при повторных исследованиях уровень РНК ВИЧ вновь становится определяемым (в отсутствие таких факторов, как неточное соблюдение предписаний врача, иммунизация или сопутствующая инфекция) и продолжает нарастать. Об изменении терапии следует также подумать, если определяемый ранее уровень РНК ВИЧ в плазме крови стал нарастать.

4. Изменение терапии может также потребоваться при непереносимости или токсичности антиретровирусных препаратов. Иногда их проявления бывают преходящими, в этих случаях лечение можно продолжать по прежней схеме, постоянно наблюдая за больным. Если терапию все же необходимо изменить из-за токсичности или непереносимости какого-либо препарата, его следует заменять достаточно эффективным и не обладающим аналогичными токсическими свойствами препаратом. В такой ситуации целесообразно ввести в схему новый препарат (желательно из той же группы и с равной или еще большей антиретровирусной активностью), не прекращая приема других ее компонентов.

Принцип 8. ВИЧ-инфицированным женщинам следует назначать оптимальную антиретровирусную терапию даже при беременности.

Антиретровирусная терапия при беременности имеет ряд специфических особенностей [64]. В США для всех беременных проводятся консультации по поводу ВИЧ-инфекции, всем им предлагается пройти соответствующее тестирование, а в некоторых штатах оно теперь обязательно. В связи с этим все чаще ВИЧ-инфекцию у женщин впервые выявляют во время беременности. В таких случаях, а также когда беременная уже знает о наличии у нее ВИЧ-инфекции, при принятии решения о проведении антиретровирусной терапии следует учитывать состояние и матери, и плода. С одной стороны, надо предотвратить прогрессирование ВИЧ-инфекции у беременной и перинатальную передачу ВИЧ, а с другой — избежать неблагоприятного влияния антиретровирусных препаратов на здоровье плода и новорожденного. При этом необходимо тесное сотрудничество между инфекционистом, наблюдавшим женщину до беременности (если таковой был), акушером и самой больной. В соответствии с рекомендациями по лечению ВИЧ-инфицированных беременных не следует проводить такую терапию, при которой опасность осложнений у матери, плода или новорожденного перевешивает ожидаемый положительный эффект для женщины [64]. Существует два разных, но взаимосвязанных показания к проведению антиретровирусной терапии во время беременности: лечение ВИЧ-инфекции у матери и снижение риска перинатальной передачи ВИЧ. Для профилактики перинатального инфицирования плода достаточно монотерапии зидовудином, но для лечения ВИЧ-инфекции у матери необходима комбинированная антиретровирусная терапия. В целом

наличие беременности не должно влиять на проведение оптимального лечения ВИЧ-инфекции. При этом необходимо учитывать следующее:

1. При выборе антиретровирусных препаратов нужно помнить о возможной коррекции дозировок из-за физиологических изменений, связанных с беременностью, о возможном влиянии препарата на плод и новорожденного (например, его способности проникать через плацентарный барьер, тератогенных, мутагенных и канцерогенных свойствах, выявленных в доклинической стадии испытаний).

2. До сих пор не было проведено ни одного длительного исследования по оценке безопасности применения антиретровирусных препаратов во время беременности. Поскольку наиболее уязвим в смысле тератогенного действия лекарственных препаратов I триместр беременности (с 1-й по 14-ю, а особенно с 1-й по 8-ю недели), по возможности антиретровирусную терапию стоит начинать после 14 нед. Однако многие специалисты с этим не согласны и рекомендуют руководствоваться едиными показаниями к началу антиретровирусной терапии во всех случаях ВИЧ-инфекции, в том числе и на любом сроке беременности.

3. Женщинам, получавшим антиретровирусную терапию до выявления беременности, следует продолжать прием препаратов. Однако если беременность планируется заранее или выявляется достаточно рано (до 8 нед), некоторые женщины, опасаясь тератогенного действия препаратов, предпочитают на время прервать антиретровирусную терапию и продолжить ее лишь после 14 нед беременности. Большинство специалистов рекомендуют даже в I триместре продолжать придерживаться схемы лечения, направленной на максимальное подавление репликации ВИЧ, хотя до сих пор неизвестно, как в этот период тот или иной препарат влияет на развивающийся плод. В настоящее время слишком мало данных, позволяющих подтвердить или отвергнуть их потенциальную тератогенность. Если по той или иной причине в I триместре было принято решение о прерывании антиретровирусной терапии, прекращать (а впоследствии и возобновлять) прием всех ее компонентов следует одновременно.

4. Если в ходе антиретровирусной терапии у беременной не удастся подавить репликацию ВИЧ до неопределяемого уровня, возрастает вероятность появления резистентных штаммов ВИЧ, что снижает шансы на успех комбинированной терапии в будущем и может нивелировать эффект от профилактического введения тех же препаратов во время родов или новорожденному.

5. Перинатальная передача плоду ВИЧ возможна при любом его содержании у матери, но более вероятна при высоких значениях этого показателя [53, 65]. Прием зидовудина снижает риск перинатального инфицирования независимо от содержания ВИЧ в организме матери [53, 54], поэтому всем беременным с ВИЧ-инфекцией при любом уровне РНК ВИЧ в плазме крови показан и должен предлагаться прием зидовудина (либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими антиретровирусными препаратами) [54].

Принцип 9. Основные принципы лечения ВИЧ-инфицированных детей, подростков и взрослых одинаковы, хотя лечение детей имеет свои фармакологические, вирусологические и иммунологические особенности.

Большинство данных, использованных при определении основных принципов антиретровирусной терапии, было получено в ходе исследований, которые проводились с участием взрослых ВИЧ-инфицированных. У подростков, заразившихся половым

путем или при употреблении наркотиков, отмечается аналогичное течение ВИЧ-инфекции, поэтому к ним применимы те же рекомендации по проведению антиретровирусной терапии. Несмотря на то что информации о лечении ВИЧ-инфекции у детей гораздо меньше, маловероятно, что патогенез заболевания у них существенно отличается. Более того, имеющиеся данные о ВИЧ-инфекции у детей до 14 лет свидетельствуют о некоторой общности ее биологии и подходов к терапии [14—18, 25]. Следовательно, дети также должны получать комбинированную антиретровирусную терапию, направленную на длительное существенное подавление репликации ВИЧ.

К сожалению, не все препараты, успешно применяемые у взрослых, выпускаются в форме, удобной для детей (особенно в возрасте до 2 лет) — например в виде приятного на вкус сиропа. К тому же до сих пор не завершены исследования по оценке возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ряда антиретровирусных препаратов. Таким образом, среди ВИЧ-инфицированных детей необходимо провести испытания существующих эффективных антиретровирусных препаратов и точно определить возрастные особенности их фармакологических свойств. Применять антиретровирусные препараты для лечения детей можно только после уточнения фармакологических характеристик этих препаратов в конкретных возрастных группах. Несоблюдение этого правила чревато развитием токсических реакций без какого-либо лабораторного или клинического улучшения.

Выявление ВИЧ-инфицированных новорожденных сразу после родов или в первые недели жизни позволяет начать антиретровирусную терапию в острой стадии ВИЧ-инфекции и добиться наилучших результатов [16—18, 66]. Таким образом, добровольное тестирование беременных на наличие ВИЧ-инфекции, назначение антиретровирусных препаратов для лечения инфицированной матери и профилактики перинатальной передачи ВИЧ плоду, тщательное обследование детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных женщин, позволяют снизить риск перинатального инфицирования и связанных с ним осложнений.

Специфические критерии (уровень РНК ВИЧ в плазме крови и число лимфоцитов CD4+), позволяющие решить вопрос о времени начала терапии, у взрослых и детей первых лет жизни различаются [14—18]. У тех и у других более высокий уровень РНК ВИЧ обусловлен повышенным риском прогрессирования заболевания и смерти [14—18], однако у детей первых лет жизни часто наблюдаются более высокие абсолютные значения уровня РНК ВИЧ, чем у взрослых с такой же длительностью ВИЧ-инфекции, да и "точка отсчета" (относительно стабильный уровень РНК ВИЧ) у детей устанавливается значительно позже [15—18]. Оппортунистические инфекции (особенно пневмония, вызываемая *Pneumocystis carinii*) развиваются у детей при более высоком числе лимфоцитов CD4+, чем у взрослых [30], что также указывает на необходимость дифференциации показаний к началу антиретровирусной терапии в разных возрастных группах. В целом складывается впечатление, что раннее назначение антиретровирусных препаратов более эффективно в детском возрасте и что комбинированную антиретровирусную терапию следует проводить практически всем ВИЧ-инфицированным детям.

Принцип 10. При выявлении первичной ВИЧ-инфекции в острой стадии необходимо назначать комбинированную антиретровирусную терапию, направленную на подавление репликации вируса до такого уровня, который не поддается оценке даже при использовании самых чувствительных методов определения РНК ВИЧ.

Положение о возможном положительном эффекте антиретровирусных препаратов при первичной ВИЧ-инфекции было выдвинуто в ходе изучения ее патогенеза, оно

подтверждается данными целого ряда небольших клинических исследований [49, 66—73]. Результаты этих исследований указывают на то, что проведение антиретровирусной терапии при первичной инфекции может сохранять функцию иммунной системы, снижая высокий исходный уровень репликации ВИЧ и ее уровень после дальнейшей стабилизации (соответствующий "точке отсчета"), улучшая тем самым дальнейшее течение заболевания; однако данный клинический исход лечения пока еще не был убедительно продемонстрирован [51, 78]. Позже было высказано предположение, что назначение мощной комбинированной антиретровирусной терапии в стадии первичной ВИЧ-инфекции может повысить вероятность ее полного излечения [51].

Комиссия считает данное направление самым перспективным для дальнейших исследований, хотя до сих пор не доказаны отдаленные положительные результаты применения эффективной антиретровирусной терапии при первичной ВИЧ-инфекции. Поэтому для выработки оптимальной тактики лечения первичной ВИЧ-инфекции следует включать в клинические испытания больных с впервые выявленной инфекцией. Если это по тем или иным причинам невозможно, Комиссия рекомендует проводить таким больным комбинированную антиретровирусную терапию, направленную на подавление репликации ВИЧ до неопределяемого уровня. До тех пор пока продолжительность курса подобной терапии при первичной ВИЧ-инфекции не установлена в клинических испытаниях, Комиссия считает необходимым продолжать ее неопределенно долго.

Принцип 11. Все ВИЧ-инфицированные (даже те, у кого содержание ВИЧ становится ниже уровня, поддающегося определению) должны считаться заразными. Поэтому их следует информировать о необходимости особых мер предосторожности при половых контактах и парентеральном введении наркотиков, что сопряжено с риском передачи ВИЧ и других патогенных микроорганизмов.

До сих пор нет данных о возможности передачи вируса от ВИЧ-инфицированных, у которых на фоне антиретровирусной терапии достигнуто подавление репликации ВИЧ до неопределяемого уровня. С другой стороны, нельзя также исключить возможность нового инфицирования таких больных штаммами ВИЧ, резистентными сразу к нескольким антиретровирусным препаратам. ВИЧ-инфицированные, получающие антиретровирусную терапию, могут по-прежнему быть источником распространения возбудителей тяжелых инфекционных заболеваний (вирусов гепатита В и С, передаваемых половым путем вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, возбудителей сифилиса, гонореи, мягкого шанкра, хламидиоза). Кроме того, они и сами могут заразиться как вышеперечисленными возбудителями, так и не менее опасными при иммунодефиците цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 8 (ВГЧ-8, известным также как вирус саркомы Капоши). Поэтому всех ВИЧ-инфицированных (включая и тех, кто получает эффективную антиретровирусную терапию) следует информировать о необходимости соблюдения особых мер предосторожности при половых контактах и парентеральном введении наркотиков, что сопряжено с риском передачи ВИЧ и других патогенных микроорганизмов.

Важно постоянно вести среди ВИЧ-инфицированных пропаганду безопасного секса. Если они не могут или не хотят отказаться от наркотиков, необходимо объяснять таким больным, что они каждый раз должны пользоваться стерильными одноразовыми шприцами и иглами, ни в коем случае не допуская их повторного использования другими лицами.

Научное обоснование принципов лечения ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция практически во всех случаях сопровождается прогрессирующим поражением иммунной системы

Ранние попытки создать модель патогенеза ВИЧ-инфекции базировались на двух предположениях: о том, что у ВИЧ-инфицированных лишь небольшая часть лимфоцитов содержит или продуцирует вирус, а также о том, что в латентную фазу заболевания уровень репликации ВИЧ крайне низок. Однако методы выявления вируса, существовавшие в тот период и подтверждавшие эту гипотезу, обладали низкой чувствительностью; с появлением новых, более чувствительных тестов оказалось, что репликация ВИЧ продолжается во всех стадиях ВИЧ-инфекции, и ее активность гораздо выше, чем считалось ранее. Уровень репликации ВИЧ напрямую связан с процессом деструкции Т-лимфоцитов и прогрессирующим снижением их числа. Кроме того, репликация ВИЧ, продолжающаяся на фоне активной, но недостаточно эффективной противовирусной иммунной ответной реакции, может быть причиной вторичных клинических проявлений ВИЧ-инфекции, включая потерю массы тела и деменцию.

Начиная с первых циклов репликации вируса в организме, ВИЧ-инфекция ведет к прогрессирующей деструкции определенной популяции Т-лимфоцитов — лимфоцитов CD4+, которые играют основную роль в формировании и поддержании иммунной ответной реакции организма ВИЧ-инфицированного на эффективном уровне [1—10]. То что клетками-мишенями для ВИЧ являются лимфоциты CD4+, обусловлено тождественностью их поверхностной молекулы CD4 и гликопротеина оболочки ВИЧ, это помогает вирусу распознавать лимфоцит CD4+, связываться с ним и проникать внутрь клетки, после чего запускается цикл репликации ВИЧ [74]. Кроме того, недавно было установлено, что и другие поверхностные молекулы, обычно выполняющие функцию рецепторов цитокинов, играют определенную роль в процессе проникновения ВИЧ в клетку-мишень [75]. Молекула CD4 экспрессируется также на поверхности макрофагов и клеток микроглии, выполняющих функцию фагоцитоза в ЦНС; они тоже поражаются ВИЧ. По сравнению с лимфоцитами CD4+ макрофаги более устойчивы к повреждающему действию ВИЧ и присутствуют практически во всех тканях организма, чем, по-видимому, и объясняется персистирующий характер ВИЧ-инфекции, которая в течение долгого времени "тлеет" в пораженных клетках.

Большинство иммунологических и вирусологических методов, применяемых при ВИЧ-инфекции, основано на исследовании лимфоцитов периферической крови; однако последние составляют лишь около 2% от общей популяции лимфоцитов в организме, большая часть лимфоцитов CD4+ находится в лимфоидной ткани. Значение лимфоидных органов лишней раз подчеркивает тот факт, что концентрация вируса и процент инфицированных лимфоцитов CD4+ в лимфатических узлах (где формируется иммунный ответ, а среди лимфоцитов преобладают активированные и пролиферирующие клетки CD4+) значительно выше, чем в периферической крови [3, 4, 48]. Таким образом, хотя снижение числа лимфоцитов CD4+ при ВИЧ-инфекции легче всего выявить в периферической крови, об истинной картине повреждения иммунной системы можно точно судить лишь после исследования различных лимфоидных тканей [3, 4]. Вследствие неясных пока причин нормальное строение лимфатических узлов постепенно нарушается, что может препятствовать формированию эффективных иммунных ответных реакций и восстановлению популяции лимфоцитов CD4+ за счет увеличения числа зрелых Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных тканях. Вилочковая железа тоже рано поражается при ВИЧ-инфекции, что ограничивает продукцию Т-лимфоцитов даже у лиц молодого возраста, когда вилочковая железа должна еще активно продуцировать лимфоциты CD4+ [76, 77]. Таким образом, как у детей, так и у взрослых при ВИЧ-инфекции повреждаются оба основных источника продукции Т-лимфоцитов, скорость восстановления их популяции рано или поздно

становится недостаточной и не компенсирует потерю погибающих клеток. Вследствие этого общее число лимфоцитов CD4+ неизбежно снижается.

После первичного ВИЧ-инфицирования скорость развития иммунодефицита и сопутствующих оппортунистических инфекций зависит от скорости снижения числа лимфоцитов CD4+ [11, 26, 27], которая существенно различается у разных больных и в разных стадиях заболевания. Ее увеличение свидетельствует о прогрессировании ВИЧ-инфекции. Однозначного иммунологического и вирусологического объяснения процессов, происходящих в данный период, пока нет, но при этом часто наблюдается усиление репликации ВИЧ, появление штаммов с более выраженным повреждающим влиянием на лимфоциты CD4+ и ослабление клеточных противовирусных иммунных реакций [12, 78]. По не известным пока причинам компенсаторные механизмы, обеспечивающие стабильность общего числа Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+), нарушаются у ВИЧ-инфицированных за 1—2 года до развития СПИДа, что в конечном итоге приводит к снижению общего числа Т-лимфоцитов в периферической крови и свидетельствует о крайней степени иммунодефицита [79].

Хотя о прогрессировании ВИЧ-инфекции обычно судят по снижению числа лимфоцитов CD4+, экспериментальные данные показали, что при этом постепенно исчезают и определенные виды иммунных ответных реакций [80—82]. Известно, что при ВИЧ-инфекции сначала поражаются не все лимфоциты CD4+, а преимущественно клетки памяти; раннее снижение опосредуемых ими иммунных реакций отмечается у ВИЧ-инфицированных еще до выраженного уменьшения общего числа лимфоцитов CD4+ [80, 81]. Со временем способность этой субпопуляции лимфоцитов CD4+ распознавать специфические антигены утрачивается все в большей степени, что может существенно сужать диапазон иммунных реакций и предрасполагать к развитию оппортунистических инфекций [82].

Об активности репликации ВИЧ у инфицированных можно точно судить, определяя концентрацию ВИЧ в плазме крови

До недавнего времени методы измерения уровня репликации ВИЧ у инфицированных либо характеризовались низкой чувствительностью и воспроизводимостью, либо были настолько трудоемкими, что их трудно было использовать в обычной клинической практике. С появлением высокочувствительных методов точной количественной оценки уровня РНК ВИЧ в плазме крови открылись новые возможности для измерения активной репликации ВИЧ [1, 2, 19, 20, 37, 41—43]. В плазме циркулируют фрагменты вируса, или вирионы, каждый из которых содержит по две копии геномной РНК ВИЧ. Концентрацию РНК ВИЧ можно измерять с помощью методов прицельного усиления (например, полимеразной цепной реакции с использованием обратной транскриптазы — коммерческий набор Amplicor HIV Monitor assay, Roche Molecular Systems; или усиления нуклеотидных последовательностей — набор NucliSens HIV-1 QT, Organon Teknica), а также с помощью методов усиления сигнала (например, при использовании разветвленной ДНК — набор Quantiplex HIV RNA bDNA, Chiron Diagnostics) [42, 43]. Метод усиления сигнала при использовании разветвленной ДНК [41] подразумевает усиление сигнала от захваченных молекул-мишеней РНК ВИЧ за счет последовательной олигонуклеотидной гибридизации, тогда как первые два метода основаны на ферментативном усилении, при котором содержание РНК ВИЧ наращивается до порога чувствительности [41—43]. Количественная оценка определенных последовательностей РНК ВИЧ осуществляется при сопоставлении результатов с внутренним или наружным стандартом (в зависимости от используемого метода). Наборы для проведения всех этих методов имеются в продаже. Администрация США по контролю за продовольствием и лекарственными препаратами недавно

разрешила применять набор Amplicor для оценки риска прогрессирования заболевания и эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных. Методы, основанные на принципе прицельного усиления, более чувствительны, чем метод первого поколения с использованием разветвленной ДНК (соответственно 400 и 10 000 копий РНК ВИЧ/мл плазмы), однако чувствительность последнего недавно удалось повысить до 500 копий/мл. Усовершенствованные разновидности каждого из этих методов (с пределом чувствительности от 20 до 100 копий/мл плазмы) находятся в стадии разработки, возможно, наборы для их проведения скоро появятся в продаже.

Все имеющиеся в настоящее время наборы позволяют точно измерять уровень РНК ВИЧ в широком диапазоне значений. Хотя результаты, получаемые с помощью трех вышеупомянутых методов, в значительной мере коррелируют между собой, абсолютные значения уровня РНК ВИЧ, определяемого в одном и том же образце крови двумя разными методами, могут различаться в 2 раза и более [44—46]. Способ стандартизации результатов различных методов пока не разработан, поэтому при повторных определениях уровня РНК ВИЧ, очень важных для принятия клинических решений, лучше пользоваться одним и тем же методом.

Выше в таблице уже были представлены рабочие характеристики каждого из методов и рекомендуемые способы забора крови. Для того чтобы результаты были достоверными, важно строго следовать инструкциям по забору и дальнейшей обработке крови для получения плазмы. Различные методы определения РНК ВИЧ требуют разных объемов плазмы (что особенно важно учитывать при обследовании новорожденных и детей младшей возрастной группы). Для забора крови следует использовать пробирки с рекомендованным для данного метода антикоагулянтом (например, этилендиаминтетраацетата или кислой цитрат-декстрозой) [44—46]. Концентрация РНК ВИЧ в плазме крови может быть представлена либо в виде количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы, либо как десятичный логарифм этого показателя. У взрослых ВИЧ-инфицированных с клинически стабильным состоянием результаты повторного (в тот же день или в последующие дни) определения уровня РНК ВИЧ с помощью одного и того же метода могут различаться приблизительно в 3 раза ($0,5 \log_{10}$) как в сторону повышения, так и в сторону понижения [35, 36]. Это может быть обусловлено как колебаниями уровня РНК ВИЧ в крови, так и техническими особенностями каждого из методов [35, 36, 44—46]. С приближением к нижнему порогу чувствительности метода разброс результатов увеличивается и может превышать $0,5 \log_{10}$ без каких-либо изменений в состоянии больного [35]. Однако разброс, превышающий $0,5 \log_{10}$ и сохраняющийся при повторных измерениях, скорее всего, отражает биологически и клинически значимые изменения уровня РНК ВИЧ. О возможном увеличении разброса результатов с приближением к нижнему порогу чувствительности метода необходимо помнить всегда, поскольку в настоящее время целью антиретровирусной терапии считается подавление репликации ВИЧ ниже уровня, поддающегося оценке с помощью методов определения РНК ВИЧ. Активация иммунной системы (после прививок или на фоне сопутствующей инфекции) может привести к увеличению числа активированных лимфоцитов CD4+ и связанному с этим усилению репликации ВИЧ (оцениваемому по повышению уровня РНК ВИЧ в плазме крови по сравнению с исходным), которое может сохраняться в течение всего периода действия провоцирующего фактора [32—34]. Поэтому анализы, проведенные в этот период, часто не отражают истинного уровня РНК ВИЧ. В отличие от числа лимфоцитов CD4+ уровень РНК ВИЧ не зависит от времени суток [26, 36]. В пределах допустимого диапазона уровней РНК ВИЧ (при повторном определении результаты могут различаться на несколько десятичных логарифмов) наблюдаемый разброс значений достаточно низок (см. таблицу). Для того чтобы снизить влияние технических особенностей различных методов, было

рекомендовано при измерении фонового уровня РНК ВИЧ вне фазы обострения исследовать две пробы крови, забранные в одно и то же время [19]. Последние клинические данные подтвердили целесообразность такого подхода [22].

Уровень вирусемии, оцениваемый по содержанию РНК ВИЧ в плазме крови, точно отражает активность репликации ВИЧ у инфицированных [1, 2, 20, 37]. Активная продукция ВИЧ происходит в лимфоидных тканях (лимфатических узлах и других участках ретикулоэндотелиальной системы), но о выраженности инфекционного процесса можно судить по концентрации ВИЧ в периферической крови, куда тот в конечном итоге попадает [3, 4, 48]. Таким образом, уровень РНК ВИЧ в плазме крови отражает активность репликации ВИЧ во всем организме, возможно, за исключением отдельных его частей (например, ЦНС), напрямую не связанных с периферическим пулом ВИЧ.

Скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции определяется активностью репликации ВИЧ

Практически у всех ВИЧ-инфицированных в плазме крови можно обнаружить РНК ВИЧ, хотя ее уровень широко варьирует в зависимости от стадии заболевания (рис. 1) и пока еще недостаточно изученного взаимодействия вируса и организма инфицированного. У взрослых в стадии первичной инфекции, когда поражение большого количества клеток-мишеней не компенсируется иммунными ответными реакциями, уровень РНК ВИЧ плазмы может превышать 10^7 копий/мл [83]. В этот период происходит диссеминация ВИЧ по всему организму, что часто сопровождается симптомами острого вирусного заболевания: лихорадкой, повышенной утомляемостью, фарингитом, кожной сыпью, мышечными и головными болями [84—86]. С подключением механизмов противовирусного иммунитета уровень РНК ВИЧ плазмы резко снижается (на 2—3 \log_{10}). Он может колебаться в течение 6 мес или дольше, после чего обычно стабилизируется на определенном уровне (называемом точкой отсчета) [5, 6, 10, 27, 31, 86]. Пока точно не известно, какие факторы определяют этот уровень, к ним могут относиться число уязвимых для вируса лимфоцитов CD4+ и макрофагов, степень активации иммунитета, динамика тропизма и способности к репликации превалирующего штамма ВИЧ после первичного инфицирования, а также эффективность противовирусного иммунного ответа организма. В отличие от взрослых у ВИЧ-инфицированных детей младшего возраста исходный уровень РНК ВИЧ в плазме крови часто очень высок, со временем он медленно снижается, достигая точки отсчета в течение года и дольше [14—18].

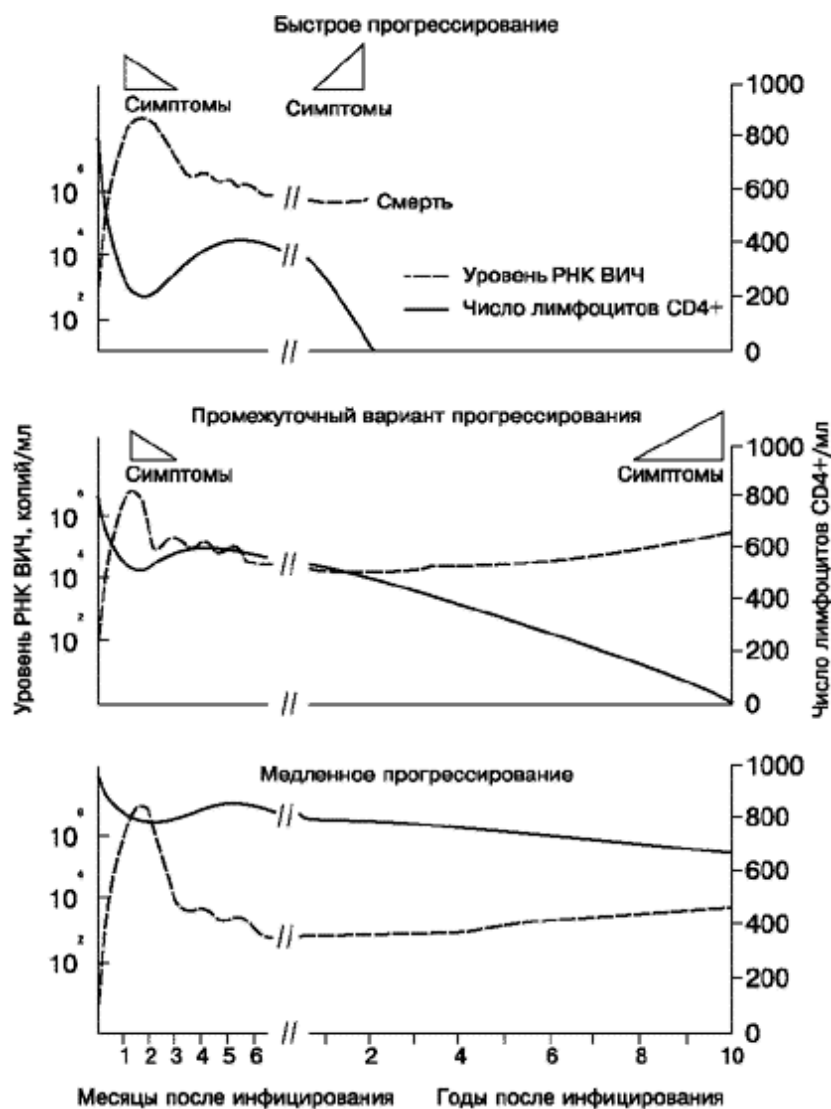


Рис.1. Основные варианты течения ВИЧ-инфекции и СПИДа.

После стабилизации уровень репликации ВИЧ у инфицированных различен. В одномоментных исследованиях у взрослых ВИЧ-инфицированных выявляется обратная зависимость между уровнем РНК ВИЧ и числом лимфоцитов CD4+ [87, 88]. Однако при любом из значений числа лимфоцитов CD4+ уровень РНК ВИЧ у отдельных инфицированных может существенно различаться [87, 88]. В целом при наличии подтвержденной ВИЧ-инфекции уровень РНК ВИЧ может составлять от 200 копий/мл и менее (в редких случаях явного отсутствия прогрессирувания) до 10⁶ копий/мл и выше (при развернутой клинической картине СПИДа или в случаях крайне быстрого прогрессирувания ВИЧ-инфекции). У большинства взрослых ВИЧ-инфицированных, не получающих антиретровирусной терапии, точка отсчета уровня РНК ВИЧ равна 10³—10⁵ копий/мл. При более высоких значениях этой точки обычно быстрее наблюдаются снижение числа лимфоцитов CD4+ и прогрессирувание ВИЧ-инфекции до клинических проявлений СПИДа, раньше наступает смерть [5, 7, 10, 27] (рис. 2—4). После стабилизации уровня РНК ВИЧ до точки отсчета он может оставаться относительно неизменным в течение месяцев и даже лет. Результаты популяционных исследований указывают на наличие у ВИЧ-инфицированных устойчивой тенденции к постепенному нарастанию уровня РНК ВИЧ, однако у конкретных больных оно может оказаться плавным, резким или вообще отсутствовать [10]. Независимо от исходного значения точки отсчета постоянное нарастание уровня РНК ВИЧ свидетельствует о прогрессирувании иммунодефицита [10, 75].

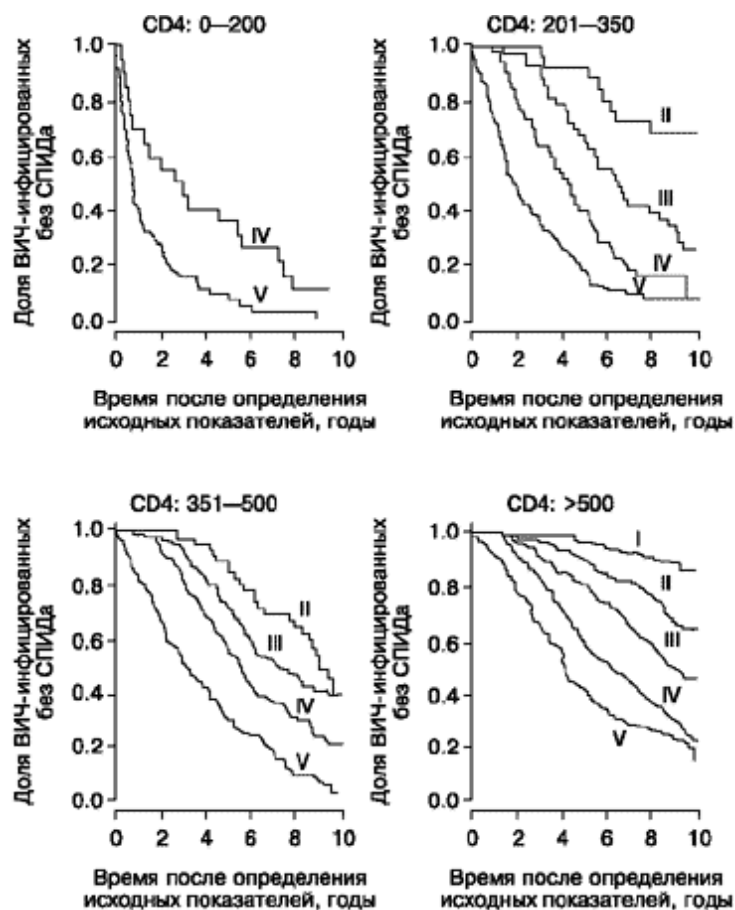


Рис. 2. Зависимость доли ВИЧ-инфицированных без СПИДа от исходного уровня РНК ВИЧ в плазме крови при различном исходном числе лимфоцитов CD4+.

Кривые дожития Каплана—Мейера построены по данным исследования Multicenter AIDS Cohort Study [27]. В зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ больных подразделяли на 5 категорий: I) < 500 копий/мл, II) 501—3000 копий/мл, III) 3001—10 000 копий/мл, IV) 10 001—30 000 копий/мл, V) $> 30\,000$ копий/мл плазмы, а в зависимости от исходного числа лимфоцитов CD4+ — на 4 группы (0—200, 201—350, 351—500 и > 500 /мкл). Внутри каждой из этих групп выявлена достоверная корреляция между уровнем РНК ВИЧ, продолжительностью жизни ВИЧ-инфицированных до развития СПИДа ($p < 0,001$) и наступления смерти [27]. У подавляющего большинства больных с исходным числом лимфоцитов CD4+ < 200 /мкл исходный уровень РНК ВИЧ превышал 10 000 копий/мл (т.е. достоверные результаты получены лишь для III и IV категории). В следующих двух группах (с числом лимфоцитов CD4+ 201—350 и 351—500/мкл) уровень РНК ВИЧ очень редко был < 500 копий/мл (т.е. достоверные результаты получены для всех категорий больных, кроме I). Для определения уровня РНК ВИЧ использовали набор Quantiplex HIV RNA bDNA assay (Chiron Diagnostics, Emeryville, California, USA).

Уровень РНК ВИЧ в плазме крови позволяет прогнозировать риск развития СПИДа и смерти точнее, чем число лимфоцитов CD4+, однако еще более точным способом оценки прогноза у ВИЧ-инфицированных можно считать одновременное определение обоих показателей [27]. При обследовании большой когорты взрослых ВИЧ-инфицированных выявлена определенная взаимосвязь между исходным уровнем РНК ВИЧ в плазме крови и скоростью последующего снижения числа лимфоцитов CD4+. Прогрессирующее снижение их числа наблюдается при любом исходном уровне РНК ВИЧ, но скорость этого снижения существенно выше при более высоких исходных значениях уровня РНК ВИЧ (см. рис. 3) [27]. Прямая корреляция существует также между исходным уровнем РНК ВИЧ и риском прогрессирования заболевания и смерти [5, 6, 10, 27] (см. рис. 2 и 4).

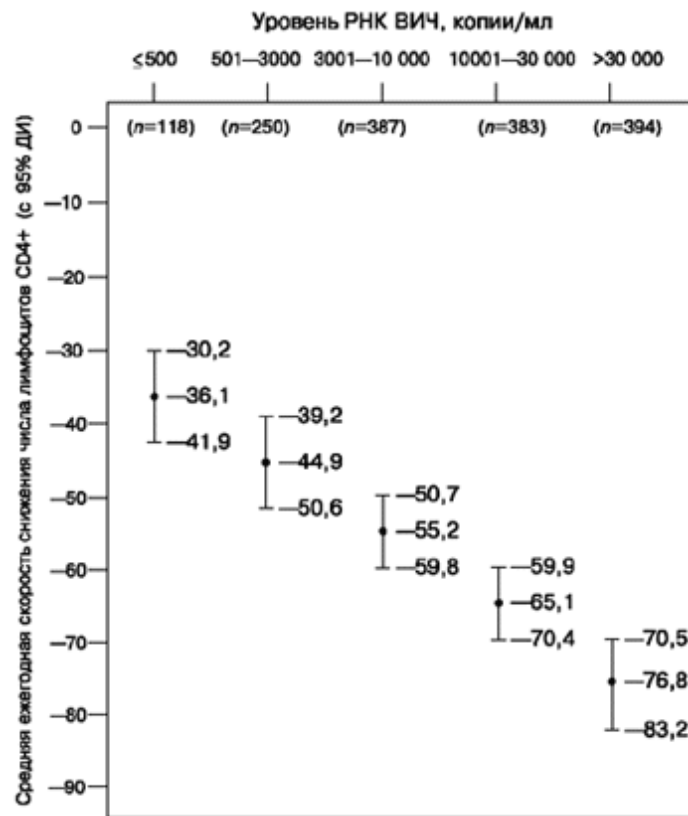


Рис. 3. Связь между скоростью снижения числа лимфоцитов CD4+ и исходным уровнем РНК ВИЧ в плазме крови.

По данным исследования Multicenter AIDS Cohort Study [27]. В зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ больных подразделяли на 5 категорий: I) ≤500 копий/мл, II) 501—3000 копий/мл, III) 3001—10 000 копий/мл, IV) 10 001—30 000 копий/мл, V) >30 000 копий/мл плазмы. Для каждой из этих категорий рассчитана средняя ежегодная скорость снижения числа лимфоцитов CD4+, которая приводится вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ). Данный показатель существенно отличается у разных категорий больных и прямо коррелирует с исходным уровнем РНК ВИЧ: чем этот уровень выше, тем быстрее снижается число лимфоцитов CD4+. Уровень РНК ВИЧ определяли с помощью набора Quantiplex HIV RNA bDNA assay (Chiron Diagnostics, Emeryville, California, USA).

Активная репликация ВИЧ происходит во всех стадиях ВИЧ-инфекции

Стабильный уровень РНК ВИЧ в плазме крови определяется равновесием между скоростью продукции ВИЧ и скоростью его исчезновения из сосудистого русла [1, 2, 20, 21, 37]. Эффективная антиретровирусная терапия изменяет это равновесие, что позволяет оценить кинетику продукции и клиренса ВИЧ, продолжительность жизни клеток, продуцирующих его. Недавно были проведены исследования, в которых анализировалось обновление вирусного пула и пораженных клеток у больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания; оказалось, что при стабильном уровне РНК ВИЧ за кажущейся статичностью скрывается очень динамичный процесс [1, 2, 20, 21, 37].

Обычно в течение 2 нед после начала мощной антиретровирусной терапии уровень РНК ВИЧ в плазме крови снижается приблизительно до 1% от его исходного значения [20, 37] (рис. 5). В этот период кривая снижения уровня РНК ВИЧ отражает клиренс вируса и продолжительность жизни недавно инфицированных лимфоцитов CD4+. Наклон этого участка кривой практически одинаков у разных больных [1, 2, 20, 37]. Период полужизни циркулирующего в крови ВИЧ очень мал и составляет менее 6 ч, т.е. половина всех вирусов, находящихся в плазме крови, в среднем обновляется каждые 6 ч или даже быстрее. Из этого следует, что для поддержания того стабильного уровня РНК ВИЧ,

который обычно наблюдается у больных со среднетяжелой или тяжелой формой заболевания, инфицированные клетки должны продуцировать не менее 10^9 — 10^{10} вирионов в день [20]. Когда высокоактивные антиретровирусные препараты начинают блокировать новые циклы репликации ВИЧ, около 99% инфицированных клеток приблизительно но через 2 дня прекращают продуцировать его [1, 2, 20, 37]. Предполагается, что инфицированные лимфоциты CD4+ погибают в результате прямого цитопатического действия ВИЧ; средний период полужизни пораженной клетки составляет приблизительно 1,25 дня [20]. Среднее время размножения ВИЧ (время от выхода вируса в плазму до того момента, когда он инфицирует другую клетку и вызовет высвобождение нового поколения вирусных частиц) составляет приблизительно 2,5 дня, т.е. у ВИЧ-инфицированных скорость репликации ВИЧ равна приблизительно 140 циклам или более в год [20, 21]. Таким образом, уже в середине периода между первичным инфицированием и постановкой диагноза СПИДа родство генома выявляемого вируса с тем, который в свое время вызвал ВИЧ-инфекцию, становится весьма отдаленным, так как за это время успевают смениться более 1000 его поколений.

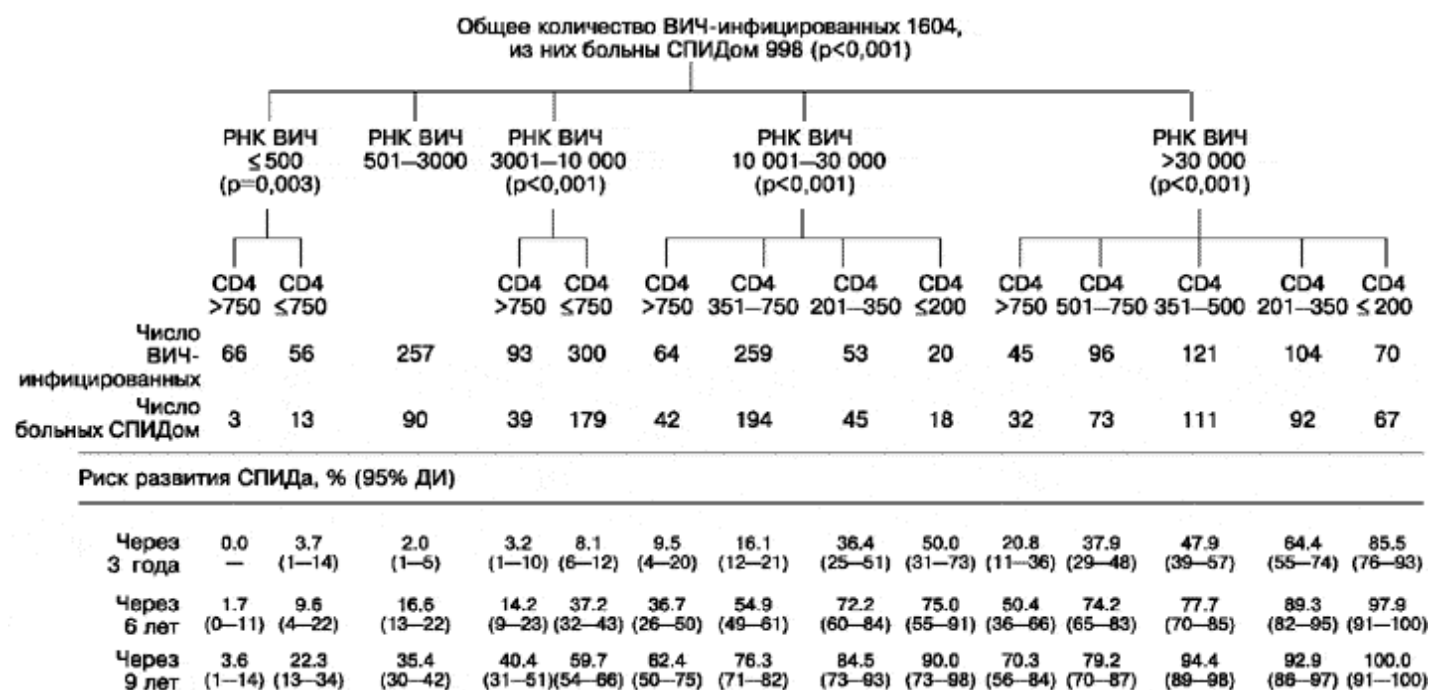


Рис. 4. Вероятность развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных в зависимости от исходных значений уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+.

Наблюдение за участниками исследования Multicenter AIDS Cohort Study [27] позволило выделить среди них 14 различных групп риска развития СПИДа. Уровень РНК ВИЧ в плазме крови определяли с помощью наборов Quantiplex HIV RNA bDNA assay (Chiron Diagnostics, Emeryville, California, USA). Определяя одновременно исходный уровень РНК ВИЧ и число лимфоцитов CD4+, риск развития СПИДа можно оценить у многих ВИЧ-инфицированных.

После начала мощной антиретровирусной терапии и быстрого, практически 99% снижения уровня РНК ВИЧ он и продолжает снижаться, но уже более медленными темпами [37] (см. рис. 5). Продолжительность этой фазы у ВИЧ-инфицированных различна и составляет в среднем 8—28 дней. Считается, что остаточная вирусемия в основном обусловлена наличием инфицированных макрофагов, средний период полужизни которых равняется 2 нед, и в меньшей степени — активацией латентно инфицированных лимфоцитов CD4+ с периодом полужизни, равным в среднем 8 дням. Через 8 нед после начала такой терапии уровень РНК ВИЧ у больных, ранее не

получавших антиретровирусных препаратов, обычно снижается до неопределяемого с помощью самых чувствительных современных методов (с нижней границей чувствительности 25 копий/мл), что свидетельствует о существенном подавлении новых циклов репликации ВИЧ [37] (см. рис. 5). В большинстве случаев при соблюдении схемы лечения репликацию удается удерживать на этом уровне больше 16 мес [39]. Однако предположение о том, что такое глубокое фармакологическое подавление репликации ВИЧ может привести к полному излечению ВИЧ-инфекции, до сих пор не подтверждено. В тех редких случаях, когда больные прекращали прием антиретровирусных препаратов после многомесячного снижения уровня РНК ВИЧ до неопределяемого, вновь наблюдалось быстрое нарастание его. Кроме того, вирулентные формы ВИЧ удалось выделить из лимфоцитов CD4+ даже в тех случаях, когда антиретровирусная терапия удерживала уровень РНК ВИЧ на неопределяемом (<50 копий/мл) в течение 2 лет и более [49, 50]. Выделенный у этих больных ВИЧ оказался чувствителен к применяемым антиретровирусным препаратам, что свидетельствует о существовании определенного источника латентно инфицированных лимфоцитов CD4+, находящихся в неактивном состоянии и способствующих длительному поддержанию ВИЧ-инфекции даже при подавлении новых циклов репликации вируса. О существовании других скрытых очагов ВИЧ-инфекции пока не известно [37, 47, 48], однако таким очагом может быть центральная нервная система, поскольку многие из современных антиретровирусных препаратов плохо проникают через гематоэнцефалический барьер.

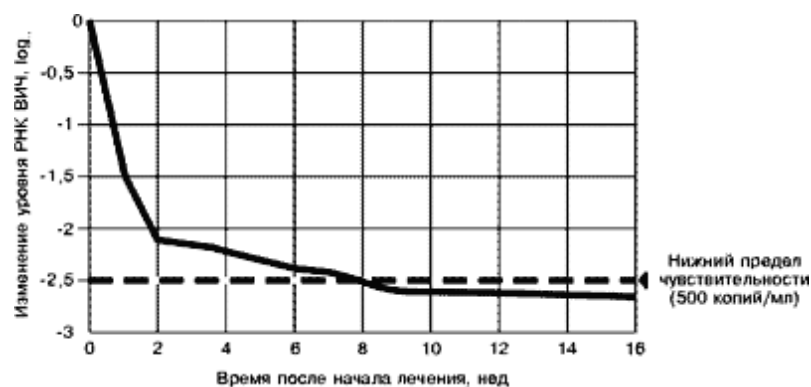


Рис. 5. Скорость снижения уровня РНК ВИЧ в плазме крови после начала мощной комбинированной антиретровирусной терапии.

Изображена типичная кривая снижения уровня РНК ВИЧ (десятичный логарифм числа копий РНК/мл) после начала высокоактивной комбинированной антиретровирусной терапии (например, двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы — зидовудином и ламивудином — в сочетании с мощным биодоступным ингибитором протеаз — индинавиром, нелфинавиром или ритонавиром). Сначала это снижение очень быстрое и существенное (на $2 \log_{10}$, или в 100 раз), при этом наклон соответствующей части кривой практически одинаков у разных больных. Затем в течение нескольких недель снижение уровня РНК ВИЧ замедляется, наклон этой части кривой у разных больных различается. Во многих случаях уровень РНК ВИЧ становится ниже диапазона чувствительности применяемых методов (<500 копий/мл) после 8 нед антиретровирусной терапии, но иногда для этого требуется больше времени [37, 39]. Когда содержание РНК ВИЧ снижается до неопределяемого уровня, судить о его абсолютном минимальном значении невозможно. Однако достаточно часто уровень РНК ВИЧ становится ниже диапазона чувствительности самых современных методов его определения (<25 копий/мл).

В процессе активной репликации постоянно образуются штаммы ВИЧ, устойчивые к антиретровирусным препаратам

Репликация ВИЧ зависит от активности кодируемого им фермента — обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), которая участвует в синтезе двойной цепочки ДНК на матрице одинарной цепочки РНК ВИЧ, что является важнейшим звеном

в жизненном цикле вируса [21]. В отличие от клеточных ДНК-полимераз, копирующих хромосомную ДНК при делении клетки, обратная транскриптаза не обладает 3'-экзонуклеазной активностью (своеобразной "редакторской" функцией по исправлению ошибок транскрипции). Поэтому количество таких ошибок при копировании РНК ВИЧ достаточно велико, что приводит к множественным мутациям в геномах следующих поколений ВИЧ. Предполагается, что в среднем одна мутация приходится на каждые 1—3 копируемые генома ВИЧ [21, 89]. При репликации дополнительные изменения могут быть обусловлены генетической рекомбинацией, происходящей в процессе обратной транскрипции (за счет обмена матрицами между двумя молекулами РНК ВИЧ, которые включаются в состав каждого вириона) [21, 90]. Многие из мутаций, возникающих в процессе обратной транскрипции, снижают или вообще сводят на нет вирулентность ВИЧ. Фактическая частота появления новых генетических вариантов ВИЧ у каждого инфицированного зависит как от способности существующих штаммов к репликации, так и от особенностей воздействующих на них факторов [21]. Среди этих факторов к наиболее значимым относятся индивидуальные ответные иммунные реакции на ВИЧ, доступность клеток-мишеней в различных тканях инфицированного организма и проводимая антиретровирусная терапия.

Скорость появления новых генетических вариантов ВИЧ зависит от числа уже прошедших циклов репликации [20, 21]. Многочисленные ежедневные циклы репликации ВИЧ предрасполагают к возникновению большого числа его штаммов, в том числе и со сниженной чувствительностью к антиретровирусным препаратам. Мутации могут возникать в каждом участке генома ВИЧ многократно в течение дня, а появляющиеся в результате этого новые штаммы накапливаются в общей популяции ВИЧ с каждым новым циклом репликации [21]. В связи с этим в организме ВИЧ-инфицированного еще до начала антиретровирусной терапии могут содержаться штаммы, устойчивые к одному или даже нескольким антиретровирусным препаратам [21]. Действительно, у лиц, никогда ранее не получавших антиретровирусные препараты, были выявлены мутации ВИЧ, обеспечивающие его устойчивость к нуклеозидным или нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, и к ингибиторам протеаз [61, 91, 92]. После начала терапии такие штаммы быстро становятся доминирующими. Замена одного нуклеотида в гене обратной транскриптазы ВИЧ может в 100—1000 раз снизить эффект ламивудина, невирапина и других ее нуклеозидных ингибиторов [1, 61, 93—95]. Эти препараты могут быть мощными ингибиторами репликации ВИЧ, но если они назначаются в виде монотерапии, через 4 нед их антиретровирусное действие существенно снижается из-за быстрого размножения устойчивых штаммов [1, 61, 93—95]. Стремительность этого процесса лишний раз свидетельствует о том, что обладающие лекарственной устойчивостью штаммы ВИЧ содержались в организме инфицированного еще до начала терапии [21, 61]. Поскольку применение многих антиретровирусных препаратов способствует отбору штаммов ВИЧ с одинаковыми или родственными мутациями, в процессе терапии могут появляться штаммы с перекрестной резистентностью, т.е. устойчивые к препаратам, которые больной никогда до этого не получал [96, 97].

Было высказано мнение, что появляющиеся в ходе лечения устойчивые штаммы должны обладать более низкой способностью к репликации по сравнению с исходно устойчивыми, при этом и величина общего вирусного пула должна стать меньше, чем до лечения [21]. Эти предположения подтвердились в ходе исследований, в которых ВИЧ-инфицированным назначали ингибиторы протеаз или ламивудин, но не подтвердились при лечении нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (например, невирапином или делавирдином) [1, 61]. Даже после отмены препарата, который способствовал появлению устойчивого штамма ВИЧ, содержание этого штамма в организме может оставаться довольно высоким, что зависит от его сравнительной

способности к репликации. Так, штаммы ВИЧ, устойчивые к невирапину, могут выявляться после его отмены в течение года и дольше [61]. Штаммы, устойчивые только к зидовудину или одновременно к зидовудину и невирапину, также долго сохраняются в организме ВИЧ-инфицированного, а их способность к репликации вполне достаточна для передачи инфекции другому лицу [98]. Поскольку у штаммов, устойчивых к ингибиторам протеаз, способность к репликации часто снижена, они могут утратить свою доминирующую роль при отмене этих препаратов. Однако в ряде случаев содержание таких штаммов может оставаться повышенным и резко возрастать при повторном назначении того же препарата или другого ингибитора протеаз, к которому наблюдается перекрестная устойчивость [97].

К настоящему времени даны достаточно четкие характеристики различных мутаций ВИЧ, обуславливающих устойчивость к тем или иным антиретровирусным препаратам, разработаны генетические методы выявления резистентных штаммов в процессе лечения, поэтому появилась возможность подбирать оптимальную схему терапии на основании результатов соответствующего скринингового обследования ВИЧ-инфицированных [92, 99]. Однако такой подход вряд ли широко применим на практике, поскольку природа многих мутаций слишком сложна. Кроме того, чувствительность современных методов может оказаться недостаточной для выявления клинически значимого доминирования резистентного штамма ВИЧ (иначе говоря, неэффективности выбранного препарата) [21, 61].

Комбинированная антиретровирусная терапия, подавляющая репликацию ВИЧ до неопределяемого уровня, может отсрочить или предотвратить появление резистентных штаммов ВИЧ

Современные подходы к проведению антиретровирусной терапии гораздо эффективнее прежних, что подтверждает правильность предположений, выдвинутых в ходе фундаментальных исследований по биологии ВИЧ-инфекции. Результаты этих исследований позволили сформулировать несколько важных принципов лечения ВИЧ-инфицированных:

1. Необходимо всегда помнить о том, что в организме инфицированных, не получавших ранее антиретровирусной терапии, уже могут присутствовать штаммы ВИЧ, устойчивые к одному или сразу нескольким антиретро вирусным препаратам.
2. Вероятность наличия таких штаммов у ВИЧ-инфицированных, не получавших ранее лечения, обратно пропорциональна числу включаемых в состав комбинированной терапии антиретровирусных препаратов, к которым не было отмечено перекрестной устойчивости.
3. У ВИЧ-инфицированных, не получавших ранее лечения, доля резистентных штаммов в общей популяции ВИЧ должна быть обратно пропорциональна количеству генных мутаций, требуемых для их появления. Так, стойкая резистентность к ингибиторам протеаз (например, ритонавиру или индинавиру) развивается в результате множества мутаций в гене протеаз ВИЧ; некоторые из этих мутаций прямо влияют на антивирусное действие препарата, другие выполняют компенсаторную функцию, повышая жизнеспособность резистентных штаммов [96, 97, 100]. Если ВИЧ-инфицированный не получал ранее антиретровирусных препаратов, то количество штаммов ВИЧ с полным набором мутаций, требуемых для развития стойкой устойчивости, у него должно быть небольшим.

4. Антиретровирусная терапия, в результате которой возникают ослабленные штаммы ВИЧ, может улучшить состояние больного, поскольку при этом активность репликации ВИЧ (и последующего повреждения клеток) снижается, несмотря на преобладание устойчивых штаммов.

5. Неполное подавление репликации ВИЧ (при котором уровень РНК ВИЧ не становится ниже диапазона чувствительности методов его определения) способствует постепенному накоплению мутаций, необходимых для развития стойкой резистентности, и в конечном итоге приводит к доминированию устойчивых штаммов в общей популяции ВИЧ. Чем сильнее подавляются новые циклы репликации ВИЧ, тем меньше вероятность такого течения ВИЧ-инфекции [97, 100]. Таким образом, начальная и поддерживающая комбинированная терапия с использованием оптимальных доз высокоактивных антиретровирусных препаратов, направленная на подавление репликации ВИЧ до уровня, не поддающегося оценке с помощью чувствительных методов определения РНК ВИЧ в плазме крови, позволяет отсрочить или даже предотвратить появление резистентных штаммов ВИЧ и максимально защитить иммунную систему.

Степень подавления репликации ВИЧ в ходе антиретровирусной терапии позволяет прогнозировать клиническое улучшение

Поскольку активная репликация ВИЧ прямо пропорциональна прогрессирующему снижению числа лимфоцитов CD4+, степень ее подавления в ходе антиретровирусной терапии должна коррелировать с выраженностью клинического улучшения. Все больше клинических испытаний подтверждают правильность этого предположения, выраженность наблюдаемого клинического улучшения действительно прямо пропорциональна достигнутой степени подавления репликации ВИЧ [9, 13, 23, 38—40, 56]. Так, в испытании ACTG 175 сравнивалась эффективность монотерапии зидовудином или диданозином и комбинированной терапии зидовудином и диданозином или залцитабином. Вирусологический анализ показал, что наблюдаемое через 56 нед после начала терапии снижение уровня РНК ВИЧ на $1,0 \log_{10}$ по сравнению с исходным сопровождалось снижением риска прогрессирования ВИЧ-инфекции на 90% [13]. При анализе обобщенных результатов 7 испытаний ACTG установлено, что стойкое подавление уровня РНК ВИЧ (<5000 копий/мл) в течение второго года терапии сопровождается повышением числа лимфоцитов CD4+ в среднем до 90/мкл [24]. В отсутствие такого стабильного подавления уровня РНК ВИЧ число лимфоцитов CD4+ в этот период неуклонно снижается [24].

Снижение уровня РНК ВИЧ в ходе антиретровирусной терапии — более ценный прогностический критерий клинического улучшения, чем увеличение числа лимфоцитов CD4+ [24]. Более того, в поздних стадиях ВИЧ-инфекции клиническое улучшение коррелирует со снижением уровня РНК ВИЧ, достигнутым в ходе антиретровирусной терапии, даже если число лимфоцитов CD4+ при этом и не увеличилось. Наблюдаемое в ряде случаев подавление репликации ВИЧ без увеличения числа лимфоцитов CD4+ может объясняться необратимой утратой регенеративной способности иммунной системы в поздних стадиях заболевания.

Связь между степенью подавления репликации ВИЧ в ходе антиретровирусной терапии и выраженностью клинического улучшения наиболее полно была изучена при испытаниях нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, назначаемых как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами [9, 13, 24]. Применение таких схем лечения приводит к менее глубокому и длительному подавлению репликации ВИЧ, чем использование современных схем с использованием мощных

ингибиторов протеаз, способных снижать содержание РНК ВИЧ до неопределяемого уровня [23, 37, 39]. Очевидно, по мере накопления результатов испытаний различных схем высокоактивной комбинированной антиретровирусной терапии взаимосвязь между подавлением репликации ВИЧ и клиническим улучшением станет еще более явной.

Восстановление иммунитета может быть неполным даже при достаточно глубоком подавлении репликации ВИЧ и повреждении клеток в ходе антиретровирусной терапии

Выше (см. раздел "Научное обоснование принципов лечения ВИЧ-инфекции") уже отмечалось, что прогрессирование ВИЧ-инфекции обусловлено активной репликацией вируса, которая приводит к хроническому повреждению иммунной системы и ее структурных элементов — лимфоидных тканей. Поскольку антигенспецифичная иммунная реакция имеет клеточную природу, даже при достаточно глубоком подавлении новых циклов репликации ВИЧ в ходе антиретровирусной терапии иммунитет может и не восстановиться полностью, если из незрелых клеток-предшественников не будут образовываться новые иммунокомпетентные лимфоциты CD4+ [80, 82, 101]. Неизвестно также, может ли в результате терапии восстанавливаться структура лимфоидных органов, нарушенная у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных баланс между процессами гибели и регенерации клеток в различных популяциях Т-лимфоцитов постепенно нарушается, способность лимфоцитов CD4+ и CD8+ к пролиферации снижается; при позднем начале антиретровирусной терапии исходное число функционирующих лимфоцитов может уже и не восстановиться. Поэтому начинать ее следует еще до появления признаков тяжелого иммунодефицита, что позволит более эффективно поддерживать и восстанавливать защитные иммунные реакции.

В настоящее время существует лишь несколько надежных методов, позволяющих оценить целостность иммунных реакций у человека. Применение таких методов при ВИЧ-инфекции до и после начала антиретровирусной терапии показало, что даже после подавления репликации ВИЧ до неопределяемого уровня восстановление иммунитета нельзя считать полным. Чаще всего в ходе терапии число лимфоцитов CD4+ не возвращается к нормальным значениям, а если лечение начинают в поздних стадиях заболевания, степень выраженности этого эффекта еще ниже [82]. Недавно было установлено, что диапазон функций лимфоцитов CD4+ постепенно уменьшается по мере снижения общего числа Т-лимфоцитов. В таких случаях в результате антиретровирусной терапии число лимфоцитов CD4+ может несколько повыситься, но их способность распознавать различные антигены не восстанавливается [82]. Пока не известно, будет ли отмечаться ее восстановление при более длительном наблюдении.

О вероятности неполного восстановления защитных иммунных реакций даже после успешного подавления репликации ВИЧ свидетельствуют также сообщения о развитии оппортунистических инфекций при достаточно большом числе лимфоцитов CD4+ (т.е. превышающем те значения, которые обычно считают обязательным условием развития этих инфекций) на фоне проводимой терапии [102]. Однако известны случаи, когда назначение высокоактивной комбинированной антиретровирусной терапии приводило к ослаблению клинических проявлений уже развившихся оппортунистических инфекций [103, 105] или, наоборот, возникновению воспалительных реакций при оппортунистических инфекциях, протекавших ранее бессимптомно [106, 107]. Эти наблюдения свидетельствуют о возможности частичного восстановления иммунитета даже в поздних стадиях заболевания, если к началу антиретровирусной терапии сохранилось достаточное количество иммунокомпетентных лимфоцитов CD4+. Степень восстановления иммунитета под воздействием антиретровирусной терапии,

назначаемой на разных стадиях ВИЧ-инфекции, пока не известна, этот важный вопрос еще предстоит изучить в ходе дальнейших исследований.

Литература

1. *Wei X., Ghosh S.K., Taylor M.E., et al.* Viral dynamics in human immuno-deficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117—22.
2. *Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S., Chen W., Leonard J.M., Markowitz M.* Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123—6.
3. *Embretson J., Zupancic M., Ribas J., et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993;362:359—62.
4. *Pantaleo G., Graziosi C., Demarest J., et al.* HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355—8.
5. *Mellors J.W., Kingsley L.A., Rinaldo C.R., et al.* Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573—9.
6. *O'Brien T.R., Blattner W.A., Waters D., et al.* Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996;276:105—10.
7. *Jurriaans S., van Gemen B., Weverling G.J., et al.* The natural history of HIV-1 infection: virus load and virus phenotype independent determinants of clinical course? *Virology* 1994;204:223—33.
8. *Saksela K., Stevens C.E., Rubenstein P., Taylor P.E., Baltimore D.* HIV-1 messenger RNA in peripheral blood mononuclear cells as an early marker of risk for progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1995;123: 641—8.
9. *O'Brien W.A., Hartigan P.M., Martin D., et al.* Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426—31.
10. *O'Brien T.R., Rosenberg P.S., Yellin F., Goedert J.J.* Longitudinal HIV-1 RNA levels in a cohort of homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; [In press].
11. *Enger C., Graham N., Peng Y., et al.* Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *JAMA* 1996;275:1329—34.
12. *Haynes B.F., Pantaleo G., Fauci A.S.* Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996;271:324—8.
13. *Katzenstein D.A., Hammer S.M., Hughes M.D., et al.* The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1091—8.
14. *Dickover R.E., Dillon M., Gillette S.G., et al.* Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J Infect Dis* 1994;170:1279—84.

15. *McIntosh K., Shevitz A., Zaknun D., et al.* Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1087—91.
16. *Mofenson L.M., Korelitz J., Meyer W.A., et al.* The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 1997;175:1029—38.
17. *Dickover R.E., Dillon M., Leung K.M., et al.* Early prognostic indicators in primary perinatal HIV-1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long term outcome. *J Infect Dis* 1998; [In press].
18. *Shearer W.T., Quinn T.C., LaRussa P., et al.* Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997;336:1337—42.
19. *Saag M.S., Holodniy M., Kuritzkes D.R., et al.* HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996;2:625—9.
20. *Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M., Leonard J.M., Ho D.D.* HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582—6.
21. *Coffin J.M.* HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;267:483—9.
22. *Raboud J.M., Montaner J.S., Rae S., Conway B., Singer J., Schechter M.T.* Issues in the design of trials of therapies for subjects with human immunodeficiency virus infection that use plasma RNA level as an outcome. *J Infect Dis* 1997;175:576—82.
23. *Kempf D., Molla A., Sun E., Danner S., Boucher C., Leonard J.* The duration of viral suppression is predicted by viral load during protease inhibitor therapy [Abstract]. In: Programs and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.
24. *DeGruttola V., for the ACTG Cross Protocol Study Group.* Prognostic value of CD4 counts and plasma HIV RNA: an ACTG cross protocol analysis. In: Proceedings of the Public Meeting of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection, November 13—14, 1996. Washington, DC: Office of AIDS Research, NIH.
25. *Palumbo P.E., Raskino C., Fiscus S., et al.* Correlation of HIV plasma RNA levels with clinical outcome in a large pediatric trial (ACTG 152) [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.
26. *Stein D.S., Korvick J.A., Vermund S.H.* CD4⁺ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992;165:352—63.
27. *Mellors J.W., Mucoz A., Giorgi J.V., et al.* Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946—54.
28. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group: 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-12).

29. *El-Sadr W., Oleske J.M., Agins B.D., et al.* Evaluation and management of early HIV infection. Clinical practice guideline no. 7. AHCPR publication no. 94-0572. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services: January 1994.
30. 1995 revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or *perinatally* exposed to human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44(RR-4).
31. *Schacker T., Hughes J., Shea T., Corey L.* Viral load in acute and very early HIV infection does not correlate with disease progression [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and *Opportunistic Infections*. Washington, DC, January 22—26, 1997.
32. *Staprans S.I., Hamilton B.L., Follansbee S.E., et al.* Activation of virus replication after vaccination of HIV-1 infected individuals. J Exp Med 1995;182:1727—37.
33. *Stanley S.K., Ostrowski M.A., Justement J.S., et al.* Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1996;334:1222—30.
34. *Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N., 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.
35. *Raboud J.M., Montaner J.S., Conway B., et al.* Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1996;174:191—4.
36. *Deeks S.G., Coleman R.L., White R., et al.* 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.
37. *Perelson A.S., Essunger P., Cao Y., et al.* Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. Nature 1997;387:188—91.
38. *Hammer S.M., Squires K.E., Hughes M.D., et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997;337:725—33.
39. *Gulick R.M., Mellors J.W., Havlir D., et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997;337:734—9.
40. *Montaner J., Wainberg M.* INCAS study results. In: Proceedings of the Public Meeting of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection, November 13—14, 1996. Washington, DC: Office of AIDS Research, NIH.
41. *Pachl C., Todd J.A., Kern D.G., et al.* Rapid and precise quantification of HIV-1 RNA in plasma using a branched DNA signal amplification assay. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;8:446—54.
42. *Mulder J., McKinney N., Christopherson C., Sninsky J., Greenfield L., Kwok S.* Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma:

application to acute retroviral infection. J Clin Microbiol 1994;32:292—300.

43. Vandamme A.M., Van Dooren S., Kok W., et al. Detection of HIV-1 RNA in plasma and serum samples using the NASBA *amplification system compared to RNA-PCR. J Virol Methods* 1995;52:121—32.

44. Yen-Lieberman B., Brambilla D., Jackson B., et al. Evaluation of a quality assurance program for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma by the AIDS Clinical Trials Group Virology Laboratories. *J Clin Microbiol* 1996;34:2695—701.

45. Schuurman R., Descamps D., Jan Weverling G., et al. Multicenter comparison of three commercial methods for *quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. J Clin Microbiol* 1996;34:3016—22.

46. Revets H., Marissens D., de Wit S., et al. Comparative evaluation of NASBA HIV-1 RNA QT, AMPLICOR-HIV monitor, and QUANTIPLEX HIV RNA assay, three methods for *quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. J Clin Microbiol* 1996;34:1058—64.

47. Chun T.W., Carruth L., Finzi D., et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in *HIV-1 infection. Nature* 1997;387:183—8.

48. Cavert W., Notermans D.W., Staskus K., et al. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* 1997;276:960—4.

49. Wong J.K., Hezareh M., Günthard H.F., et al. Recovery of replication-competent *HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. Science* 1997;278:1291—4.

50. Finzi D., Hermankova M., Pierson T., et al. *Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. Science* 1997;278:1295—8.

51. Ho D.D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995;333: 450—1.

52. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173—80.

53. Sperling R.S., Shapiro D.E., Coombs R.W., et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of *transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N Engl J Med* 1996;335:1621—9.

54. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for *reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-2).

55. D'Aquila R.T., Hughes M.D., Johnson V.A., et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1996;124:1019—30.

56. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. CAESAR Coordinating Committee. *Lancet* 1997;349:1413—21.

57. Staszewski S., Loveday C., Picazo J.J., et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. *JAMA* 1996;276:111—7.
58. Katlama C., Ingrand D., Loveday C., et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 1996;276:118—25.
59. Eron J.J., Benoit S.L., Jemsek J., et al. *Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter.* *N Engl J Med* 1995;333:1662—9.
60. Van Leeuwen R., Katlama C., Kitchen V., et al. *Evaluation of safety and efficacy of 3TC (lamivudine) in patients with asymptomatic or mildly symptomatic human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study.* *J Infect Dis* 1995;171:1166—71.
61. Havlir D.V., Eastman S., Gamst A., Richman D.D. *Nevirapine-resistant human immunodeficiency virus: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients.* *J Virol* 1996;70:7894—9.
62. Deeks S.G., Smith M., Holodniy M., Kahn J.O. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 1997;277:145—53.
63. McDonald C.K., Kuritzkes D.R. *Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors.* *Arch Intern Med* 1997;157:951—9.
64. Minkoff H., Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:478—89.
65. Cao Y., Krogstad P., Korber B.T., et al. *Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant.* *Nat Med* 1997;3:549—52.
66. Luzuriaga K., Bryson Y., Krogstad P., et al. *Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection.* *N Engl J Med* 1997;336: 1343—9.
67. Kinloch-De Lons S., Hirschel B.J., Hoen B., et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408—13.
68. Lafeuillade A., Poggi C., Tamalet C., Profizi N., Tourres C., Costes O. Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1997;175: 1051—5.
69. Hoen B., Harzic M., Flourey H., et al. ANRS053 trial of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), and ritonavir combination in patients with symptomatic primary HIV-1 infection: preliminary results [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.
70. Tamalet C., Martin I.P., Lafeuillade A. *Viral load and genotypic resistance pattern in HIV-1 infected patients treated by a triple combination therapy including nucleoside and protease inhibitors (NIS and PIS) initiated at primary infection (PHI) [Abstract].* In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.

71. Perrin L., Markowitz M., Calandra G., Chung M., and the MRL Acute HIV Infection Study Group. An open treatment study of acute HIV infection with zidovudine, lamivudine and indinavir sulfate [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.
72. Markowitz M., Cao Y., Vesanan M., et al. *Recent HIV infection treated with AZT, 3TC, and a potent protease inhibitor [Abstract]*. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.
73. Rosenberg E.S., Billingsley J.M., Caliendo A.M., et al. Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997;278:1447—50.
74. Weiss R.A. HIV receptors and the pathogenesis of AIDS. *Science* 1996;272:1885—6.
75. Moore J.P., Trkola A., Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol* 1997;9:551—62.
76. Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R., et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 1995;332:143—9.
77. Darby S.C., Weart D.W., Giangrande P.L., Spooner R.J., Rizza C.R. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. *Lancet* 1996;347: 1573—9.
78. Koot M., B van't Wout A.B., Kootstra N.A., EY de Goede R., Tersmette M., Schuitmaker H. Relation between changes in cellular load, evaluation of viral phenotype, and the clonal composition of virus populations in the course of human immunodeficiency virus type infection. *J Infect Dis* 1996;173:349—54.
79. Margolick J.B., Mucoz A., Donnenberg A.D., et al. Failure of T-cell homeostasis preceding AIDS in HIV-1 infection. *Nat Med* 1995;7:674—80.
80. Shearer G., Clerici M. Early T-helper cell defects in HIV infection. *AIDS* 1991;5:245—53.
81. Schnittman S.M., Lane H.C., Greenhouse J., Justement J.S., Baseler M., Fauci A.S. Preferential infection of CD4+ memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in selective T-cell functional defects observed in infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:6058—62.
82. Connors M., Kovacs J.A., Krevat S., et al. HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med* 1997;3:533—40.
83. Piatak M. Jr., Yang L.C., Luk K.C., et al. Viral dynamics in primary HIV-1 infection [Letter]. *Lancet* 1993;341:1099.
84. Tindall B., Cooper D.A. *Primary HIV infection: host responses and intervention strategies*. *AIDS* 1991;5:1—14.
85. Kinloch-de Loys S., de Saussure P., Saurat J.H., Stalder H., Hirschel B., Perrin L.H. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:59—65.

86. Schacker T., Collier A.C., Hughes J., Shea T., Corey L. *Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection.* Ann Intern Med 1996;125:257—64.
87. Piatak M., Saag M.S., Yang L.C., et al. *High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR.* Science 1993;259:1749—54.
88. Cao Y., Ho D.D., Todd J., et al. *Clinical evaluation of branched DNA signal amplification for quantifying HIV type 1 in human plasma.* AIDS Res Hum Retroviruses 1995;11:353—61.
89. Mansky L.M., Temin H.M. *Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase.* J Virol 1995;69:5087—94.
90. Moutouh L., Corbeil J., Richman D.D. *Recombination leads to the rapid emergence of HIV-1 dually resistant mutants under selective drug pressure.* Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:6106—11.
91. de Jong M.D., Veenstra J., Stilianakis N.I., et al. *Host-parasite dynamics and outgrowth of virus containing a single K70R amino acid change in reverse transcriptase are responsible for the loss of human immunodeficiency virus type 1 RNA load suppression by zidovudine.* Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:5501—6.
92. Kozal M.J., Shah N., Shen N., et al. *Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide assays.* Nat Med 1996;2:753—9.
93. Schuurman R., Nijhuis M., van Leeuwen R., et al. *Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC).* J Infect Dis 1995;171:1411—9.
94. Pluda J.M., Cooley T.P., Montaner J.S., et al. *A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* J Infect Dis 1995;171:1438—47.
95. Richman D.D., Havlir D., Corbeil J., et al. *Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy.* J Virol 1994;68:1660—6.
96. Condra J.H., Schleif W.A., Blahy O.M., et al. *In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors.* Nature 1995;374:569—71.
97. Condra J.H., Holder D.J., Schleif W.A., et al. *Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor.* J Virol 1996;70:8270—6.
98. Imrie A., Beveridge A., Genn W., et al. *Transmission of human immunodeficiency type 1 resistant to nevirapine and zidovudine.* J Infect Dis 1997;175:1502—6.
99. Holodniy M., Mole L., Margolis D., et al. *Determination of human immunodeficiency virus RNA in plasma and cellular viral DNA genotypic zidovudine resistance and viral load during zidovudine-didanosine combination therapy.* J Virol 1995;69:3510—6.
100. Molla A., Korneyeva M., Gao Q., et al. *Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance in ritonavir.* Nat Med 1996;2:760—6.

101. Kelleher A.D., Carr A., Zaunders J., Cooper D.A. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996;173:321—9.
102. Jacobson M.A., Zegans M., Pavan P.R., et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1443—5.
103. Whitcup S.M., Fortin E., Mussenblatt R.B., et al. Therapeutic effect of combination antiretroviral therapy on cytomegalovirus retinitis [Letter]. *JAMA* 1997;277:1519—20.
104. Hicks C.B., Myers S.A., Giner J. Resolution of *intractable molluscum contagiosum* in a human immunodeficiency virus-infected patient after institution of antiretroviral therapy with ritonavir. *Clin Infect Dis* 1997;24:1023—5.
105. Benhamou Y., Bochet M.V., Carriere J., et al. Effects of triple antiretroviral therapies including a HIV protease inhibitor on chronic *intestinal cryptosporidiosis* and *microsporidiosis* in HIV-infected patients [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22—26, 1997.
106. Carr A., Cooper D.A. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor [Letter]. *Lancet* 1997;349:995—6.
107. Phillips P., Zala C., Rouleau D., Montaner J.S. Mycobacterial lymphadenitis: can highly active antiretroviral therapy (HAART) unmask subclinical infection? [Abstract] In: Program and Abstracts of the 4th Conference on *Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington, DC, January 22—26, 1997.

[Возврат к содержанию](#) | [Возврат на home page "Международного журнала медицинской практики"](#)