

Министерство образования и науки Украины
Министерство здравоохранения Украины
Сумский государственный университет

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

(теория и практика)

Монография

Под общей редакцией проф. А. Г. Дьяченко

Рекомендовано ученым советом
Сумского государственного университета

Сумы
Сумский государственный университет
2015

УДК 616.98:578.828

ББК 53.584

В54

Коллектив авторов:

А. Г. Дьяченко, доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии им. В. Д. Тимакова АМН СССР, профессор кафедры гигиены и экологии Сумского государственного университета;

С. Л. Грабовый, врач-эпидемиолог Областного коммунального учреждения охраны здоровья Сумского областного центра профилактики и борьбы со СПИДом;

Е. Н. Горобченко, аспирант;

В. А. Курганская, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гигиены и экологии Сумского государственного университета;

П. А. Дьяченко, старший научный сотрудник Института эпидемиологии и инфекционных болезней АМН Украины им. Л. В. Громашевского

Рецензенты:

Т. А. Сергеева – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией парентеральных вирусных гепатитов и ВИЛ-инфекции ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины»;

В. Н. Бутенко – главный врач Областного коммунального учреждения охраны здоровья Сумского областного центра профилактики и борьбы со СПИДом

Рекомендовано к изданию

ученым советом Сумского государственного университета

(протокол № 9 от 26 марта 2015 года)

Вич-инфекция (теория и практика) / А. Г. Дьяченко, В54 С. Л. Грабовый, Е. Н. Горобченко и др. ; под общ. ред. проф. А. Г. Дьяченко. – Сумы : Сумский государственный университет, 2015. – 210 с.
ISBN 978-966-657-563-3

В монографии изложены новейшие данные, касающиеся патогенеза, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, а также практики борьбы с инфекцией на местах. Издание рассчитано на студентов высшей медицинской школы и врачей.

УДК 616.98:578.828

ББК 53.584

© Дьяченко А. Г., Грабовый С. Л.,
Горобченко Е. Н. и др., 2015

ISBN 978-966-657-563-3

© Сумский государственный университет, 2015

СОДЕРЖАНИЕ		С.
Сумская область Украины. Справка.....		4
Предисловие.....		6
1. Краткая характеристика вируса иммунодефицита человека.....		8
2. Эпидемиология ВИЧ/СПИДА.....		12
3. Вакцинопрофилактика ВИЧ-инфекции.....		41
4. Аварийные ситуации при работе с ВИЧ-инфицированными лицами и их профилактика.....		58
5. Роль мукозного иммунитета в патогенезе ВИЧ-инфекции.....		78
5.1 Кишечный барьер и гомеостаз.....		78
5.2 ВИЧ-инфекция и взаимодействие между кишечной микробиотой и организмом хозяина.....		87
5.3 Микробная транслокация в патогенезе ВИЧ-инфекции.....		92
5.4 Роль вирусных резервуаров в персистенции вируса.....		100
5.5 Роль Th-лимфоцитов и регуляторных (Treg) лимфоцитов.....		105
6. Лечение ВИЧ-инфекции.....		107
6.1 Комбинированная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции.....		107
6.2 Препараты и протоколы АРТ и их эффективность.....		110
6.3 Результаты применения антиретровирусной терапии в Сумской области.....		114
6.4 Лечение как профилактика ВИЧ-инфекции. Конец эпидемии?.....		138
6.5 Изменения причин смертности ВИЧ-инфицированных на фоне антиретровирусной терапии.....		156
7. Терминология и методы исследования.....		173
Список литературы.....		177



Сумская область Украины (справка). Территория – 23,8 тыс. км². Население на 2013 г. составляло 1,137 тыс. человек (2,26 % населения Украины, 18-е место среди областей). В городах проживает 67,9 % всего населения, в селах – 32,06 %. Доля мужчин составляет 45,7 %, женщин – 54,3 %. Количество человек, имеющих высшее и полное среднее образование, составляет 768,6 тыс. По сравнению с 1989 годом городское население уменьшилось на 42,3 тыс. человек, сельское – на 90,7 тыс. человек. На уменьшение численности населения области наибольшее влияние оказывает естественная убыль населения. Сумская область выделяется одним из самых высоких в Украине показателей естественной убыли населения, уступая лишь Черниговской области. Коэффициент смертности в среднем по области имеет самые высокие показатели среди других регионов Украины. Возрастной состав населения Сумской области характеризовался более низкой долей трудоспособного населения, чем в Украине в целом. Также

отличительной особенностью области является высокая доля лиц старше трудоспособного возраста. Сумская область – один из наименее урбанизированных регионов Украины. Около половины населения проживает в юго-восточной части области, на территории которой выделяются Сумская областная и Ахтырская внутрорегиональная системы расселения. Здесь же сосредоточено около 50 % всего городского населения.

Предисловие

Распространение ВИЧ-инфекции и сопутствующего ей синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в 80–90-х годах прошлого века приобрело характер пандемии. По оценкам экспертов ВОЗ, за прошедшие 30 лет не менее 70 млн человек пострадали от действия этого вируса, и примерно половина из них погибла. Если в начале эпидемии вирус поражал только определенные группы лиц высокого риска, то очень скоро он прочно обосновался в общей популяции. В некоторых регионах мира эпидемия приняла угрожающий характер. Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) вернуло надежду инфицированным и врачам и внесло наиболее существенные изменения в естественное течение ВИЧ-инфекции. Целями АРТ являются подавление репликации ВИЧ, снижение вирусной нагрузки и восстановление иммунной системы, что необходимо для предотвращения оппортунистических и других инфекций. Существенные элементы эффективной программы АРТ – своевременное введение, строгое соблюдение протокола лечения, доступность АРВ-препаратов и простота их применения, постоянный вирусологический и иммунологический мониторинг. Благодаря использованию новейших антиретровирусных соединений, вирусологический успех сейчас достижим у большинства пациентов, в т. ч. тех, которые ранее не отвечали на лечение вследствие резистентности вируса или неадекватности терапии. Появление относительно дешевых АРВ-препаратов (т. н. генериков) стало еще одним важным шагом в борьбе с ВИЧ/СПИДом в странах с ограниченными ресурсами. Современная АРТ позволяет инфицированным людям вести почти нормальный образ жизни. При этом удастся достичь и поддерживать у пациентов почти полную супрессию репликации вируса.

СПИД-ассоциированные инфекции и злокачественные новообразования сейчас являются довольно редким событием у пациентов, начинающих АРТ до того, как содержание CD4+ Т-клеток в периферической крови снизится ниже 350 кл/мкл и меньше, что является международным стандартом, определяющим начало лечения. Несмотря на пожизненность лечения и значительные финансовые затраты на его проведение, АРТ является единственным способом улучшить жизнь ВИЧ-инфицированных больных, предоставить им возможность работать и является основной составной частью реабилитации ВИЧ-инфицированных. Помимо доступных антиретровирусных препаратов ключевым моментом этой стратегии является доступность лабораторного мониторинга. Необходимо, однако, учитывать и то обстоятельство, что в Украине, как и в других развивающихся странах, система охраны здоровья населения по понятным причинам испытывает значительные трудности с финансированием ряда программ, в том числе и программы по борьбе с ВИЧ/СПИДом. В этих условиях важно найти тонкий баланс между финансовыми возможностями системы здравоохранения и потребностями комплекса диагностики, лечения и психологического сопровождения ВИЧ-инфицированных. Этот баланс можно выразить парадигмой «не все, что возможно, но всем». Таким образом, одной из целей предлагаемой читателю работы является оценка эффективности не только применения АРТ в условиях ограниченных ресурсов, но и всего комплекса медицинского сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц.

1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

А. Г. Дьяченко, П. А. Дьяченко

5 июня 1981 г. в еженедельном бюллетене по заболеваемости и смертности в Соединенных Штатах (MMWR) Центра по контролю и предотвращению болезней (CDC) были описаны 5 смертельных случаев пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (ныне известной как *P. jiroveci*) у 5 молодых мужчин из Лос-Анджелеса, США. В анамнезе этих мужчин были объединяющие признаки: гомосексуальная ориентация и служба в оккупационных войсках в Германии в послевоенные годы. В клинике заболевания отмечалась Т-клеточная деплеция. Месяцем позже в бюллетене был приведен еще один случай пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у молодых гомосексуалов из Нью-Йорка и Лос-Анджелеса. Эти случаи были интерпретированы как новое неизвестное ранее заболевание, точнее синдром (AIDS/СПИД), причина которого оказалась тесно связанной с аномальной сексуальной ориентацией (позднее в качестве одной из главных причин стало употребление тяжелых наркотиков), и стали началом одной из страшнейших пандемий в истории человечества. Распространяясь с огромной скоростью посредством глобальных связей, болезнь вскоре охватила весь мир, проникая вначале в ограниченные группы высокого риска и поражая затем основную гетеросексуальную популяцию. По приблизительным подсчетам она уже унесла жизни не менее 40 млн человек при 60–80 млн инфицированных. Хотя от этой эпидемии в наибольшей степени страдают страны Экваториальной и Южной Африки, ни один из

регионов мира не остался не затронутым. К сожалению, не миновала эта эпидемия и Украину.

Благодаря случаю, появление в популяции нового и чрезвычайно агрессивного вируса произошло почти одновременно с внедрением в вирусологию молекулярно-биологических методов, что позволило в кратчайшие сроки провести детальнейший анализ вируса, включая его геном и белки. На сегодняшний день ВИЧ является наиболее тщательно изученным биологическим объектом, что, впрочем, не привело к познанию всех его тайн. Огромную роль на ранних этапах изучения вируса сыграла группа R. C. Gallo. Его сотрудники в середине 70-х годов прошлого века выделили и получили в чистом виде ростовой фактор Т- клеток (TCGF, ныне известный как IL-2), что позволило решить столетнюю проблему культивирования клеток крови человека [168]. Уже вскоре после этого был выделен и охарактеризован первый Т-лимфотропный вирус лейкоза человека (HTLV-I) [202]. Через два года группа смогла получить перевиваемые клеточные линии от одного пациента с агрессивным вариантом *mycosis fungoides* и одного с синдромом *Sezary* и выделить из них вирус, который за сходство с HTLV-I и II получил наименование HTLV-III (впоследствии HIV-1) [81]. Одновременно аналогичный вирус был выделен группой L. Montagnier во Франции [24]. Позднее было установлено, что вирус проник в популяцию в первом двадцатилетии XX века [130, 275].

ВИЧ принадлежит к семейству *Retroviridae*, род *Lentivirus*, известному также как «медленные вирусы», что связано с их длительным пребыванием в организме хозяина и медленным развитием клинической картины. Уникальным свойством вируса является его способность интегрировать в ДНК хозяина в виде провируса (ДНК-копии вирусного РНК-генома) и размножаться в

неделящихся клетках. Благодаря использованию всех трех открытых рамок считывания (ORF), чему нет аналогов в природе, небольшой вирусный геном (примерно 9 тысяч пар нуклеотидов в провирусной ДНК) кодирует 9 основных генных продуктов. ВИЧ инфицирует CD4+ Т-клетки, макрофаги, дендритические и другие клетки, несущие Т-клеточный и CCR5-рецепторы (возможно и другие). Эти клетки и прежде всего CD4+ Т-клетки играют фундаментальную роль в клеточно-опосредованном иммунитете. Внутриклеточное размножение вируса ведет к гибели инфицированных клеток и соответственно к коллапсу иммунной системы. В результате у ВИЧ-инфицированного лица активируются различные т. н. оппортунистические инфекции, которые и являются непосредственной причиной смерти. Хотя в современной международной классификации болезней термин «СПИД» не представлен, в широкой медицинской практике он по-прежнему часто используется для обозначения терминальной фазы заболевания. Быстрая и массивная деплеция Т-клеток является той условной границей, которая отделяет ВИЧ-инфекцию от СПИДа.

Род *Lentivirus* содержит два вида (типа) вирусов человека и несколько видов вирусов обезьян. ВИЧ-2 имеет ограниченное распространение в Западной и Центральной Африке и отличается более мягким и длительным течением инфекции. ВИЧ-1 является причиной пандемии СПИД и отличается значительной дивергенцией генома. Различают четыре группы изолятов: М, N, O, P. В мире наиболее распространен субтип М, являющийся причиной 95 % всех случаев инфекции [219]. Детальный анализ генома вируса позволил выделить в субтипе М 11 генетических вариантов (А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K). В мире наиболее широко распространен вариант С (примерно 50 % всех случаев). Вариант А превалирует в

Восточной Европе, включая Украину и Россию, Центральной Африке, Иране. Вариант В является наиболее диссеминированным. Западная Европа, обе Америки, Австралия, Китай, Северная Африка – вот области его наличия. Все классифицированные случаи инфекции в Украине были вызваны вирусом ВИЧ-1, субтип М, вариант А. Точная классификация вируса необходима не только для решения эпидемиологических вопросов, но и для выбора наиболее адекватной схемы лечения, поскольку чувствительность к АРТ разных вариантов и субтипов вируса различна.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИЧ/СПИДА

Текущий сценарий эпидемии ВИЧ-инфекции в Сумской области Украины

С. Л. Грабовый, А. Г. Дьяченко

Заболеваемость и смертность. Первый случай ВИЧ-инфекции зарегистрирован в Сумской области в 1988 году. С 1989 по 1995 годы заболевание не регистрировалось. В 1996 году заболело 10 человек. Этот год можно считать началом эпидемии, что связано с проникновением вируса в среду потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Затем число инфицированных стало с каждым годом увеличиваться, однако последние 4–5 лет эта цифра стабилизировалась в пределах 170–200 человек ежегодно. По-видимому, с относительно небольшим количеством вновь инфицированных лиц связаны колебания в уровне заболеваемости ВИЧ-инфекцией: после максимума в 2010 г. (18,1 на 100 тыс.) заболеваемость стала снижаться, составляя в 2012 г. 14,7 на 100 тыс.). В 2013 г. показатель вернулся на уровень 18,0 на 100 тыс. населения (рис. 2.1). Темп прироста за 2013 г. по сравнению со средними показателями за аналогичный период предыдущих трех лет составляет 7,9 % (рис. 2.2). Пока трудно судить об устойчивости тренда снижения заболеваемости, однако ситуация в Украине в целом подтверждает намечающуюся стабилизацию эпидситуации по ВИЧ-инфекции, хотя и на гораздо более высоком уровне по сравнению с Сумской областью (47,4 на 100 тыс. населения в 2013 г.).

Заболевание преимущественно регистрируется в крупных городах и прилегающих к ним селах, связанных развитым транспортным сообщением. Например, наибольшее количество населенных пунктов поражено в Сумском районе, имеющем наиболее развитую сеть автомобильных дорог, в то время как в Шосткинском

районе сельские населенные пункты практически не задействованы в эпидпроцессе из-за ограниченной возможности распространения вируса в связи с низкой плотностью населения и слабо развитыми транспортными связями, что влечет за собой низкую миграционную активность населения.

Подтверждением того, что территориальное распространение ВИЧ-инфекции зависит от транспортной инфраструктуры, является также тот факт, что наиболее пораженными районами области оказались Шосткинский, Конотопский, Кролевецкий и Роменский, через которые проходят крупные автомагистрали, в т. ч. межгосударственного значения. Кроме того, эти районы граничат с Черниговской областью, где уровни заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции гораздо выше, чем в Сумской (рис. 2.4). Наличие условий для межобластной миграции населения способствовало распространению наркомании и опасных инъекционных практик в прошлом, что привело к значительному поражению вирусом этих территорий как в плане интенсивности эпидпроцесса, так и в плане его территориального распространения. В настоящее время вышеописанные факторы способствуют распространению ВИЧ половым путем. В то же время отсутствие развитого транспортного сообщения между отдельными районами южной части области, граничащей с регионами Полтавской области с достаточно высокими уровнями распространенности ВИЧ-инфекции, очевидно, препятствует быстрому распространению заболевания в этом регионе.

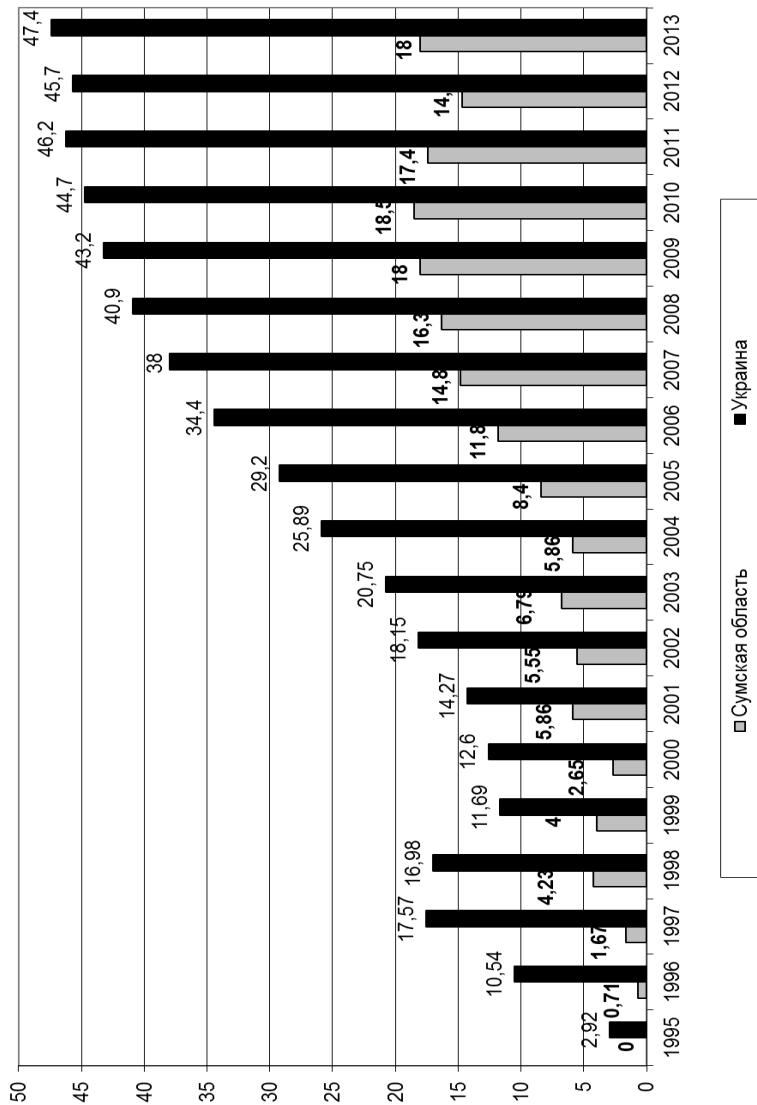


Рис. 2.1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения

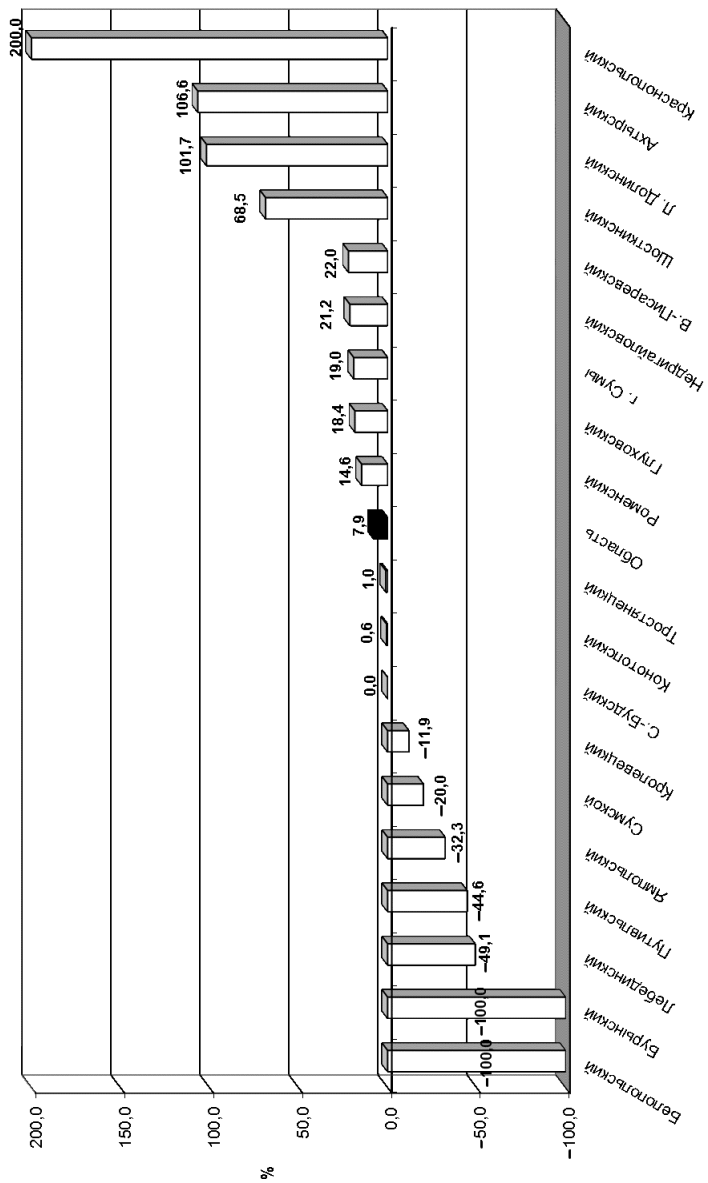


Рис. 2.2. Рейтинг регионов Сумской области по показателям темпов прироста заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 2013 г. в сравнении со средними за аналогичный период предыдущих 3 лет

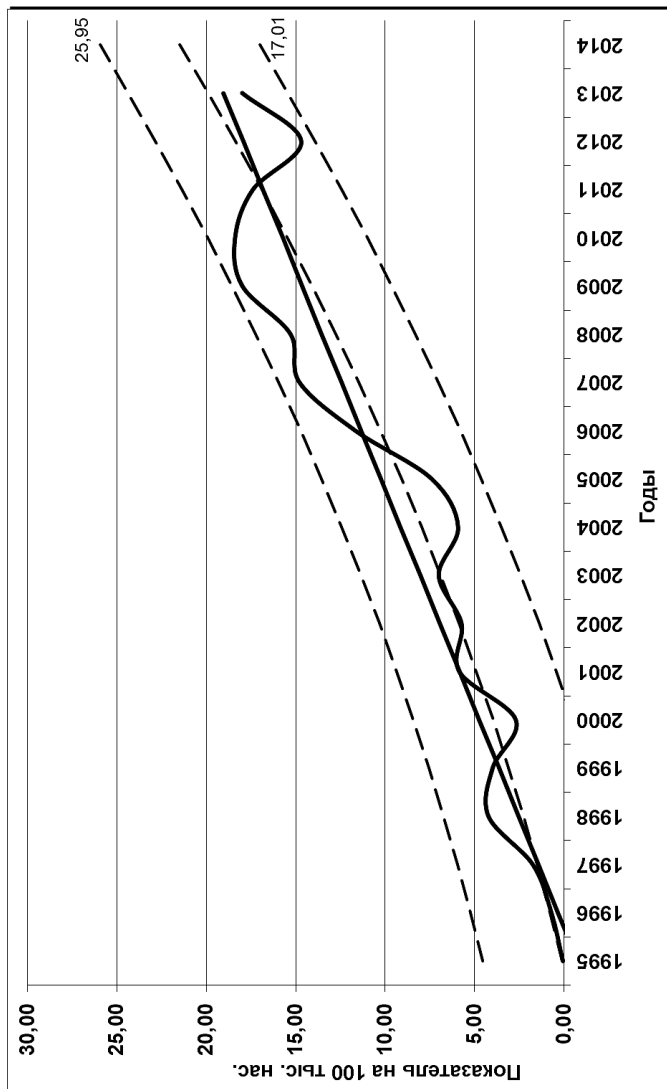


Рис. 2.3. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией (официально зарегистрированные случаи) в Сумской области и теоретические линии тенденций по функциям парабол 1-го и 2-го порядка

Краткосрочный и среднесрочный прогнозы заболеваемости ВИЧ-инфекцией сильно зависят от расчетной базы, т. е. какой период наблюдения берется за основу прогноза. Согласно оптимистическому краткосрочному прогнозу интенсивный показатель ВИЧ-инфекции будет постепенно снижаться с темпом 15–20 % в год. По пессимистическому сценарию, основанному на многолетней динамике заболеваемости, интенсивный показатель ВИЧ-инфекции будет, наоборот, возрастать примерно с тем же темпом (рис. 2.3). Анализ заболеваемости в течение ближайших 2–3 лет позволит уточнить прогноз. Следует отметить, что, несмотря на снижение количества первично инфицированных, количество проживающих в области лиц-носителей вируса (ЛЖВ, люди, живущие с ВИЧ) возрастает. В конце 2013 г. на диспансерном учете в Сумской области находилось 1026 ВИЧ-инфицированных индивидуумов (рис. 2.5).

Среди районов области наивысшие показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2013 г. наблюдались в Кролевецком, Л.-Долинском и Роменском районах (22,5; 20,0 и 19,2 на 100 тыс. населения соответственно). В Белопольском, Бурынском и С.-Будском районах в 2013 г. новых случаев инфекции зарегистрировано не было (рис. 2.6).

Обращает на себя внимание тревожная тенденция возрастания клиренса между числом лиц с положительными результатами лабораторного исследования на ВИЧ и официально зарегистрированных ВИЧ-инфицированных. Так, в 2013 г. эта разница составляла почти 100 человек (рис. 2.7). Увеличивается разница между накопительным количеством ВИЧ-инфицированных лиц, выявленных лабораторно и взятых на диспансерный учет (рис. 2.8). Это означает, что в популяции происходит накопление лиц, знающих о своем

ВИЧ-статусе, но не намеренных менять свой образ жизни и сексуальные привычки. Хотя точная величина пула неучтенных вирусоносителей неизвестна, его влияние на эпидемический процесс может быть весьма существенным.

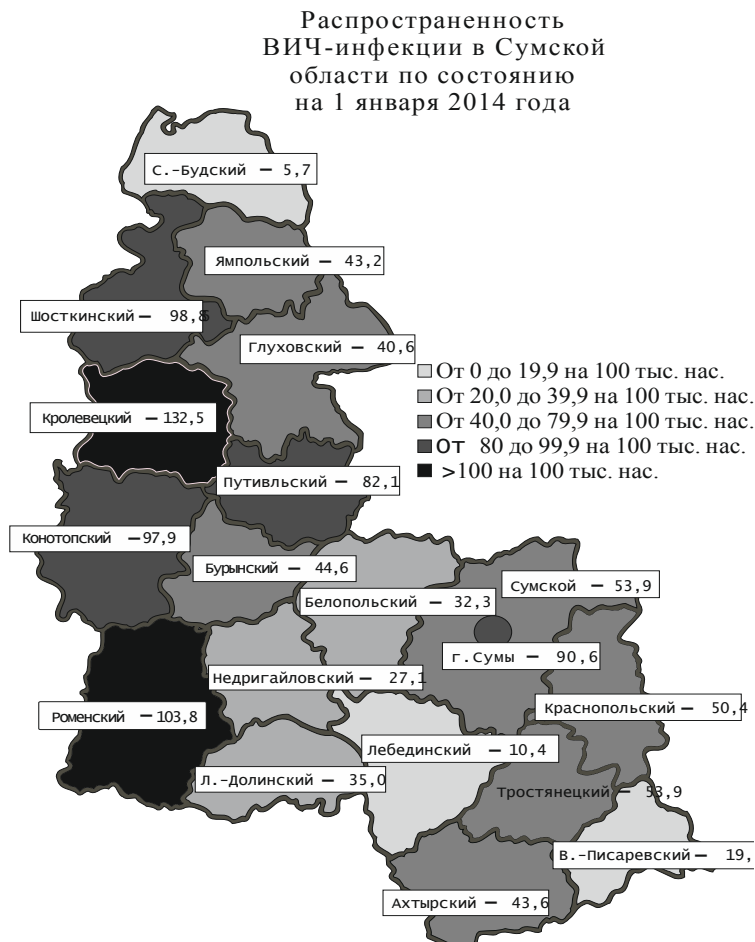


Рис. 2.4. Распространенность ВИЧ-инфекции в Сумской области по данным диспансерного наблюдения по состоянию на 01.01.2014 г.

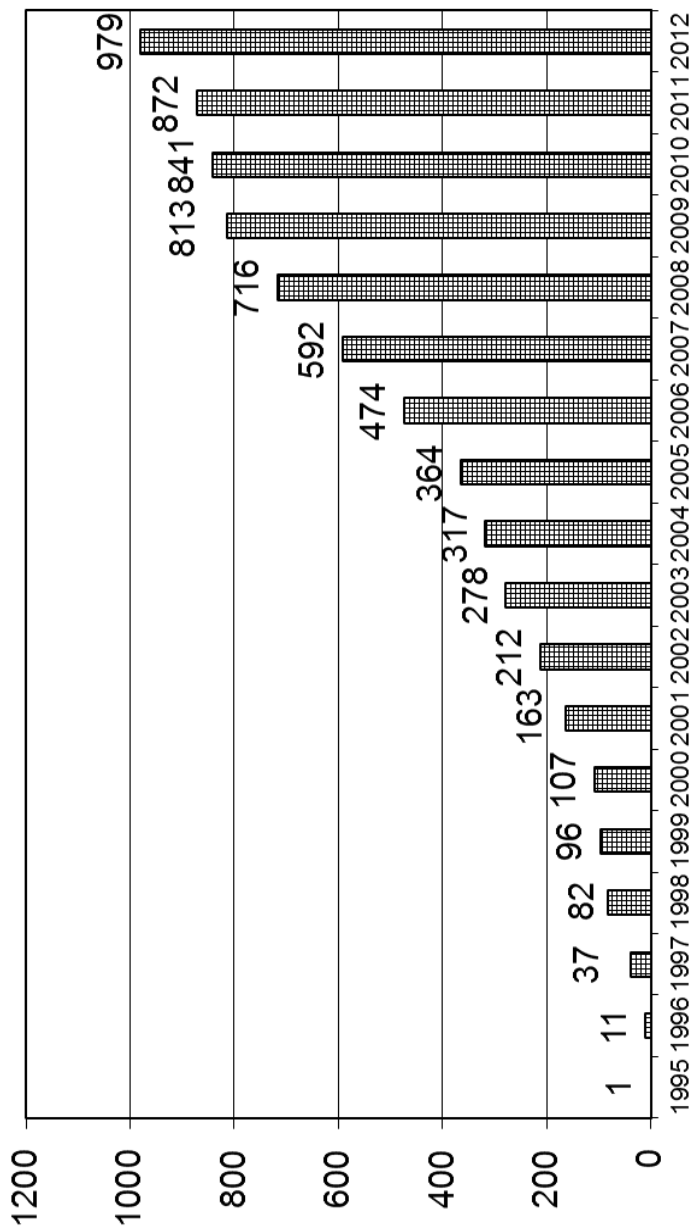


Рис. 2.5. Количество ВИЧ-инфицированных, находящихся на диспансерном учете

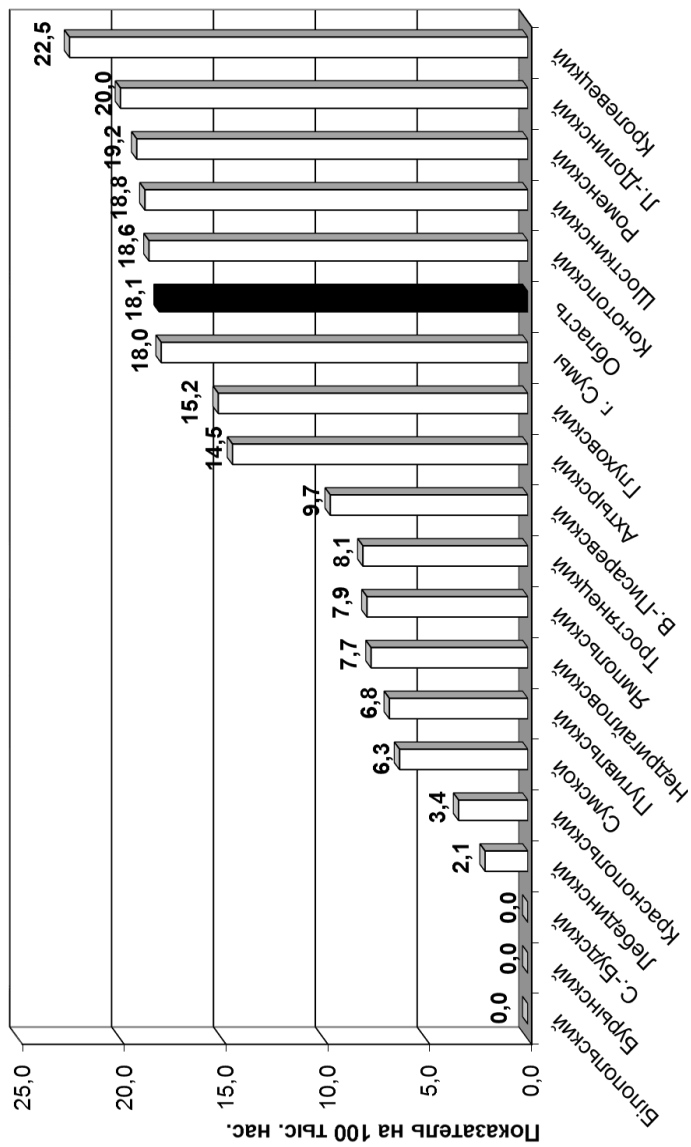


Рис. 2.6. Рейтинг районов Сумской области по заболеваемости ВИЧ-инфекцией по состоянию на 01.01.2014 г

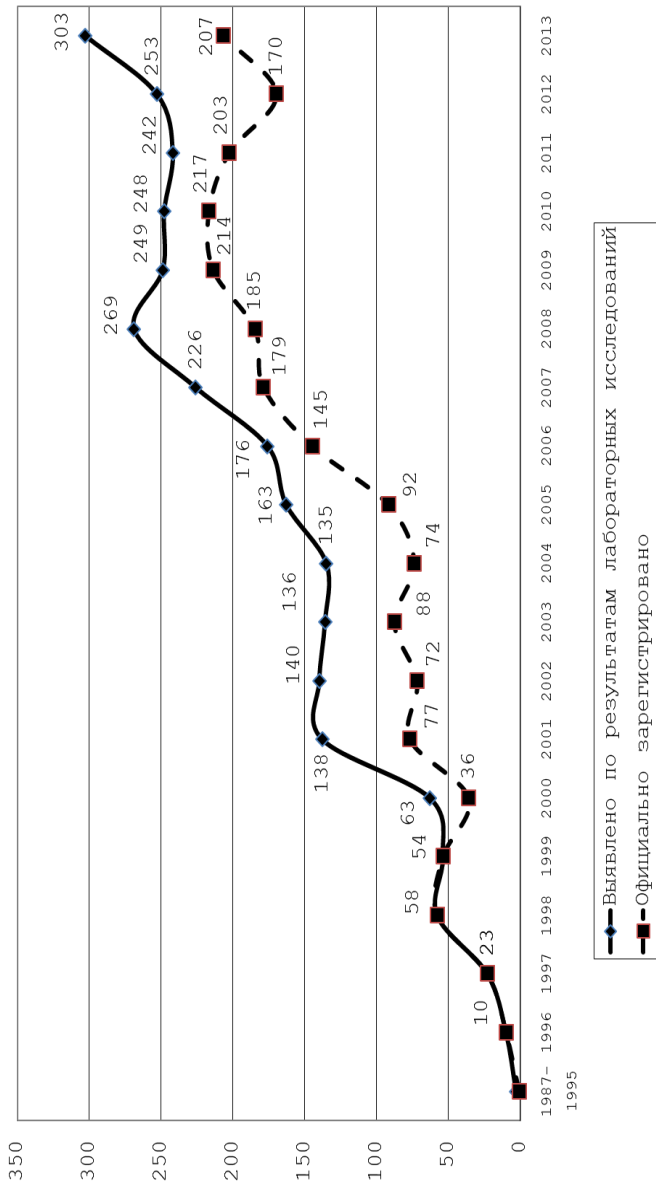


Рис. 2.7. Количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции по результатам лабораторных исследований и официально зарегистрированных

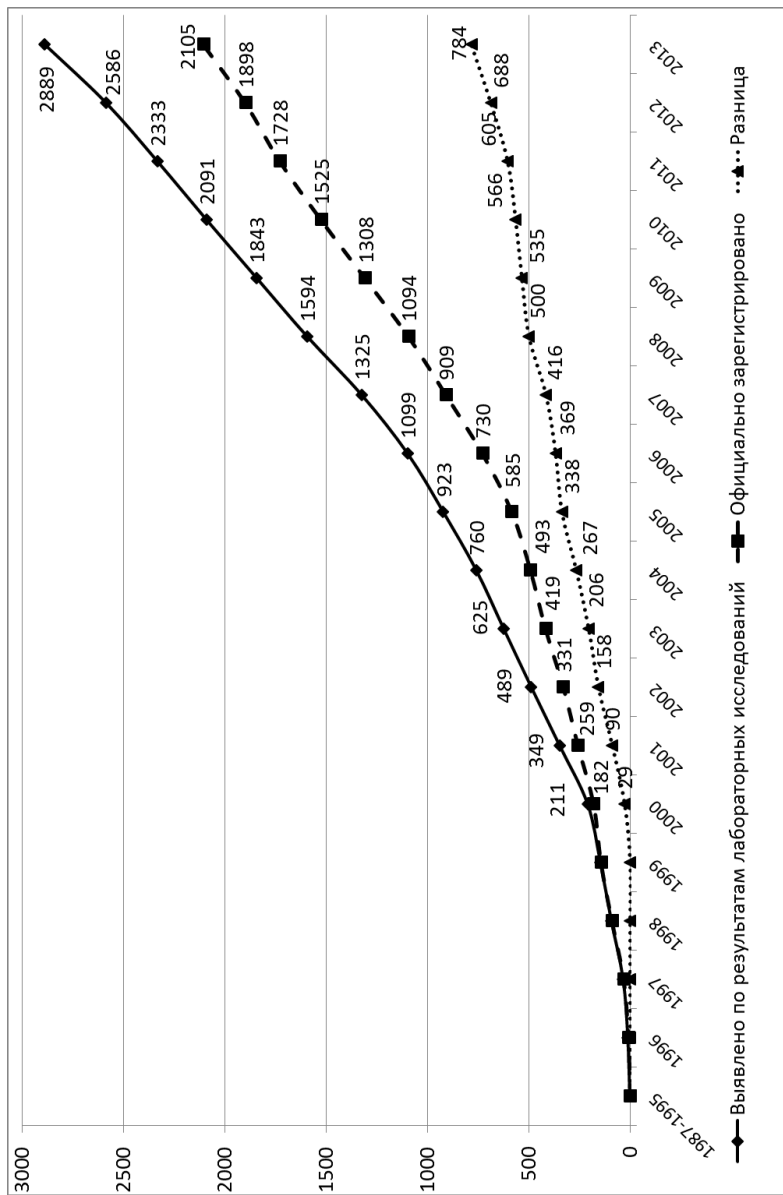


Рис. 2.8. Накопительные данные о количестве выявленных и впервые зарегистрированных ВИЧ-инфицированных лиц

Распространенность ВИЧ-инфекции также постепенно увеличивается, и на январь 2014 г. составляет 89,6 на 100 тыс. населения. Максимальное распространение (от 97,9 до 132,5 на 100 тыс.) получила эта инфекция в Конотопском, Шосткинском, Роменском и Кролевецком районах (рис. 2.9).

Заболеваемость и смертность от СПИДа и СПИД-ассоциированных болезней. Параллельно числу инфицированных вирусом людей, но с определенным лагом в области увеличивалось число больных СПИДом и умерших от него. Кривая заболеваемости СПИДом свидетельствует о резком увеличении числа заболевших, начиная с 2002 г. После трудно объяснимого спада заболеваемости в 2007 г. кривая стабилизировалась на уровне 55–65 новых случаев СПИДа в 2008–2012 годах. Но в 2013 г. количество больных СПИДом резко возросло до 93 человек (рис. 2.10), что можно объяснить, с одной стороны акцентом на группы эпидемического риска в тактике тестирования населения на ВИЧ и соответственным увеличением выявляемости этих лиц в поздних стадиях, с другой стороны, проявляются недостатки организации диспансерного учета прошлых лет, когда большое количество ВИЧ-инфицированных, в т. ч. потребителей инъекционных наркотиков, не были охвачены диспансерным наблюдением и обратились в лечебные учреждения на стадии СПИДа в 2013 г. Темп прироста случаев заболевания в 2013 г. (средний за три предыдущих года) составлял 33,8 %.

График смертности имеет плавный характер без резких подъемов и спадов (за исключением 2013 г.). Достигнув максимума (22 человека) в 2009 г., смертность в последующие годы снижалась (рис. 2.10, 2.11).

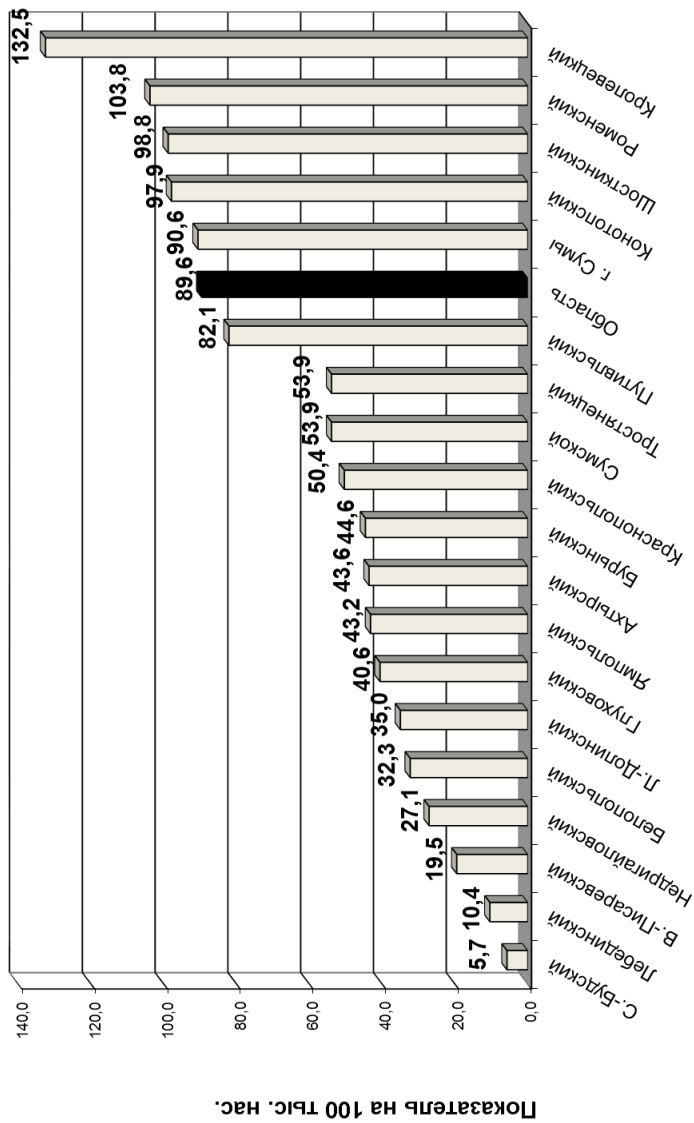


Рис. 2.9. Рейтинг регионов Сумской области по распространенности ВИЧ-инфекции по состоянию на 01.01.2014 г.

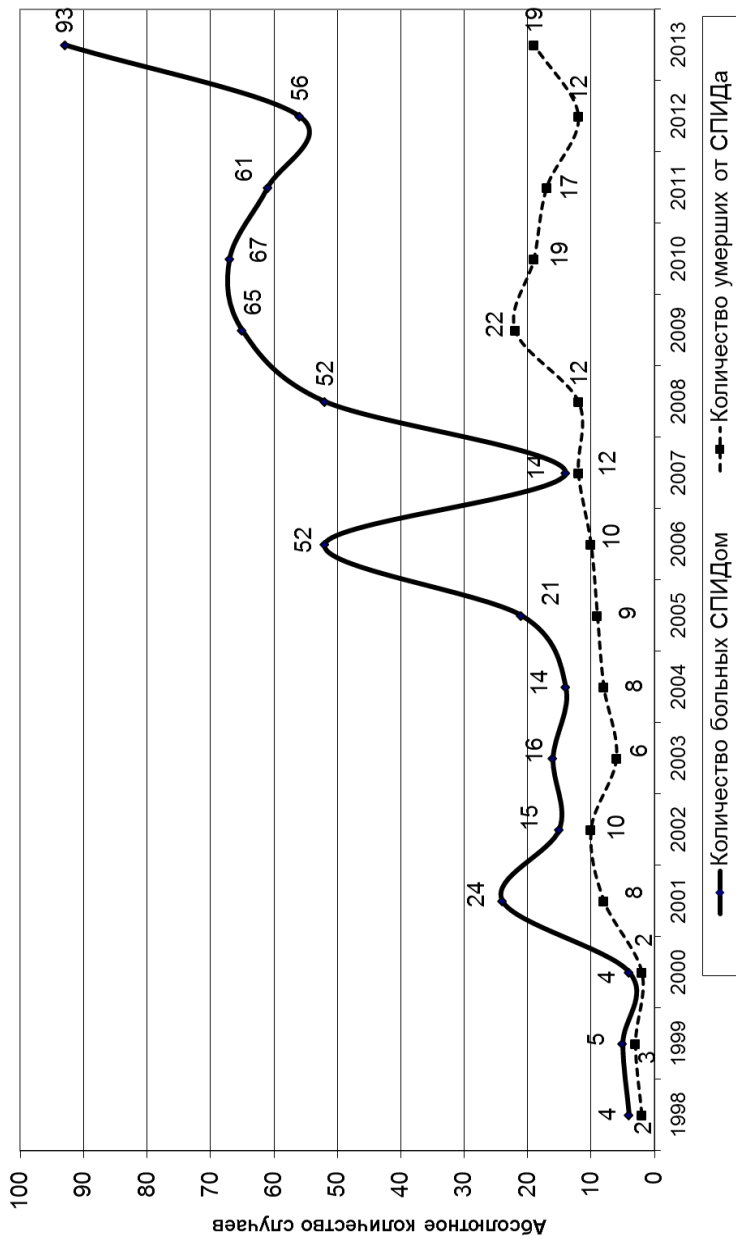


Рис. 2.10. Динамика заболеваемости и смертности от СПИДа

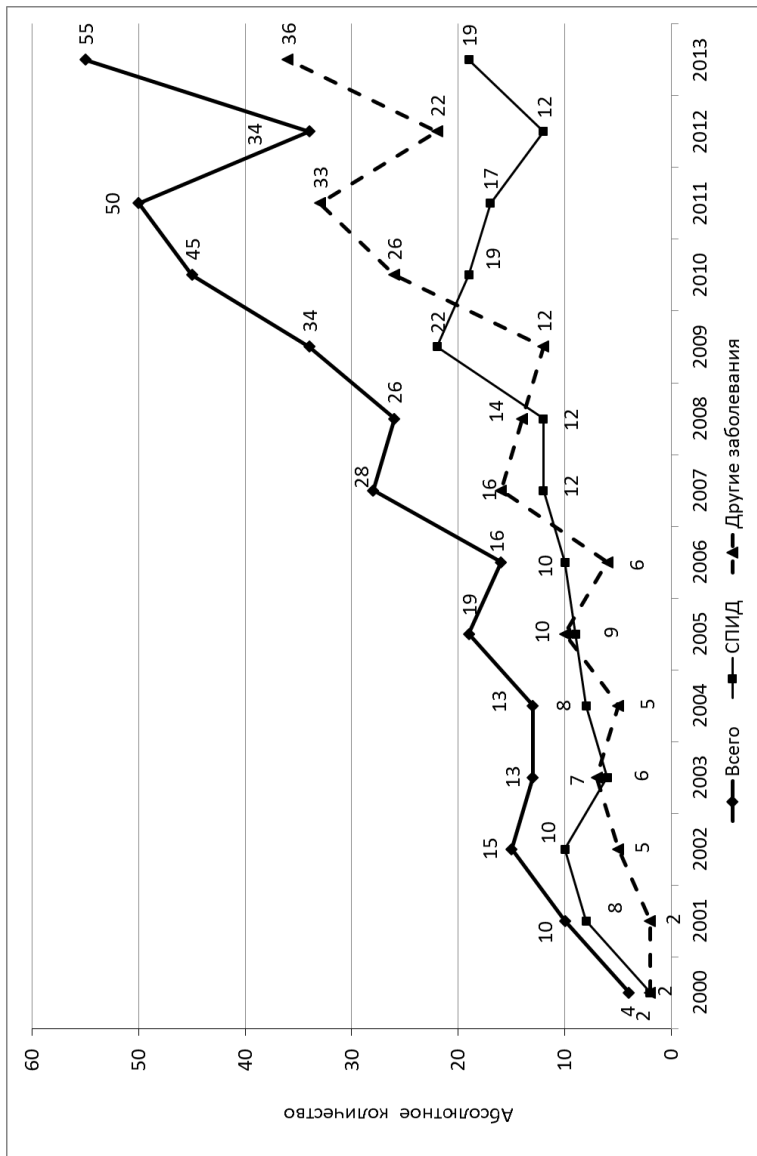


Рис. 2.11. Динамика смертности ВИЧ-инфицированных от СПИДа и других заболеваний (без учета иных причин)

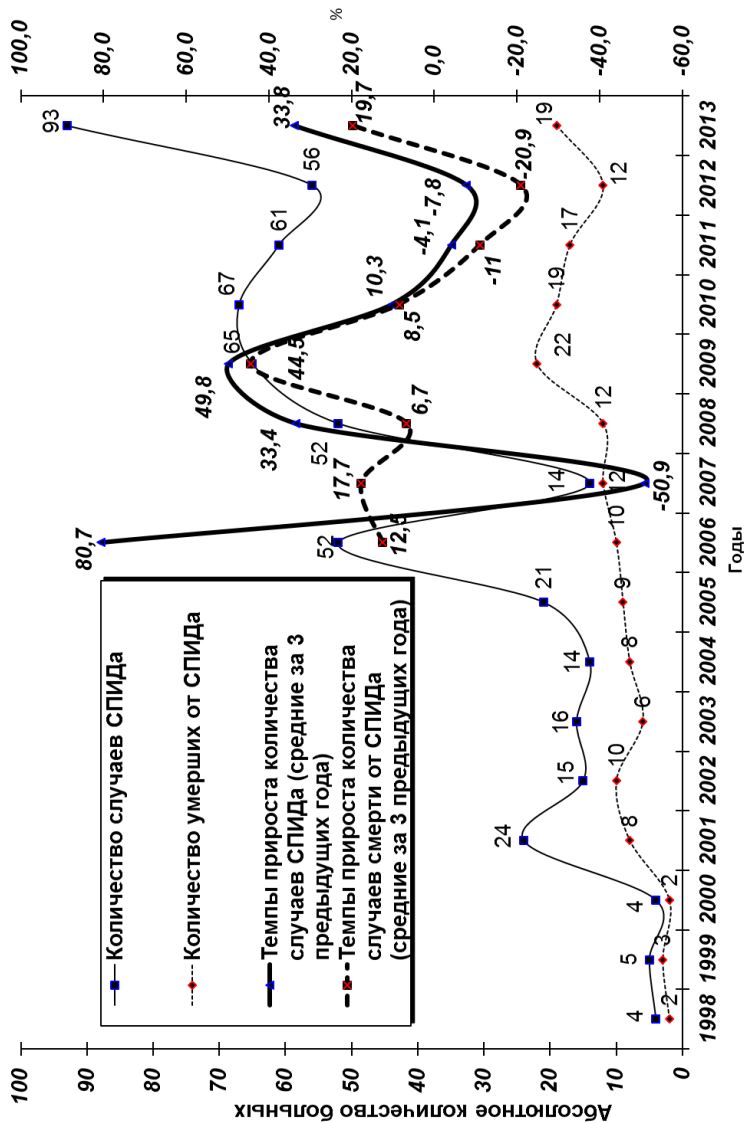


Рис. 2.12. Количество новых случаев СПИДа, умерших от болезней, обусловленных СПИДом, и темпы их прироста

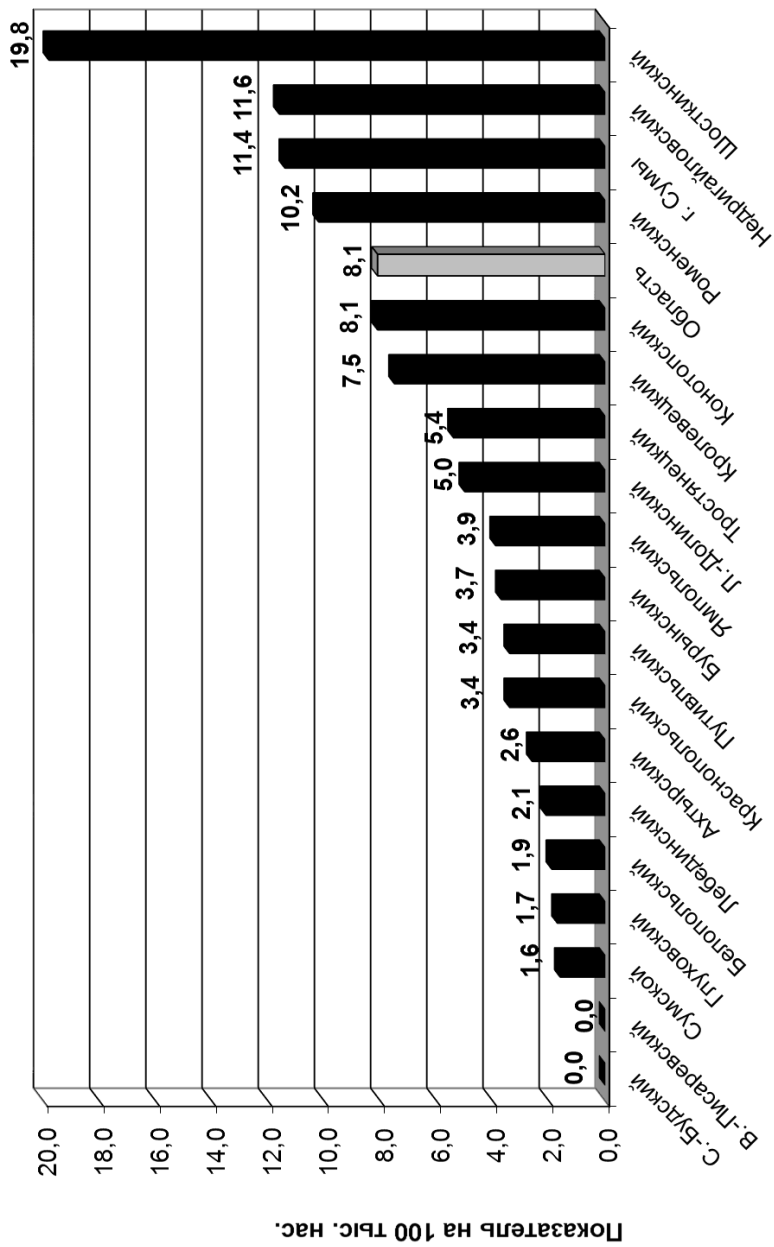


Рис. 2.13. Рейтинг регионов Сумской области по заболеваемости СПИДом по состоянию на 01.01.2014 г.

В 2012 г. от СПИДа умерло 12 человек при темпе прироста 20,0 %, а в 2013 г. зарегистрирован резкий рост смертности до 19 случаев (рис. 2.12), что можно объяснить недостатками статистического учета случаев смерти от СПИДа, вследствие чего в 2013 г. было снято с учета значительное количество умерших в прошлые годы. По заболеваемости СПИДом первое место занимает Шосткинский район (19,8 на 100 тыс. населения) (рис. 2.13).

Распределение вирусоносителей по полу и возрасту.

За истекшее десятилетие произошли радикальные изменения в половой и возрастной структуре ВИЧ-инфицированных. В начале эпидемии большинство инфицированных по понятным причинам составляли мужчины. К 2005 г. число ВИЧ-позитивных мужчин и женщин сравнялось, и далее наблюдается незначительное доминирование мужчин. В 2013 г. впервые за время эпидемии удельный вес женщин в половой структуре заболевших превысил удельный вес мужчин (рис. 2.14). Если в 1999 г. часть детей (0–14 лет) в общем числе инфицированных составляла всего 4 %, то в 2012 г. она возросла до 21 %. Наибольший процент (55 %) инфицированных в 1999 г. составляли молодые люди в возрасте 20–29 лет. В 2013 г. эта цифра уменьшилась в 2,4 раза, до 23 %. Кроме детей, значительно (до 36 %) увеличилась также доля лиц зрелого возраста (30–39 лет). Практически не изменилась часть вирусоносителей старшей возрастной группы (свыше 40 лет). Процент подростков (15–19 лет) длительное время остается незначительным (рис. 2.15).

Изменения в половозрастной структуре заболевших в 2013 г. произошли за счет резкого роста заболеваемости среди женщин в возрасте 30 лет и старше (рис. 2.16).

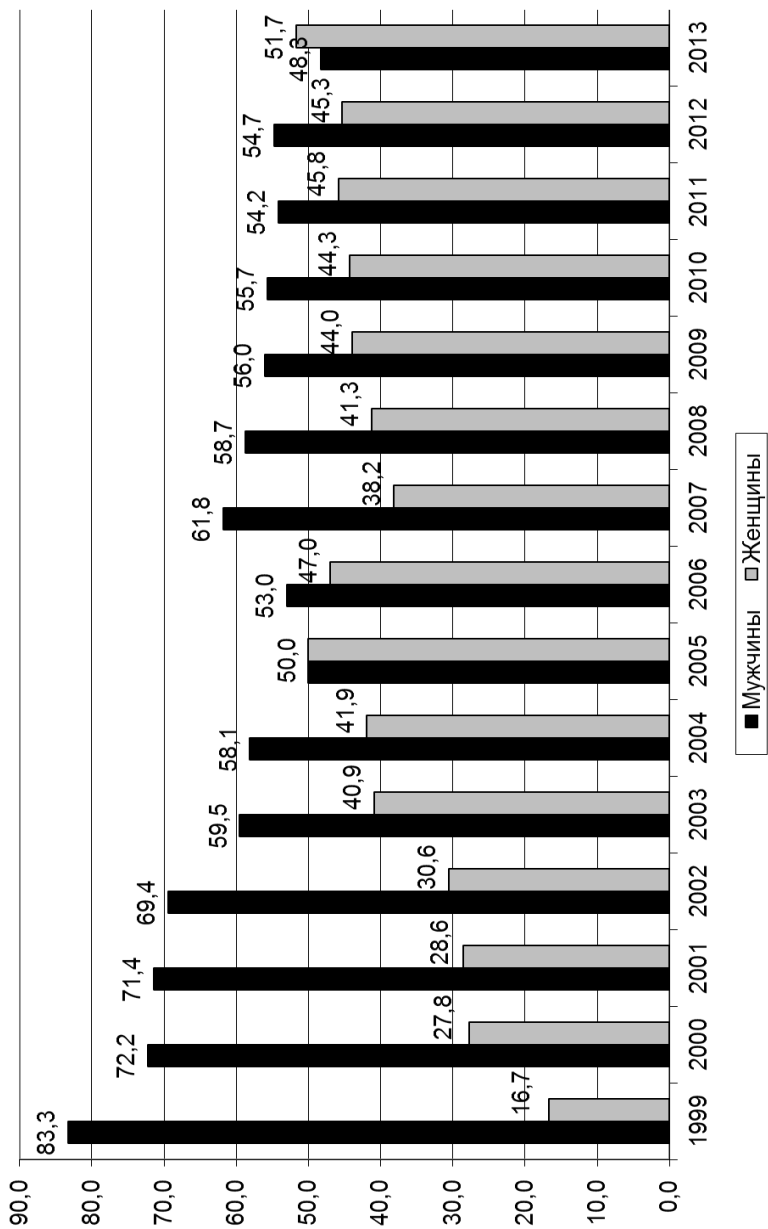


Рис. 2.14. Распределение ВИЧ-инфицированных по полу (%)

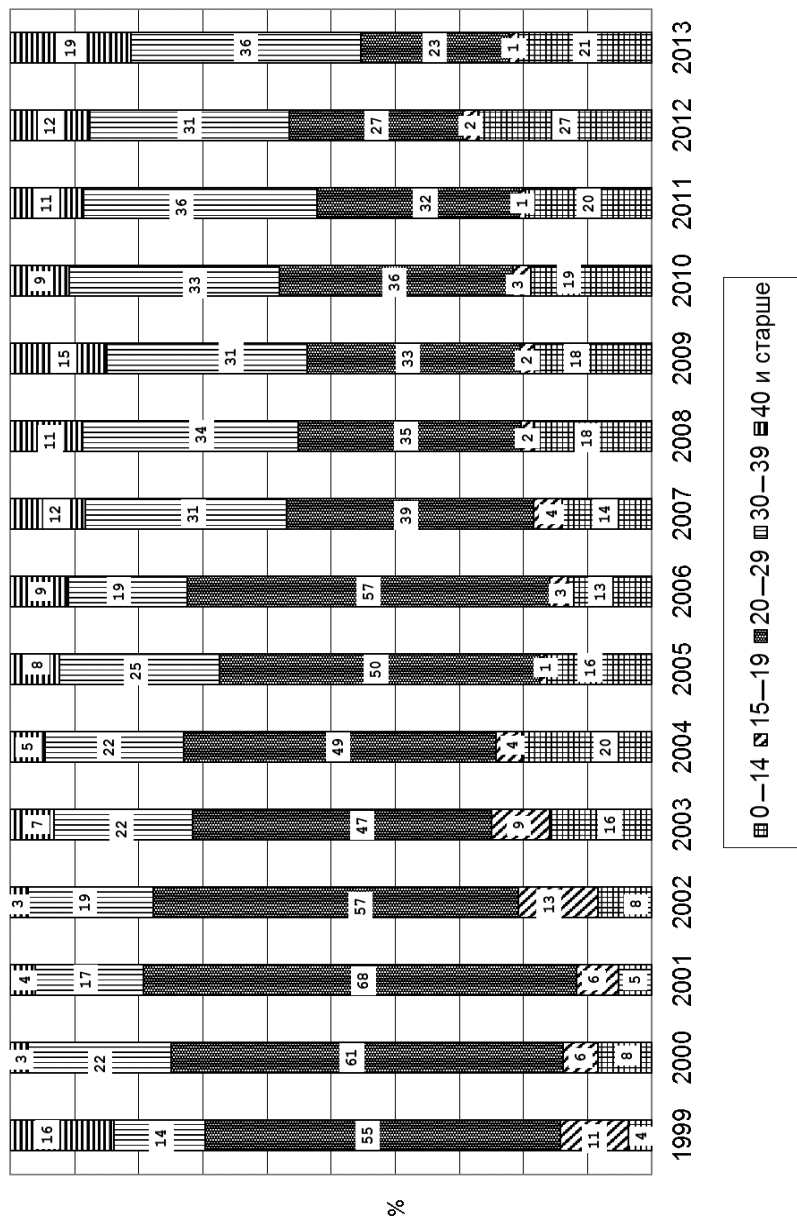


Рис. 2.15. Возрастная структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией из числа официально зарегистрированных

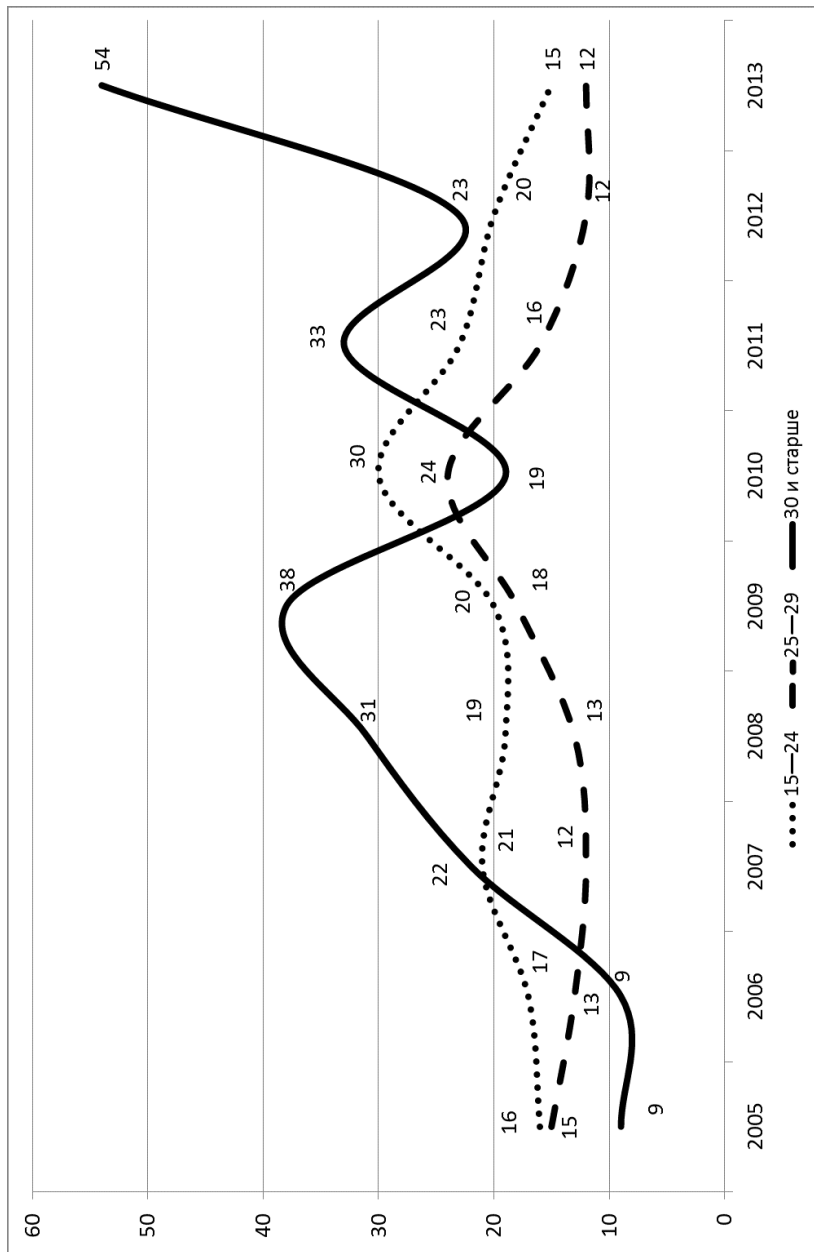


Рис. 2.16. Распределение впервые выявленных ВИЧ-инфицированных женщин по возрастным группам (абс. числа)

Пути передачи ВИЧ-инфекции. Снижение показателей заболеваемости и смертности от болезней, обусловленных СПИДом, наблюдается на фоне изменений в структуре путей передачи ВИЧ-инфекции. Основными путями передачи вируса являются половой и парентеральный. В 1999 г. около 90 % всех инфицированных индивидуумов заразились гемоконтактным способом, т. е. в результате использования контаминированных вирусом шприцев. С годами значимость парентеральной трансмиссии снижалась при реципрокном возрастании значимости полового пути передачи. Перекрест произошел в 2007 г. В 2013 г. на долю полового пути передачи приходилось 53,1 %, а парентерального – 23,7 % (рис. 2.17).

Снижение активности парентерального пути передачи в значительной мере связано с результатами профилактической деятельности неправительственных организаций. За последние 7 лет охват ПИН профилактическими услугами от их оценочного количества вырос с 28,5 до 85,7 %. Результаты биоповеденческих исследований говорят о снижении инфицированности ПИН с 13,7 % в 2007 г. до 5,1 % в 2013 г. За этот же период доля ПИН, использующих стерильный инъекционный инструмент возросла с 24,1 до 98,1 %, а среднее количество безвозмездно розданных шприцев на одного ПИН в год возросло с 45,6 до 75,4 (рис. 2.18).

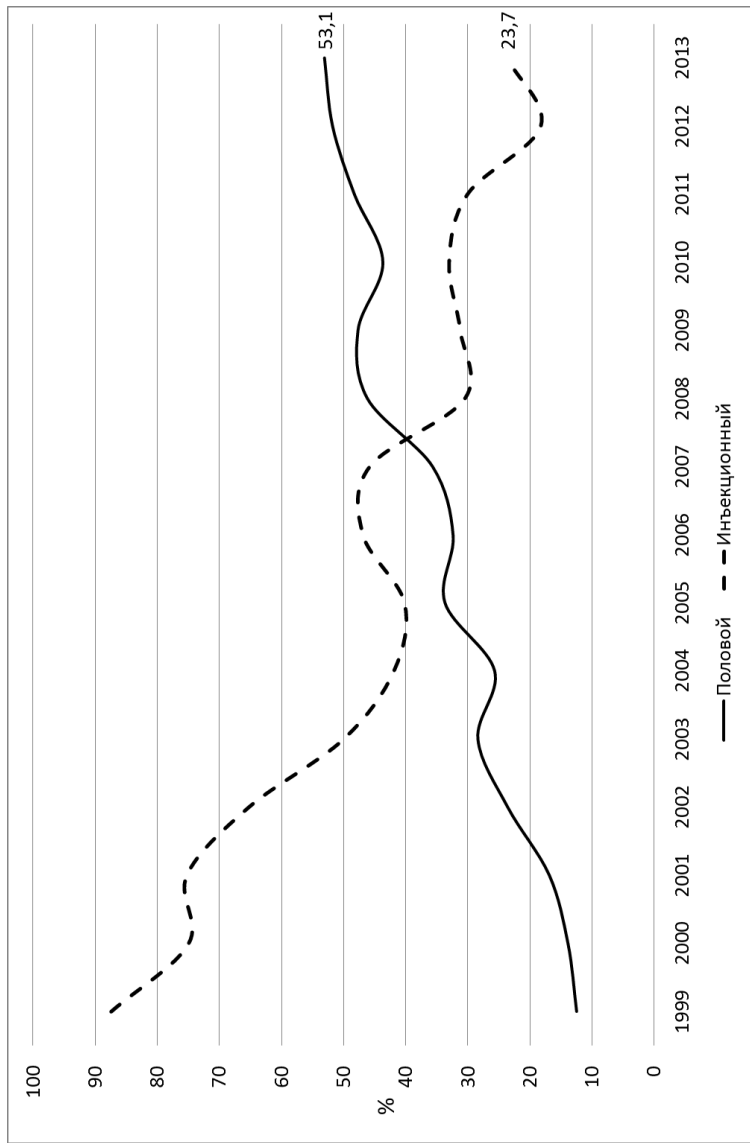


Рис. 2.17. Пути передачи ВИЧ-инфекции в Сумской области в 1999–2013 гг.

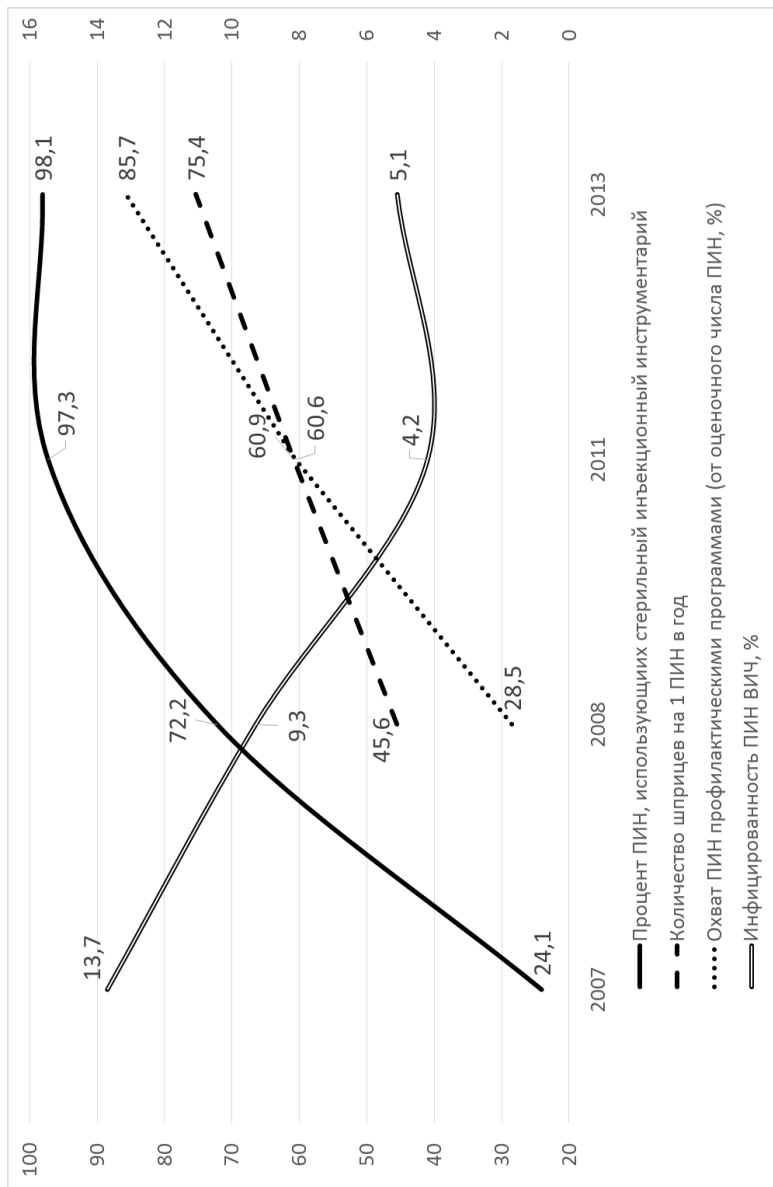


Рис. 2.18. Влияние профилактических программ на уровень инфицированности ПИН

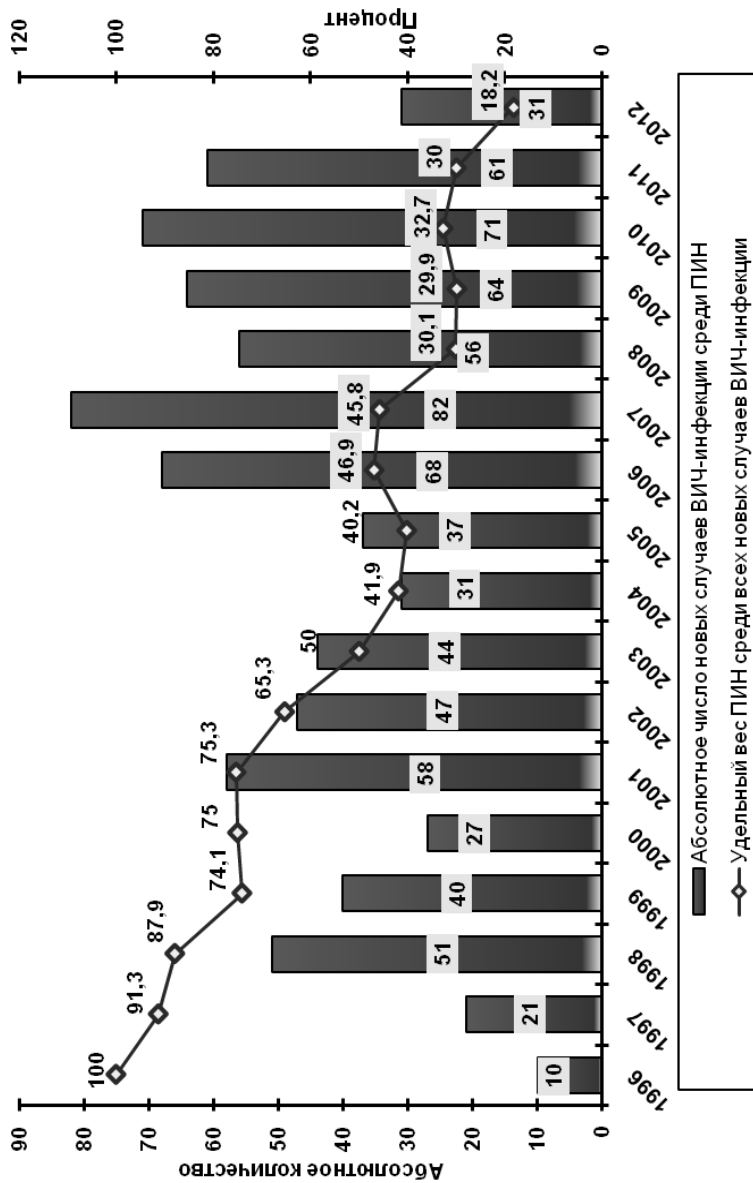


Рис. 2.19. Динамика регистрации ВИЧ среди ПИН

Таким образом, можно констатировать, что парентеральный, более “быстрый”, путь распространения вируса отошел на второй план. Известно, что парентеральный, т. е. инъекционный, путь передачи характерен для наркоманов, употребляющих тяжелые наркотики. Хотя их количество, а также число ВИЧ-инфицированных среди них постоянно растет, их доля в общем количестве вирусоносителей снижается, что сопровождается резкой активизацией полового пути передачи (рис. 2.19).

На современном этапе ВИЧ распространяется преимущественно “медленным” половым путем через так называемые группы-мостики от лиц с высоким риском заражения к общему населению. В настоящее время область оказалась в ожидании близкой новой волны эпидемии, которая будет распространяться благодаря рискованному половому поведению молодой сексуально активной части населения. В общей гетеросексуальной популяции происходит накопление недавно инфицированных лиц, которые из-за особенностей протекания ВИЧ-инфекции ещё не скоро смогут узнать о своем ВИЧ-статусе и активно распространяют вирус своим половым партнерам.

В то же время вертикальный путь распространения ВИЧ значительно уступает остальным. До 2006 г. ежегодно регистрировалось не больше 3 детей с подтвержденным ВИЧ-статусом, а начиная с 2007 г. диагноз подтверждается не более чем у 1 ребенка, рожденного от ВИЧ-инфицированной матери. Показатель вертикальной трансмиссии снизился с 25 % в 2003 г. до 0 % в 2010 г. (рис. 2.20, 2.21).

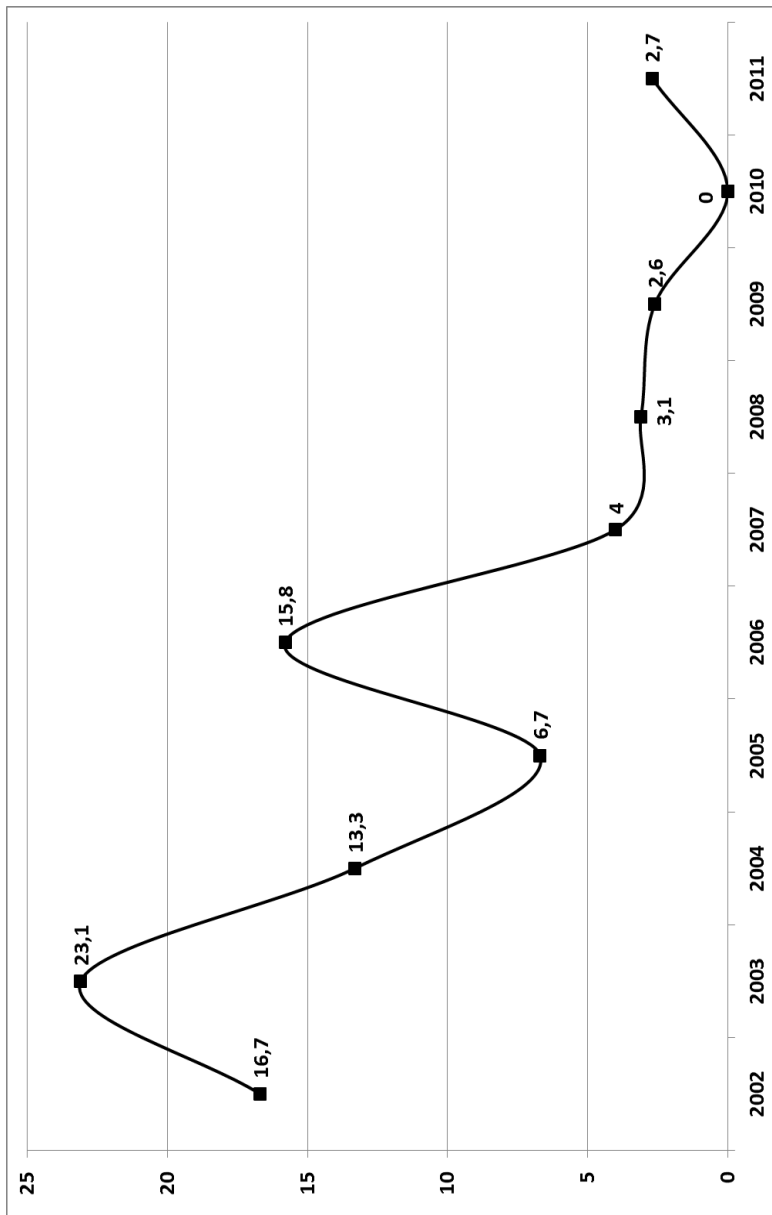


Рис. 2.20. Показатель вертикальной передачи ВИЧ
в Сумской области

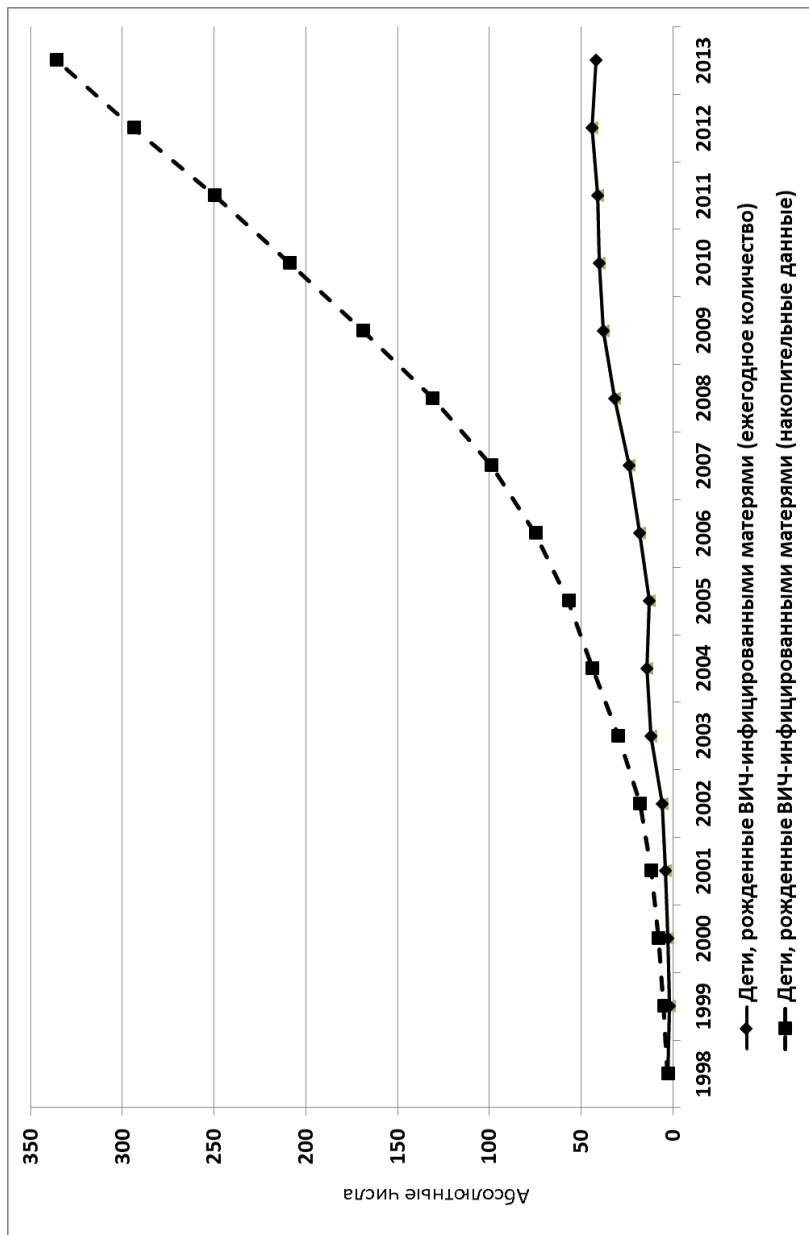


Рис. 2.21. Количество детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями в Сумской области

Выводы

1. Наблюдающаяся в Сумской области Украины эпидемия ВИЧ/СПИДа в общих чертах сходна с национальной картиной эпидемического процесса, однако имеет некоторые отличия: более позднее начало, сравнительно низкий уровень, признаки стабилизации.

2. Основной акцент эпидемического процесса в настоящее время переместился в общую гетеросексуальную популяцию.

3. ПИН остаются высокой группой риска в отношении ВИЧ-инфекции, а парентеральный механизм передачи сохраняет свою актуальность.

4. Вертикальная передача вируса происходит эпизодически и (пока) не имеет масштабов явления.

5. Мероприятия по противодействию эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа, осуществляемые в области, в целом адекватны существующей угрозе.

3. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В. А. Курганская, А. Г. Дьяченко, Е. Н. Мирошниченко

Вакцинация является наиболее важным достижением человечества в области медицины. Цель вакцинации – создание специфической резистентности к внешним патогенам путем имитации природного инфекционного процесса с благоприятным исходом. Основными ключевыми требованиями к вакцине являются ее эффективность и безопасность.

Как и в случае противогриппозной вакцины, в разработке вакцины против ВИЧ-1 главным препятствием является огромное генетическое разнообразие циркулирующих штаммов вируса [83, 131, 173, 243]. Две основные биологические особенности позволяют ВИЧ-1 избегать иммунного ответа хозяина: невероятно высокий уровень мутаций, особенно поверхностных гликопротеинов (ГП) и способность вируса инфицировать и поражать клетки адаптивной иммунной системы. В результате постоянных мутаций происходит непрерывная эволюция вируса в среде обитания: и внутри популяции, и в организме инфицированного хозяина. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 объясняется, отчасти, низкой точностью обратной транскрипции, высокой скоростью репликации и большим количеством репликативных циклов, влиянием врожденных и приобретенных иммунных реакций и устойчивостью к ним вируса [171]. В настоящее время выделяют тринадцать различных подтипов ВИЧ-1, связанных географически или эпидемиологически. Кроме того, существует множество дополнительных циркулирующих рекомбинантных форм

(CRF), являющихся продуктом генетического смешивания вирусов, инфицирующих разных индивидуумов, и коинфекции различными подтипами.

Наконец, надо иметь в виду, что для трансмиссии теоретически достаточно одной частицы ВИЧ. Однако это не означает, что для профилактики инфицирования вакцина должна обязательно иметь 100 % эффективность. На первом этапе конструирования вакцин приемлемой будет та, которая сможет снизить риск инфицирования на 50–70 % и даже менее, как это имело место в случае проекта, известного как RV144 [210]. Такая вакцина должна обладать высоким аффинитетом к вирусным структурам и длительно поддерживать высокий титр вируснейтрализующих (или иных) антител (АТ), гарантируя нейтрализацию вируса до его проникновения в клетку. Все это делает создание вакцины против ВИЧ чрезвычайно трудной задачей. Тем не менее проводимые в последние годы сложные исследования позволили, по крайней мере, более четко определить основные проблемы и сформулировать главные направления дальнейших исследований. Стало понятно, что антиВИЧ-вакцина должна вызывать длительный, напряженный, всеобъемлющий иммунный ответ и обеспечивать защиту организма против ВИЧ-1, несмотря на огромное разнообразие его вариантов.

Разработка вакцины облегчается, если известен тип протективного иммунного ответа. Действие традиционных противовирусных вакцин основывается на образовании вируснейтрализующих АТ (нАТ) и/или индукции клеточного иммунного ответа через активацию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL). Убитые и субъединичные вакцины слабо стимулируют CTL и действуют главным образом через механизмы, в основе которых лежит образование противовирусных нАТ, в то

время как живые ослабленные и векторные вакцины могут быть мощными стимуляторами и АТ, и CTL. Однако во всех случаях необходим сильный CD4+-ответ для индукции эффекторной функции и формирования иммунологической памяти [200]. Наиболее известные в мире вакцины действуют через образование нАТ. При разработке антиВИЧ-вакцины нейтрализующие АТ как мощные эффекторы стерилизующего иммунитета против ВИЧ-1 также находятся в центре внимания исследователей. Эксперименты с участием нечеловеческих приматов (НЧП) показали, что систематическое введение человеческих поливалентных нейтрализующих моноклональных антител (нмкАТ) полностью защищает от внутривенного, орального, ректального или вагинального инфицирования Х4-, Х4/Р5- или Р5-тропными вариантами вируса ОВИЧ (адаптированный к обезьянам ВИЧ) [135]. При этом защита достигается при относительно умеренных дозах поливалентных нмкАТ, уровни циркуляции которых вполне достижимы при активной вакцинации [104,105]. Комбинация широко нейтрализующих мкАТ может нейтрализовать до 100 % циркулирующего вируса *in vitro* [260] и подавить виремию в гуманизированной мышью модели *in vivo* [128]. Эти результаты показывают, что такая появившаяся *in vivo* комбинация АТ должна обеспечить надежную защиту от инфекции. Таким образом, главной целью АТ-вакцин является активная индукция поливалентных нмкАТ посредством иммунизации. Полученный в последние годы путем клонирования В-клеток ВИЧ-инфицированных лиц большой репертуар поливалентных нмкАТ [53] служит основой проводящихся во всем мире работ по конструированию антиВИЧ-1-вакцины.

Структура поверхностной оболочки ВИЧ и дизайн вакцины

Гликопротеины оболочки (Env) являются единственными вирусоспецифическими антигенами, доступными для антител на поверхности вируса и вирусинфицированных клеток, поэтому основная стратегия при разработке противовирусной вакцины должна основываться на выделении защитных антител. Известно, что во многих участках Env наблюдается быстрое изменение последовательностей за счет мутаций [43], что делает очевидной необходимость детального изучения механизмов изменчивости. Это, возможно, позволит понять, какие типы вирусных антигенов окажутся полезными при создании вакцин, и работа в каких направлениях, напротив, окажется тупиковой. В течение последних нескольких лет была выделена большая серия мкАТ, способных нейтрализовать широкий спектр циркулирующих штаммов ВИЧ-1, что свидетельствует о наличии значительного количества высококонсервативных эпитопов на ГП-оболочке ВИЧ-1 и способности организма человека формировать иммунный ответ на них [120,171]. На сегодняшний день четыре высококонсервативные области Env ВИЧ-1 определены в качестве мишеней для нейтрализующих АТ широкого спектра, в том числе участок связывания CD4+, четвертичный участок на V1-, V2-петлях, гликаны на внешней оболочке и мембранно-проксимальная наружная область (MPER) (рис. 3.1) [222].

В настоящее время существует консенсус относительно того, что эффективная противовирусная вакцина должна быть поливалентной, т. е. реагировать с широким спектром антигенных детерминант, имеющих в составе Env и, возможно, других вирусных белков. Только широкая специфичность сможет в той или иной степени

компенсировать высокую изменчивость ГП. Большая часть исследователей считает, что АТ, направленные против различных эпитопов оболочки ВИЧ-1, смогут блокировать внедрение вируса в клетку. Действительно, антитела к вариабельным петлям 1 и 2 (V1, V2) оболочки ВИЧ-1, расположенным в районе шипа, уменьшали риск инфицирования вирусом [210, 282].

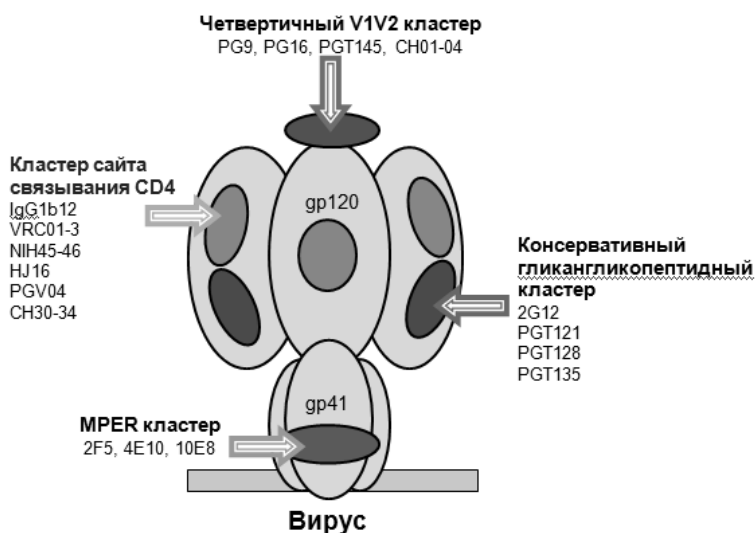


Рис. 3.1. Схема строения поверхностного рецептора вируса иммунодефицита человека. Под названиями кластеров приведены примеры моноклональных антител, полученных в пределах данного кластера

Исследования на приматах продемонстрировали, что векторные вакцины на основе аденовируса и поксвируса против вируса иммунодефицита обезьян (ВИО/SIV) дают

частичную защиту от заражения и что Env-специфические АТ снижают риск ВИО-инфекции [23]. Поствакцинальные АТ являются нейтрализующими и направлены против V2 и других эпитопов оболочки. Нейтрализующие АТ также могут осуществлять частичную защиту от ВИЧ-1 [111, 214], поскольку они включают различные эффекторные функции, которые стимулируют врожденный иммунитет уничтожать вирус или инфицированные вирусом клетки. Доказано, что у пациентов с низким уровнем сывороточного иммуноглобулина А (IgA) высокий уровень АТ-зависимых цитотоксичных клеток коррелирует со снижением риска инфицирования ВИЧ-1 [33]. Теоретически, усиление действия сывороточного IgA может уменьшить защитное действие не нейтрализующих АТ, поскольку уровень сывороточного IgA у вакцинированных положительно коррелирует с риском заражения ВИЧ-1. Известно, что защитная активность нейтрализующих АТ также зависит от Fc-области [104]. Кроме того, важно понять, каков должен быть антигенный контекст, чтобы определенный эпитоп индуцировал продукцию необходимых АТ в результате иммунизации. Таким образом, детальное понимание структуры Env и связанных с ним эпитопов поливалентных нейтрализующих АТ имеет важнейшее значение.

Env, безусловно, необходим ВИЧ-1 для инфицирования клеток-мишеней. Он является ключевым участником взаимодействия с клеточными рецепторами и слияния мембран вируса и клетки. В своей зрелой, функциональной форме Env состоит из трех субъединиц гетеродимера (gp41/gp120), нековалентно связанных между собой в виде тримера. Функционально рецептор состоит из двух частей. Наружная часть, собственно рецептор, состоит из трех субъединиц gp120, трансмембранная часть представлена gp41. Помимо

полипептидной цепи в состав gp120 входят в среднем 25 N-связанных гликановых участков, составляющих половину всей массы ГП. Географически набор эпитопов широко нейтрализующих мкАТ, представлен следующим образом: CD4-связывающая поверхность gp120; четвертичный кластер на верхушке тримера (шипа); gp120-кластер эпитопа гликопептидореактивных антител; мембранно-проксимальный наружный участок (MPER) gp41-кластера. Так как область MPER является одной из наиболее консервативных областей в пределах Env-гена ВИЧ-1 [83], она представляет собой отличную мишень для нейтрализующих АТ, что и привлекает большое внимание создателей вакцин. Поливалентные нейтрализующие АТ, такие как 2F5 и 4E10, распознающие эпитопы в области MPER трансмембранной части gp41 ВИЧ-1, были выделены от ВИЧ-инфицированных лиц [170]. Эти мкАТ с высокой эффективностью нейтрализуют широкий спектр различных субтипов М-группы ВИЧ-1 [30]. Индукция 2F5/4E10-подобных нейтрализующих АТ продолжает оставаться одной из главных целей создателей антиВИЧ-1-вакцины, хотя до сих пор все усилия были тщетными. Не увенчались успехом аналогичные попытки создания вакцины на основе MPER-области gp36 ВИЧ-2: хотя вакцина индуцирует образование MPER-специфических АТ, последние не способны нейтрализовать вирус [27]. Причина этого пока не понятна, так как аналогичные вакцины, созданные против нескольких ретровирусов животных, оказались весьма эффективными [27].

Недавно антиВИЧ-1-нейтрализующие мкАТ HGN194 против V3-петли в гликановой области ГП показали перекрестную защитную эффективность у детенышей макаков, что делает протективный V3-эпитоп еще одной потенциальной основой для создания вакцины [261]. В отличие от других мишеней широко нейтрализующих

мкАТ V3 является иммунодоминантным эпитопом и может быть использован для индукции нейтрализующих АТ. В настоящее время проводятся или уже закончены исследования отдельных нейтрализующих мкАТ или их комбинаций с целью определения защитной эффективности при пассивной иммунизации [260].

АТ могут не только прямо блокировать проникновение вируса в клетку (классическая нейтрализация), но также медиировать эффекторные функции через Fc-часть IgG. Модельные исследования на НЧП с использованием ОВИЧ89.6Р обнаружили протективную роль АТ-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) [277]. Интересно, что защитный эффект нейтрализующих мкАТ b12 против CD4-связывающего сайта реализуется также в основном через ADCC, а не посредством прямой нейтрализации [104].

Важное значение при разработке вакцины на основе антител имеет тип вируса, распространяющийся в популяции. В большинстве случаев при половом пути передачи инфекция вызывается так называемым Т/Ф-вирусом, отличающимся по своим свойствам от основной массы вируса, циркулирующего в крови при хронической инфекции. Анализ свойств Т/Ф-вирусов дал интересные результаты, касающиеся структуры и функций Env-области. Так, ряд исследователей обнаружили, что Т/Ф-вирусы используют корецептор CCR5, имеющий несколько более короткие переменные петли и менее гликозилирован, чем хронические штаммы [192, 270, 122]. Уменьшенное гликозилирование Т/Ф-вирусов повышает их восприимчивость к связыванию антителами, поскольку гликановое покрытие укрывает эпитопы от распознавания. Однако для создания эффективной вакцины необходимы дополнительные исследования свойств Т/Ф-вирусов.

Клеточные иммунные ответы и антиВИЧ-вакцина

В отличие от иммунного ответа посредством нейтрализующих АТ, который направлен на предупреждение инфекции, ответ цитотоксических Т-лимфоцитов вызывается путем распознавания клеток хозяина, инфицированных вирусом, а также направлен на уничтожение этих клеток. Было бы весьма полезным, если бы гипотетическая вакцина могла вызывать иммунный ответ, способный контролировать также репликацию вируса [133]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что клеточный иммунный ответ может контролировать вирусную репликацию у ВИЧ-инфицированных людей и SIV-инфицированных макаков-резусов, в том числе посредством CD8⁺ Т-лимфоцитов [159, 41, 76, 103]. Более того, получены данные, что ответ локализованных в лимфоузлах Т-клеток может быть предиктором эффективности живых аттенуированных антиSIV-вакцин [80]. Активность этих же CD8⁺-клеток обеспечивает супрессию ВИЧ-1 у инфицированных людей, влияя на их клинический статус [31]. Полагают, что вакцина, основанная на стимуляции Т-клеток, способна защитить от ВИЧ-1 одним из нескольких способов. Например, Т-клетки способны быстро мигрировать в участки слизистой, содержащие фокусы вирусной репликации, прерывая инфекцию на ранней стадии. Однако длительная защита будет зависеть преимущественно от поддержания высокого уровня активных клеток-эффекторов в месте локализации инфекции. Впрочем, наиболее реалистичными целями являются ослабление ранней репликации вируса и сохранение контроля над вирусемией таким образом, чтобы прогрессирование заболевания замедлилось или его удалось предотвратить, а репликация вируса снизилась. Для этого необходимы

координированные действия CTL совместно с CD4+ Т-клетками.

Другими важными аспектами клеточного иммунного ответа являются локализация и фенотип клеточных иммунных реакций, вызываемых вакцинацией. Литературные данные [106] свидетельствуют, что степень защиты приматов, вызванная введением живой ослабленной SIV-вакцины, строго коррелирует с функцией SIV-специфических, эффекторных Т-клеток в лимфатических узлах. Установлено также, что содержание защитных Т-клеток связано с постоянной репликацией вируса вакцины. В то же время контроль над вирусемией в клинических испытаниях в человеческой популяции до сих пор не достигнут [75].

Основные подходы к разработке антиВИЧ-вакцины

Современное состояние исследований в области разработки вакцин против ВИЧ-1 предполагает, что эффективная вакцина должна индуцировать продукцию Env-специфических АТ, способных блокировать инфекцию клеток-мишеней. Этот гуморальный иммунный ответ должен включать нейтрализующие (протективные) и/или ненейтрализующие АТ. Кроме того, антиВИЧ-вакцина должна вызывать клеточные иммунные ответы, способные контролировать вирусную репликацию. Эти ответы должны преимущественно включать Gag-специфические CD8+ Т-клетки. Так, вакцина, индуцирующая клеточный CD8+-ответ, оказалась эффективной против варианта SIV, устойчивого против нейтрализующих АТ [23]. Остается выяснить, какие именно антигены ВИЧ-1 должны быть включены в вакцину для решения проблемы невероятного разнообразия вируса.

В настоящее время существует четыре основные стратегии выбора антигенов при конструировании антиВИЧ-вакцины. Первый подход заключается в разработке конкретных вакцин для каждого географического региона, которые будут включать антигены, специально подобранные таким образом, чтобы соответствовать циркулирующим местным штаммам ВИЧ-1. Цель данных вакцин – вызвать ВИЧ-специфический иммунный ответ, который будет с высокой степенью вероятности эффективным в борьбе с региональными штаммами вируса. Второй подход заключается в разработке вакцины, которая будет вызывать синтез Env-специфических АТ, способных нейтрализовать широкий спектр подтипов ВИЧ-1. Третий подход заключается в разработке вакцины, способной вызывать иммунный ответ, направленный на высококонсервативные последовательности ВИЧ-1. Рациональность этой стратегии заключается в том, что иммунная система будет распознавать множество различных подтипов ВИЧ-1 через мишень общего эпитопа. Четвертая стратегия заключается в разработке вакцины, способной вызывать разнообразные вирусоспецифические ответы. Суть этой стратегии заключается в том, что чем больше ширина и глубина эпитопов ВИЧ-1, распознаваемых иммунной системой, тем больше будет шансов на то, что иммунные ответы будут соответствовать эпидемическим штаммам вируса.

Вакцины, вызывающие вирусоспецифический иммунный ответ

Один из подходов к преодолению проблемы вирусного генетического разнообразия заключается в разработке конкретных региональных вакцин, способных вызывать иммунные ответы на местные циркулирующие штаммы ВИЧ-1. Такая вакцина, специфическая для

определенного региона (Таиланда), была спроектирована. В ней были использованы иммуногены, характерные для местных тайских циркулирующих штаммов подтипа В [210]. Недостатком ее является то, что подобная вакцина не будет уместна в других регионах с иными подтипами вируса. Соответственно такие вакцины должны специально создаваться для конкретных регионов. Например, векторная вакцина ALVAC с иммуногенами подтипа С специфична для штаммов, циркулирующих в Южной Африке [173]. Теоретически, подобные вакцины могут быть разработаны для подтипа В в Северной Америке и Европе, подтипа А – на востоке Африки и т. п. К сожалению, ограничений у такого подхода гораздо больше, чем преимуществ. Так, становится практически невозможным тестирование таких вакцин в различных регионах мира. Кроме того, во многих регионах, таких как Центральная Африка, одновременно циркулирует несколько суб- и подтипов вируса.

Вакцины, стимулирующие выработку нейтрализующих антител широкого спектра

Ключевой вопрос к любой вакцине: способна ли она нейтрализовать вирус? [110]. Желаемым, но на данном этапе практически невозможным является создание ВИЧ-1-вакцины, которая будет вызывать продукцию АТ, способных нейтрализовать все циркулирующие штаммы вируса [43, 222, 234]. Нейтрализующие АТ вырабатываются только в случае врожденной инфекции и лишь у 10–30 % ВИЧ-инфицированных лиц [233]. До недавнего времени исследования были ограничены сравнительно небольшим количеством широко нейтрализующих мкАТ и ограниченным числом эпитопов-мишеней [233]. В последние годы были выделены и описаны десятки новых широко нейтрализующих мкАТ.

Например, L.M. Walker и его коллеги [260] описали 17 новых АТ, которые более широко нейтрализуют подтипы и некоторые из которых были в 10 раз более мощными, чем описанные ранее антитела PG9, PG16 и VRC01. J.F. Scheid и коллеги [223] обнаружили новый класс мощных АТ, имитирующих связывание с CD4, это т. н. агонистические CD4bs-антитела. J. Huang и его коллеги описали АТ, специфические к мембранно-проксимальной внешней области, нейтрализующие около 98 % тестированных штаммов вируса [111].

Несмотря на идентификацию большого количества широко нейтрализующих мкАТ, до сих пор остается не ясно, как выделить такие антитела путем иммунизации. В самом деле, одним из основных пробелов в области создания вакцины против ВИЧ-1 является отсутствие иммуногенов, способных вызывать выработку нейтрализующих АТ широкого спектра. В связи с этим некоторые лаборатории используют ранее выявленные антитела, такие как анти-V1V2 антитела PG9, PG16 и CH01–CH04, в качестве основы для разработки новых иммуногенов [137]. Одним из объектов интенсивных исследований в этом направлении является высококонсервативный участок связывания CD4 [137, 28]. Для выделения нейтрализующих эпитопов могут быть использованы и чисто белковые структуры [52, 282].

Вакцины, вызывающие высококонсервативный вирусоспецифический клеточный иммунный ответ

Третий подход к решению проблемы разнообразия ВИЧ-1 заключается в разработке вакцин, которые будут вызывать клеточный иммунный ответ, специфичный для высококонсервативных участков ВИЧ-1. Предполагается, что в процессе иммунного ответа, специфического для консервативных участков ВИЧ-1, будет распознаваться

множество различных подтипов вируса, поскольку разнообразные штаммы имеют общий высококонсервативный эпитоп. Эти иммунные реакции будут блокировать выход любых мутантов ВИЧ-1. Первоначальный акцент был сделан на создании природной последовательности наиболее консервативных среди циркулирующих штаммов ВИЧ-1 антигенов. Существуют доказательства того, что такие вакцины оказывают иммунное воздействие на ВИЧ-1 на этапе его проникновения в организм, но клеточный иммунный ответ оказывается недостаточным для контроля над вирусемией [215]. В этих разработках используют последовательности ДНК консервативных эпитопов различной длины. Разновидностью данного подхода является разработка иммуногена на основе строго консервативных сегментов ВИЧ-1 с полным исключением мутаций [215]. Консервативные последовательности, включенные в этот иммуноген, необязательно должны соответствовать каким-либо известным Т-клеточным эпитопам. Предполагается, что эти участки, в которых множественные мутации случаются крайне редко, являются иммунологически уязвимыми.

Вакцины, вызывающие высокоразнообразный вирусоспецифический иммунный ответ

Вышеуказанные стратегии разработки ВИЧ-1-вакцины имеют общую цель – вызвать специфическую иммунную реакцию, направленную на высококонсервативные участки ВИЧ-1, общие для широкого спектра вирусных штаммов. Противоположная стратегия заключается в разработке вакцин, вызывающих разнообразные иммунные реакции, специфические для множества последовательностей ВИЧ-1. Предполагается, что чем больше и разнообразнее иммунные реакции, тем

больше вероятность того, что вирус будет уничтожен. Разнообразие иммунных ответов включает Т- и В-клеточные реакции, способные распознать одновременно несколько участков ВИЧ-1 (ширина), а также несколько вариантов эпитопов для каждого локуса ВИЧ-1 (глубина).

Для реализации этой стратегии предлагается разработать поливалентные иммуногены, которые будут осуществлять нейтрализацию вируса несколькими различными способами [225]. Так, в рамках одной из исследовательских программ были разработаны ВИЧ-1-иммуногены на основе доминирующих в Кении, Танзании, Уганде и Таиланде подтипов вируса [66]. Недавние клинические испытания показали, что эта вакцина хорошо переносится и вызывает стойкие клеточные и гуморальные иммунные реакции [56].

Еще одним нестандартным вариантом является разработка так называемых «мозаичных» иммуногенов [246]. Эти иммуногены создаются для максимального представления в вакцинном иммуногене вирусного разнообразия [74]. Доказано, что мозаичные ВИЧ-1-иммуногены вызывают у НЧП большую ширину и глубину клеточного иммунного ответа, чем природные иммуногены вируса. Этот иммунный ответ сопоставим по эффективности с ответом антиEnv и нейтрализующих АТ. Кроме того, полноцепочечные мозаичные ВИЧ-1-иммуногены вызывали более интенсивный иммунный ответ, чем те иммуногены, иммунный ответ которых направлен только на консервативный участок вируса [22, 220].

Результаты клинических испытаний протовакцин

На сегодняшний день опубликованы результаты лишь нескольких масштабных клинических испытаний антиВИЧ-1-вакцин, удовлетворяющих критериям фазы

Пб/Ш [180]. Первичным критерием оценки эффективности вакцин является защита от инфекции взрослого населения. К сожалению, результаты были в целом разочаровывающими. В испытаниях вакцин VAX 003/004, содержащих рекомбинантный белок gp120, принимало участие в общей сложности 2546/5400 добровольцев – потребителей инъекционных наркотиков. Защитный эффект в этих испытаниях обнаружен не был. Компания Merck разработала несколько вариантов антиВИЧ-1-вакцин на основе gag/pol/nef-генов (вакцины HVTN 502/503) с использованием в качестве вектора аденовируса 5-го типа, а также вакцину на основе gag/pol/nef/env-генов с Ad5 ДНК в качестве вектора. В клинических испытаниях в рамках программы «Step» принимали участие в общей сложности 8500 добровольцев. Позитивных результатов также получено не было [41]. Более того, оказалось, что вакцинация повышает восприимчивость к вирусу: 90 добровольцев были инфицированы в ходе испытаний. Возможная причина этого – наличие у испытуемых иммунитета к вектору Ad5. В целом по отдаленным итогам в обеих группах инфицированных никаких различий в вирусной нагрузке или функциональных показателях Т-клеток не наблюдалось [100], поэтому маловероятно, что этот тип вакцин будет эффективным в предотвращении ВИЧ-инфекции.

Феномен RV144

Единственным светлым пятном на фоне всеобщего разочарования и скепсиса стали клинические испытания по программе RV144 комплексной вакцины, состоящей из ALVAC-HIV и AIDSVAX®gp120 В/Е. Дизайнеры вакцины полагают, что она индуцирует как гуморальный (АТ), так и клеточный ответ. Испытания были проведены в Таиланде на добровольцах общей группы риска с участием в каждой

из двух групп примерно 8000 человек. Следует отметить, что компонент AIDSVAX®gp120 В/Е в качестве самостоятельной вакцины оказался неэффективным в ходе III фазы испытаний в Таиланде при участии ПИН [199]. Эффективность предотвращения инфицирования, т. е. снижение риска, обнаруженное в рамках испытаний RV144, составило 31,2 % [210]. Этот результат был получен при использовании лишь одного из трех методов статистического анализа. Вакцина не влияла на раннюю постинфекционную вирусную нагрузку или количество CD4+ Т-клеток. Наибольший защитный эффект наблюдался у лиц с низким уровнем риска. Впрочем, защитный эффект оказался нестойким и начал снижаться уже через 6 мес. после вакцинации. Предполагается, что использование бустерной дозы вакцины через 12 мес. позволит сделать иммунитет более длительным и напряженным, а также повысит уровень защиты лиц групп повышенного риска. Однако даже такой скромный, частичный успех внушает надежду на скорое появление высокоэффективных вакцин против ВИЧ-1.

Таким образом, создание безопасной и эффективной профилактической ВИЧ-1-вакцины сталкивается с уникальными проблемами, связанными с генетическим разнообразием вируса, его своеобразной способностью умело избегать иммунного ответа и нашим ограниченным пониманием иммунологических механизмов защиты от инфекции. Однако последние научные исследования доказывают, что эти проблемы имеют свое решение и позволяют нам смотреть в будущее с оптимизмом.

4. АВАРИЙНЫЕ СИТУАЦИИ ПРИ РАБОТЕ С ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЛИЦАМИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

С. Л. Грабовый, А. Г. Дьяченко

Риск передачи инфекционной болезни от пациента врачу существовал с момента возникновения медицины. Однако в последние два десятилетия с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции и других гемоконтактных заболеваний для медицинских работников (МР), включая студентов и интернов, наблюдается многократное увеличение риска заражения в результате контакта с кровью или другими биологическими жидкостями (КБЖ) организма пациентов, содержащих патогенные микроорганизмы. Такие контакты с 1978 г. признаны профессиональной вредностью [157]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется по меньшей мере 2 млн случаев повреждения кожи (ПК) МР иглами, скальпелями и другими медицинскими инструментами с острыми краями, что может привести к попаданию в кровь более 20 различных патогенов, прежде всего вирусов гепатита В и С, иммунодефицита человека. Реальное количество таких случаев неизвестно, но гораздо больше регистрируемых; 90 % из них, как считают, происходит в развивающихся странах, а 90 % известных случаев регистрируется в развитых странах [45]. Только в Европе ежегодно регистрируется примерно 1 млн таких аварийных случаев (АС), которые часто сопровождаются контактом с кровью пациента [190, 204]. Несмотря на тот факт, что 70 % мировой ВИЧ-инфицированной популяции обитает к югу от Сахары, лишь 4 % всех зарегистрированных мировых инцидентов с МР связано с этим регионом [251]. Если в

Соединенных Штатах риск переноса ВИЧ вследствие АС составляет 0,3 %, то глобальный уровень риска является гораздо большим (4,4 %) [251, 190]. В результате АС каждый год в мире примерно 1000 (от 200 до 5000) МР приобретают ВИЧ-положительный статус [265]. Опрос, проведенный среди выпускников 2003 г. медицинской школы университета Торонто, показал, что 35 % (55 из 157) студентов хотя бы раз были травмированы иглой и лишь 50 % пострадавших обратились за медицинской консультацией [45]. 87,4 % хирургов-ортопедов США подчеркнули, что в текущем году они имели контакт с кровью пациентов, а 39,2 % сообщили о глубоком повреждении кожи острым инструментом в ходе какой-либо манипуляции [169, 247]. Среди патологоанатомов риск АС составлял одно повреждение кожи на 37 аутопсий и одно – на 2629 случаев забора материала [179]. Вследствие улучшения профессиональной подготовки МР и внедрения ряда профилактических мероприятий во многих странах мира риск контакта с КБЖ пациента значительно снизился. Так, в Соединенных Штатах лишь за 5 лет (с 1996 по 2000 г.) количество глубоких повреждений кожи уменьшилось с 1 млн до 385 тыс. [250]. В одном из ретроспективных исследований в Австралии уровень АС среди медицинских сестер составил 9,4/100 МР за 1 год, определенный за 10 лет средний уровень АС для всех категорий МР составил 8,79/100 МР за 1 год [150, 265]. В крупном университетском госпитале в Карачи, Пакистан, уровень инцидентов за 6 лет сократился почти вдвое – с 4,3 до 2,5 АС на 100 МР за 1 год [280]. Впрочем, такие низкие цифры связаны, возможно, с неполной регистрацией инцидентов. В директиве ЕС 2010/32/EU по предупреждению случаев ПК прописаны минимальные требования в отношении профилактики ПК и подобных аварийных ситуаций, и установлены сроки выполнения

этих требований на различных уровнях. Во всех странах ЕС эти требования должны быть введены до 11 мая 2013 г. Но даже в странах с высокоразвитой медициной, даже для студентов-медиков, несмотря на их знания, внимательность и осторожность, сохраняется высокий риск инфицирования. Поэтому в мире не прекращается работа по совершенствованию существующей системы учета АС и профилактического лечения пострадавших. Наконец, постконтактная профилактика (ПКП) резко снижает риск инфицирования [108]. К сожалению, в Украине нет формальной государственной системы учета, надзора и профилактического лечения при инцидентах с повреждением кожи и без него. Последний вид АС вообще почти не регистрируется в нашей стране и области, что свидетельствует о недооценке МР риска инфицирования этим путем.

Ниже приводятся результаты ретроспективного анализа аварийных ситуаций, произошедших в медицинских учреждениях Сумской области при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным или при работе с биожидкостями пациентов. Представлены также разработанные нами практические рекомендации по совершенствованию учета АС и профилактике инфицирования МР.

По состоянию на 01.04.2013 г. в базу EPINet внесена информация относительно 63 аварийных случаев, произошедших при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным лицам за период с 2003 по 2013 год. Из них 12 – контакт с биологическими жидкостями и 51 – повреждение кожи медицинским инструментарием. Учитывая штатное количество медицинских работников, подлежащих медицинскому страхованию (примерно 12000 человек), средневзвешенный уровень АС за 10 лет составил 0,6–0,7 случаев на 100 МР за год.

Контакт с кровью и другими биологическими жидкостями. За последние 10 лет только 12 медработников известили о контакте с биологическими жидкостями ВИЧ-инфицированных при оказании им медицинской помощи. Последний случай был зарегистрирован в январе 2013 года. 6 из 10 медработников, обратившихся за помощью, были медсестры, 4 – врачи, один фельдшер, одна младшая медицинская сестра. Наибольшее количество аварий (6) состоялось у кровати пациента, 3 – при оказании медицинской помощи на дому, по одному – в операционной, палате интенсивной терапии, приемном покое. Во всех случаях фамилия пациента – источника биологической жидкости была известна. В 8 случаях контакт состоялся с кровью пациента, в 3 – с кровью и мокротой, в одном – с кровью и лекарственным средством. В 11 случаях кровь была явно видна в биологических жидкостях.

В 7 аварийных ситуациях контакт состоялся с неповрежденной кожей, в 4 – с поврежденной кожей, в одном – с неповрежденной кожей и слизистой оболочкой глаз. В 7 случаях биологическая жидкость попала на незащищенную кожу или слизистую, в 3 – на участок кожи, не прикрытый средствами индивидуальной защиты (СИЗ), в одном – просочилась сквозь СИЗ, еще в одном попала на незащищенную кожу и на участок кожи, не прикрытый СИЗ. В 6 случаях СИЗ вообще отсутствовали.

Причина АС – непосредственный контакт с пациентом (6), разрыв инфузионной системы (5), фиксация руки пациента; продолжительность – не более 5 мин (11), от 5 до 14 мин; место контакта – ладони (9), лицо (2), предплечья (1).

Стаж работы по специальности: до 1 года – 1, от 1 до 5 лет – 2, от 6 до 10 лет – 1, 10 лет и больше – 6.

Квалификация: высшую категорию имели 4 МР, первую категорию – 1 МР, вторую категорию – 2, 3 были без категории, один МР не подлежал аттестации (младшая медсестра). Место события: 4 случая произошли на дому, 3 – в туберкулезном отделении, по одному – в реанимационном, инфекционном, торакальном, терапевтическом и хирургическом отделениях.

Повреждения кожи. Травмы медицинских работников, связанные с оказанием медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, регистрируются гораздо чаще, чем контакт с БЖ, что свидетельствует о большей настороженности МР относительно ВИЧ, однако реальное количество таких травм является значительно большим. Из 51 травмированного за последние 10 лет МР 49 % составляли медицинские сестры, 21,6 % – врачи, 15,7 % – младшие медицинские сестры, 5,9 % – фельдшеры, 4 % – фельдшеры-лаборанты, по 2 % травм – интерны и студенты.

39,2 % всех травм произошло в манипуляционных, 15,7 % – в операционных, 13,7 % – у постели пациента, 7,8 % – в реанимационных палатах, по 5,9 % – в патологоанатомическом отделении и на улице, 3,9 % – в приемном покое, по 2 % – в клинической лаборатории, в родильном отделении, на посту медсестры и кабинете врача амбулаторного приема. Почти в двух третях случаев устройствами, причинившими повреждение кожи, были шприцы, в 17,6 % – шовные иглы, в 3,9 % – иглы инфузионно-трансфузионных систем, многократные скальпели, другие острые предметы, в 2,0 % – перидуральная или эпидуральная игла, скарификатор, одноразовый скальпель, предметное стекло, другие стеклянные предметы. Ни один из медицинских инструментов, травмировавших МР, не относился к «безопасным медицинским устройствам».

В 43,1 % случаев травма произошла во время пользования инструментом, в 51 % – при неосторожном обращении с использованным медицинским инструментарием, в 3,9 % случаев травмирование произошло при неосторожном обращении с патологическим материалом, полученным при аутопсии, в 2 % – во время удержания пациента.

В 60,8 % случаев местом травмы была левая рука, в 31,4 % – правая рука, в 7,8 % – правая нога. Во время получения травмы ладоней рук 91,3 % медработников работали в одной паре резиновых перчаток, 8,7 % – в двух парах. Повреждения целостности кожи рук без применения СИЗ не регистрировались.

Только у 11,8 % медработников травма была глубокой, у 47,1 % – средней глубины и у 41,2 % – поверхностная.

Стаж работы 48,1 % травмированных был больше 10 лет, 21,6 % медработников работали от 1 до 5 лет, 19,7 % – от 6 до 10 лет, в 5,9 % случаев стаж неизвестный, 1 медработник работал меньше года, еще один был студентом.

21,6 % травмированных не имели квалификационной категории, 21,6 % – имели высшую категорию, 17,7 % – вторую категорию или не подлежали аттестации, 9,8 % – первую категорию, у 9,8 % МР категория неизвестна, один пострадавший был студентом.

В 15,7 % случаев авария произошла в отделениях фтизиатрического профиля (11,8 % – терапевтических, 3,9 % – хирургических), в 11,8 % – в хирургических, в 9,8 % – в реанимационных, инфекционных, в 7,8 % – в акушерско-гинекологических, в 5,9 % – в психиатрических, операционных, терапевтических отделениях и судебно-медицинском учреждении, в 3,9 % – на территории лечебно-профилактических заведений, в

приемных отделениях, в 2 % – в детском неврологическом, патолого-анатомическом, стоматологическом отделениях, женской консультации, клинико-диагностической лаборатории, на дому.

В 49 случаях назначалась постконтактная экстренная профилактика ВИЧ-инфекции (ПКП). До 2005 г. для проведения ПКП применялся один препарат, с 2005 г. используется комбинированная АРТ. В течение указанного периода времени в области применялись 4 схемы профилактики: в 15 случаях азидотимидин, ламивудин и лопинавир, усиленный ритонавиром, в 6 – азидотимидин, ламивудин и нельфинавир, в 4 – азидотимидин, ламивудин и ифавиренц, в одном – абакавир, ламивудин и лопинавир, усиленный ритонавиром. Назначение профилактического лечения проводилось врачами областного центра профилактики и борьбы со СПИДом, учитывая соотношение риска инфицирования и побочное действие препаратов.

В 3 случаях ПКП не назначалась в связи с поздним обращением, в одном – в связи с медицинскими противопоказаниями, 2 МР отказались от лечения, в одном случае препараты были отменены в связи с побочным действием, в другом – в связи с негативным отношением пациента к ПКП. В 6 случаях причиной обращения за профилактическим лечением была настороженность МР. У всех лиц, получавших профилактическое лечение, наблюдались побочные действия антиретровирусных препаратов, характерные для данной группы лекарственных средств. Важным моментом в развитии побочных эффектов у медицинских работников, которым предназначалась профилактика, является то, что степень побочного действия препаратов четко коррелировала с психологической напряженностью, вызванной страхом инфицирования и возможными административными

последствиями инцидента. Из зарегистрированных побочных действий чаще всего наблюдалась тошнота – у 26 человек, рвота – у 10, слабительный эффект – у 8, нарушения сна – у 7, головокружение – у 6, галлюцинации – у 2. Для уменьшения побочного действия АРТ назначались соответствующие медицинские препараты и проводилось психологическое консультирование, которого в некоторых случаях было достаточно для улучшения психического состояния травмированного работника.

После курса профилактического лечения все травмированные работники были обследованы на наличие антител к ВИЧ в сроки, установленные действующим законодательством. ВИЧ-инфекции выявлено не было. Мониторинговое обследование 7 медработников пока продолжается.

Предупреждение инфекций, возникающих вследствие профессиональной деятельности МР, основывается на тех же принципах, что и профилактика любых заболеваний. Эти принципы обычно классифицируют на первичную, вторичную и третичную профилактику. Первичная профилактика включает безопасные методы обследования пациента, безигольные системы, тренировки с использованием безопасных процедур, осознание высокого риска контакта с КБЖ в ходе выполнения медицинских процедур. Вторичная профилактика включает немедленное уведомление относительно АС и оценку степени риска, в основе которого лежит характеристика состояния пациента и МР, а также природа и обстоятельства самого инцидента. Исходя из этих данных, назначают профилактическое лечение, наблюдение и надзор. Третичная профилактика включает медицинские консультации для пострадавших лиц, рекомендации по переходу на безопасную работу и реабилитацию. Срочная и исчерпывающая информация

является основой данной системы. Без нее вторичная и третичная профилактика не имеет смысла.

Приведенные в работе факты свидетельствуют, что едва ли не главной проблемой профилактики АС и распространения гемоконтактных инфекций среди МР нашей страны и Сумской области в том числе, является отсутствие отлаженной системы информации о происходящих инцидентах. Это, в свою очередь, вызывает у МР пренебрежительное отношение к контактам с КБЖ, протекающих без повреждения кожи. Именно благодаря этому средний за несколько лет уровень АС в нашем регионе был меньше единицы на 100 МР, что в 8–10 раз ниже приведенных в литературе данных [117, 150, 280]. Поэтому для нашей страны проблема регистрации АС представляется особенно острой. Ее решение является первым обязательным шагом на пути уменьшения риска инфекции МР вследствие профессиональной деятельности. Проблема своевременной и полной фиксации аварийных случаев остается актуальной во всем мире. Согласно опубликованным исследованиям, 5–65 % всех инцидентов, в т. ч. с повреждением кожи, не регистрируются [116, 281]. Низкий уровень отчетности характерен не только для средних МР, когда значительное количество инцидентов происходит без повреждения кожи, но и для хирургов [126]. В то же время тщательные исследования в разных частях мира показали, что уровень инцидентов с повреждением кожи колеблется от 17 до 30 на 100 коек в год [117, 265, 280]. Эти данные демонстрируют необходимость более целевого и тщательного обучения и осведомленности МР относительно риска инфицирования и мероприятий по предупреждению АС и их возможных последствий.

Регистрация и дальнейшее наблюдение за пострадавшим в инциденте МР зависит от природы

контакта, то есть степени опасности АС. Предлагаем при оценке и регистрации АС использовать четырехступенчатую шкалу опасности: I степень – контакт неповрежденной кожи или слизистой оболочки с кровью или биологической жидкостью пациента, информация об инфекционном статусе которого отсутствует; II степень – такой же контакт, но инфекционный статус пациента подтвержден; III степень – контакт поврежденной кожи с КБЖ, содержащие вирус; IV степень – гемотрансфузия или трансплантация органа от инфицированного донора. Травмы острым инструментом, ранее не использованным, не классифицируются. На наш взгляд, такая классификация будет способствовать сокращению времени реагирования на АС и позволит усовершенствовать стандартные алгоритмы относительно профилактики возможных последствий. Целесообразно также присваивать инцидентам цветовой код опасности, например красный (самый высокий), оранжевый, желтый, зеленый.

Еще один важный аспект проблемы – состояние источника инфекции (пациента). Даже если инфекционный статус пациента хорошо известен, надо взять за аксиому необходимость повторного тестирования крови пациента на HCV в ПЦР и провести анализ на оболочечный (HbeAg) и поверхностный (HbsAg) антигены HBV.

С целью оценки знаний, соответствия и практики МР при возникновении аварийных состояний предлагается разработать и внедрить во все медицинские учреждения области простой стандартный опросник. Опросник должен включать три раздела: **знания** (политика лечебного учреждения, манипуляционные протоколы и схемы ликвидации последствий аварии); **соответствие** (разница в схемах реагирования, когда известно, что пациент является носителем опасного вируса (HIV, HBV, HCV), и когда

данной информации нет; **практика** (вопросы касаются иммунного статуса МР, титра антител и возможных конкретных сценариев аварийных случаев) [6].

Для предупреждения случаев профессионального инфицирования МР при возникновении АС в стране внедрены универсальные методы профессиональной профилактики гемоконтактных инфекций, в том числе ВИЧ-инфекции, утвержденные приказом МЗ Украины от 23.11.2007 № 740 «О мерах по организации профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку, медицинской помощи и социального сопровождения ВИЧ-инфицированных детей и их семей». На их основе предлагаем для использования в работе схему ликвидации аварийной ситуации при оказании медицинской помощи, связанной с риском инфицирования ВИЧ, которой мы руководствовались в последние годы. Следует отметить, что в настоящее время на рассмотрении МЗ Украины находится проект приказа «Об утверждении форм учетной документации и отчетности относительно регистрации аварийных ситуаций и проведения постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции», предлагающий новые подходы к действиям МР при возникновении АС.

СХЕМА ЛИКВИДАЦИИ АВАРИЙНОЙ СИТУАЦИИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, СВЯЗАННОЙ С РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ

Неотложные действия на месте аварии, направленные на недопущение попадания ВИЧ в организм медицинского работника

*Действия при возникновении аварийной ситуации,
связанной с загрязнением неповрежденной кожи
медработника ВИЧ-инфицированным биоматериалом:*

1. Тщательно вымыть руки с мылом под проточной водой.
2. Обработать место загрязнения одним из дезинфектантов (70 % раствором этилового спирта, 3% раствором перекиси водорода, 3 % раствором хлорамина).
3. Промыть водой с мылом и повторно обработать спиртом.

*Действия при возникновении аварийной ситуации,
связанной с попаданием ВИЧ-инфицированного
биоматериала на слизистые оболочки медработника:*

1. При попадании на слизистые оболочки ротовой полости прополоскать 70 % раствором этилового спирта.
2. При попадании на слизистые оболочки полости носа закапать нос 30 % раствором альбуцида.
3. При попадании на слизистые оболочки глаз промыть глаза водой, закапать 30 % раствором альбуцида.

*Действия при возникновении аварийной ситуации,
связанной с попаданием ВИЧ-инфицированного
биоматериала на медицинский халат или одежду:*

1. Халат или одежду снять, замочить в одном из дезрастворов.
2. Кожу рук и другие участки тела при их загрязнении через одежду протереть 70 % раствором этилового

спирта, а затем промыть водой с мылом и повторно протереть спиртом.

3. Загрязненную обувь дважды протереть тряпкой, смоченной в растворе одного из дезинфицирующих средств.

Действия при возникновении аварийной ситуации, связанной с повреждением кожи, слизистых оболочек медперсонала:

1. Немедленно обработать перчатки спиртовым антисептиком или другим дезинфицирующим средством с вирулицидным действием.
2. Снять перчатки рабочей поверхностью внутрь, бросить их в дезинфицирующий раствор.
3. Если появилось кровотечение, его не нужно останавливать в течение нескольких секунд. Затем избыток крови необходимо убрать тампоном, смоченным в 70 % этиловом спирте или спиртовом антисептике.
4. Если нет кровотечения, то надо выдавить кровь (не тереть!), избыток крови убрать тампоном, смоченным в 70 % спирте или спиртовом антисептике.
5. Тщательно вымыть руки с мылом под проточной водой.
6. Поврежденное место обработать одним из дезинфектантов (70 % раствором этилового спирта, 5 % настойкой йода при порезах, 3 % перекисью водорода).
7. На рану наложить бактерицидный пластырь, надеть напальчник.
8. При необходимости продолжать работу, надев новые резиновые перчатки.

Организационные меры, связанные с возникновением аварийной ситуации при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированному лицу

Действия по регистрации аварии, организации предоставления консультативной помощи и назначения медикаментозной профилактики инфицирования ВИЧ-пострадавшему медработнику специалистами центра профилактики и борьбы со СПИДом:

1. Сообщить заведующему отделением или председателю режимной комиссии (комиссии инфекционного контроля) лечебно-профилактического учреждения о возникновении аварийной ситуации.
2. Оценить риск трансмиссии, учитывая:
 - тип экспозиции (переливание крови, тип биологической жидкости, глубину повреждения и размер раны, другие);
 - инфекционный статус пациента и вирусную нагрузку.
3. Составить срочное сообщения об аварийном случае и заполнить форму 108-1/о «Журнал регистрации аварий при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным и работе с ВИЧ-инфицированным материалом».
4. Срочно уведомить территориальный центр профилактики и борьбы со СПИДом и территориальное учреждение государственной санэпидслужбы Украины об аварийной ситуации в лечебно-профилактическом учреждении.
5. Решить вопрос относительно транспортировки пострадавшего медицинского работника в территориальный центр профилактики и борьбы со СПИДом.

6. В случае наличия антител к ВИЧ у пациента – источника аварийной ситуации – при исследовании быстрыми тестами необходимо срочно (в течение 2 часов, но не позднее 72 часов) доставить пострадавшего медработника в территориальный центр профилактики и борьбы со СПИДом для решения вопроса о назначении медикаментозной профилактики ВИЧ-инфицирования.

Подготовка к проведению медикаментозной постконтактной профилактики профессионального ВИЧ-инфицирования

Определение статуса пациента-источника аварийной ситуации относительно наличия возбудителей парентеральных инфекций

1. Получить согласие пациента или его законного представителя (если пациент недееспособный) на проведение исследований на наличие антител к возбудителям парентеральных инфекций.
2. Провести исследование на наличие анти-НСV, анти-ВИЧ 1/2, HBsAg (если иммунитет неизвестен) у пациента с помощью быстрых тестов.
3. Получить результаты исследований на наличие анти-НСV, анти-ВИЧ 1/2, HBsAg с помощью быстрых тестов.

Действия в случае отсутствия антител к ВИЧ у пациента-источника аварийной ситуации при проведении исследования быстрыми тестами

1. Дальнейшие действия по постконтактной профилактике профессионального ВИЧ-инфицирования не проводятся.
2. Занести результат обследования пациента в форму № 108-1/о «Журнал регистрации аварий при оказании

медицинской помощи ВИЧ-инфицированным и работе с ВИЧ-инфицированным материалом».

Действия в случае выявления антител к ВИЧ у пациента-источника аварийной ситуации при проведении исследования быстрыми тестами:

1. Взять кровь у пациента на наличие анти-ВИЧ 1/2 для подтверждения в ИФА, полученного в быстром тесте результата.
2. Получить согласие пострадавшего медработника на проведение исследований на наличие антител к ВИЧ, клинических и биохимических исследований.
3. Взять кровь у исполнителя процедуры для:
 - проведения исследований на наличие анти-ВИЧ 1/2 в ИФА;
 - проведения клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
 - определения показателей функции печени (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза; щелочная фосфатаза, общий билирубин).
4. В случае, если пострадавший медработник женщина репродуктивного возраста, – сделать тест на беременность.

Действия в случае обнаружения антител к возбудителям парентеральных вирусных гепатитов у пациента-источника аварийной ситуации при проведении исследования быстрыми тестами:

1. Взять кровь у пациента на наличие анти-НСV, HBsAg для подтверждения в ИФА полученного в быстром тесте результата.
2. Получить согласие исполнителя процедуры на проведение исследований на наличие антител к

- возбудителям парентеральных вирусных гепатитов, клинических и биохимических исследований.
3. Взять кровь у исполнителя процедуры на наличие анти-НСV, анти-НВs (в случае иммунизации против НВV), анти-НВс (иммунный статус), анти-НВс + анти-НВs (иммунный статус неизвестен) для исследования в ИФА.
 4. Оценить риск трансмиссии, учитывая:
 - тип экспозиции (переливание крови, канюли, другие);
 - инфекционный статус пациента и вирусную нагрузку.
 5. Проверить иммунный статус работника (гепатит В). При необходимости провести иммунизацию или ввести иммуноглобулин.
 6. Направить медицинского работника для консультации и организации диспансерного наблюдения в лечебно-профилактическое учреждение, оказывающее медицинскую помощь больным парентеральными вирусными гепатитами.

Мероприятия, проводимые специалистами территориального центра профилактики и борьбы со СПИДом

Назначение медикаментозной профилактики

1. Оказать пострадавшему медработнику консультативную и психологическую помощь.
2. Оценить риск трансмиссии, учитывая:
 - тип экспозиции (продолжительность контакта, глубина повреждения, предмет, повлекший повреждение, другие);
 - инфекционный статус пациента и вирусную нагрузку.

3. Определить отсутствие противопоказаний к назначению профилактического курса антиретровирусных препаратов.
4. При наличии риска инфицирования пострадавшего и отсутствии противопоказаний получить согласие на проведение медикаментозной профилактики ВИЧ-инфицирования.
5. Назначить медикаментозную профилактику ВИЧ-инфицирования тремя антиретровирусными препаратами на срок 28 дней.
6. На период проведения химиопрофилактики и 6 месяцев после нее рекомендовать пострадавшему медработнику:
 - воздержание от половых сношений или использование презервативов, чтобы предотвратить возможное дальнейшее распространение инфекции;
 - не быть донором крови и ее производных, а также спермы или органов;
 - если пострадавшая женщина, у которой есть грудной ребенок, прекратить кормление грудью.
7. В случае выявления в ИФА антител к ВИЧ в крови пострадавшего медработника во время обследования, проведенного сразу после аварии, прекратить медикаментозную профилактику ВИЧ-инфицирования.

*Диспансерное наблюдение за пострадавшим
медработником*

1. В течение срока химиопрофилактики рекомендовать пострадавшему медработнику еженедельно являться на осмотр в территориальный центр профилактики и борьбы со СПИДом или к инфекционисту по месту жительства для оценки соблюдения режима приема препаратов, развития побочных эффектов, изменения

- самочувствия и эмоционального состояния.
2. Рекомендовать пребывание на диспансерном учете в территориальном центре профилактики и борьбы со СПИДом или у инфекциониста по месту жительства в течение года после аварийной ситуации.
 3. Рекомендовать обследование на наличие антител к ВИЧ через 3, 6 и 12 месяцев после аварии.

Выводы

С целью реального снижения уровня аварийных ситуаций считаем необходимым разработать и внедрить:

1. Единую обязательную систему учета аварийных ситуаций и стандартизированную базу данных таких случаев на государственном уровне. Отсутствие соответствующей системы тормозит прогресс в области профилактики профессиональных заболеваний медицинских работников гемоконтактными инфекциями. Небольшое количество зафиксированных и приведенных в работе инцидентов говорит о том, что огромное количество их остается пока вне поля зрения существующей системы надзора, что может привести к значительному росту заболеваемости среди медработников. Создание единой информационной системы, охватывающей основные гемоконтактные инфекции (HIV, HBV, HCV), является насущной необходимостью. Все лечебно-профилактические учреждения должны иметь адекватную учетно-лечебную систему, доступную 24 часа в сутки, 365 дней в году.

2. Учебные программы для медработников различного уровня по предупреждению аварийных случаев при выполнении медицинских процедур, алгоритмы подготовки медицинского инструмента к дезинфекции и утилизации.

3. Регулярный тренинг медработников с использованием безопасного инструментария.

4. Междисциплинарные обсуждения аварийных случаев.

5. Мониторинг уровня ведущих гемоконтактных инфекций в медицинских учебных заведениях.

5. РОЛЬ МУКОЗНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е. Н. Горобченко, А. Г. Дьяченко, Е. А. Мирошниченко

5.1. Кишечный барьер и гомеостаз

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека предоставляет обширный набор мест для обитания микробов, которые либо коэволюционируют с *Homo sapiens* как симбионты, либо являются потенциальными патогенами. В разных отделах ЖКТ человека обитает примерно от 500 до 1000 видов бактерий [12] общей численностью 10^{13} – 10^{14} клеток, что в 100 раз больше общего числа клеток организма. Совокупный метагеном кишечной микрофлоры также более чем в 100 раз превышает общее число генов в геноме человека. Эта сложная микробная популяция, согласно оценкам, обеспечивает до 10 % всего метаболизма [269]. У различных видов эукариот, в том числе и человека, взаимосвязь между бактериальными сообществами и их хозяевами носит мутуалистический и симбиотический характер [17]. Большая часть индигенной микрофлоры кишечника имеет почвенное происхождение и несет значительное число генов, полезных для организма хозяина. Симбиотические преимущества для человека включают продукцию дополнительной энергии и питательных веществ, переваривание пищи и предотвращение колонизации ЖКТ условно- и безусловно патогенными микроорганизмами [64].

Создание и поддержание гомеостаза в отношениях между хозяином и колонизирующей его микрофлорой влечет за собой постоянное сложное взаимодействие между ними. Мукозная иммунная система, в том числе эпителиальные клетки, играет существенную роль в

сохранении этого равновесия. Учитывая гигантское количество ксенобиотиков, постоянно находящихся в ЖКТ и регулярно поступающих в организм с пищей, и критическую важность сохранения симбиотических отношений с микробиотой, иммунная система вынуждена, с одной стороны, сосредоточить в районе кишечника (в lamina propria, лимфоидных кластерах жировой ткани (FALC), региональных лимфоузлах и других сайтах) большое количество иммунокомпетентных клеток, а с другой, поддерживать баланс между пермиссивными, толерантными ответами на пищевые антигены и комменсальную микробиоту и энергичными деструктивными воспалительными ответами на патогены. Этот тонкий баланс сохраняется за счет постоянного взаимодействия между микробиотой, кишечным барьером и мукозной иммунной системой, что является предпосылкой для нормального кишечного гомеостаза. Дисбаланс системы может привести к аутоиммунному воспалению или инфекционной патологии.

Первым барьером в отношении микрофлоры является физическое разделение кишечных бактерий и хозяина (рис. 5.1). Важными компонентами барьера являются эпителиальные клетки кишечника, энтероциты, формирующие огромную площадь взаимодействия с микроорганизмами. В эпителии также находятся бокаловидные клетки-продуценты слизи и клетки Панета (Paneth, КП) – продуценты антимикробного пептида [12]. Еще одна важная функция этих клеток – обеспечение нормального функционирования эпителиальных стволовых клеток (СК).

Продуцируемая клетками слизь образует слой, избирательно ограничивающий контакт между бактериями и клетками кишечника. Полагают, что этот механизм ограничивает повреждения, вызываемые воспалительными

реакциями [119]. Несмотря на этот физический барьер, распознавание и контроль кишечного микробного контента является важнейшей функцией кишечной иммунной системы и осуществляется через подключение соответствующих иммунных реакций. Важным механизмом взаимодействия мукозных клеток иммунной системы с симбиотическими и патогенными бактериями является распознавание характерных для микроорганизмов молекулярных пэттернов (специфических наборов) при помощи наследственно кодируемых рецепторов (pattern recognition receptors, PRR). Бактериальный дисбактериоз в просвете кишечника вызывает активацию PRR.

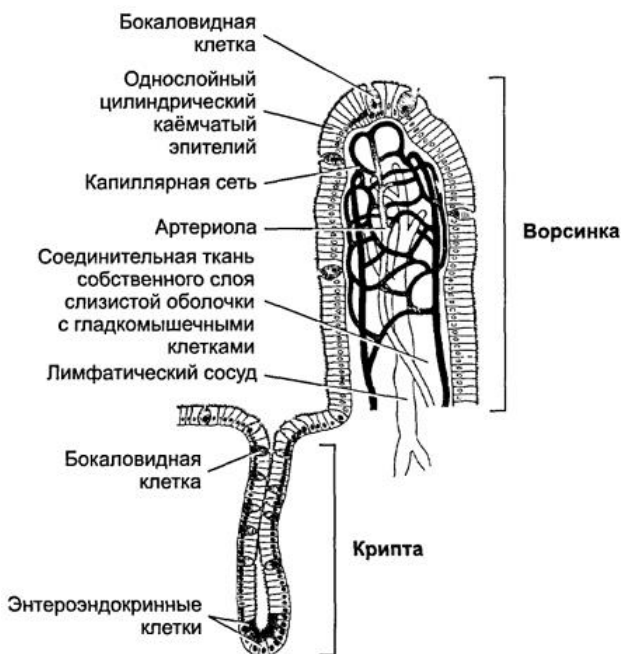


Рис. 5.1. Структурная организация кишечного эпителия

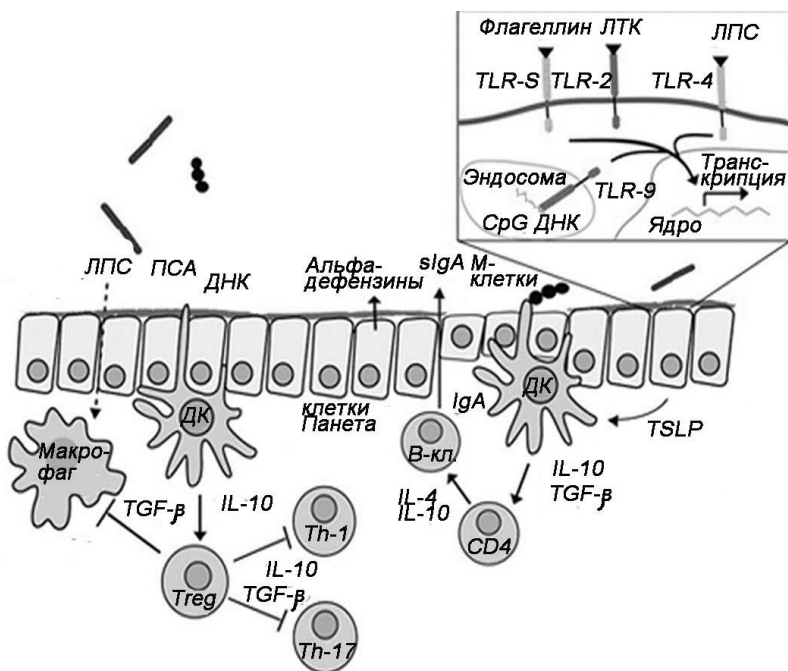


Рис. 5.2. Схема взаимоотношений эпителиальных и иммунных клеток

Наиболее известными рецепторами такого типа являются Toll-подобные рецепторы (TLR), обнаруженные у широкого спектра клеток. TLR выявляет различные консервативные микробные структуры, такие как липотейхоевые кислоты (ЛТК) – TLR-2, липополисахариды (ЛПС) – TLR-4, флагеллин – TLR-5, CpG ДНК – TLR-9 [264]. Одним из самых важных и распространенных рецепторов является TLR-4, активация которого может вызвать либо апоптоз, либо некроз клеток определенного типа. Бактериальная инвазия в эпителий может также инициировать апоптоз и отделение

клеток от базальной мембраны). Повышение проницаемости эпителиального барьера разрешает микробную транслокацию, что может привести к интенсивной воспалительной реакции, часто осложняющейся коагуляционным некрозом.

Активные формы кислорода (ROS), производимые клетками хозяина в ответ на бактериальную инвазию, также участвуют в повреждении кишечного эпителия. В поврежденных энтероцитах активируются JNK- и Hippo-сигнальные пути, при этом синтезируется Upd3-лиганд для Domeless-продукта, активирующего JAK/STAT-сигнальный путь в КЭСК, стимулируя их размножение и дифференцировку в энтероциты. Дополнительно Upd3 индуцирует синтез венозного (Vein)-фактора в мышечных клетках, активирующего EGFR/RAS/MAPK-сигнальный путь в КЭСК, также содействуя их пролиферации и дифференцировке [244].

Другие важные группы PRR включают ассоциированные с сахарами лектины и семейство NOD-белков. NOD-белки расположены в цитоплазме энтероцитов и активируются при инвазии патогенов. NOD-1-вариант имеется во всех энтероцитах, другой вариант, NOD-2, экспрессируется только в клетках Панета и играет важную роль в синтезе криптодина и дефензинов [239]. Установлено, что взаимодействие комменсальных микроорганизмов с TLR важно для целостности кишечного эпителия [206].

Слизистая оболочка кишечника обновляется каждые два-пять дней. В этом процессе кишечные эпителиальные стволовые клетки (СК) заменяют утраченные или изношенные клетки кишечного эпителия новыми клетками. Важную роль в этом процессе играет EGFR-сигнальный путь. Он стимулирует стволовые клетки к делению так, чтобы их дочерние клетки заменяли

поврежденный эпителий. Стволовые клетки являются обязательным атрибутом кишечного эпителия и находятся там на постоянной основе. В то же время в слизистую кишечника из костного мозга осуществляется регулярный транспорт относительно небольшого числа гемопоетических плюрипотентных стволовых клеток. Последние, проходя через LP и контактируя с иммунокомпетентными клетками (ДК, Th17 и другими), приобретают коммитированный, т. е. линейно ориентированный фенотип. В кишечном эпителии находятся уже только тканеспецифические СК, поддерживающие тканевой гомеостаз посредством либо пролиферации, либо дифференцировки.

Функционирование СК строго зависит от сигналов своего микроокружения, часто обозначаемого словом «ниша». Эпителий кишечника организован в виде миллионов крипт, содержащих стволовые клетки и быстро делящиеся TA-клетки, и ворсинок, состоящих в основном из постмитотических абсорбирующих энтероцитов. В ответ на различные воздействия в слизистой происходят структурные изменения: меняются длина ворсинок, глубина крипт, скорость кругооборота клеток. Ключевым компонентом ниши являются клетки Панета (КП), которые играют важную роль в регулировании кишечной архитектуры: располагаясь рядом со входом/выходом микрососудов в ворсинки, КП регулируют рост кровеносных сосудов через секрецию ангиогенинов. КП находятся в криптах рядом и в тесной связи со стволовыми клетками и активируют их в ответ на различные стимулы. КП критически важны для поддержания гомеостаза СК через Wnt-сигнальный путь. Кроме того, в зависимости от характера внешнего сигнала в КП изменяются активность сигнального пути mTORC1 и экспрессия костного стромального антигена 1 (Bst-1) [278]. Последний является

эктоэнзимом, который продуцирует паракринный фактор, циклическую АДФрибозу и медирует эффект на функцию СК. Тесное взаимодействие между КП и СК обеспечивает упорядоченную регенерацию кишечного эпителия на постоянной основе.

Специализированные структуры, контролирующие кишечный контент, присутствуют в лимфоидной ткани кишечника (GALT) (рис. 5.2). К ним относятся Пейеровы бляшки (ПБ) в тонком кишечнике и лимфоидные фолликулы в толстой кишке, покрытые особым эпителием, содержащим немукозные микроскладчатые (М) клетки. Эти клетки лишены микроворсинок и специализируются на транспорте антигенов в ПБ, где антигены поглощаются антигенпредставляющими клетками (АПК) [134]. Дендритные клетки (ДК), основные АПК в ПБ, взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами, индуцируя соответствующие иммунные ответы в зависимости от типа стимула. Поэтому ПБ являются основными местами индукции мукозных адаптивных иммунных реакций [221]. После активации лимфоциты возвращаются в lamina propria (LP) или кишечный эпителий для выполнения эффекторных функций. Гетерогенная популяция кишечных интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), как полагают, регулирует целостность кишечного эпителиального барьера и регенерацию и уменьшает повреждения, полученные эпителием в результате местных иммунных реакций [213]. Кроме того, LP содержит ДК, которые могут контролировать содержание просвета кишечника за счет проникновения дендритов через эпителий, обеспечивая тем самым механизм тестирования кишечного содержимого за пределами ПБ [211]. ДК являются центральными регуляторами адаптивных иммунных реакций, иницируя либо эффекторные ответы, либо толерантность. Мукозная иммунная система

содержит много различных субпопуляций ДК, имеющих разные функциональные характеристики.

В отсутствие воспалительных сигналов комменсальные микроорганизмы вызывают толерантное (наивное) созревание ДК, что приводит к индукции различных типов регуляторных Т-клеток (Treg), в том числе CD4+CD25+Foxp3+-лимфоцитов [21], либо гипореактивных Т-клеток [16]. Сохранение популяции Treg зависит от уровней IL-2, IL-10 и TGF- β , которые, в свою очередь, зависят от непрерывной фоновой активации комменсальными микроорганизмами [217]. Кроме того, кишечные ДК являются сильнодействующими индукторами синтеза IgA В-клетками, который не только имеет антипатогенный эффект, но и предотвращает проникновение комменсальных бактерий в организм хозяина [149]. IgA составляет свыше 70 % общего объема продукции иммуноглобулинов организмом человека. Несколько граммов секреторного иммуноглобулина (sIgA) поступает в просвет кишечника ежедневно, что оказывает значительное иммунологическое давление на кишечную микробиоту [241].

Со своей стороны, индигенная микрофлора также оказывает большое влияние на иммунную систему. Исследования на мышах-гнотобионтах показали, что присутствие бактерий имеет решающее значение для нормального развития GALT и других вторичных иммунных органов. Отсутствие бактерий или небольшое их количество вызывает GALT-серию негативных эффектов, в том числе ограниченное развитие ПБ, снижение активации В-клеток и секреции IgA, уменьшение числа эпителиальных лимфоцитов. Нарушаются также функции эпителия, о чем свидетельствует сокращение жизненного цикла энтероцитов и изменение продукции слизи [232].

Действие комменсальных бактерий на иммунную систему является дуалистическим по своей природе. С одной стороны, индуцируются механизмы, поддерживающие толерантность и/или предотвращающие воспаление. Данные механизмы включают в себя продукцию IgA, продукцию в эпителии β -дефензина [15, 258], усиление целостности эпителиального барьера через TLR сигнальные пути [206], индукцию Treg клеток и даже иммуносупрессию [123, 124, 175]. С другой стороны, воздействие комменсальных бактерий вызывает экспансию популяции эффекторных воспалительных лимфоцитов, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) кишечного эпителия и продуцирующих IL-17 CD4+ Т-хелперов (Th17) [177, 113]. Th17 и другие IL-17 продуцирующие клетки, участвуют во многих воспалительных и аутоиммунных реакциях [3, 55, 182]. Они играют также важную роль в защитных мукозных реакциях против внеклеточных бактерий и грибов [257]. Цитокины IL-17 и IL-22, экспрессируемые клетками Th17, кооперативно усиливают экспрессию антимикробных пептидов [144]. Интересно отметить, что индукция популяций Treg и Th17 одинаково зависит от TGF- β -сигнала. Таким образом, похоже, что оба типа Т-клеток индуцируются сигналами от кишечных бактерий и баланс между этими антагонистическими типами регуляторных Т-клеток определяется конкретными взаимодействиями хозяина и микроорганизмов, вытекающими из определенного иммунологического контекста [262]. Комменсальные бактерии способны влиять на иммунную систему слизистой не только через межклеточные взаимодействия, но и через секрецию иммунномодулирующих молекул. К ним относятся: АТФ, усиливающий поляризацию Th17-лимфоцитов [13]; полисахарид А (PSA), индуцирующий созревание

популяции Th17-клеток [156] и ДНК, которая индуцирует синтез IFN- α , способствуя целостности кишечного эпителия [121]. Кроме того, кишечный эпителий постоянно подвергается воздействию воспалительных молекул, таких как ЛПС и пептидогликаны. Несмотря на непрерывную бомбардировку миллионами разнообразных антигенов, кишечная иммунная система сохраняет уникальную способность поддерживать толерантность к большей части из них в присутствии множества иммунных триггеров, минимизируя в то же время риск системной инфекции. Таким образом, конечным результатом взаимодействия между комменсальной микробиотой и мукозной иммунной системой является усиление мукозных защитных механизмов, уравновешенных ингибированием потенциально опасных воспалительных иммунных реакций. В отсутствие патогенных стимулов, факторов вирулентности или хронического воспаления взаимодействие между хозяином и микробом приводит преимущественно к развитию толерантности и кишечному гомеостазу.

5.2. ВИЧ-инфекция и взаимодействие между кишечной микробиотой и организмом хозяина

Как только вирус проникает в слизистую оболочку кишечника, он находит большой пул покоящихся Ki67-CD4+ Т-клеток (центральные клетки памяти); до 60 % данных клеток инфицируются и начинают продуцировать вирус, образуя плотную сеть инфицированных клеток в слизистой оболочке кишечника, способных передавать инфекцию неинфицированным клеткам посредством клеточных контактов. Это позволяет поддерживать непрерывную цепь передачи вируса и формирует крупный резервуар латентного вируса, который пока не поддается эрадикации. В то же время ВИЧ-инфицированные

эффекторные CD4+ Т-клетки разных субпопуляций и макрофаги производят большое количество вируса, создавая высокий вирусный градиент в слизистой оболочке кишечника, что приводит к амплификации инфекции и распространению ее на большие расстояния [249]. Помимо восприимчивых CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ оказывает прямое влияние и на энтероциты. Вирусный белок ТАТ ингибирует поглощение глюкозы энтероцитами, изменяя их функции; белок gp120 увеличивает внутриклеточное содержание кальция в энтероцитах и вызывает деполимеризацию тубулина, что, в свою очередь, приводит к дисфункции цитоскелета с дестабилизацией межклеточных соединений и повышению кишечной проницаемости. Одновременно наблюдается уменьшение экспрессии генов, участвующих в восстановлении слизистого эпителия, и увеличение активности генов иммунной системы, что приводит к высоким уровням провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферон (INF)- γ и интерлейкин (IL)-6, -8 и -12 [37, 98].

Связанная с ВИЧ-инфекцией энтеропатия характеризуется атрофией ворсинок, гиперплазией крипт, малабсорбцией витамина B₁₂ и желчных кислот, повреждением эпителиальных клеток с апоптозом энтероцитов и нарушением тесных клеточных контактов, что приводит к увеличению кишечной проницаемости. Кроме того, деплеция Пейеровых бляшек, а также CD4+ Т-клеток в *lamina propria* слизистой в сочетании с пониженной продукцией секреторного IgA и дефензинов создают условия, способствующие постоянному размножению микробов в просвете кишечника, микробной транслокации с повышением плазменных уровней липополисахаридов и 16S рРНК, которые могут спровоцировать хроническую активацию местного и

системного иммунитета, что может привести к прогрессированию заболевания [37, 39, 40, 112, 115, 132].

Известно, что наиболее разрушительное воздействие ВИЧ-инфекция оказывает на физиологическое взаимодействие между комменсальной микробиотой и иммунной системой: после ВИЧ-инфекции быстро истощаются CD4+-клетки, ассоциированные с мукозной иммунной системой [132, 161], сокращается число ДК [145], изменяется состав лимфоцитов, входящих в состав мукозы [178], истощаются и становятся анергичными $\gamma\delta$ Т-лимфоциты [201]. Данные изменения мукозной иммунной системы имеют серьезные последствия для иммунологической функции всего кишечника и влекут за собой нарушения эпителиальных репаративных процессов и повышение эпителиальной проницаемости [218, 146]. Конечным результатом этого является повышение риска желудочно-кишечных инфекций на всех этапах развития ВИЧ/СПИДа [125] и высокая распространенность расстройств ЖКТ неизвестной этиологии [129]. Хроническая иммунная активация и воспаление уже давно описаны как характерные черты прогрессирующей ВИЧ-инфекции, хотя источник воспаления остается предметом дискуссии. Действительно, при ВИЧ-инфекции наблюдается повышенная активация В-клеток, ускорение жизненного цикла Т-клеток и повышенный уровень провоспалительных цитокинов. В этом провоспалительном состоянии репликация ВИЧ заметно увеличивается [158], причем решающую роль в этом явлении играет активация ядерного фактора транскрипции NF- κ B [65]. Характерно, что степень системной иммунной активации, определяемой по экспрессии маркера иммунной активации CD38 на CD8+ Т-клетках, является лучшим предиктором прогрессирования ВИЧ, чем вирусная нагрузка или число CD4+ Т-клеток [87]. Установлено, что именно кишечник

является источником хронического воспаления. Дисфункция мукозного иммунного ответа вследствие избирательного истощения иммунных клеток мукозы кишечника, в том числе эффекторных CD4+-клеток и ДК [161, 97], может повлиять на системную иммунную активацию путем массивной транслокации микробов и бактериальных продуктов из ЖКТ [40]. Результирующее провоспалительное микроокружение [218] может затем привести к дальнейшему повреждению кишечной барьерной функции, увеличению бактериальной транслокации, питающей системное воспаление. Действительно, данные свидетельствуют о том, что бактериальная транслокация влияет на состояние активации иммунной системы и, в свою очередь, на прогрессирование ВИЧ.

У части ВИЧ-инфицированных, т. н. непрогрессирующих, даже без лечения отмечается низкая вирусная нагрузка и сохраняется умеренный уровень системного воспаления [68, 72]. Механизм, включающий контроль вирусной репликации, по-видимому, позволяет сохранить целостность кишечного барьера, сдерживая, таким образом, микробную транслокацию и сохраняя на низком уровне ответ на бактериальные продукты [218, 153]. Показано, что у непрогрессирующих сывороточный уровень ЛПС ниже, чем у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией [40]. Одна неделя лечения антибиотиками, сопровождающаяся стерилизацией кишечника, заметно снижает сывороточный уровень ЛПС у макаков, инфицированных SIV, с сопутствующим уменьшением в фекалиях грамотрицательных бактерий и маркеров воспаления. Однако после двух недель лечения антибиотиками плазменные уровни ЛПС снова увеличиваются, по-видимому, из-за роста других видов бактерий в кишечнике [40]. Хотя АРТ, как было показано,

усиливает эпителиальную барьерную функцию [85], бактериальная транслокация все же препятствует восстановлению числа CD4+ Т-клеток [151].

Кишечная микрофлора ВИЧ-инфицированных пациентов, как оказалось, содержит более высокие уровни патогенов, таких как синегнойная палочка и *Candida albicans* [91], и пониженные или неопределяемые уровни видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [271]. У обезьян, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян (SIV), колит является обычным осложнением инфекции, в результате чего снижается микробное разнообразие и увеличивается доля *Campylobacteriaceae* [160]. Поскольку аберрантная микрофлора у ВИЧ-инфицированных пациентов легче проникает через кишечный барьер и обеспечивает воспалительный стимул для репликации ВИЧ, представляется вполне логичным терапевтическое воздействие на микрофлору кишечника, что может оказывать благоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции в целом.

Имеется несколько важных доказательств того, что ВИЧ модулирует системный иммунитет, смещая баланс Th1/Th2 в сторону Th2-ответов. Недавно было предположено, что индукция синтеза Th2-цитокинов [228, 42] и постепенное увеличение IL-4 и IgE [114, 276], наблюдаемое после ВИЧ-инфекции, может быть следствием Th2-ответа на вирусные белки, такие как gp120, p24 и p17 [26]. Хорошо известно, что значительная часть ВИЧ-инфицированных пациентов страдает от частых и сильных аллергических реакций [208]. С другой стороны, повышенная выживаемость некоторых лиц связана с их способностью поддерживать энергичный Th1-ответ и более высокие уровни IFN- γ [101, 256]. Индуцированное вирусом переключение иммунитета с Th1 на Th2-статус резко снижает иммунологический контроль

репликации ВИЧ и ведет к уменьшению защиты от оппортунистических инфекций. Этот иммунный дисбаланс может также усугубить воспаление и барьерную дисфункцию в кишечнике, так как увеличение продукции IL-4 может привести к подавлению противомикробных функций Th17-клеток, входящих в состав мукозы кишечника [102].

5.3. Микробная транслокация в патогенезе ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей потерей CD4+ Т-клеток и массивной дисрегуляцией иммунной системы, необратимо ведущим к СПИДу. Традиционная модель развития болезни считает, что острая фаза инфекции сопровождается быстрым, но транзиторным снижением содержания CD4+ Т-клеток в периферической крови и почти таким же быстрым и полным восстановлением этой потери. Хроническая инфекция, напротив, характеризуется постепенным и глубоким снижением числа CD4+ Т-лимфоцитов (рис. 5.3). Таким образом, ВИЧ-инфекция, как полагают, патогенетически связана с относительно медленным разрушением пула CD4+ Т-лимфоцитов, что приводит, в конечном итоге, к коллапсу иммунной системы. Данная модель основана на измерении содержания CD4+ Т-клеток в периферической крови.

Лишь недавно стала очевидной потенциальная важность воздействия микробных продуктов, попадающих в кровь в результате нарушения эпителиального барьера кишечника у ВИЧ-положительных индивидуумов, на развитие заболевания. Впервые указали на возможную причинную связь между воспалением, прогрессией ВИЧ-инфекции и циркулирующими уровнями бактериальных продуктов Т. Р. Stein и соавт. в 1997 г. Было установлено, что

относительные уровни бутирата, уникального продукта микробного метаболизма, и провоспалительного цитокина ИЛ-6 были увеличены у ВИЧ-инфицированных пациентов с потерей веса по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без потери веса и по сравнению с контрольной группой [236].

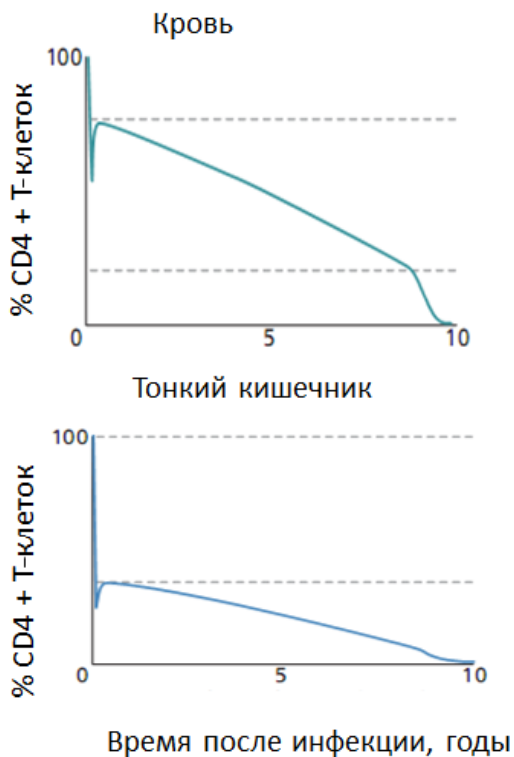


Рис. 5.3. Модели развития ВИЧ-инфекции: традиционная (верхняя часть) и пересмотренная (нижняя часть рисунка) [63]

Хроническая иммунная активация, характеризующаяся поликлональной активацией В-клеток, была зарегистрирована еще в начале эпидемии ВИЧ-инфекции [139], а затем стали очевидными высокие значения активированных Т-клеток и повышенные уровни циркулирующих цитокинов [87]. Однако иммунная активация долгое время считалась результатом неспособности организма хозяина контролировать вирус, что через усиление функциональных нарушений работы иммунной системы неизбежно должно приводить к прогрессирующему иммунодефициту [96]. Последующие исследования показали, что тотальная деструкция CD4+ Т-лимфоцитов кишечной лимфоидной ткани (ЛТК/GALT, gut-associated lymphoid tissue) является ранним и ключевым событием в патогенезе ВИЧ/ВИО-инфекции человека и макаков-резусов [154, 97]. Важно отметить, что восстановление мукозного иммунитета было замедленным и неполным даже после эффективной АРТ [97]. Известно, что большая часть лимфоидной ткани организма (до 80 % всех Т-лимфоцитов) сосредоточена в области кишечника. Известно также, что при лентивирусной инфекции людей и макаков первыми мишенями и местами репликации вируса становятся мукозные CD4+ Т-клетки памяти, которые несут корецептор CCR5 ВИЧ и составляют большинство CD4+ Т-клеток в ЖКТ [140, 196]. Содержание CD4+CCR5+ Т-клеток в ЛТК достигает 70 % от общего количества лимфоцитов, в то время как в крови и лимфоузлах их не более 12 и 8 % соответственно [38].

Эффекторные клетки памяти располагаются главным образом вне лимфоидной ткани и эффекторных сайтов, в то время как CCR5- Т-клетки находятся в крови и лимфоузлах. Поэтому периферические CD4+ Т-клетки не подвержены массивной деструкции во время острой фазы инфекции [196, 38]. Динамическое исследование деплеции

CD4+ Т-клеток у макаков при острой ВИО-инфекции показало, что к 17-му дню в лимфоидной ткани тонкой кишки наблюдается почти тотальное разрушение популяции CD4+ Т-клеток памяти, в то время как в крови, мезентериальных и ингинальных лимфоузлах общее содержание CD4+ Т-лимфоцитов транзиторно снижается не более чем на 15–20 % [63] (рис. 5.4).

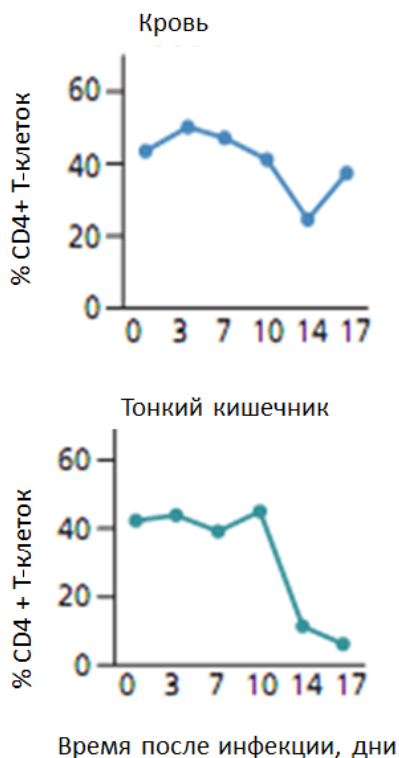


Рис. 5.4. Деплеция CD4+ Т-клеток в периферической крови и лимфоидной ткани тонкого кишечника (адаптировано из [63])

Полученные данные коренным образом меняют наши представления о патогенезе ВИЧ-инфекции: наиболее драматические события, определяющие дальнейшее течение патологического процесса, происходят на ранних его этапах, в первые 2–4 недели острой фазы заболевания. Этиологическое значение раннего повреждения лимфоидной ткани кишечника для прогрессирования заболевания не было оценено по достоинству до 2006 г., когда J. M. Brenchley и соавт. описали транслокацию микробов или микробных продуктов без явных признаков бактериемии как одну из основных причин системной иммунной активации при ВИЧ/ВИО-инфекции [40]. Исследователи изучили содержание в плазме крови липополисахарида (ЛПС), основного компонента клеточных мембран грамотрицательных бактерий, имеющего сильные иммуногенные свойства, который широко используется в качестве маркера МТ. У ВИЧ-позитивных и больных СПИДом пациентов уровни ЛПС были значительно повышены. Важно отметить, что уровень ЛПС может быть временно уменьшен у восприимчивых к ВИО-инфекции макаков-резусов после лечения антибиотиками. Повышенные уровни растворимого CD14 (sCD14), который продуцируют CD14+-моноциты/макрофаги в ответ на стимуляцию ЛПС, наблюдаются в начале ВИЧ-инфекции и на стадии СПИДа. Титры природных антител всех классов и особенно IgM к олигосахаридному ядру ЛПС (EndoCAb), связывающие и удаляющие ЛПС из кровотока, были ниже в острой фазе в начале инфекции по сравнению с неинфицированной популяцией. Авторы сообщили о высокой положительной корреляции между уровнями ЛПС в плазме и количеством циркулирующих CD8+ Т-клеток с активированным CD38+HLA-DR+-фенотипом, что является предиктором смертности от ВИЧ-инфекции [87].

У лиц с низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой в отсутствие АРВ-терапии наблюдался более низкий уровень иммунной активации в сочетании с более высокими уровнями ЛПС и EndoCAb, но более низкими уровнями sCD14 по сравнению с теми, у кого ВИЧ-инфекция быстро прогрессирует. Таким образом, в случае успешного контроля организмом ВИЧ-инфекции увеличенная МТ уравнивается увеличением нейтрализации ЛПС, что в сочетании со снижением системного ответа на ЛПС формирует эффективный барьер против хронического воспаления [40]. Интересно, что у отвечающих на АРТ пациентов МТ частично подавлена. Позже было показано, что ответ на АРТ может нормализовать Т-клеточные субпопуляции и уменьшить олигоклональную экспансию Т-клеток, однако уровень активированных CD8⁺ Т-клеток остается повышенным [279].

Прямые данные, подтверждающие роль микробной транслокации как фактора, вызывающего патологическую иммунную активацию при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции, были недавно получены J. D. Estes и соавт. [69]. Используя количественный и качественный иммуногистологический анализ в динамике развития ВИО-инфекции авторы показали, что: 1 – микробные продукты можно обнаружить в *lamina propria* (LP) толстой кишки, в дренажных и дистальных лимфоузлах, и в печени хронически ВИО-инфицированных макаков резусов (MR); 2 – микробная транслокация ассоциирована с нарушением интегральной целостности кишечного барьера ВИО-инфицированных MR; 3 – степень эпителиальных повреждений коррелирует с интенсивностью микробной транслокации; 4 – повреждение эпителиального барьера и микробная транслокация начинаются, судя по всему, в поздней стадии острой инфекции (на 14-й день после

инфицирования); 5 – присутствие микробных продуктов во множестве анатомических сайтов ассоциировано с экспрессией IFN- α и IL-18 в отсутствие значимой локальной вирусной репликации в LP, что согласуется с прямой активацией иммунной системы; 6 – макрофаги хронически ВИО-инфицированных МР кажутся функционально неполноценными по отношению к их способности фагоцитировать транслоцированные микробные продукты; 7 – ни нарушение эпителиального барьера, ни инфильтрация микробных продуктов в LP не происходит во время хронической фазы ВИО-инфекции обезьян вида *Sooty mangabeys* (SM), у которых в отличие от МР не происходит патологического прогрессирования естественной ВИО-инфекции. Кроме того, при патогенной ВИО-инфекции снижается уровень экспрессии генов, регулирующих целостность эпителиального барьера, важные пищеварительные и метаболические функции при одновременном повышении транскрипции генов, связанных с иммунной активацией и воспалением [69].

Таким образом, при патогенной ВИО-инфекции МР происходит повреждение эпителиального барьера ЖКТ, следствием чего является микробная транслокация и, как следствие, персистентная локальная иммунная активация, в основе которой лежит проникновение микробных продуктов типа ЛПС и продукция провоспалительных цитокинов IFN- α и IL-18, в том числе в дистальных лимфоузлах. Напротив, при быстром разрешении иммунной активации в острой фазе ВИО-инфекции мангобеев хроническая инфекция не сопровождается персистентной иммунной активацией, поскольку не наблюдается повреждения кишечного барьера и микробной транслокации. Помимо ЛПС при хронической ВИО-инфекции МР и ВИЧ-инфекции людей в крови возрастает уровень ЛПС-связывающего белка и sCD14 [7].

Эти и другие данные четко подтверждают предположение, что ЛПС прямо стимулирует иммунную систему *in vivo*.

Во время хронической фазы инфекции оставшиеся CD4+ Т-клетки медленно разрушаются в лимфоузлах, эффекторных тканях и крови, пока большинство из них не погибнет, что приводит к развитию оппортунистических инфекций и терминальной стадии заболевания, известной как СПИД. При хронической инфекции важнейшим предиктором развития заболевания является уровень иммунной активации, которая характеризуется ускоренным клеточным циклом, высоким уровнем апоптоза лимфоцитов, нарушением регуляции клеточного цикла и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [183, 184]. Таким образом, массивная инфекция CD4+ Т-клеток в ЛТК прямо ассоциирована с воспалением слизистой кишечника и нарушением целостности кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий из просвета кишки в периферическую кровь [40]. МТ и персистентная иммунная активация вызывают, в числе прочего, активацию фагоцитарной системы, о чем можно судить по уровню IFN- α , однако эффективного фагоцитоза микробных продуктов моноцитами/макрофагами при этом не наблюдается, что свидетельствует о функциональной неполноценности этих клеток при ВИЧ-инфекции [109, 209]. Анализ восстановления иммунитета после АРТ показал, что быстрое восстановление числа CD4+ Т-клеток до 500 кл/мкл и выше обусловлено более низким стартовым (до АРТ) уровнем ЛПС и более высоким уровнем sCD14 [205]. Поэтому отсутствие восстановления CD4 у лиц с подавленной репликацией вируса может быть вызвано активацией иммунной системы, обусловленной повышенными концентрациями ЛПС и других микробных продуктов в русле крови, что связано с изменениями кишечной проницаемости [197]. Из этого следует, что

АРВ-терапия должна быть подкреплена механизмами, которые смогут обеспечить снижение проницаемости кишечного барьера, прежде всего за счет оптимизации кишечной микрофлоры, стимулирование неспецифических факторов очистки крови от бактерий и их продуктов, снижение патологической активации иммунной системы после острой ВИЧ-инфекции.

5.4. Роль вирусных резервуаров в персистенции вируса

Недавно было установлено, что естественное течение ВИЧ-инфекции можно разделить на две основные фазы: во время первой, острой фазы продолжительностью 2–3 недели происходит быстрая гибель основной популяции CD4+ Т-лимфоцитов, до 80% которых сосредоточено в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником [63]. При продуктивной инфекции эти клетки имеют очень короткий период полураспада, погибая в течение первых суток от цитопатического действия вируса или в результате воздействия цитолитических клеточных эффекторных механизмов хозяина. При этом, однако, уровень CD4+ Т-клеток в крови снижается незначительно. Во время второй, медленной фазы инфекции, длящейся месяцами и годами, сочетанное цитотоксическое действие вируса и иммунной системы вызывает нарастающую деплецию Т-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к глубокой деструкции иммунной системы.

Изучение вирусологического ответа на АРТ показало, что последний является быстрым и также имеет фазовый характер [193, 194]. Вслед за началом высокоактивной АРТ вирусная нагрузка в плазме быстро снижается в результате распада инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих большую часть находящегося в крови вируса (рис. 5.5). Когда большинство вируспродуцирующих клеток погибает,

начинается вторая, медленная фаза клеточной гибели, связанная с минорной популяцией вируспродуцирующих клеток. Последние представлены инфицированными макрофагами, более устойчивыми к цитопатическому действию инфекции или CD4+ Т-клетками, находящимися в состоянии покоя или частичной активации. Кругооборот этих клеток происходит с периодом полураспада около двух недель. Важно отметить, что АРТ блокирует все новые циклы инфекции и вызывает гибель различных популяций клеток, инфицированных до начала терапии. Обычно после нескольких месяцев лечения уровень ВИЧ-1 РНК в плазме крови падает ниже порогового, определяемого стандартными процедурами (примерно 50 копий/мл). Эта сравнительно стабильная фаза при содержании вирусной РНК менее 50 копий/мл обозначается как третья фаза супрессии вируса в результате действия АРТ [73].

Установление факта, что большая часть плазменного вируса продуцируется клетками с относительно коротким периодом полураспада, позволило прийти к выводу о том, что эрадикация ВИЧ-инфекции при помощи АРТ возможна. Более того, Perelson и соавт. [194] предсказали, что эрадикация может наступать после 2–3 лет непрерывного лечения. Однако таким оптимистическим прогнозам не суждено было сбыться. Оказалось, что даже у пациентов с неопределяемой стандартными процедурами в плазме в течение многих лет вирусной РНК, высокочувствительными методами удается выявить очень низкий (1–10 копий/мл) уровень виремии [187]. Природа этой остаточной виремии (ОВ) остается одной из важнейших проблем ВИЧ-инфекции. Первоначально считалось, что ОВ является свидетельством продолжающихся на низком уровне под супрессивным давлением АРТ циклов вирусной репликации.

Альтернативная гипотеза предполагает продукцию вируса латентно инфицированными клетками после их активации, но без последующих циклов репликации [226]. Результатом одновременной активации значительного количества латентно инфицированных клеток и важнейшим доказательством длительной персистенции ВИЧ-1 являются эпизоды транзиторной виремии выше порога обнаружения, т. н. блипы (рис. 5.5) [207]. Частота «блипов» относительно невелика, длительность виремии колеблется от нескольких дней до 3 недель. Вирусная нагрузка при этом возрастает в среднем до 150 копий/мл [60, 61].

Такая длительная, хотя и на низком уровне, персистенция вируса объясняется рядом факторов, точное значение каждого из которых еще не вполне установлено. Возможно, вирус укрывается от АРТ в анатомических структурах, доступ в которые для препаратов затруднен, например мозг, тестикулы [230]. Однако наиболее вероятным является объяснение, согласно которому вирус устанавливает постоянную латентную инфекцию в покоящихся CD4+ Т-клетках памяти, с высвобождением и возвратом к репликативному циклу при реактивации Т-клеток [47, 48]. Более того, ВИЧ-1 может персистировать в латентной форме в покоящихся CD4+ Т-лимфоцитах даже у пациентов, находящихся на АРТ [48]. Эти латентно инфицированные клетки составляют *вирусный резервуар*, определяемый как тип клеток или анатомическая структура, в которой репликативно компетентная форма вируса персистирует с более стабильной кинетикой, чем основной пул активно реплицирующегося вируса.

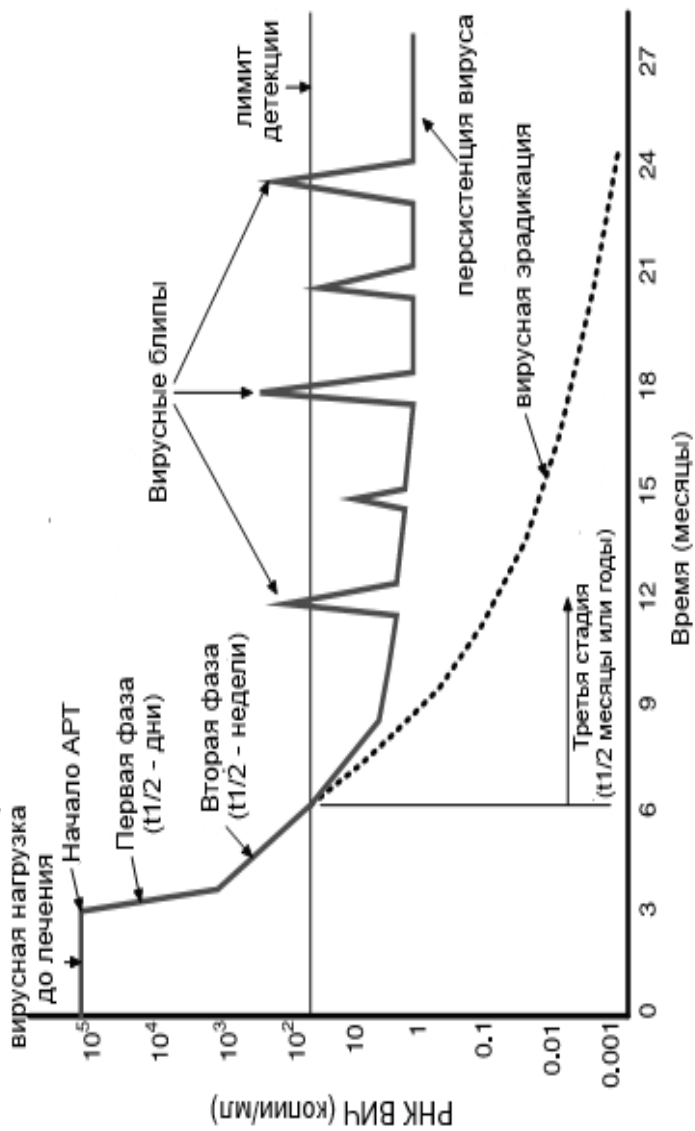


Рис. 5.5. Схема снижения вирусной нагрузки после начала АРТ [216]

Данные клетки, помимо покоящихся CD4+ Т-клеток, включают клеточную линию моноцитов-макрофагов и фолликулярные дендритные клетки. Латентные резервуары имеются у всех пациентов, находящихся на АРТ. Они деградируют медленно с периодом полураспада около 44 месяцев, сохраняясь таким образом у находящегося на АРТ пациента не менее 80–90 лет, т. е. пожизненно [227].

В то же время завышенными оказались опасения быстрых изменений вирусного генома в процессе лечения с приобретением устойчивости к АРВ-препаратам. Тщательный генетический анализ вирусной РНК из ОВ показал, что она имеет архивный характер и не содержит новых мутаций лекарственной резистентности [195]. Это справедливо даже в отношении пациентов, находящихся на лечении несколько лет препаратами, имеющими очень низкий генетический барьер к устойчивости. Длительное исследование ОВ показало полное отсутствие эволюционных изменений в генетическом материале вируса [19]. Аналогичная ситуация наблюдается и при вирусных «блипах»: выделяемые при этом вирусы не содержат новых мутаций [176]. Замечено, что уровень ОВ коррелирует с вирусной нагрузкой до начала АРТ, предполагая, что остаточная виремия происходит из длительно существующих вирусных резервуаров, больших у пациентов с более высоким уровнем вирусной репликации и вирусной нагрузкой до начала АРТ [187]. Иными словами, при строгом соблюдении режима АРТ мутации в вирусном геноме не формируются.

5.5. Роль Th17-лимфоцитов и регуляторных (Treg)-лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Лимфоидная ткань кишечника является основным участком репликации вируса, поэтому гибель CD4+ Т-клеток на ранних фазах острой HIV- и SIV-инфекции [38,

97], апоптоз эпителиальных клеток и потеря интегральной целостности слизистой приводят к аномально высокому уровню МТ, индуцирующей активацию иммунной системы [143]. Th17-лимфоциты представляют собой важнейшую и крупнейшую субпопуляцию CD4+ Т-клеток. Они играют ключевую роль в борьбе против микробной транслокации, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток, продукцию ими антибактериальных дефензинов и рекрутирование нейтрофилов в мукозную лимфоидную ткань для элиминации бактерий и их продуктов. Известно, что при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции в LP наблюдается только ограниченная вирусная репликация, т. е. повреждение эпителиального барьера не может быть следствием прямого действия вируса. Наиболее вероятный механизм связан с преимущественной потерей Th17-клеток в ЛТК при лентивирусной инфекции [36], поскольку данные клетки продуцируют цитокины, важные для пролиферации энтероцитов, и антибактериальные дефензины, а IL-17, как было недавно показано, супрессирует опосредованное клетками Th1 повреждение кишечного эпителия. Сохранение этой субпопуляции клеток в кишечнике хронически ВИО-инфицированных мангобеев способствует сохранению целостности эпителиального барьера.

Таким образом, ранняя и массивная потеря Th17-клеток из ЛТК во время ВИЧ/ВИО-инфекции является ключевой детерминантой микробной транслокации [71]. При этом депляция Th17-клеток сопровождается дифференцировкой Treg-клеток из общего с Th17-лимфоцитами пула предшественников и их экспансией, приводя к замкнутому циклу МТ и депляции Th17-клеток. Следует, однако, указать, что указанные события характерны лишь для патологической ВИО-инфекции макаков резусов, в то время как у мангобеев и зеленых обезьян при естественной инфекции и выраженной

деплеции CD4+ Т-клеток МТ и хронической иммунной активации не наблюдается. Более того, даже при длительной деплеции CD4+ Т-клеток инфекция имеет ограниченный характер и не прогрессирует до стадии иммунодефицита.

Повышение микробной транслокации на ранних стадиях заболевания ассоциировано также со значительными изменениями бактериальной флоры кишечника и усилением мукозного воспаления [91]. Однако остается неясным, являются ли изменения микробной флоры причиной или следствием мукозного воспаления и микробной транслокации. Хотя маркеры микробной транслокации (например, уровни бактериальных липополисахаридов, растворимого CD14 и бактериальной 16SrДНК) снижаются в ходе супрессивной АРТ, они остаются персистентно аномальными даже после нескольких лет лечения [115]. При этом восстановление CD4+-клеток в ЛТК происходит намного медленнее, чем в периферической крови, а деплеция Th17-клеток сохраняется, очевидно, пожизненно [97]. Высокий уровень в крови ЛПС и других бактериальных продуктов приводит к экспрессии моноцитами тканевых факторов, которые, в свою очередь, активируют каскад коагуляции, о чем можно судить по уровню маркера коагуляции d-Димера, с последующим образованием тромбов. В конечном итоге это приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, часто с тромбоэмболическими осложнениями.

6. ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А. Г. Дьяченко, С. Л. Грабовый

6.1. Комбинированная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции

Современная антиретровирусная терапия кардинальным образом изменила жизнь ВИЧ-инфицированных индивидуумов, о чем трудно было даже представить еще 15 лет назад. АРТ позволяет инфицированным людям вести почти нормальный образ жизни. Используемые в настоящее время в клинике АРВ-препараты позволяют добиться и поддерживать у пациентов почти полную супрессию вируса даже в случае его высокой лекарственной устойчивости [99, 235]. СПИД-ассоциированные инфекции и злокачественные новообразования сейчас являются достаточно редким событием у пациентов, приступивших к АРТ до того, как содержание CD4+ Т-клеток в периферической крови упадет ниже 350 кл/мкл, что еще недавно являлось международным стандартом, определявшим начало лечения [237, 127, 67]. АРТ уже спасла миллионы жизней по всему миру, хотя до сих пор очень многие нуждающиеся в АРТ не могут ее получить [251]. Однако АРТ весьма дорогостоящая и не везде в мире доступная, что создает дополнительную нагрузку на экономику прежде всего стран с ограниченными ресурсами. Кроме того, ВИЧ-инфекция превратилась в глобальном масштабе в одну из ведущих причин заболеваемости и смертности. Хотя АРТ эффективно снижает вирусную нагрузку вплоть до уровня, находящегося за пределами чувствительности метода обнаружения, небольшая популяция латентного, но репликативно компетентного вируса сохраняется годами в вирусных резервуарах, таких как покоящиеся CD4+ Т-

клетки и, возможно, в других типах клеток. Перерыв в лечении может привести к реактивации дремлющего вируса и инфицированию новых поколений клеток. Поэтому для миллионов ВИЧ-инфицированных АРТ продолжается пожизненно. Но не только эта, но и другие очень серьезные проблемы по-прежнему омрачают жизнь инфицированных людей. Среди них наиболее важными являются сокращение ожидаемой продолжительности жизни не менее чем на 10 лет и высокий риск преждевременного развития болезней пожилого возраста. В недавних масштабных когортных исследованиях, проведенных по всему миру, было показано, что несмотря на резкое повышение выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов при современном АРВ-лечении, ожидаемая продолжительность жизни у них на 10 и более лет меньше по сравнению с общей популяцией [251, 50]. Частично повышенная смертность может быть результатом факторов риска, присущих потребителям инъекционных наркотиков (ПИН) или коинфекции вирусом гепатита С. Однако в одном из исследований с ограничением числа ПИН указанная тенденция была подтверждена [29]. Не было выявлено также связи между повышенной смертностью и экологическими факторами. Это означает, что вирус как таковой является причиной преждевременной смертности даже в условиях пожизненной АРТ. Важно отметить, что в 2/3 случаев смерть ВИЧ-инфицированных пациентов в последние годы была следствием заболеваний, ассоциированных не с ВИЧ-инфекцией, а с возрастом (сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек, печени, опухоли, не связанные со СПИДом, и т. д.) [59, 142]. Риск появления таких заболеваний возрастает в 1,5–2 раза [248]. Становится очевидным, что традиционное АРВ-лечение не в состоянии привести к эрадикации вируса и восстановлению в полном объеме нарушенного иммунного

статуса. Парадокс АРТ состоит в том, что несмотря на практически 100 %-е подавление вирусной репликации, эрадикации инфекции не происходит.

Проблема в том, что латентный вирус уклоняется от действия АРТ посредством интеграции провируса в геном клетки хозяина или образования кольцевой замкнутой эписомы (на начальном этапе интеграции) и прекращает транскрипцию. Мишенью всех препаратов и режимов АРТ являются несколько стадий вирусного репликативного цикла, включая проникновение вируса в клетку, обратную транскрипцию, процессинг белковых продуктов, интеграцию и сборку вириона. Однако интегрированный провирус неотличим от ДНК клетки хозяина и поэтому становится недоступным для воздействия. Кроме того, инфицированные клетки, содержащие латентный провирус, не распознаются иммунной системой. Таким образом, латентный провирус избегает воздействия как иммунной системы, так и АРТ. Поэтому возникает потребность скорее не в совершенствовании АРТ, а в разработке новых подходов, основанных на современных данных о патогенезе ВИЧ-инфекции, которые могут стимулировать создание новых поколений препаратов, способных решить волнующие пациентов и врачей проблемы.

Еще одной важной проблемой является сохранение иммунодефицита на фоне противовирусной терапии. АРТ не способна в полном объеме восстановить иммунный статус ВИЧ-инфицированных: содержание CD4+ Т-клеток в периферической крови пациентов, находящихся на АРТ, никогда не возвращается до уровня, предшествовавшего инфекции.

В последние годы установлено, что персистентная активация иммунной системы является главной отличительной чертой хронической фазы ВИЧ-инфекции и гораздо более информативным предиктором прогрессии

заболевания до этапа СПИДа по сравнению с вирусной нагрузкой или содержанием CD4+-клеток в периферической крови. Персистентная иммунная активация и воспаление являются также ключевыми детерминантами не связанной со СПИДом заболеваемости и смертности при лечении ВИЧ-инфекции. Например, если супрессивная АРТ заметно снижает иммунную активацию, уровень активации Т-клеток все равно остается аномально высоким, несмотря на годы продолжающейся вирусной супрессии [78]. Более того, повышенные уровни растворимых маркеров воспаления типа IL-6 и коагуляционного маркера d-Димер тесно ассоциированы с последующей традиционной возрастной смертностью и заболеваемостью сердечно-сосудистой патологией у находящихся на АРТ индивидуумов [136].

Имеется ряд причин, вызывающих активацию иммунной системы, главная из которых – транслокация бактерий из кишечника. При этом кишечные макрофаги оказываются не в состоянии фагоцитировать транслоцированные бактерии и продукты их распада. В результате МТ, сопровождающая раннее и прогрессирующее повреждение кишечного эпителия и утрату в значительной степени макрофагами фагоцитарных свойств, приводит к диссеминации микробных продуктов и системной иммунной активации.

6.2. Препараты и протоколы АРТ и их эффективность

В соответствии с Декларацией Генассамблеи ООН [254] в целях борьбы с эпидемией ВИЧ/СПИД до 2015 г. АРВ-лечением должно быть обеспечено до 15 млн ВИЧ-инфицированных, что составляет не более 50% людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. Широкомасштабное внедрение АРТ с 1995 г. уже предотвратило смерть 2,5 млн человек [266]. Более того, доказано, что АРТ

снижает трансмиссию вируса на популяционном уровне, сокращая тем самым размах эпидемии.

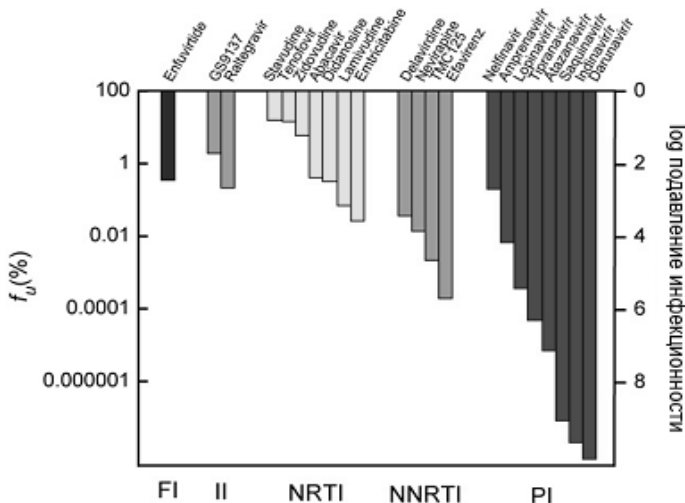


Рис. 6.1. Относительная эффективность противовирусных препаратов при максимальных концентрациях (C_{max}). Относительная эффективность равна логарифму уменьшения инфекционности при клинически значимых концентрациях ($1/f_u$) [226]. Сокращения: FI – ингибиторы (И) слияния, II – И интеграции, NRTI – нуклеозидные И обратной транскриптазы, NNRTI – ненуклеозидные И обратной транскриптазы, PI – И протеазы

К 2012 г. в Федеральном Агентстве США по контролю за лекарственными средствами (FDA) было зарегистрировано и разрешено к применению 27 АРВ препаратов, имеющих в качестве мишени 5 различных этапов жизненного цикла ВИЧ [255]. В Украине разрешены к применению 16 оригинальных монопрепаратов, представленных 87 коммерческими клонами, и 6 комбинаций (23 торговых названия). В 2011 г.

в Женеве были одобрены рекомендации по ведению больных, включая схемы лечения, в странах с ограниченными ресурсами [60]. МОЗ Украины с целью распространения по всей территории Украины оптимальных методов диагностики и лечения и их унификации принял Приказ № 551 от 12.07.2010 «**Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків**», в котором подробно регламентируются все детали лечебно-профилактического ведения ВИЧ-инфицированных.

В основе выбора схемы лечения и набора препаратов лежат следующие ключевые принципы: высокая эффективность, простота применения, толерантность и безопасность, отсутствие выраженных побочных эффектов при длительном применении, универсальность, доступность (ценовая, биологическая), термостабильность [10].

АРТ у восприимчивых пациентов супрессирует все текущие циклы репликации, но не способна полностью элиминировать вирус из организма. Каким образом АРТ может так полно подавлять вирусную репликацию? Стандартный протокол АРТ включает 3 препарата: обычно это два нуклеозид/нуклеотидных аналога ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI) и третий препарат может быть либо нуклеозидным ингибитором ОТ (NNRTI), либо ингибитором протеазы (PI) [51]. Детальное изучение АРВ-препаратов показало, что противовирусная активность, оцениваемая как логарифм подавления инфекционной активности, носит ярко выраженную зависимость от класса препаратов и отличается более чем на 9 логарифмов (рис. 6.1) [226]. Наибольшая эффективность отмечена для эфавиренца (EFV), относящегося к группе NNRTI, и набора ингибиторов протеазы, которые демонстрируют 5 log и более подавления при средних клинических концентрациях.

Наиболее впечатляющей является противовирусная активность препаратов группы PI: дарунавира, индинавира и саквинавира (darunavir, indinavir, saquinavir), которые при максимальной концентрации снижают репликацию вируса на 9 и больше логарифмов. Таким образом, противовирусная активность препаратов групп NNRTI и PI на несколько порядков превышает эффективность препаратов групп NRTI, ингибиторов интегразы или фузии. Становится понятным, почему наиболее эффективный начальный режим АРТ обязательно включает NNRTI и/или PI [51]. Установлено, что даже пропуск приема нескольких доз эфавиренца и дарунавира не влияет на клиническую эффективность [51]. Данные результаты предполагают, что оптимальный режим АРТ полностью прекращает все текущие циклы вирусной репликации. Практически это означает, что противовирусная терапия достигла потолка своих терапевтических возможностей. При правильном использовании АРТ может поддерживать супрессию вирусной репликации неопределенно долго. В то же время следует признать, что дальнейший прогресс в лечении ВИЧ-инфекции возможен при использовании новых подходов, в том числе направленных на ликвидацию латентности и стабильных вирусных резервуаров.

6.3. Результаты применения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции в Сумской области

Несмотря на пожизненную длительность лечения и значительные финансовые затраты на его проведение, АРТ, как уже отмечалось, является единственным способом улучшить жизнь ВИЧ-инфицированных больных, предоставить им возможность работать и является основной составной частью реабилитации ВИЧ-инфицированных.

Количество ВИЧ-инфицированных в Сумской области, находящихся на диспансерном учете, на 01.01.2014 г. составило 1026 человек. Среди них 336 (32,7 %) заразились вследствие введения наркотических веществ инъекционным путем. Активная диспансерная группа состоит из 657 больных ВИЧ (за исключением детей в возрасте до 18 мес., у которых ВИЧ-статус окончательно не установлен, и лиц, находящихся в местах лишения свободы). Внедрение АРТ в Сумской области начато в июне 2006 г. В целом нуждаются в АРТ в области по состоянию на 01.01.2014 г. 435 человек, получают ее 420 человек (табл. 6.1), из них 123 (28,3 %) – лица, инфицированные вследствие введения наркотических веществ (НВ) инъекционным путем (к этой группе относятся активные потребители НВ и ПИН, находящиеся на ЗПТ, а также лица, которые раньше употребляли НВ, а теперь это отрицают). То есть АРВ-лечением охвачено 63,9 % лиц, входящих в состав активной диспансерной группы, или 42,4 % зарегистрированных ВИЧ-инфицированных.

За счет государственного бюджета получают терапию 332 человека (79 %), за счет Глобального фонда – 88 (21 %). АРВ-терапия детей оплачивается исключительно из государственного бюджета. Среди тех, кто не получал, но нуждался в АРТ, 15 человек, которые находились под активным диспансерным наблюдением в кабинетах инфекционных заболеваний (КИЗ).

Таким образом, на 01.01.2014 г. АРТ получали 96,6 % лиц, нуждающихся в ней, в т. ч. 96,4 % взрослых и 100 % детей, что почти не отличается от ситуации прошлого года. Среди тех, кто нуждался в АРТ, 213 мужчин (49 %) и 222 женщины (51 %). Получают АРТ 208 мужчин (48,6 %) и 212 женщин (51,4 %), что свидетельствует об отсутствии гендерного вектора на современном этапе распространения инфекции и равном доступе мужчин и женщин к АРТ.

Среди лиц, получающих АРТ, 398 взрослых (94,8 %) и 22 ребенка (5,2 %). За последние 2 года наблюдается резкое увеличение доли лиц, получающих АРТ, от тех, кто в ней нуждается. Сейчас она в целом превышает 95 %, а среди детей уже 3 года составляет 100 %.

Несмотря на значительную роль ПИН в развитии эпидемии в области, доля активных ПИН среди лиц, получающих АРТ, составляет лишь 10,7 %, в Украине она равна 11,3 % (данный показатель не учитывает пациентов, которые одновременно с АРТ получают ЗПТ). Доля активных ПИН среди официально зарегистрированных лиц, нуждающихся в АРТ, составляет 11,5 %, что свидетельствует об ограниченном доступе указанной категории пациентов не только к АРТ, но и к медицинской помощи вообще. Это связано с их асоциальным образом жизни и отсутствием готовности и приверженности к АРТ.

Однако наблюдается положительная динамика в привлечении ПИН к лечению ВИЧ-инфекции. За анализируемый период возросло количество активных ПИН, получающих АРТ (соответственно с 0,47 до 3,8 % ПИН, находящихся на диспансерном учете). Доля ПИН среди тех, кто получает АРТ выросла с 3,8 % в 2010 г. до 10,7 % в 2013 г., а среди тех, кто ожидает АРТ, – с 4,5 до 11,5 %.

Для максимального привлечения к АРВ-лечению больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция/наркомания и формирования приверженности к АРТ у таких пациентов в области внедряют заместительную поддерживающую терапию (ЗПТ). По состоянию на 01.01.2014 среди 165 человек, вовлеченных в программу ЗПТ, был 51 ВИЧ-инфицированный, из них 26 назначена АРТ, а 5 готовятся к ней (табл. 6.2). Впрочем, количество активных ПИН, принимающих АРТ, но не участвующих в программе ЗПТ, в 1,7 раза больше тех, кто получает АРТ

вместе с ЗПТ, что указывает на негативное отношение части данного контингента больных к ЗПТ.

Лечение ВИЧ - инфицированных лиц в области, как и на всей территории государства, проводится в соответствии с Приказом МЗ Украины № 551 от 12.07.2010 г. «Об утверждении клинического протокола антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков», в котором регламентируются все детали лечебно-профилактического процесса ВИЧ-инфицированных, включая протоколы АРТ, которые в целом совпадают с одобренными в 2011 г. в Женеве рекомендациями по ведению больных, включая схемы лечения в странах с ограниченными ресурсами [255]. К 2012 г. в Федеральном Агентстве США по контролю за лекарственными средствами (FDA) было зарегистрировано и разрешено к применению 27 АРВ препаратов, имеющих в качестве мишени 5 различных этапов жизненного цикла ВИЧ-1 [148]. В Украине сейчас разрешены к применению 16 оригинальных монопрепаратов, представленных 87 коммерческими клонами, и 6 комбинаций (23 торговые названия). Всего в области для лечения используют 13 схем первого ряда и 5 схем второго ряда на основе 9 препаратов различных групп: абакавир, тенофовир, ламивудин, комбинация зидовудин/ламивудин, комбинация тенофовир/эмтрицитабин, эфавиренз, невирапин, комбинация лопинавир/ритонавир, этравирин. Схемы АРТ 1-го ряда в области получают 400 человек (95,2 %), схемы АРТ 2-го ряда – 20 человек (4,8 %), схемы спасения не использовались.

Часть лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих лечение через 12 мес. после его начала, довольно высокая, колеблется в пределах 80–90 % (табл. 6.3) и не отличается от показателя по Украине в целом.

Обобщенные данные когортного анализа за период с мая 2006 г. по декабрь 2012 г. показали, что через 12 мес.

лечения 84,8 % лиц, которые начинали АРТ в когортах, продолжали ее получать (показатель выживания), 6,4 % умерли в течение года после начала лечения, 8,9 % – прервали АРТ преимущественно по немедицинским причинам (рис. 6.1). Максимальный показатель выживания через 12 мес. (количество человек в когорте, оставшихся в живых) составил 93,6 %. Обобщенные данные годовых когорт представлены на рис. 6.2.

Таким образом, процент лиц, получающих АРТ, в когортах ежегодно снижался до 2010 г. с резким ростом показателя в 2011 г. и возвращением к предыдущей линии тренда в 2012 г.

К 2010 г. снижался процент умерших и параллельно рос процент лиц, прервавших терапию самостоятельно. Удельный вес отказов от АРТ в когорте 2011 г. уменьшился почти в 4,5 раза по сравнению с когортой 2010 г., но в 2012 г. тенденция отказов вновь продолжилась.

По результатам обобщенных данных когортного анализа в период с мая 2006 г. до декабря 2012 г. через 12 мес. лечение по схемам АРТ 1-го ряда продолжали получать 87,3 % пациентов, начавших АРТ в когорте. При этом 97,6 % из них продолжали принимать те же препараты. Динамика изменения распределения схем АРТ по рядам представлена на рис. 6.3. Через 5 лет после начала АРТ получали схемы 1-го ряда 91,4 % тех, которые продолжают терапию, схемы 2-го ряда получает 8,6 % пациентов, схемы спасения не назначали.

Как видно из рис. 6.4, высокая приверженность к лечению в когортах тех, кто продолжает принимать АРТ, сохраняется в течение всего периода лечения и составляет от 95,2 % у лиц, которым АРТ назначена недавно, до 100 % тех, кто получает препараты 6 лет. 90 % приверженность в когорте 84 мес. объясняется малой выборкой (10 человек). Следует отметить, что в

приведенных данных не учтены те, кто прервал лечение (умершие, отказ, побочное действие).

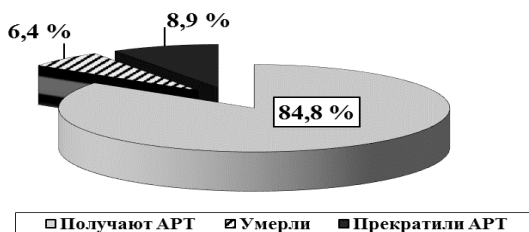


Рис. 6.1. Структура когорты через 12 мес. лечения (обобщенные данные когорт со сроком лечения 12 мес., период 07.2006–12.2012)

Мониторинг функционального статуса является важным элементом оценки эффективности воздействия АРТ на состояние здоровья пациентов. На рис. 6.5 представлено распределение пациентов по функциональному статусу на момент начала АРТ с разбивкой по годовым когортам. Если в 2006–2008 гг. пациенты, чья физическая активность не была ограниченной, составляли от 38,5 до 51,4 % от всех, кому назначали АРТ, то в 2010–2012 гг. доля таких пациентов возросла до 64,8–70,4 %. Тенденция была нарушена в 2013г., когда 52,6 % больных до начала терапии были полностью работоспособными. На рис. 6.6 приведена динамика изменения функционального статуса пациентов под влиянием АРТ в начале лечения и через 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 мес. Наблюдается четкая тенденция к улучшению физического состояния пациентов пропорционально продолжительности лечения.

Если в начале терапии только 65,3 % пациентов соответствовали критериям функционального статуса «трудоспособный», то уже через 3–4 года данный показатель вырос до 94,4–96 %. В когорте 2006 г.

снижение доли «трудоспособных» через 84 мес. после начала лечения связано с небольшим количеством человек в когорте (всего 10, из которых один больной имеет функциональный статус «амбулаторный»).

Важным индикатором состояния иммунной системы и критерием успешности профилактики оппортунистических инфекций является уровень CD4+ Т-лимфоцитов. На рис. 6.7 представлена динамика изменения содержания клеток CD4+ под влиянием АРТ и уровень охвата иммунологическим обследованием пациентов обобщенной когорты, получающей терапию. Наблюдается четкая прямая связь между ростом количества иммунокомпетентных клеток и продолжительностью лечения. Уменьшается доля пациентов с количеством клеток CD4+ до 350 кл/мкл. Если в начале лечения таких пациентов было 81,2 %, то через 12 мес. – 29,9 %, а через 4 года уже 7,2 %. К сожалению, часть пациентов (от 20 % до 36 %) обследуется не вовремя. Если не учитывать тех, кто не был обследован вовремя в пределах своей когорты, то картина иммунологического восстановления вследствие АРТ поражает: в начале лечения только у 18,2 % пациентов количество CD4+-клеток превышала 350 в 1 мкл, через 6 мес. после начала терапии таких пациентов было уже почти половина. После 4 лет терапии доля данных пациентов стабилизируется на уровне почти 90 % (рис. 6.8).

Важнейшим критерием эффективности АРТ до сих пор считают ее способность подавлять репликацию вируса. Наши данные свидетельствуют о быстрой супрессии вирусной репликации и, как следствие, вирусной нагрузки в крови больных ВИЧ-инфекцией. Так, если в начале АРТ неопределяемый уровень вирусной нагрузки зафиксирован менее чем у 1 % больных, то уже через полгода лечения вирусная РНК не определялась у 49,6 %, а через год и больше у более чем 60 % больных вирусная нагрузка была ниже

порога определения (рис. 6.9). Достаточно высокая часть (около 30 %) необследованных пациентов также объясняется ограничениями когортного анализа и значительным промежутком времени от начала обследования до получения результатов, вследствие чего они часто не попадают в «окно времени» и не учитываются в отчетах, а также несвоевременным обращением пациентов для обследования. На основании выборочной проверки 30 амбулаторных карт пациентов, принимающих АРТ, определена средняя кратность обследования больных в отношении уровня CD4+-клеток и вирусемии за два последних года. Она составляла $2,3 \pm 0,12$ ($\sigma = 0,85$) и $2 \pm 0,09$ ($\sigma = 0,68$) раза в год соответственно.

Оценивая вирусологическую эффективность АРТ у лиц, обследованных вовремя в пределах своей когорты, следует отметить, что снижение вирусной нагрузки происходит значительно быстрее, чем восстановление иммунитета. Так, если в начале терапии лишь 0,7 % больных имели неопределяемые уровни вирусной нагрузки, то уже через полгода полный вирусологический ответ на АРТ наблюдался у 77,4 % больных. Максимальный эффект наблюдается через 2 года, когда у 92 % больных происходит полная супрессия вирусной репликации (рис. 6.10).

Следует отметить, что использованный дизайн анализа оставляет открытым вопрос о фактической вирусологической эффективности АРТ, ведь учитывается только факт наличия или отсутствия вирусемии. Однако на самом деле даже при наличии вирусемии ее уровень значительно меньше, чем до начала лечения, т. е. наблюдается частичный вирусологический ответ. В случае отсутствия вирусологического успеха схему лечения меняли, после чего вирусная нагрузка также начинала снижаться.

Таблица 6.1

– Общее количество ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, которые получают и нуждаются в антиретровирусной терапии в Сумской области, по состоянию на 01.01.2014 г.

Категория лиц	2010		2011		2012		2013	
	Получают АРТ	Готовятся к АРТ	Получают АРТ	Готовятся к АРТ	Получают АРТ	Готовятся к АРТ	Получают АРТ	Готовятся к АРТ
Всего, в том числе:	159	88	197	84	289	23	420	15
<i>взрослые</i>	<i>144</i>	<i>85</i>	<i>178</i>	<i>84</i>	<i>269</i>	<i>23</i>	<i>398</i>	<i>15</i>
<i>мужчины</i>	<i>69</i>	<i>55</i>	<i>84</i>	<i>49</i>	<i>135</i>	<i>13</i>	<i>190</i>	<i>9</i>
<i>Женщины</i>	<i>75</i>	<i>30</i>	<i>94</i>	<i>35</i>	<i>134</i>	<i>10</i>	<i>208</i>	<i>6</i>
дети	15	3	19	0	20	0	22	0
<i>мальчики</i>	<i>8</i>	<i>3</i>	<i>11</i>	<i>0</i>	<i>12</i>	<i>0</i>	<i>14</i>	<i>0</i>
<i>девочки</i>	<i>7</i>	<i>0</i>	<i>8</i>	<i>0</i>	<i>8</i>	<i>0</i>	<i>8</i>	<i>0</i>
со статусом активный ТБ	11	16	16	11	21	8	14	8
со статусом активный СН	6	4	12	9	26	6	45	5
со статусом активный ВГ	5	4	18	7	-	-	-	-
Процент лиц, которые получают АРТ от тех, кто в ней нуждается	64,4 (Украина – 72,3)		70,1 (Украина – 69,9)		92,6 (Украина – 90,4)		96,6 (Украина – 93,2)	
Процент взрослых, которые получают АРТ от тех, кто в ней нуждается	62,9 (Украина – 70,6)		67,9 (Украина – 68,3)		92,1 (Украина – 90,1)		96,4 (Украина – 92,9)	
Процент детей, которые получают АРТ от тех, кто в ней нуждается	83,3 (Украина – 94,5)		100 (Украина – 94,3)		100 (Украина – 96,5)		100 (Украина – 97,9)	

Таблица 6.2

– Активные потребители инъекционных наркотиков, привлеченные к программе заместительной поддерживающей терапии и антиретровирусной терапии

	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
Количество активных ПИН по данным диспансерного и профилактического учета	1276	1236	1190	1190
Оценочное количество активных ПИН в области	5800	5800	5800	5800
Оценочное количество активных ПИН, нуждающихся в ЗПТ, в области	928	928	928	928
Количество лиц, получающих ЗПТ	102	117	142	165
Из них ВИЧ-инфицированные	25	34	35	51
Из них находятся на АРТ	6	9	18	26
Готовятся к АРТ	4	3	3	5
Количество активных ПИН, которые получают АРТ и не участвуют в программах ЗПТ	6	12	26	45
Процент активных ПИН, участвующих в программах ЗПТ (от официальных данных по количеству активных ПИН в области)	8,0	9,5	11,9	13,9
Процент активных ПИН, участвующих в программах ЗПТ (от оценочных данных о количестве активных ПИН в области)	1,8	2,0	2,5	2,8
Процент активных ПИН, которые получают АРТ и участвуют в программах ЗПТ (от активных ПИН, которые находятся на диспансерном учете)	0,47	0,73	1,5	2,2
Процент активных ПИН, которые получают АРТ и не участвуют в программах ЗПТ (от активных ПИН, которые находятся на диспансерном учете)	0,47	0,97	2,2	3,8
Процент активных ПИН, среди общего количества лиц, получающих АРТ	3,8	6,1	9,0	10,7

Таблица 6.3

– Процент людей с ВИЧ-инфекцией/СПИДом, получающих лечение через 12 мес. после начала АРТ

	На 01.01.11	На 01.01.12	На 01.01.13	На 01.01.14
Назначено АРТ в предыдущем году*	57	54	57	105
Количество лиц, которых перевели из другого лечебного учреждения	7	0	1	5
Выбыли за пределы области	5	2	0	5
Количество больных в когорте (состав когорты), всего	59	52	58	105
Получают АРТ через 12 мес. от даты назначения	50	42	53	88
Прекратили АРТ	5	8	2	10
Умерли	4	2	3	7
Процент лиц с ВИЧ/СПИДом, которые получают лечение через 12 мес. после начала АРТ	85 (Украина – 85)	80,8 (Украина – 82)	91,4 (Украина – 84,1)	83,8 (Украина – 86,7)

*Показатель удержания на лечении рассчитывался через 1 год после назначения лечения, то есть по состоянию на 01.01.2014 г. Показатель рассчитывался среди лиц, начавших лечение за период с 01.01.2012 по 31.12.2012 год.

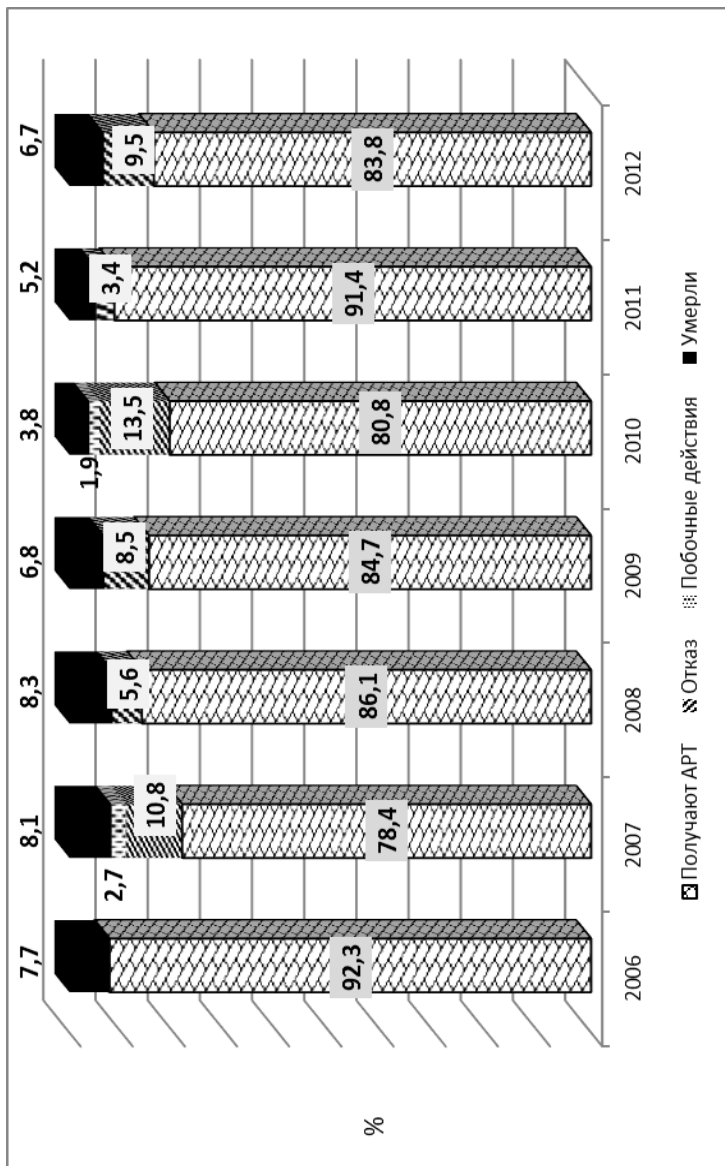


Рис. 6.2. Структура годовых когорт через 12 мес. после начала лечения

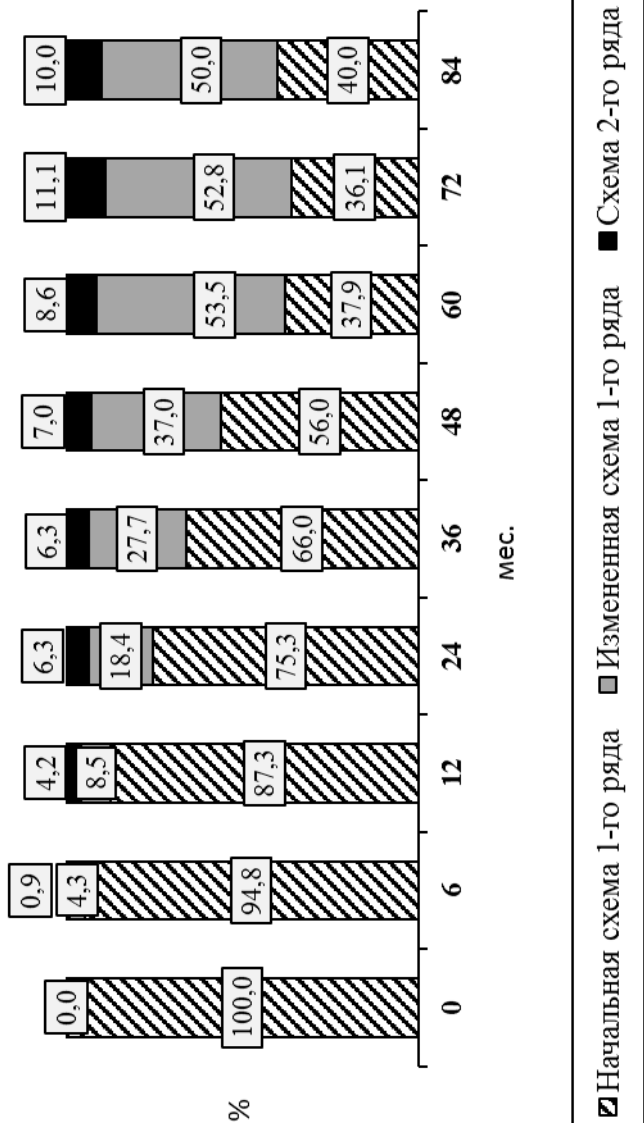


Рис. 6.3. Распределение схем антиретровирусной терапии по рядам среди лиц когорты, которые получают терапию (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)

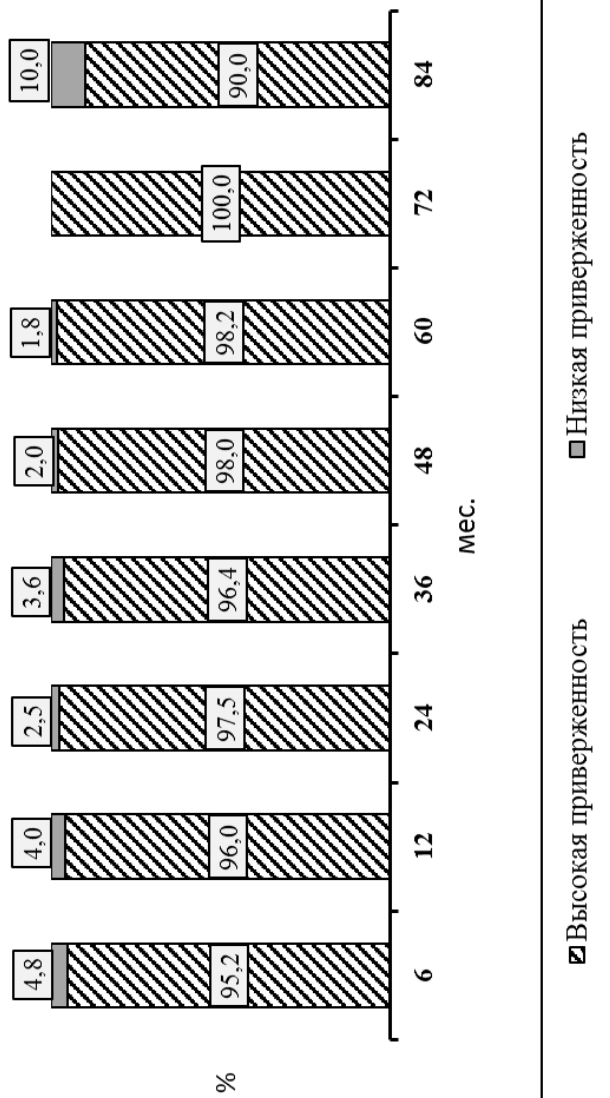


Рис. 6.4. Приверженность АРТ (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)

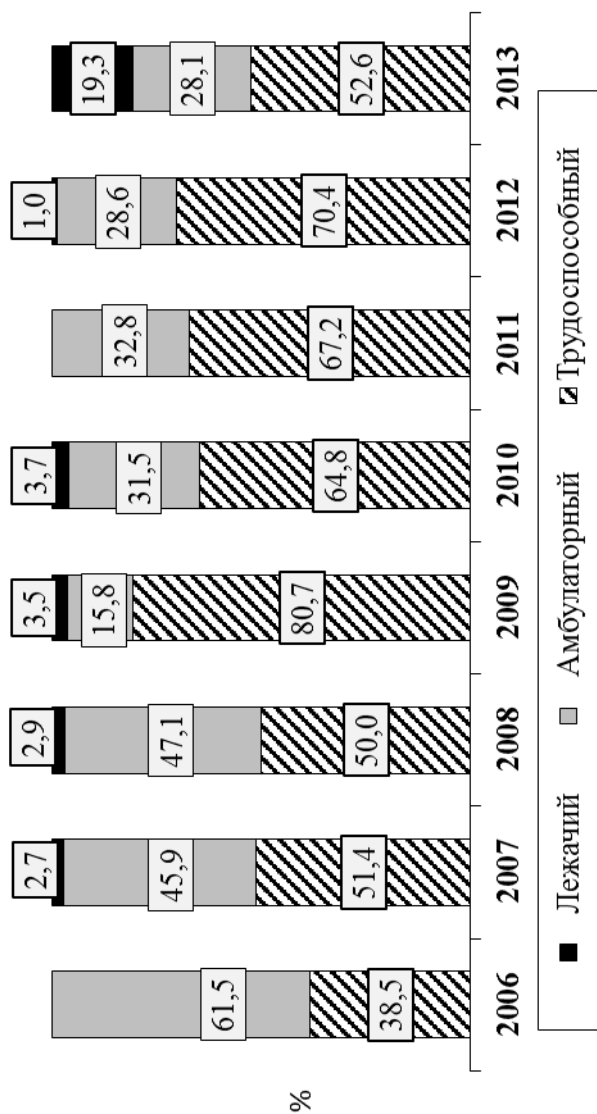


Рис. 6.5. Структура годовых когорт по функциональному статусу в начале антиретровирусной терапии

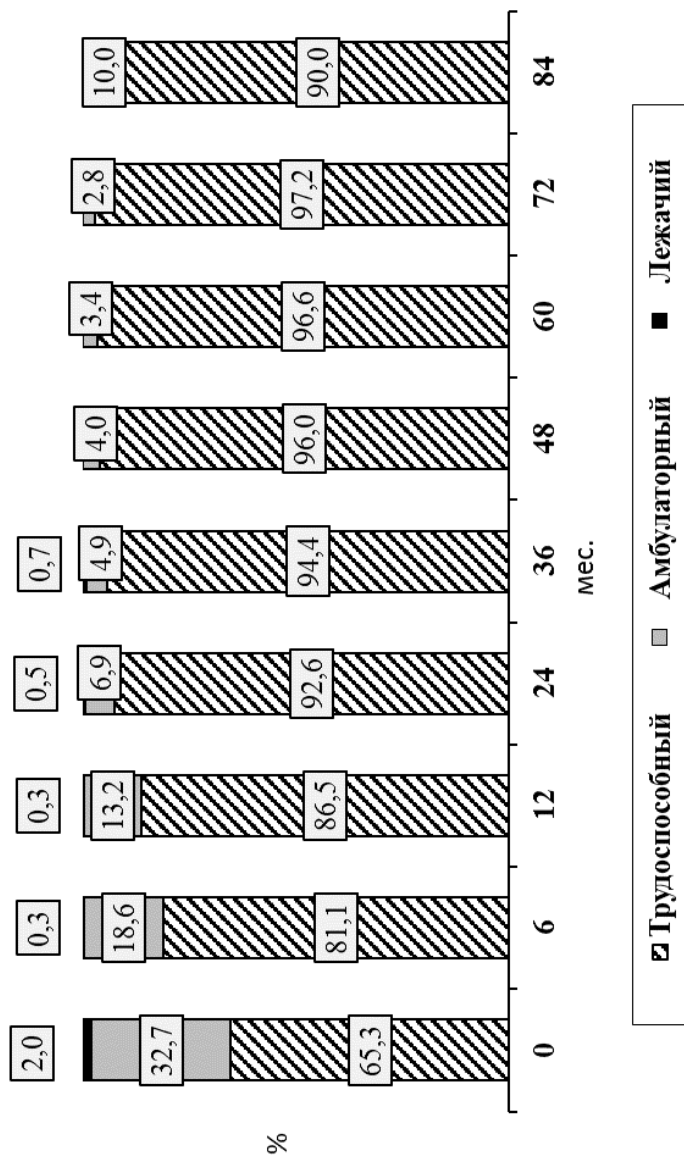


Рис. 6.6. Динамика изменений функционального статуса у пациентов под влиянием антиретровирусной терапии (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)

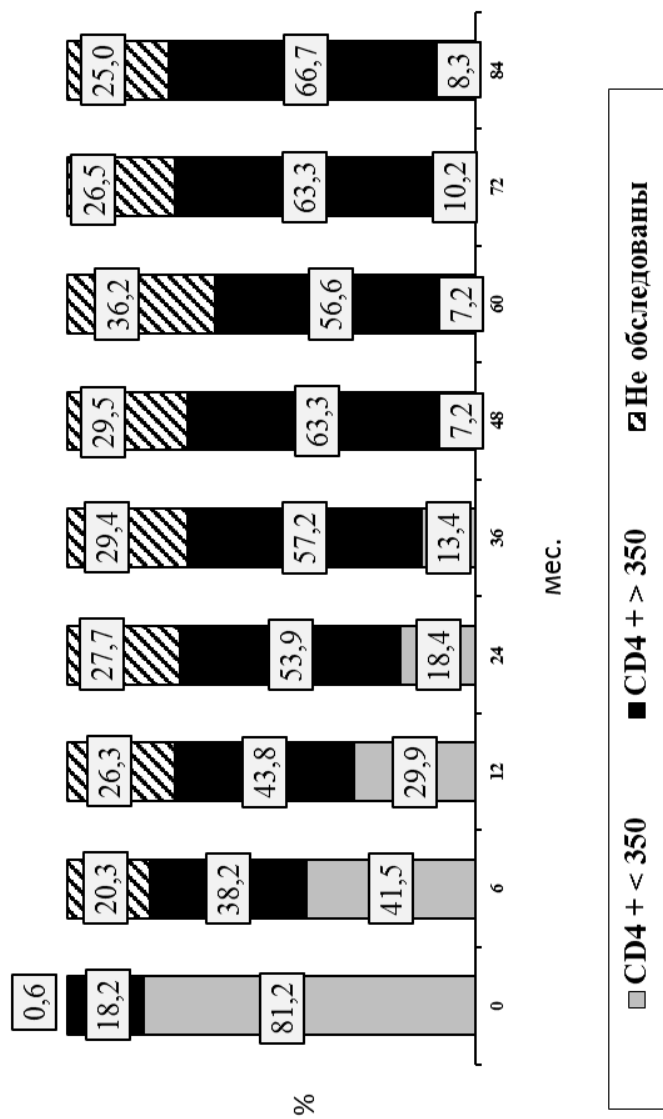


Рис. 6.7. Охват иммунологическим обследованием и уровень CD4 +-клеток в крови пациентов, которые получают антиретровирусную терапию (АРТ) (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)

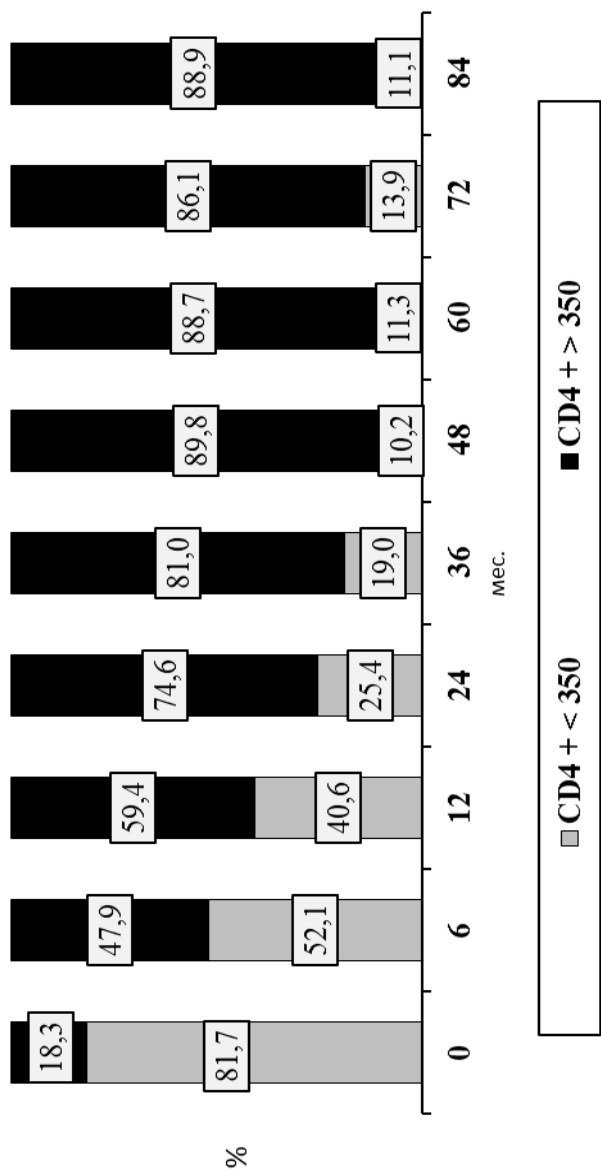
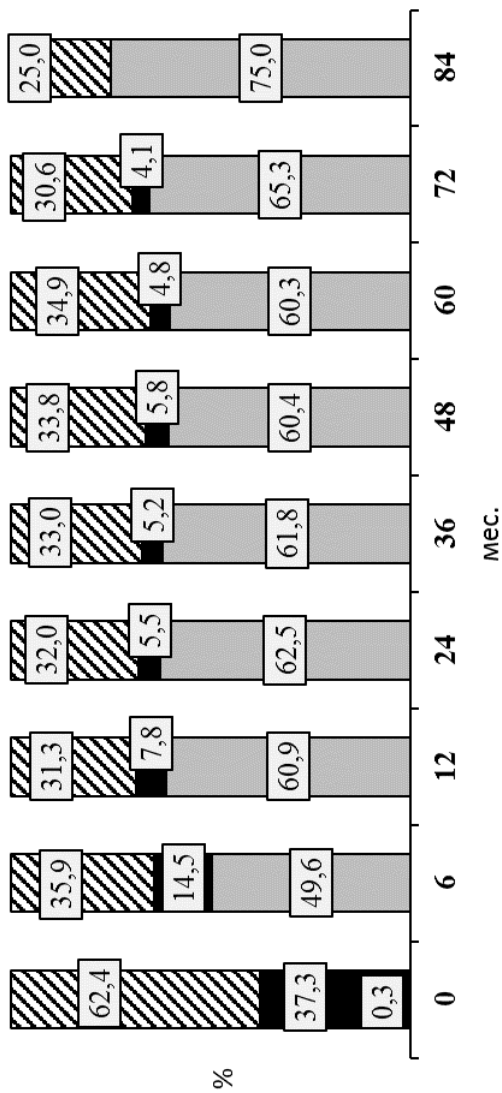


Рис. 6.8. Иммунологическая эффективность антиретровирусной терапии (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)



□ Неопределяемые уровни ВИ
 ▨ Не обследованные на ВИ
 ■ ВН выше определяемого уровня

Рис. 6.9. Охват обследованием и уровень вирусной нагрузки у пациентов, которые получают антиретровирусную терапию (АРТ) (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)

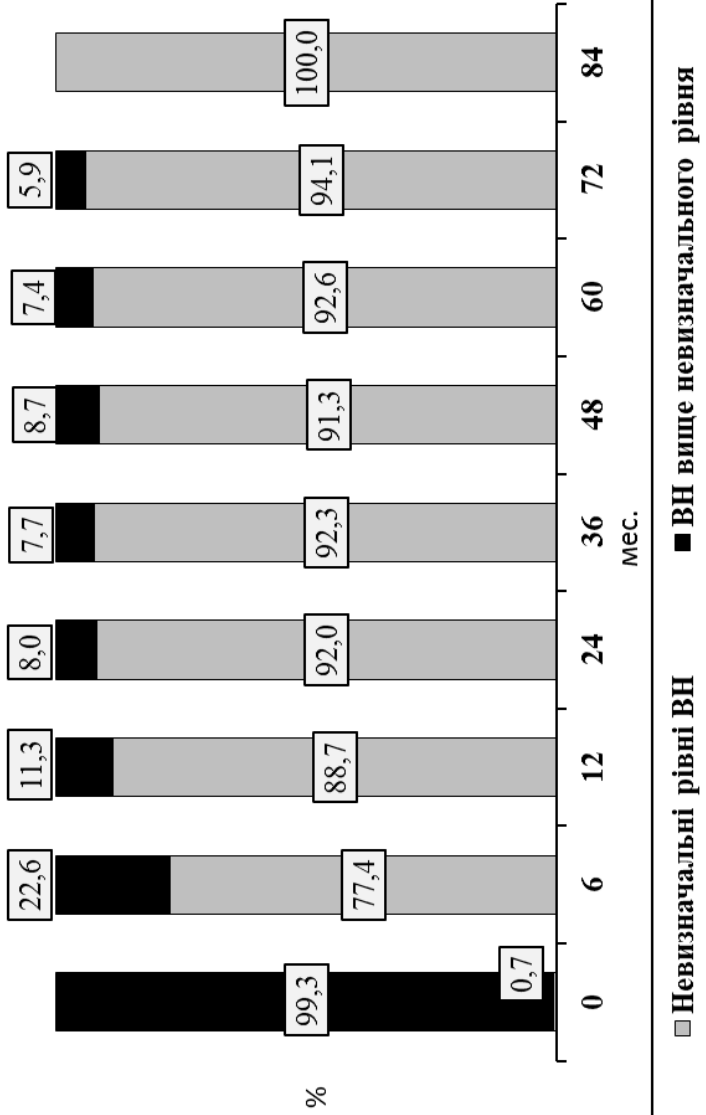


Рис. 6.10. Вирусологическая эффективность АРТ (агрегированные данные всех когорт за период 07.2006 – 01.2013)

Стратегию борьбы с ВИЧ/СПИДом в нашей стране, по крайней мере в той части, что касается лечения, можно определить как «not everything but everybody» (не все, что возможно, но всем). На примере Сумской области продемонстрированы целесообразность и эффективность этой стратегии. Известно, что современная АРТ не может привести к эрадикации ВИЧ-инфекции с удалением вируса из организма больного из-за наличия латентных вирусных резервуаров и хронической активации иммунной системы, хотя промежуточная цель – полная супрессия вирусной репликации, частичное восстановление иммунного статуса, предотвращение ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний, физическая и социальная реабилитация ВИЧ-инфицированных, – является вполне реальной. Приведенные выше обобщенные показатели, в частности выживания, удержания на АРТ, указывают на тот неоспоримый факт, что даже в условиях ограниченной ресурсной базы медицинским работникам области удается поддерживать высокий уровень медицинской помощи больным. Особенно впечатляют результаты реабилитации больных. Если в начале терапии лишь две трети пациентов соответствовали критериям функционального статуса «работоспособный», то уже через 3–4 года лечения этот показатель вырос до 94–96 %. Следует сказать также о высокой степени вирусологического ответа на АРТ. У подавляющего большинства лиц, которые соблюдают назначенные схемы лечения, наблюдается полный вирусологический ответ, то есть 100 % супрессия текущей репродукции вируса. У 5–7 % пациентов уровень вирусной нагрузки значительно снижается, но остается выше порога чувствительности метода определения, то есть наблюдается частичный вирусологический успех. В редких случаях полной вирусологической неудачи изменение схемы лечения в рамках 1-го ряда препаратов или же

замена на схемы 2-го сопровождалась вирусологическим успехом. Полученные нами данные относительно высокой супрессорной эффективности АРВ-терапии совпадают с литературными [54,127,67]. Под влиянием АРТ восстанавливается поврежденная ВИЧ-инфекцией иммунная система. В результате лечения число лиц с количеством CD4+ до 350 клеток в 1 мкл снижается от 80 % до примерно 10 %. Впрочем, количество CD4+ лимфоцитов никогда не возвращается до уровня, который предшествовал заболеванию, то есть до показателей здоровых людей.

Проведенный анализ освещает также ряд проблем, решение которых может улучшить качество лечения и жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Хотя эти проблемы можно условно разделить на объективные и субъективные, они достаточно тесно связаны между собой.

Надо заметить, что только 42,4 % зарегистрированных ВИЧ-инфицированных получают противовирусную терапию. Хотя бы раз в год посещают врача-инфекциониста (активная диспансерная группа) только 63,9 % инфицированных. Понятно, что наибольшие проблемы возникают при лечении ПИН. В Сумской области зарегистрировано 336 ПИН. Из них 123 находятся на АРТ. Большая часть ВИЧ-инфицированных ПИН, к сожалению, не принимает противовирусных препаратов, что делает эту популяционную группу крупнейшим резервуаром ВИЧ-инфекции и источником ее распространения. Таким образом, приверженность к АРТ этой группы пациентов растет, хотя и очень медленно. Так, за последние 3 года доля активных ПИН, получающих АРТ от тех, которые находятся на диспансерном учете, увеличилась с 0,47 до 3,8 %. К слову, не очень понятно, почему ПИН отделяют от других лиц, употребляющих наркотические и психотропные вещества, точнее,

последние совсем не упоминаются в регламентирующих документах. Инъекционный способ употребления наркотиков играет огромную роль с эпидемиологической точки зрения как один из основных путей трансмиссии вируса, но не отличается от других способов употребления наркотиков с точки зрения лечения ВИЧ-инфекции. Приверженность к лечению и содержание на АРТ определяются лишь этапом наркозависимости, количеством, частотой употребления и фармакологическими особенностями наркотических веществ и т. д.

Работая в условиях ограниченных ресурсов, врач должен строго соблюдать требования приказа № 551 и других регламентирующих документов. Это сужает роль врача в лечебном процессе, ограничивает его профессиональную компетентность и способность самостоятельно принимать адекватные решения в меняющейся ситуации. Так, согласно приказу № 551, уровень CD4+-клеток в крови выше 350 в 1 мкл означает, что показаний для начала АРТ нет (конечно, если отсутствуют клинические проявления инфекции). Следует подчеркнуть, что это сакральное число не имеет какой-либо патогенетической подоплеки, а является результатом компромисса между желаемым и возможным. В литературе в последние годы все чаще говорится о целесообразности более раннего начала лечения, т. е. при большей концентрации CD4+-клеток. Это дает возможность избежать необратимых изменений, вызванных вирусом, и развития оппортунистических инфекций. Доказано также, что лечение пациентов с высоким содержанием CD4+ Т-клеток может снизить инфекционность, что имеет существенное значение в отношении профилактики трансмиссии вируса в популяции [92]. В многочисленных публикациях доказано,

что раннее начало лечения дает возможность быстро повысить содержание CD4+ Т-клеток и поддерживать этот уровень в течение многих лет, в то время как в случае отложенного лечения не удастся существенно повысить уровень клеток [198, 35, 274, 147]. Общий вывод исследователей таков: раннее начало АРТ является более благоприятным, лечение следует начинать при концентрации клеток по крайней мере свыше 350 в 1 мкл или даже выше 500 клеток/мкл. Эта точка зрения находит свое отражение в последних клинических рекомендациях [188, 189, 212]. К тому же раннее начало лечения ограничивает число латентно инфицированных клеток, уменьшая латентные резервуары вируса и ускоряя их распад [32, 238]. Поэтому, с нашей точки зрения, сейчас пора внести коррективы в действующие национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции.

Ограниченность ресурсов сокращает спектр лабораторных исследований и их частоту. Даже самые важные для этой патологии исследования количества CD4+ Т-клеток и копий вирусной РНК проводятся не всегда своевременно (рис. 6,8). Вследствие этого результаты не попадают в отчеты, а врачи могут не заметить эпизодов транзиторной, спонтанной, немотивированной виремии (так называемые вирусные «блипы»), частота которых в популяции ВИЧ-инфицированных колеблется от 3 до 10 % в год [60, 61], или же, наоборот, трактовать их как вирусологическую неудачу с последующим необоснованным изменением схемы лечения.

Выводы

1. Высокоактивная (комбинированная) антиретровирусная терапия даже в условиях ограниченной ресурсной базы является чрезвычайно эффективным

средством борьбы с ВИЧ-инфекцией. Она позволяет добиться полной супрессии текущей вирусной репликации у подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных лиц. Лишь у небольшой доли (5–7 %) лиц, находящихся на антиретровирусной терапии, отмечается частичный вирусологический ответ. Не зарегистрировано ни одного случая вирусологической неудачи при использовании антиретровирусной терапии.

2. Антиретровирусная терапия также демонстрирует высокую иммунологическую эффективность, способствуя восстановлению иммунного статуса, признаком чего является рост в крови количества CD4+ Т-клеток. Впрочем, возвращения к исходному уровню не наблюдается.

3. Выявлены отдельные недостатки в организации медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, но решение этого вопроса лежит за пределами компетентности практического звена системы. В частности, территориальная удаленность Сумского областного центра профилактики и борьбы со СПИДом от северных и западных районов области ограничивает доступ больных к лабораторным методам контроля течения болезни и лечения. У ВИЧ-инфицированных за пределами областного центра практически нет доступа к услугам по уходу и поддержке, предоставляемым общественными организациями. Это, в свою очередь, негативно влияет на формирование привязанности, особенно в годы, когда доступ к антиретровирусной терапии значительно расширился. Нехватка кабинетов доверия в большинстве центральных районных больниц и некоторых амбулаторно-поликлинических учреждений областного центра негативно сказывается на качестве диспансерного наблюдения за больными.

6.4. Лечение как профилактика ВИЧ-инфекции. Конец эпидемии?

Конец эпидемии СПИДа – эти три слова человечество ожидало свыше 30 лет, 30 лет всеобщего страха, смертей и борьбы. Никогда прежде в истории болезнь не появлялась столь внезапно, ее происхождение не было столь таинственным, а исход столь неотвратимым. Формула болезни определялась тремя словами – инфекция → болезнь → смерть – и не имела альтернативы. Эпидемия грозила поставить мир на колени, она привела к появлению и распространению в отдельных регионах мира панических настроений, что отразилось, в том числе, в появлении пессимистических сценариев ее развития, в которых среднесрочная перспектива оценивалась терминами между «тяжелая» и «катастрофическая». Однако человечество смогло преодолеть неудачи начального периода и еще раз доказать важность глобальных усилий для достижения амбициозных целей. Активные исследования привели к одному из самых замечательных глобальных достижений нашего поколения. Глобальные обязательства и четкие цели, предложенные международными организациями, позволили начать борьбу со СПИДом в большинстве стран мира. Дальнейшее привлечение и объединение огромных человеческих и финансовых ресурсов, инновации в области исследований, повсеместное использование рекомендаций ведущих специалистов мира, стандартизация диагностических и терапевтических процедур и всего комплекса мер по борьбе и профилактике с ВИЧ/СПИДом ускорили прогресс настолько, что сегодня мы можем сказать с уверенностью: конец СПИДа – это не только возможно, это реально.

Эпидемия ВИЧ/СПИД затронула почти все регионы мира и поразила огромное количество людей. Согласно

данным UNAIDS [252, 253], в 2013 году число людей, живущих с ВИЧ, составляло 35 (33,2–37,2) млн человек. С момента начала эпидемии ВИЧ заразились примерно 78 (71–87) млн человек и 39 (35–43) млн из них умерли от болезней, связанных со СПИДом. Достиagnутые за последнее десятилетие беспрецедентные успехи в профилактике ВИЧ-инфекции привели к уменьшению числа новых случаев на 38 % по сравнению с 2001 г. Во всем мире число людей, заразившихся ВИЧ в 2013 г., составило 2,1 (1,9–2,4) млн против 3,4 (3,3–3,6) млн в 2001 г. Если в 2001 г. в мире заразилось ВИЧ 580 (530–640) тыс. детей, то в 2013 г. количество вновь инфицированных детей составило 240 (210–280) тыс., т. е. уменьшилось на 58 %. На 35 % снизилась связанная со СПИДом смертность по сравнению с пиковым показателем в 2005 г. В 2013 г. во всем мире от болезней, связанных со СПИДом, умерли 1,5 (1,4–1,7) млн человек, в то время как в 2005 г. это число составило 2,4 (2,2–2,6) млн человек. В основе этих впечатляющих успехов лежат масштабное расширение доступа к АРТ, повышение эффективности комбинаций АРВ препаратов и снижение их стоимости, растущее тестирование на ВИЧ групп повышенного риска (ГПР), тотальное обеспечение АРТ беременных и кормящих женщин с ВИЧ, наконец, осознание обществом опасностей, связанных с эпидемией ВИЧ-инфекции [5]. Глобальные инвестиции в борьбу со СПИДом возросли с 3,8 млрд дол. США в 2002 г. до 18,9 млрд в 2012 г.

Таким образом, за достаточно короткий период в борьбе с эпидемией достигнуты впечатляющие успехи. Тем не менее в 2013 г. ВИЧ-инфекция была впервые диагностирована у 2,1 млн человек. В 2013 г. примерно 12,9 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), получали антиретровирусную терапию, что составляет 37 % (35–39 %) всех ЛЖВ, причем 38 (36–40 %) всех взрослых ЛЖВ,

но лишь 24 % (22–26 %) детей получают лечение. До сих пор не менее 22 млн ВИЧ-инфицированных не имеют доступа к жизненно необходимому лечению.

Тенденции эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в мире и Украине в условиях широкого применения антиретровирусной терапии

Впервые потенциальные выгоды АРТ для профилактики передачи ВИЧ были смоделированы два десятилетия назад [8]. В целях ограничения распространения эпидемии ВИЧ/СПИДа с 2006 г. в мире был значительно расширен доступ к АРТ [25, 164]. Теоретическими предпосылками для этого послужили фармакокинетические и вирусологические исследования, показавшие, что АРТ останавливает репликацию ВИЧ [226]. В результате вирусная нагрузка в плазме и половых секретах падает до неопределяемого уровня, следствием чего является длительная ремиссия и резкое снижение трансмиссии ВИЧ. Остаточная незначительная репликация вируса в организме, по-видимому, сохраняется неопределенно долго, вынуждая вирусоносителя в течение всей оставшейся жизни принимать противовирусные препараты, что, впрочем, не оказывает какого-либо влияния на профилактический эффект АРТ.

Разработанная и одобренная стратегия «лечение как профилактика (ЛКП)» в числе прочего требует расширения и ускорения тестирования на ВИЧ, облегчения доступа к АРТ, что позволяет не только улучшить результаты лечения пациентов, но и сокращает заболеваемость и смертность за счет уменьшения передачи инфекции, т. е. в итоге дает весомый социально значимый эффект.

Следует указать, что первые наблюдения, касающиеся снижения смертности от ВИЧ-инфекции и увеличения ожидаемой продолжительности жизни,

последовавшие после появления в 1996 г. мощной антиретровирусной терапии, были сделаны в относительно богатых ресурсами регионах мира. Например, в Канаде, как и в других развитых странах, число новых случаев ВИЧ-инфекции между 1996 и 1999 гг. снизилось, тогда как количество новых случаев сифилиса возросло. Стало очевидным, что эффективная антиретровирусная терапия обладает дополнительным достоинством, снижая трансмиссию ВИЧ. Эта гипотеза вторичного профилактического эффекта АРТ подтверждается фактом резкого сокращения после 1996 г. числа детей с врожденной ВИЧ-инфекцией вследствие внедрения эффективной АРТ во время беременности. В той же Канаде за последние 7 лет только двое детей родились с врожденной ВИЧ-инфекцией. В обоих случаях ВИЧ-инфекция у матерей не была выявлена до родов [165]. Последующие многочисленные исследования подтвердили превентивное воздействие АРТ [34, 49, 92, 273], в том числе в условиях концентрированных эпидемий. При этом наибольшая эффективность достигалась в сочетании АРТ с классическими профилактическими мероприятиями. В результате за 10 лет число вновь инфицированных снизилось на 700 тыс.: с 3,2 млн в 2001 г. до 2,5 млн в 2011г. При этом темпы инфицирования людей ВИЧ в 25 странах с низким и средним уровнем дохода снизились на 50 % и более [253].

Модельное исследование 2011 г. показало, что сочетание классических принципов профилактики ВИЧ и 80 % охват АРТ (в соответствии с руководством ВОЗ по АРВ–2010 [267]) может уменьшить количество новых случаев ВИЧ-инфекции во всем мире с более чем 3 млн в год до 1,2 млн к 2025 г. [224]. Такая комбинированная профилактика предполагает одновременное использование помимо АРТ поведенческих, биомедицинских и

структурных мер профилактики, в том числе содействие добровольному медицинскому мужскому обрезанию, поощрению людей последовательно и правильно использовать мужские и женские презервативы наряду с другими проверенными поведенческими и структурными мероприятиями.

Ряд крупных рандомизированных исследований подтвердил моделирующие эффекты расширения масштабов АРТ на заболеваемость ВИЧ-инфекцией. Так, клиническое испытание HPTN 052 среди серодискордантных пар показало снижение на 96 % трансмиссии вируса среди пар, начавших АРТ немедленно по сравнению с теми, кто ожидал падения содержания CD4-лимфоцитов у ВИЧ-положительных партнеров [229]. Проспективный когортный анализ среди африканских пар выявил сокращение на 92 % передачи ВИЧ среди пар, начавших АРТ при концентрации CD4 лимфоцитов больше 250 кл/мм^3 по сравнению с теми, у кого АРТ была инициирована при числе CD4-лимфоцитов ниже 250 кл/мм^3 [62]. Исследование почти 39000 серодискордантных пар в Китае показало, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией составила 1,3 на 100 человеко-лет среди лиц, чьи ВИЧ-положительные партнеры начали АРТ по состоянию своего здоровья (и сделали это достаточно поздно при медиане CD4-клеток менее $200 \text{ в } 1 \text{ мм}^3$) по сравнению с 2,6 на 100 человеко-лет среди лиц, чьи партнеры вообще не получали АРТ [118]. Результаты этих исследований подтверждают тесную корреляцию между увеличением охвата АРТ, снижением популяционной вирусной нагрузки (этот показатель в настоящее время рассматривается в качестве совокупного показателя вирусной нагрузки в определенном географическом месте или сообществе [57] и более низким риском заражения ВИЧ. Недавний анализ больших групп

населения в сельских районах Южной Африки показал, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией была достоверно ниже в районах с высоким уровнем охвата АРТ (больше 30 % ЛЖВ получали АРТ) по сравнению с районами с низким уровнем охвата (меньше 10 %). На каждые 10 % увеличения числа людей, получающих АРТ, заболеваемость ВИЧ-инфекцией снижалась на 17 % [242]. Другое исследование, также из Южной Африки, сообщает о существенном снижении в популяции вирусной нагрузки после масштабирования АРТ. Анализ данных обо всех вирусных нагрузках, определенных в двух городах между 2004 и 2011 гг., установил, что процент ЛЖВ с супрессией вирусной репликации (число вирусных копий составляет меньше 1000/мм³) удвоился с менее чем 40 % примерно до 80 % в течение этого периода [44]. В отличие от большинства стран мира, ситуация с заболеваемостью ВИЧ/СПИДом в Украине далеко не так оптимистична. За период с 1987 по 2013 г. в Украине официально было зарегистрировано 245 216 случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Украины, в том числе 65 733 случаев заболевания СПИДом и 31 999 смертей от заболеваний, обусловленных СПИДом [2]. Сегодня Украина занимает одно из первых мест среди стран Европы по количеству ВИЧ-положительных лиц. Показатель распространенности ВИЧ в возрастной группе 15–49 лет составляет 0,62 %, являясь одним из самых высоких среди стран Западной Европы (ЗЕ) и Восточной Европы – Центральной Азии (ВЕ–ЦА). За последние три года наметилась тенденция к стабилизации ситуации. В 2012 г. в Украине было впервые зарегистрировано незначительное снижение (на 1,6 %) числа новых случаев ВИЧ-инфекции – 20 743 (45,5 на 100 тыс. населения), уже в следующем 2013 г. сменившееся значительным ростом числа лиц с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции – 21 631 (47,6 на 100 тыс.

населения, темп прироста: +4,6 %). Показатель инфицированности составлял 0,98 % в 2012 г. и 1,08 % в 2013 г.

Самые высокие уровни инфицированности ВИЧ в 2013 г. обнаружены при обследовании контингентов лиц, которые имели половые (гетеро-, гомо-) контакты с ВИЧ-инфицированными (14,6 %), лиц, находящихся в местах лишения свободы, в том числе следственных изоляторах (5,7 %) и умерших (11,5 %); самые низкие – призывники, абитуриенты военных учебных заведений (0,05 %), лица, которые обследованы по эпидемиологическим показаниям, поскольку имеют риск инфицирования ВИЧ вследствие медицинских манипуляций (0,07 %), доноры (0,1 %).

Анализ результатов обследований на наличие ВИЧ-инфекции при помощи быстрого теста (БТ) показал, что наибольший процент обследованных лиц, и лиц, у которых обнаружены маркеры инфицирования ВИЧ, сосредоточен в группах повышенного риска (ГПР), в том числе среди лиц, имевших гомосексуальные контакты с лицами с неизвестным ВИЧ-статусом (81,7 % обследованных и 16,5 % лиц, выявленных с помощью БТ, от общего количества обследованных и выявленных лиц); лиц, находящихся в местах лишения свободы, в том числе следственных изоляторах (68,6 % и 12,5 %); потребителей инъекционных наркотических веществ (64,9 % и 19,7 %).

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Украине сконцентрирована в городах – 77 % новых случаев ВИЧ-инфекции в 2013 г. было зарегистрировано среди городского населения, в то время как доля впервые зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди сельского населения увеличивается довольно медленно (с 2009 по 2013 г.: 21,0 %; 23,5 %; 22,9 %, 23,4 %, 23,0 % соответственно).

В гендерно-возрастной структуре новых случаев ВИЧ-инфекции преобладают лица в возрасте 25–49 лет, доля которых постепенно возрастает (с 2009 до 2013 г.: 63,8 %; 64,8 %; 66,3 %, 65,9 %, 67,0 % соответственно), и мужчины, удельный вес которых практически не меняется (с 2009 до 2013г.: 55,1 %; 56,4 %; 54,5 %, 55,3 %, 55,3 % соответственно).

По мнению специалистов UNAIDS и ВОЗ, инфицированность ВИЧ среди младших возрастов (15-19 лет, 20–24 лет) достаточно точно отражает уровень новых случаев заражения, поскольку угроза инфицирования ВИЧ половым путем для этой группы возникла относительно недавно.

Согласно статистическим данным с 2009 г. в Украине наблюдается устойчивая тенденция к снижению процента случаев заболеваний ВИЧ-инфекцией в возрастной группе от 15 до 24 лет среди всех впервые зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (12 %; 11 %, 9 %; 8 %; 7 % соответственно). С одной стороны, это может свидетельствовать о «старении» эпидемии, то есть подавляющее большинство ВИЧ-положительных лиц, которые считаются новыми случаями, было инфицировано несколько лет назад. Такой вывод подтверждается большим количеством впервые зарегистрированных ВИЧ-инфицированных лиц, у которых были установлены III-IV клинические стадии ВИЧ-инфекции на момент взятия их под медицинское наблюдение в медицинские учреждения (9496 человек, или 44 % от новых случаев ВИЧ-инфекции) [2].

С другой стороны, на основании данных об уменьшении в период 2009–2013 гг. как доли лиц в возрасте 15–24 лет среди новых случаев инфицирования ВИЧ (темп прироста –41 %), так и показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди лиц данной

возрастной группы (темп прироста -22%) можно предположить, что в Украине намечается некоторая стабилизация эпидемической ситуации.

Таким образом, комбинированная АРТ улучшает здоровье, продлевает жизнь и существенно снижает трансмиссию ВИЧ. Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) людей, живущих с ВИЧ и имеющих доступ к АРТ, в странах с высокими и низкими уровнями доходов сейчас измеряется десятилетиями и приближается к таковой неинфицированной популяции [172]. Однако, несмотря на несомненные успехи, современная комбинированная АРВ-терапия имеет важное ограничение, поскольку не удается добиться эрадикации инфекции и полного выздоровления пациентов. Имунный статус (оцениваемый по содержанию CD4-клеток) никогда не возвращается в состояние, предшествовавшее инфекции. Вместо СПИД-ассоциированных заболеваний появляются другие проблемы, известные как несвязанная со СПИДом заболеваемость, или «ускоренное старение». Элиминировать находящийся в латентных резервуарах вирус современные схемы АРТ не способны, т. е. вирус персистирует в организме ВИЧ-инфицированного даже во время эффективной АРТ, что вынуждает пациентов десятилетиями принимать дорогие и потенциально токсичные препараты, создавая проблемы на индивидуальном и общественном уровнях. Все это стимулирует поиски возможностей совершенствования АРТ. Это прежде всего касается облегчения и расширения доступа к АРТ отдельными популяционными группами, а также странами и регионами мира с низким и средним уровнями доходов.

Важная проблема связана с поздним началом лечения. Установлено, что раннее начало АРТ является жизненно важным императивом успешного лечения [268].

В то же время, несмотря на прогрессирующее улучшение и ускорение диагностики, значительная часть ВИЧ-инфицированных приобщаются к лечению очень поздно, на клинически выраженных стадиях заболевания. Хотя во всех регионах мира средний уровень CD4-лимфоцитов, регистрируемый перед началом АРТ, растет, но происходит это очень медленно. Метаанализ данных 44 исследований, выполненных в странах с высоким уровнем доходов, показал, что среднее содержание CD4-лимфоцитов при инициации АРТ между 1992 г. и 2011 г. повышалось только на 1,5 кл/мм³ в год [141]. В развитых странах начало лечения считается поздним, если у ВИЧ-инфицированного лица содержание CD4-лимфоцитов составляет 350 кл/мм³ и меньше [11]. Тем не менее даже в Европе около 50 % пациентов достаточно поздно начинают АРТ, что значительно повышает риск развития ассоциированных со СПИДом заболеваний и смерти [181, 167, 283].

В регионах с ограниченными ресурсами лечение начинается еще позже – при медиане CD4 клеток меньше 200 в 1 мм³ или при наличии у пациента СПИД-индикаторных проявлений [84,268]. В 20–40 % случаев АРТ начинают при концентрации CD4-клеток меньше 100 в 1 мм³ [268]. При этом приверженность к лечению сохраняется достаточно высокой, не опускаясь за 5 лет приема АРВ-препаратов ниже 72 %. Позднее начало лечения влечет за собой низкую выживаемость [155], раннюю смертность, связанную чаще всего с туберкулезом, и инвазивные бактериальные и грибковые инфекции [14,152].

Вообще сам принцип определения стартовой точки АРТ на основании содержания в крови CD4-лимфоцитов кажется нам сомнительным. Дело в том, что этот показатель характеризует лишь степень подавления и

разрушения иммунной системы ВИЧ-инфицированных, но не уровень репликативной активности ВИЧ, который в конечном итоге определяет активность всего инфекционного процесса. Мониторинг концентрации вирусной РНК в крови пациентов позволяет прямо контролировать течение патологического процесса, корректируя в случае необходимости лечение. В принципе, уровень CD4+-клеток является второстепенным показателем, который не может и не должен определять время начала АРТ. Наиболее правильным является назначение АРТ немедленно после установления диагноза ВИЧ-инфекции даже при отсутствии данных по содержанию CD4+-лимфоцитов. Не случайно ВОЗ пересмотрел свои рекомендации по лечению вновь инфицированных лиц, прежде всего в части, касающейся начала терапии. В последнем руководстве ВОЗ [268] рекомендует инициировать АРТ при содержании CD4-клеток у взрослых пациентов 500 и больше в 1 мм^3 и немедленно (независимо от числа CD4+-лимфоцитов) начинать АРТ серодискордантных пар, беременных женщин, живущих с ВИЧ, лиц с коинфекцией ТБ и ВИЧ, ВИЧ и гепатит В и детей младше 5 лет [268].

Наконец, лечение должно оставаться эффективным в течение всего периода воздействия, т. е. пожизненно. Это означает сохранение приверженности к лечению ЛЖВ, мониторинг эффективности лечения по уровню супрессии вирусной репликации (уровню вирусной нагрузки), как можно более быстрое обнаружение потери лечебного эффекта используемой комбинацией препаратов и замена их на препараты второй-третьей линии [34]. В целом программа ориентирована на раннее обнаружение и немедленное начало лечения ВИЧ-инфекции с целью перевода ее в обычную хроническую болезнь, что позволяет сохранить пациенту жизнь и социальную

активность, несмотря на возрастающий с годами риск появления новых проблем [95, 185, 186, 263]. Серьезным ограничением широкого применения этой программы в регионах с ограниченными ресурсами является высокая стоимость АРВ-препаратов. Впрочем, расчеты, проведенные недавно для Южной Африки [93], показали, что повышение порога CD4+-клеток при инициации АРТ действительно повышает первоначальную стоимость лечения, сохраняя при этом миллионы жизней. Экономия на лечении, помимо моральных проблем, приводит к инфицированию новых лиц и новым расходам, так что «лечение как профилактика» в конечном итоге сохраняет жизни и экономит деньги.

Расширение масштабов тестирования на ВИЧ и внедрение в практику новых лечебных рекомендаций, облегчающих и ускоряющих доступ к АРТ, необходимы, но недостаточны для успешного осуществления стратегии «лечение как профилактика». В последние годы появилось и стало важным императивом осуществления этой стратегии понятие каскадности всего медицинского сопровождения ВИЧ-инфицированных, от установления диагноза через поддержание тесной связи с соответствующими медучреждениями до предоставления эффективного АРВ-лечения и сохранения у пациента приверженности к лечению в течение длительного периода времени. При этом эффект (или его отсутствие) предыдущего этапа медицинского надзора амплифицирует (ослабевает) эффект последующего. Иллюстрацией этого положения является ситуация с ВИЧ-инфекцией в США: из примерно 1,1 млн ВИЧ-инфицированных лиц диагноз установлен у 874 тыс., 656 тыс. человек поставлены на учет, 437 тыс. из них входят в активную диспансерную группу, 350 тыс. нуждаются в лечении, 262 тыс. получают АРТ, наконец, 210 тыс. сохраняют приверженность

лечению и имеют необнаруживаемый уровень вирусной нагрузки, т. е. всего около 19 % всей ВИЧ-инфицированной популяции [82]. Сходная картина наблюдается в Украине: в начале 2013 г. в стране проживало около 238 тыс. взрослых ЛЖВ, количество ВИЧ-положительных лиц, которые на конец соответствующего периода находились под наблюдением в специализированных учреждениях охраны здоровья, составляло 134,3 тыс. человек. Разница между этими показателями свидетельствует о том, что на сегодняшний день только каждый второй человек, живущий с ВИЧ в Украине, обратился за медицинской помощью и состоит на учете в учреждении, которое осуществляет медицинское наблюдение за ВИЧ-положительными лицами [2]. В Сумской области на 01.01.2014 г. количество находящихся на диспансерном учете ВИЧ-инфицированных составляло 1026 человек. В активную диспансерную группу входят 657 больных, которые хотя бы 1 раз в год посещают врача. По состоянию на 01.01.2014 г. в лечении нуждались 435 человек, получают АРТ 420, т. е. АРВ-лечением охвачено 63,9 % лиц, входящих в состав активной диспансерной группы, или 42,4 % зарегистрированных ВИЧ-инфицированных [1]. Хотя эти цифры не уступают результатам, полученным в других регионах мира, возможности АРТ еще далеко не исчерпаны. Применение каскадного принципа в лечении ВИЧ-инфекции при соответствующих изменениях в отдельных компонентах каскада позволяет добиться полной вирусной супрессии у 40–50 % всех ЛЖВ [165].

Влияние программ по профилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку на течение эпидемического процесса

Одним из важнейших аспектов борьбы с ВИЧ-инфекцией является предотвращение передачи вируса от инфицированной матери ребенку (ППМР). ВИЧ является основной причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста. В 2013 г. 54 % беременных женщин в странах с низким и средним уровнем дохода не проходили тестирование на ВИЧ, что является ключевым моментом для доступа к лечению и профилактике ВИЧ [252]. Без лечения примерно треть детей, живущих с ВИЧ, умирает в течение первого года и половина умирает на втором году жизни, хотя эффективность АРТ при лечении детей выше, чем взрослых. Так, в случае начала АРТ в возрасте до 12 недель, связанная с ВИЧ смертность снижается на 75 % [259].

Во всем мире в 2013 г. было инфицировано ВИЧ 240 тыс. детей, а общее число детей, живущих со СПИДом, составило на то время 3,2 млн, т. е. 9,1 % всех ЛЖВ. Запущенный в 2011 г. глобальный план по искоренению новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей и сохранению жизни их матерей сосредоточил усилия на 25 приоритетных странах [88], 21 из которых находятся в Африке к югу от Сахары, где проживают 85 % беременных ВИЧ-инфицированных женщин. Глобальный план предусматривает сокращение передачи ВИЧ от матери к ребенку менее чем до 5 % кормящих грудью матерей с ВИЧ и менее чем 2 % в остальной группе инфицированных кормящих матерей. В естественных условиях, т. е. без каких-либо лечебных мероприятий от 15 до 45 % детей, рожденных от матерей, живущих с ВИЧ, приобретают ВИЧ-инфекцию; из них 5–10 % – во время

беременности, 10–20 % – во время родов и 5–20 % – при грудном вскармливании [58].

За прошедшие с момента принятия плана два года достигнуты определенные положительные результаты. В 2013 г. 1,3 (1,2–1,4) млн женщин, живущих с ВИЧ, родили ребенка. Эти цифры не меняются с 2009 г., однако число впервые инфицированных детей в приоритетных странах, снизилось с 350 тыс. в 2009 г. до 199 (170–230) тыс. в 2013 г. Уровень трансмиссии вируса от матери к ребенку также снизился: если в 2009 г. 25,8 % детей, рожденных женщинами, живущими с ВИЧ, были инфицированы, то в 2013 г. этот процент уменьшился до 16 (13–18). Очевидно, что, несмотря на достигнутый в этих странах прогресс, необходимо приложить гораздо больше усилий для достижения поставленной цели – уменьшение числа новых случаев инфекций среди детей на 90 % в 2015 г.

Важной вехой глобального плана является расширение тестирования беременных женщин на ВИЧ, которое долгое время оставалось проблемой. В глобальном масштабе в 2009 г. только 26 % беременных женщин в странах с низким и средним уровнем дохода прошли тестирование на ВИЧ, в 2013 г. их стало уже около 44 % [89,90]. Вследствие расширения программ ППМР и внедрения более эффективных схем лечения число детей, заразившихся ВИЧ, во всем мире начало сокращаться. За период с 2005 г. до конца 2012 г. не менее чем у 804 тыс. детей была предотвращена ВИЧ-инфекция. К концу 2011 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции у детей по сравнению с 2009 г. снизилось на 24 %. Эта положительная тенденция продолжилась в 2012 г., когда количество вновь инфицированных детей уменьшилось еще на 19 % в 21 приоритетной стране Африки [88].

В Украине в течение 2009–2013 гг. также наблюдается позитивная тенденция снижения уровня

распространенности ВИЧ среди беременных, выявленная по результатам первичного тестирования: 0,55 %; 0,48 %; 0,47 %, 0,45 %, 0,39 % соответственно, что прямо коррелирует с динамикой регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции среди беременных. Количество женщин с впервые установленным ВИЧ-положительным статусом среди общего количества ВИЧ-положительных беременных с 74,4 % в 2009 г. уменьшилось до 49,4 % в 2013 г. По мнению специалистов UNAIDS, уровень ВИЧ-инфекции среди женщин, посещающих женские консультации (т. е., беременных), достаточно точно отражает уровень инфицирования вирусом и тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции среди общего населения. Кроме того, данная группа женщин составляет репрезентативную выборку для анализа эпидемической ситуации среди репродуктивной части населения. Дать более точную оценку тенденций распространения ВИЧ в Украине позволяет уровень инфицированности ВИЧ среди беременных 15–24 лет, который в 2013 г. был равен 0,33 % [2].

Усилия по реализации программ ППМР дают ощутимый результат во всем мире. Они не только предотвращают заражение ВИЧ-инфекцией детей, но и обеспечивая пожизненную АРТ беременным и кормящим женщинам, живущим с ВИЧ, эти программы улучшают здоровье матерей и предотвращают возможную последующую передачу вируса половым партнерам, не имеющим ВИЧ. В недавнем исследовании в одной провинции Вьетнама было показано, что уровень передачи ВИЧ от матери к ребенку снизился с 27 % в 2009 г. до 8 % в 2012 г. [174]. В Казахстане уровень трансмиссии вируса от матери к ребенку снизился с 11 % до 4 % в период между 2007 и 2010 гг. [4]. Постоянные измерения уровней трансмиссии ВИЧ и количества

инфицированных детей необходимы для оценки воздействия программ ППМР на текущий эпидпроцесс.

Следует иметь в виду также влияние, которое оказывают на эпидпроцесс серодискордантные пары. Доля беременных и кормящих женщин, живущих с ВИЧ, которые имеют серодискордантных партнеров, колеблется в мире в диапазоне от 10 % до 40 % [252]. Согласно проведенному в 2010 г. метаанализу данных [70], почти половина (47 %) всех женщин в серодискордантных парах имели ВИЧ-положительный статус. Этот факт подчеркивает необходимость активизации усилий по снижению риска передачи ВИЧ путем предоставления пожизненной АРТ всем беременным и кормящим грудью женщинам, живущим с ВИЧ, как это рекомендовано в 2013 г. ВОЗ [268]. Эти рекомендации актуальны и для Украины.

Доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции

Несмотря на значительные достижения, достигнутые в последние годы в борьбе с ВИЧ-инфекцией, ряд проблем сохраняет свою остроту. Так, особого внимания требуют некоторые ключевые группы населения, которые подвергаются высокому риску заражения ВИЧ-инфекцией. Предложенный принцип доконтактной профилактики (ДКП), как полагают, поможет уменьшить риск инфицирования в группах рискованного сексуального поведения. В соответствии с этой стратегией мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ), члены серодискордантных пар, лица, имеющие беспорядочные сексуальные отношения, наконец, потребители инъекционных наркотиков должны постоянно принимать АРВ-препараты. Эффективность этой стратегии была оценена в четырех рандомизированных контролируемых испытаниях в группе МСМ [94], среди серодискордантных

пар [18], в группе сексуально активных молодых взрослых [245] и в группе ПИН [46]. В каждом из этих исследований эффективность оказалась тесно связана с приверженностью проводимой профилактики. Когда приверженность была высокой, снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией превышало 90 % [9]. ДКП оказывалась эффективной только при строгом соблюдении указанного режима. Отсутствие приверженности среди добровольцев привело к досрочному прекращению ряда испытаний, в других – защитный эффект выявлен не был. Главная проблема сейчас заключается в том, как лучше всего осуществлять ДКП, чтобы достичь уровня приверженности, который необходим для полной реализации потенциальных ее достоинств. Несмотря на имеющиеся сложности и отсутствие позитивного опыта, Федеральное агентство по лекарственным средствам (FDA) США в 2012 г. одобрило ежедневное оральное применение комбинации TDF+FTC для предотвращения передачи ВИЧ половым путем, а специалисты Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) разработали руководство для врачей. Совершенно очевидно, что в случае достижения достаточного уровня приверженности и успеха демонстрационных проектов ДКП наряду с другими методами станет частью профилактического направления в борьбе с ВИЧ-инфекцией.

В целом у нас есть все основания считать, что пандемия ВИЧ, от которой пострадало не менее 75 млн человек, близка к завершению. Если верить чиновникам UNAIDS, к 2030 г. человечество ликвидирует ВИЧ-инфекцию.

6.5. Изменения причин смертности ВИЧ-инфицированных на фоне антиретровирусной терапии

При отсутствии лечения ВИЧ-инфекция неизбежно заканчивается смертью с медианой выживаемости после сероконверсии от 8 до 10 лет [203]. Широкое внедрение комбинированной антиретровирусной терапии во многих странах в середине 90-х привело к быстрому и резкому снижению смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц [162, 185]. Если ранние схемы АРТ часто включали препараты с побочным действием, которые ограничивали их эффективность, лекарства, применяемые в рамках современных комбинаций препаратов, как правило, легче переносятся, имеют меньше побочных эффектов и более снисходительны к незначительным нарушениям в соблюдении назначенной схемы лечения. В результате иммунологические и вирусологические ответы на АРТ продолжают улучшаться с течением времени, что ведет к постоянному сокращению смертности от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний [20, 138]. Поскольку риск развития синдрома приобретенного иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных снижается, а продолжительность жизни увеличивается, смерть от общих болезней, не связанных с инфекцией, учащается [77, 107, 231]. Согласно опубликованным данным существует связь между некоторыми схемами АРТ и гепатотоксичностью, поражением почек и инфарктом миокарда [79, 240]. Однако некоторые исследователи считают, что АРТ, наоборот, уменьшает заболеваемость от отдельных, не связанных с ВИЧ/СПИДом болезней и смертность от них [67, 163]. Учитывая это, ВИЧ-инфекция в настоящее время воспринимается многими учеными как обычное хроническое заболевание. Более того, впервые медицинское сообщество начало обсуждать возможность

того, что средняя ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) ВИЧ-инфицированных может теперь приблизиться к таковой, которая присуща общей популяции. Исходя из этих предпосылок, был проведен анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных лиц в Сумском регионе Украины после внедрения АРТ.

Небольшие абсолютные цифры умерших за 2010–2013 гг. ВИЧ-инфицированных лиц ограничивают применение экстенсивных показателей при анализе причин смертности, впрочем, для большей наглядности приводится также соотношение в процентах.

Первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в области в 1988 г. До 1995 г. включительно ВИЧ-инфекция в области не выявлялась. Началом быстрого распространения заболевания можно считать 1996 г., когда начали регистрироваться случаи ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков. Всего за период с 1988 г. по 31 декабря 2014 г. официально зарегистрировано 2106 ВИЧ-инфицированных, в т. ч. за исследуемый период (2010–2013 гг.) – 797 (37,8 % от общего количества). Первый случай заболевания СПИДом в области зарегистрирован в 1997 г., а по состоянию на 1.01.2014 г. диагноз СПИД официально установлен 564 лицам.

За весь период наблюдений от болезней, обусловленных СПИДом, умерли 170 человек, в т. ч. 67 человек (39,4 %) за анализируемый период. В течение всего периода наблюдения происходит довольно медленное, но постоянное увеличение смертности ВИЧ-инфицированных от болезней, обусловленных СПИДом, и от других заболеваний, что обусловлено растущим общим количеством ВИЧ-инфицированных (табл. 6.4, рис. 6.11). Согласно приведенным данным наблюдается четкая

тенденция увеличения части умерших от других заболеваний среди всех умерших ВИЧ-инфицированных. В последние четыре года она значительно превышает 50 %.

Всего за анализируемый период умерли 194 человека (рис. 6.11), в т.ч.:

- от СПИДа – 67 человек (35 % всех умерших);
- от других заболеваний – 107 человек (55 %);
- от других причин (суицид, передозировка наркотиков, несчастный случай и др.) – 18 человек (9 %);
- причину смерти двух человек установить не удалось.

Процент умерших от СПИДа городских жителей составляет 74,6 %. Количество умерших жителей села возросло с 2 в 2010 г. до 8 в 2011 г., а в 2012 и 2013 гг. составляло 3 и 4 человека соответственно (табл. 6.5).

Смертность среди мужчин в 2,7 раза превышает таковую среди женщин, что связано в основном со значительным процентом ПИН среди умерших ВИЧ-инфицированных мужчин (30 из 34). Всего за четыре последних года умерло 49 мужчин и 18 женщин. В 2013 г. количество умерших женщин резко увеличилось и впервые за всю историю наблюдений превысило число умерших мужчин (табл. 6.5).

66 из 67 умерших – люди репродуктивного и трудоспособного возраста. Две трети из них – в возрасте 30 – 39 лет.

В зависимости от *путей передачи* структура умерших такова (рис. 6.12, табл. 6.5):

- инфицирование при инъекционном употреблении наркотиков – 34 человека (50,7 %);
- инфицирование при незащищенных половых контактах – 29 человек (43,3 %)
- путь инфицирования не установлен – 4 человека (6 %).

Таблица 6.4

Количество заболеваний СПИДом в 2002–2013 гг.
и количество ВИЧ-инфицированных, умерших
от болезней, обусловленных СПИДом,
и от других заболеваний, абс/%

	Кол-во случаев СПИДа	Кол-во умерших от СПИДа	Кол-во умерших от других болезней
2002	15	10/66,6	5/33,4
2003	16	6/46,1	7/53,9
2004	14	8/61,5	5/38,5
2005	21	9/45	11/55
2006	52	10/58,8	7/41,2
2007	12	14/42,4	19/57,6
2008	52	12/40	18/60
2009	65	22/64,7	12/35,3
2010	67	19/42,2	26/57,8
2011	61	17/38,6	27/61,4
2012	56	12/35,3	22/64,7
2013	93	19/34,5	36/65,5

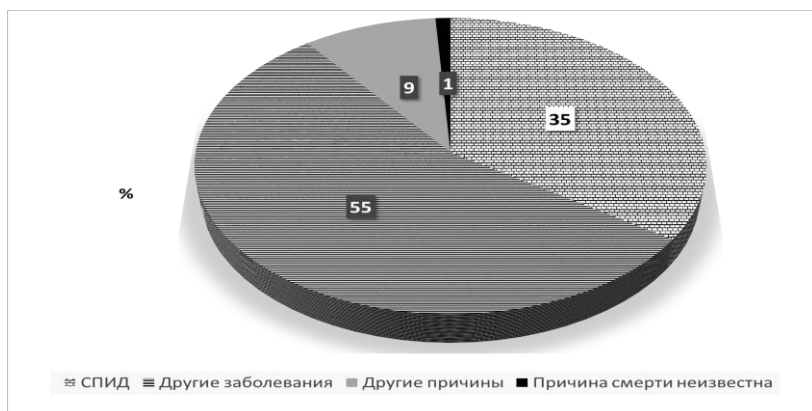


Рис. 6.11. Распределение ВИЧ-инфицированных по причинам смерти

Таблица 6.5

Распределение умерших от СПИДа по категориям населения, путем передачи ВИЧ-инфекции и причинам обследования на наличие антител к ВИЧ

Категории населения	2010	2011	2012	2013	Всего, абс. числа	Всего, %
Жители города	17	9	9	15	50	74,6
Жители села	2	8	3	4	17	25,4
Мужчины	16	14	10	9	49	73,1
Женщины	3	3	2	10	18	26,9
20 – 29 лет	2	4	2	2	10	14,9
30 – 39 лет	12	10	7	15	44	65,7
40 – 49 лет	5	2	3	2	12	17,9
50 лет и старше	0	1	0	0	1	1,5
Парентеральный путь инфицирования, в т. ч.	8	9	6	11	34	50,7
мужчины	8	9	6	7	30	-
женщины	0	0	0	4	4	-
Половой путь инфицирования	7	8	6	8	29	43,3
Неустановленный путь инфицирования	4	0	0	0	4	6,0
наличие заболеваний и состояний, которые ассоциируются с ВИЧ-инфекцией (код 113)	11	8	6	5	30	44,8
употребление наркотических веществ инъекционным путем (код 102)	4	5	4	7	20	29,9
беременность (код 109)	0	1	0	3	4	6,0
пребывание в учреждениях системы исполнения наказаний (код 112)	0	1	2	0	3	4,5
наличие инфекций, которые передаются половым путем (код 104)	1	1	0	0	2	3,0
другие причины	3	1	0	4	8	11,8

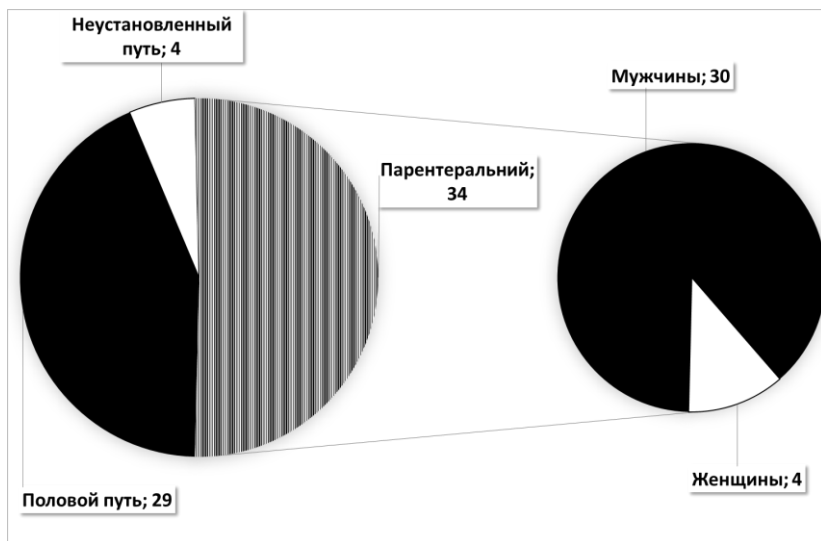


Рис. 6.12. Распределение умерших по путям передачи

Причины обследования на наличие антител к ВИЧ у изучаемой когорты таковы (рис. 6.13):

- заболевания и состояния, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией – 30 человек (44,8 %);
- употребление наркотических веществ инъекционным путем – 20 человек (29,9 %);
- беременность – 4 человека (6 %);
- пребывание в местах лишения свободы – 3 человека (4,5%);
- инфекции, передающиеся половым путем – 2 человека (3 %);
- другие причины – 8 человек (11,8 %).

Проведен анализ *четырёх отрезков времени течения заболевания*, которые позволяет установить учетно-отчетная документация, а именно:

1) период от момента лабораторного исследования на наличие антител к ВИЧ до постановки на диспансерный учет;

2) период от момента взятия на диспансерный учет до установления IV клинической стадии (СПИД);

3) период от момента взятия на диспансерный учет до момента смерти;

4) период от установления IV клинической стадии до момента смерти.

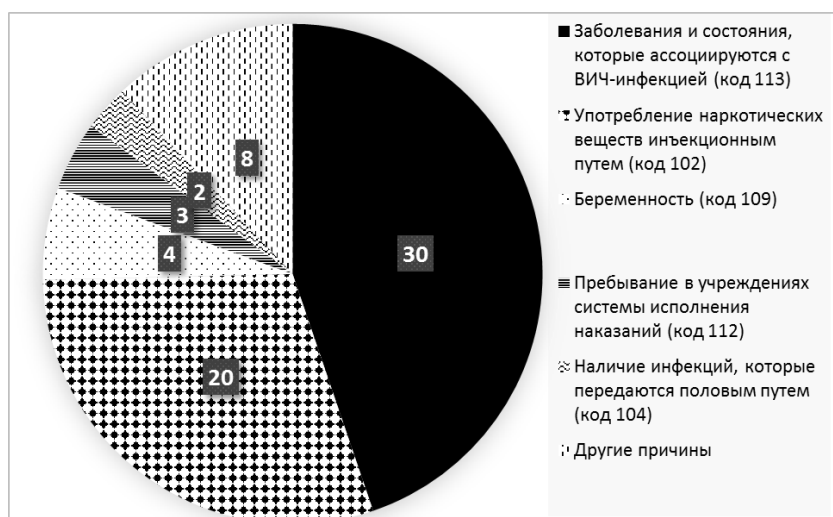


Рис. 6.13. Распределение ВИЧ-инфицированных исходя из причин обследования на наличие антител к ВИЧ

Период от момента лабораторного исследования на наличие антител к ВИЧ до постановки на диспансерный учет среди умерших от СПИДа за анализируемый промежуток времени (рис. 6.14):

- у 60 лиц (89,6 %) ВИЧ-инфекция была диагностирована в течение первого года после выявления противовирусных антител;

- 4 человека (6 %) были поставлены на учет на следующий год после лабораторного обнаружения антител к вирусу;
- 3 человека (4,4 %) были поставлены на учет в течение 2 и более лет после обследования на наличие антител к ВИЧ.

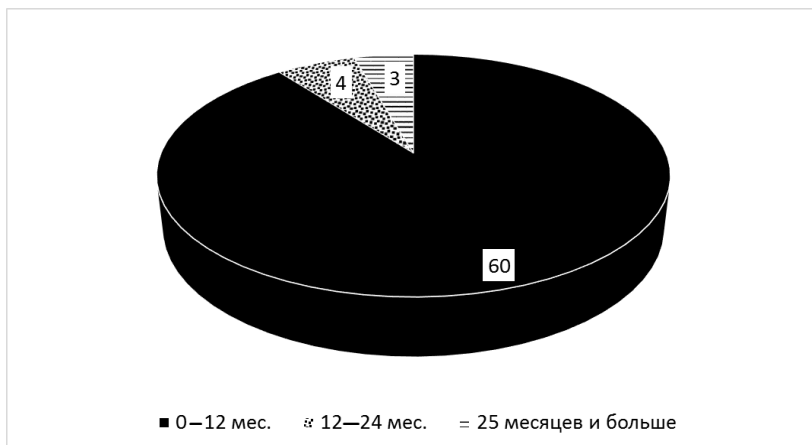


Рис. 6.14. Распределение умерших в зависимости от времени, прошедшего от лабораторного обнаружения антител к ВИЧ до установления клинического диагноза ВИЧ-инфекции

Период от момента постановки на диспансерный учет до установления IV клинической стадии (рис. 6. 15).

В среднем IV клиническая стадия обнаруживалась через 2 года после установления диагноза «ВИЧ-инфекция».

Так, среди умерших в 2010–2013 гг.:

- у 33 человек (49,3 %) IV клиническая стадия была диагностирована в течение первого года после установления диагноза «ВИЧ-инфекция»;

- у 24 человек (35,8 %) IV клиническая стадия была установлена в пределах 1–5 лет после регистрации заболевания;
- у 7 человек (10,5 %) IV клиническая стадия была выявлена через 6–10 лет после регистрации заболевания;
- у 3 человек (4,5 %) IV клиническая стадия развилась через 11–12 лет после инфицирования.

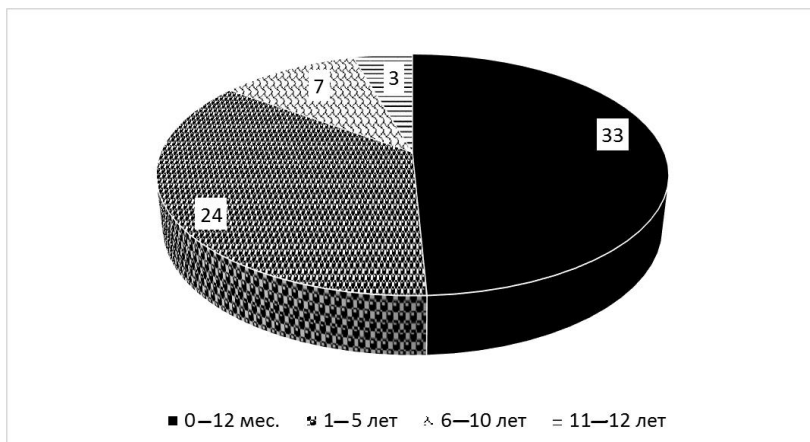


Рис. 6.15. Распределение умерших в зависимости от времени, прошедшего от установления клинического диагноза ВИЧ-инфекции до развития IV клинической стадии

Период от момента постановки на диспансерный учет до смерти (рис. 6.16).

- 16 лицам (23,9 %) диагноз ВИЧ-инфекция был установлен в течение 1 года до смерти;
- 35 человек (52,2 %) умерли в течение 1-5 лет с момента установления диагноза ВИЧ-инфекция,

- из них 9 (13,4 %) – через 1 год, 26 (38,8 %) – через 2-5 лет;
- 11 человек (16,4 %) – через 6 – 10 лет;
 - 5 человек (7,5 %) прожили 11-13 лет после установления диагноза ВИЧ-инфекция.

Итак, 23,9 % больных прожили меньше 1 года от момента взятия на диспансерный учет, еще 13,4 % прожили чуть больше года. То есть примерно 40 % лиц встают на учет в поздней стадии ВИЧ-инфекции, что резко сужает терапевтическое окно для таких пациентов, не позволяя оказывать им эффективную медицинскую помощь.

Период от установления IV клинической стадии до момента смерти (рис.6.17).

- 38 больных СПИДом (56,7 %) умерли в течение первого года после установления IV клинической стадии ВИЧ-инфекции;
- 12 (17,9 %) – через 1 год;
- 14 человек (20,9 %) прожили от 2 до 5 лет;
- два человека (3 %) умерли через 6, а одна пациентка (1,5 %) через 12 лет после установления IV клинической стадии.

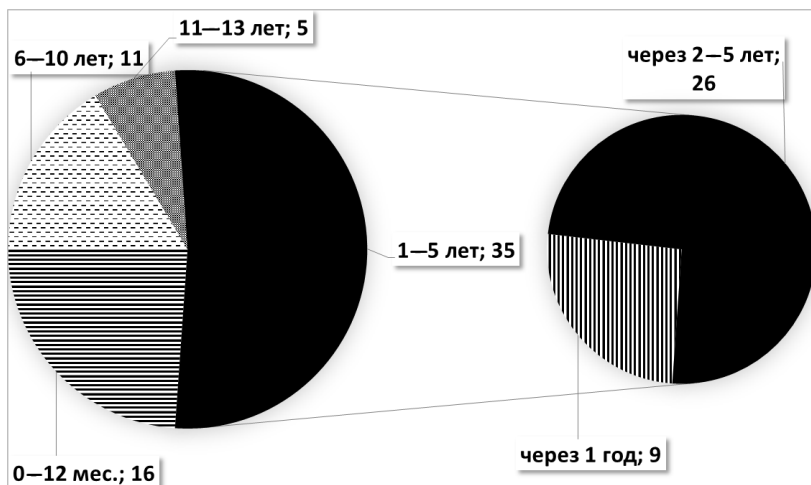


Рис. 6.16. Распределение умерших в зависимости от времени, прошедшего от установления клинического диагноза ВИЧ-инфекция до смерти

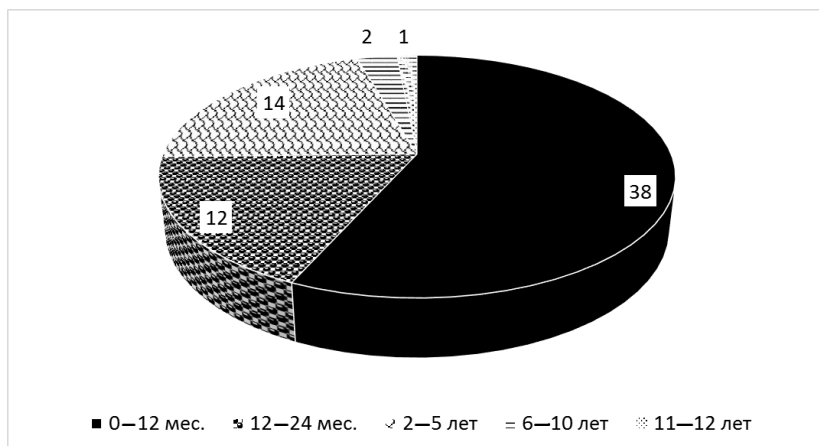


Рис. 6.17. Распределение умерших в зависимости от времени, прошедшего от установления IV клинической стадии ВИЧ-инфекции до смерти

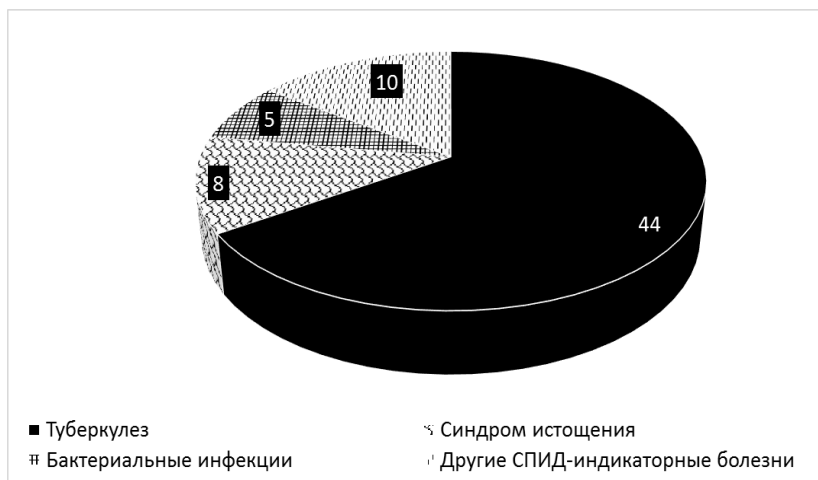


Рис. 6.18. СПИД-индикаторные заболевания, ставшие непосредственной причиной смерти больных СПИДом

Таким образом, 74,6 % ВИЧ-инфицированных (50 из 67) умерли в течение первых двух лет после установления IV клинической стадии. Это связано с недостатками диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных, когда IV стадию ВИЧ-инфекции регистрируют у умирающих больных, а также отказом ряда больных от диспансерного наблюдения.

Основной причиной смерти больных СПИДом был туберкулез разных локализаций – 44 человека (65,7 %) (рис. 6.18).

Второе место среди причин смертности занимал связанный с ВИЧ синдром истощения – 8 человек (11,9 %), бактериальные инфекции – 5 (7,5 %) и другие СПИД-индикаторные заболевания – 10 человек (14,9 %).

Среди причин смерти от других заболеваний (127 человек) первые места занимают СПИД-индикаторные заболевания, такие как туберкулез (29 человек, 22,8 %) и бактериальные инфекции (6 человек, 4,7 %). Эти данные

свидетельствуют об отсутствии четких патологоанатомических и клинико-лабораторных критериев, позволяющих установить причинно-следственные связи между развитием ВИЧ-инфекции на фоне туберкулеза и наоборот. Результатом этого являются неопределенность и неоднозначность положений нормативной базы, касающейся этого вопроса.

Анализ причин смерти от заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией, показал, что превалируют различные сердечно-сосудистые (16 умерших, 12,6 %) и онкологические (10 умерших, 7,9 %) заболевания (рис. 6.19).

Следует отметить, что на протяжении 2012–2013 гг. не наблюдалось случаев смерти от суицида, что, возможно, связано с улучшением психологической поддержки ВИЧ-инфицированных и их родственников.

Высокая смертность, вызванная сложными формами заболевания с тяжелым течением, является результатом того обстоятельства, что значительная прослойка ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммуносупрессией не охвачена антиретровирусным лечением. Действительно, лишь 15 человек (22,4 %), умерших от СПИДа за анализируемый период, получали антиретровирусную терапию (рис. 6.20). Из них 2 человека умерли меньше чем через 1 мес. после начала АРТ, получали АРТ от 1 до 6 мес. 3 человека, от 7 до 9 мес. – 3 человека, от 10 до 12 мес. – 3 человека, от 1 года и более – 4 человека. То есть 11 из 15 ВИЧ-инфицированных умерли от СПИД-ассоциированных заболеваний в течение первого года после назначения АРТ. Причиной ранней смерти на фоне АРТ является позднее ее назначение и отсутствие приверженности к пожизненной терапии. 3 из 4 человек, умерших через год и больше после назначения АРТ, самовольно ее прекратили. Еще одна пациентка с высокой

приверженностью к АРТ умерла от мультирезистентного туберкулеза.

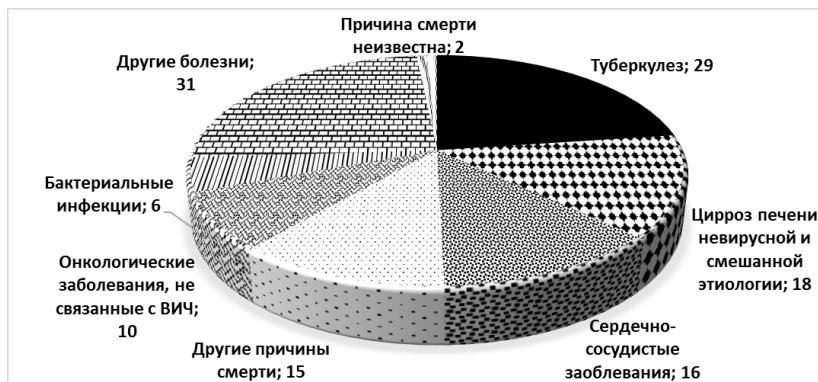


Рис. 6.19. Причины смерти умерших от заболеваний и состояний, не связанных со СПИДом

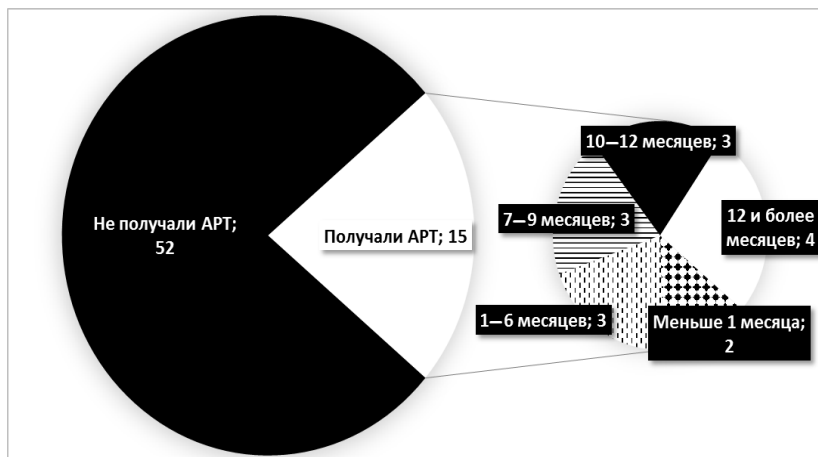


Рис. 6.20. Распределение умерших в зависимости от получения АРТ и сроков ее назначения

Внедрение комбинированной антиретровирусной терапии в корне изменило естественное течение ВИЧ-инфекции, позволило ВИЧ-инфицированным лицам вести почти нормальный образ жизни, в результате чего в развитых странах ВИЧ-инфекция превратилась в хроническое заболевание. Наши данные подтверждают высокую эффективность АРТ: львиная доля умерших ВИЧ-инфицированных лиц (63 из 67) вообще не получала АРВ-лечения, получала его короткое время (от 1 до 12 мес.) или не имела приверженности к лечению. Сейчас в области на АРТ находятся 435 человек, за анализируемый период умерли в силу указанных причин 15 человек. Выше указывалось, что комбинированная АРТ при своевременном ее назначении и тщательном выполнении протокола лечения вызывает полный или частичный вирусологический и иммунологический ответы [1]. Это, естественно, уменьшает смертность от СПИДа, но в то же время повышается смертность от других причин. Так, из 194 ВИЧ-инфицированных лиц, умерших в период наблюдения, лишь 67 (35 %) умерли непосредственно от СПИДа и СПИД-ассоциированных заболеваний, 107 (55 %) пациентов умерли от болезней, не связанных со СПИДом. Следует отметить, что сейчас в мире наблюдается тенденция увеличения коморбидности и смертности среди ВИЧ-инфицированных, не связанных со СПИДом. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов 2/3 случаев смерти в последние годы являются следствием мультиморбидности - заболеваний, не ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, а скорее с возрастом (сердечно-сосудистые болезни, заболевания почек, печени, опухоли, не связанные со СПИДом, и т. д. [59, 142]. Риск появления таких заболеваний повышается в 1,5-2 раза [248]. Кроме конкретных болезней, последствия мультиморбидности включают в себя также ограничение функциональной

способности с ухудшением качества жизни, увеличение расходов на здравоохранение и снижение выживания [86, 191, 272]. Наше исследование показывает уменьшение части связанной со СПИДом заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц и резкое увеличение не связанной со СПИДом мультиморбидности. Эти данные помогают определить факторы, связанные с мультиморбидностью ВИЧ-инфицированных лиц и групп повышенного риска, обеспечивают лучшее понимание патогенеза не связанных со СПИДом состояний, а также обращают внимание на значительное распространение нераспознанных и нелеченных мультиморбидных состояний в этой популяции. Таким образом, появление АРТ привело к смене парадигмы ВИЧ-инфекции: если естественное течение болезни отличается чрезвычайной агрессивностью, что через короткое время приводит к деградации иммунной системы, появлению грозных полиэтиологических осложнений, следствием которых является неизбежная смерть, то АРТ практически устранила вероятность появления оппортунистических и других осложнений, резко повысила качество и продолжительность жизни. В то же время у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые должны пожизненно принимать АРТ, значительно возрос уровень болезней, присущих преклонному возрасту.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. Смертность от СПИД-ассоциированных болезней в Сумской области на 65,7 % обусловлена смертностью от туберкулеза.

2. Более трех четвертей умерших от СПИДа не получали АРТ. 11 из 15 пациентов, получавших АРТ, лечились менее одного года, а 4 из 5 среди тех, кто

получал препараты более одного года, прервали лечение. Одна ВИЧ-инфицированная пациентка, которая принимала АРТ больше года, умерла вследствие отсутствия эффекта антимикотической терапии. Таким образом, АРТ снижает почти до нуля риск смерти от болезней, обусловленных СПИДом.

3. Почти половина всех связанных со СПИДом смертей произошла в результате поздней диагностики терминальной стадии ВИЧ-инфекции, что обусловлено отказом от диспансерного наблюдения или недостатками в его осуществлении.

4. В свою очередь, отказ от диспансерного наблюдения является следствием, с одной стороны, ненадлежащей организации ДКТ, которое должно обеспечивать «доведение» пациента в центр СПИДа с целью проведения углубленного клинико-лабораторного обследования, оказания необходимого объема психологической помощи и определения режима последующего диспансерного наблюдения, в т. ч. и необходимости АРТ, а с другой – отсутствием социального сопровождения больных ВИЧ-инфекцией за пределами областного центра.

5. Назрела необходимость в разработке четких подходов к кодированию заболеваемости и смертности у больных ВИЧ-инфекцией/СПИД по МКБ-Х, особенно в условиях одновременной эпидемии туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

7. ТЕРМИНОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Термины и сокращения

Потребители инъекционных наркотиков (ПИН) – лица, которые употребляют или употребляли наркотические вещества инъекционным путем. **Активные потребители инъекционных наркотиков (активные ПИН)** – лица, которые эпизодически или систематически употребляют инъекционные наркотики. ПИН, которые находятся в программе заместительной поддерживающей терапии (ЗПТ), обособлены, поскольку считаются такими, которые не употребляют наркотики инъекционным путем.

Согласно Приказу МЗ Украины № 182 **когорта** – это группа ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом лиц, которые начали АРТ в течение одного месяца, за которыми установлено постоянное медицинское наблюдение с целью контроля за эффективностью лечения. Постоянное медицинское наблюдение позволяет оценить эффективность лечения в когорте за определенные промежутки времени.

Согласно упомянутому приказу функциональный статус **«работоспособный»** означает, что физическая активность пациента не ограничена, он может выполнять регулярную работу и повседневную деятельность; **«амбулаторный»** – физическая активность ограничена, не способен к выполнению регулярного труда, способен к самообслуживанию; **«лежачий»** – физическая активность значительно ограничена, не способен к самообслуживанию, нуждается в посторонней помощи.

Активная диспансерная группа – количество ВИЧ-инфицированных лиц, которые прошли медицинское обследование не менее чем один раз в отчетном году.

Методы исследования

Для эпидемиологического исследования использован метод ретроспективного анализа отчетных форм № 2 «Звіт про осіб зі станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)», первичной учетной документации № 502-1/0 «Реєстраційна карта ВІЛ-інфікованої особи» и № 502-2/0 «Повідомлення про зміни в Реєстраційній карті ВІЛ-інфікованої особи». Анализ проводили на базе Сумского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, где осуществляют официальную регистрацию больных ВИЧ/СПИД, мониторинг смертности от СПИДа в пределах всей области. В работе использованы данные, накопленные в Сумском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом. Обработка данных проводилась при помощи программного комплекса «Эпидэйдс» для регистрации и статистической обработки учетных форм по вопросам ВИЧ-инфекции. Эта программа используется для обработки статистических данных в системе учета случаев ВИЧ-инфекции/СПИД в Украине.

Регистрация ВИЧ-инфицированных, обследование, диагностика, лечение и анализ эффективности лечения проводились в Сумском областном центре профилактики и борьбы со СПИДом. Аналитической базой были формы отчетности № 56 «Отчет о предоставлении антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным» и № 57 «Отчет о взрослых и детях, которые начали антиретровирусную терапию в когорте и лечатся 6, 12, 24, 36 месяцев ...», утвержденные Приказом МЗ Украины № 182 от 21.03.2012 «Об утверждении форм первичной учетной документации и отчетности по вопросам мониторинга лечения ВИЧ-инфицированных лиц и инструкции по их заполнению», зарегистрированный в Министерстве юстиции 18.05.2012 за № 798/21111 (далее

Приказ МЗ Украины № 182) и № 2 «Отчет о лицах с состояниями и болезнями, обусловленными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)», утвержденные Приказом МЗ Украины № 180 от 05.03.2013.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были отчетные формы № 2 «Отчет о лицах с состояниями и болезнями, обусловленными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» первичной учетной документации № 502-1/0 «Регистрационная карта ВИЧ-инфицированного лица», утвержденная приказом Минздрава и Госкомстата Украины от 24.12.2004 г. № 640/663 и № 502-2/0 «Сообщение об изменениях в Регистрационной карте ВИЧ-инфицированного лица», протоколы случаев смерти больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Регистрация и анализ травм иглами и острым инструментарием, профессиональных контактов с КБЖ проводились в областном центре профилактики и борьбы со СПИДом при помощи программы EPINet, которую в сотрудничестве с компанией Vecton-Dickinson (VD) разработала и любезно предоставила доктор Janin Jager, Virginia Univ.

Оценка количества потребителей инъекционных наркотиков (оценочное количество ПИН) выполнялась по результатам исследования «Оценка численности групп повышенного риска инфицирования ВИЧ в Украине» по состоянию на 2012 год, которая проводилась МБФ «Международный альянс по ВИЧ/СПИД в Украине». Оценочное количество лиц, которые нуждаются ЗПТ, составляет 20 % от оценочного количества ПИН,

употребляющих опиаты (80 % от оценочного количества всех ПИН).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения уровня вирусии проводилась на базе ГУ «Украинский центр контроля за социально опасными болезнями МЗ Украины» с помощью наборов фирмы Abbott согласно инструкции производителя. Чувствительность реакции составляла менее 40 копий РНК ВИЧ/мл, за неопределяемый порог вирусии принято число 50 копий/мл.

Результаты лечения оценивали путем когортного анализа через 6, 12, 24, 36 и т. д. месяцев от начала лечения.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Грабовий С. Л. Ефективність антиретровірусної терапії в умовах обмеженої ресурсної бази / С. Л. Грабовий, А. Г. Дяченко, О. П. Панченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2. – С. 31–42.
2. Інф. бюл. № 41 ДУ «Укр. центр контролю за соц. небезпечними хворобами МОЗ України». ВІЛ-інфекція в Україні, 2014.
3. Ahern P. P. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation / P. P. Ahern, A. Izcue, K. J. Maloy // Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 226. – P. 147–159.
4. Ahmetova G. M. Assessment of effectiveness of PMTCT program / G. M. Ahmetova // Children and AIDS Conference, 29 June –1 July 2011.
5. AIDS epidemic disease. December 1999. Geneva. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS&WHO, 1999 (Document no. UNAIDS/99.53E).
6. Ali Zaidi M. Blood and Body Fluid Exposure Related Knowledge, Attitude and Practices of Hospital Based Health Care Providers in United Arab Emirates / M. Ali Zaidi, R. Griffiths, S. A. Beshyan // Safety and Health at Work. – 2012. – Vol. 3, No 3. – P. 209–215.
7. Ancuta P. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients / P. Ancuta, A. Kamat, K. J. Kunstman // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – P. e2516.
8. Anderson R. M. Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1 / R. M. Anderson, S. Gupta, R. M. May // Nature. – 1991. – Vol. 350. – P. 356–359.
9. Anderson P. L. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with

- men / P. L. Anderson // *Science Translat. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 151–155.
10. Andrieux-Meyer I. Preferred antiretroviral drugs for the next decade of scale up / I. Andrieux-Meyer, A. Calmy, P. Cahn // *J. Int. AIDS Soc.* – 2012. – Vol. 15. – P. 17986.
11. Antinori A. Late presentation of HIV infection: a consensus definition / A. Antinori, T. Coenen, D. Costagiola // *HIV Med.* – 2011. – Vol. 12. – P. 61–64.
12. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut / D. Artis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 411–420.
13. Atarashi K. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation / K. Atarashi, J. Nishimura, T. Shima // *Nature.* – 2008. – Vol. 455. – P. 808–812.
14. Attia A. HIV-1-related morbidity in adults, Abidjan, Cote d'Ivoire: a nidus for bacterial diseases / A. Attia, C. Huet, X. Anglaret // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2001. – Vol. 28. – P. 478–486.
15. Ayabe T. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria / T. Ayabe, D. P. Satchell, C. L. Wilson // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 113–118.
16. Baba N. Commensal bacteria trigger a full dendritic cell maturation program that promotes the expansion of non-Tr1 suppressor T cells / N. Baba, S. Samson, R. Bourdet-Sicard // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 468–476.
17. Backhed F. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Backhed, R. E. Ley, J. L. Sonnenburg // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 1915–1920.
18. Baeten J. M. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women / J. M. Baeten // *New Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 399–410.
19. Bailey J. R. Residual human immunodeficiency virus type 1 viremia in some patients on antiretroviral therapy is

- dominated by a small number of invariant clones rarely found in circulating CD4+ T cells / J. R. Bailey, A. R. Sedaghat, T. Kieffer // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 6441–6457.
20. Bansi L. Trends over calendar time in antiretroviral treatment success and failure in HIV clinic populations / L. Bansi, C. Sabin, V. Delpech // *HIV Med.* – 2010. – Vol. 11. – P. 432–438.
21. Barnes M. J. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis / M. J. Barnes, F. Powrie // *Immunity.* – 2009. – Vol. 31. – P. 401–411.
22. Barouch D. H. Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys / D. H. Barouch // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 319–323.
23. Barouch D. H. Vaccine protection against acquisition of neutralization-resistant SIV challenges in rhesus monkeys / D. H. Barouch // *Nature.* – 2012. – Vol. 482. – P. 89–93.
24. Barré-Sinouss F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / F. Barré-Sinouss, J. C. Chermann, F. Rey // *Science.* – 1983. – Vol. 220. – P. 868–871.
25. Bartlett J. G. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Electronic resource] / J. G. Bartlett, H. C. Lane. – 2007. – Available access : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed January 2008.
26. Becker Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers-Review and hypothesis / Y. Becker // *Virus Genes.* – 2003. – Vol. 28. – P. 5–18.
27. Behrendt R. U. Induction of Antibodies Binding to the Membrane Proximal External Region of gp36 of HIV-2 /

- R. U. Behrendt, R. Fiebig, J. Kurth // *Intervirology*. – 2012. – Vol. 55. – P. 252–256. DOI: 10.1159/000324483
28. Benjelloun F. Role of human immunodeficiency virus type 1 envelope structure in the induction of broadly neutralizing antibodies / F. Benjelloun // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86. – P. 13152–13163.
29. Bhaskaran K. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population / K. Bhaskaran, O. Hamouda, M. Sannes // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 51.
30. Binley J. M. Comprehensive cross-clade neutralization analysis of a panel of anti-human immunodeficiency virus type 1 monoclonal antibodies / J. M. Binley, T. Wrin, B. Korber // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 13232–13252.
31. Blackbourn D. J. Suppression of HIV replication by lymphoid tissue CD8+ cells correlates with the clinical state of HIV-infected individuals / D. J. Blackbourn // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol. 93. – P. 13125–13130.
32. Blankson J. N. Biphasic decay of latently infected CD4+ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection / J. N. Blankson, D. Finzi, T. C. Pierson // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182. – P. 1636–1642.
33. Bonsignori M. Antibody-dependent cellular cytotoxicity–mediating antibodies from an HIV-1 vaccine efficacy trial target multiple epitopes and preferentially use the VH1 gene family / M. Bonsignori // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86. – P. 11521–11532.
34. Boulle A. Seven-year experience of a primary care antiretroviral treatment programme in Khayelitsha, South Africa / A. Boulle, G. Van Cutsem, K. Hilderbrand // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – P. 563–572.
35. Braithwaite R. S. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a

decision model / R. S. Braithwaite, M. S. Roberts, C. C. Chang // *Ann. Internal. med.* – 2008. – Vol. 148 (3). – P. 178–185.

36. Brenchley J. M. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections / J. M. Brenchley, M. Paiardini, K. S. Knox // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 2826–2835.

37. Brenchley J. M. HIV infection and the gastrointestinal immune system / J. M. Brenchley, D. C. Douek // *Mucosal. Immunol.* – 2008. – Vol. 1 (1). – P. 23–30.

38. Brenchley J. M. CD4 T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract / J. M. Brenchley, T. W. Schacker, L. E. Ruff // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 749–759.

39. Brenchley J. M. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? / J. M. Brenchley, D. A. Price, D. C. Douek // *Nat. Immunol.* – 2006a. – Vol. 7 (3). – P. 235–239.

40. Brenchley J. M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J. M. Brenchley, D. A. Price, T. W. Schacker // *Nat. Med.* – 2006b. – Vol. 12 (12). – P. 1365–1371.

41. Buchbinder S. P. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial / S. P. Buchbinder, D. V. Mehrotra, A. Duerr // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372 (9653). – P. 1881–1893.

42. Buonaguro L. Th2 polarization in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects, as activated by HIV virus-like particles / L. Buonaguro, M. S. Tornesello, R. C. Gallo // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 304–313.

43. Burton D. R. Broadly neutralizing antibodies present new prospects to counter highly antigenically diverse viruses / D. R. Burton // *Science.* – 2012. – Vol. 337. – P. 183–186.

44. Carmona S. A decline in community viral load in Cape Town and Johannesburg, South Africa between 2004 and 2011 / S. Carmona // 20th Conf. Retroviruses and Opportun. Infect. Atlanta, Georgia, USA, 3–6 March 2013 (Abstract 1040a).
45. Cervini P. Brief report: needlestick injury and inadequate post-exposure practice in medical students / P. Cervini, C. Bell // *J. Gen. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 20 (5). – P. 419–421.
46. Choopanya K. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / K. Choopanya // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 2083–2090.
47. Chun T. W. Induction of HIV-1 replication in latently infected CD4+ T cells using a combination of cytokines / T. W. Chun, D. Engel, S. B. Mizell // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 83–91.
48. Chun T. W. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection / T. W. Chun, L. Carruth, D. Finzi // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 183–188.
49. Coombes J. L. Dendritic cells in intestinal immune regulation / J. L. Coombes, F. Powrie // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 435–446.
50. Cohen M. S. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy / M. S. Cohen // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 493–505.
51. Collaboration TATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *The Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 293–299.
52. Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. – Geneva : WHO, 2013.

53. Correia B. E. Computational design of epitope-scaffolds allows induction of antibodies specific for a poorly immunogenic HIV vaccine epitope / B. E. Correia // *Structure*. – 2010. – Vol. 18. – P. 1116–1126.
54. Corti D. Broadly neutralizing antiviral antibodies / D. Corti, A. Lanzavecchia // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 705–742.
55. Cossarini F. Management of HIV infection after triple class failure / F. Cossarini, V. Spagnuolo, N. Gianotti // *N. Microbiol.* – 2013. – Vol. 36. – P. 23–39.
56. Cua D. J. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain / D. J. Cua, J. Sherlock, Y. Chen // *Nature*. – 2003. – Vol. 421. – P. 744–748.
57. Currier J. R. Phase 1 safety and immunogenicity evaluation of MVA-CMDR, a multigenic, recombinant modified vaccinia Ankara-HIV-1 vaccine candidate / J. R. Currier // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – P. e13983.
58. Das M. et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco / M. Das // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – P. e11068.
59. De Cock K. M. Prevention of mother-to-child transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice / K. M. De Cock // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 1175–1182.
60. Deeks S. G. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity / S. G. Deeks, A. N. Phillips // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. a3172.
61. Di Mascio M. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy / M. Di Mascio, M. Markowitz, M. Louie // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 12165–12172.
62. Di Mascio M. Duration of an intermittent episode of viremia / M. Di Mascio, J. K. Percus, O. E. Percus // *Bull. Math. Biol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 885–900.

63. Donnell D. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis / D. Donnell // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 2092–2098.
64. Douek D. HIV Disease Progression: Immune Activation, Microbes, and a Leaky Gut / D. Douek // *Top. HIV Med.* – 2007. – Vol. 15 (4). – P. 114–117.
65. Duerkop B. A. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface / B. A. Duerkop, S. Vaishnava, L. V. Hooper // *Immunity*. – 2009. – Vol. 31. – P. 368–376.
66. Duh E. J. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat / E. J. Duh, W. J. Maury, T. M. Folks // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1989. – Vol. 86. – P. 5974–5978.
67. Earl P. L. Design and evaluation of multigene, multi-clade HIV-1 MVA vaccines / P. L. Earl // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27. – P. 5885–5895.
68. Emery S. Major clinical outcomes in antiretroviral (ART) naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study / S. Emery, J. A. Neuhaus, A. Phillips // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197 (8). – P. 1133–1144.
69. Emu B. Phenotypic, functional, and kinetic parameters associated with apparent T-cell control of human immunodeficiency virus replication in individuals with and without antiretroviral treatment / B. Emu, E. Sinclair, D. Favre // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 14169–14178.
70. Estes J. D. Damaged Intestinal Epithelial Integrity Linked to Microbial Translocation in Pathogenic SIV Infections / J. D. Estes, L. D. Harris, N. R. Klatt // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6 (8). – P. e1001052. DOI:10.1371/journal.ppat.1001052.
71. Eyawo O. HIV status in discordant couples in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / O. Eyawo // *Lancet Inf. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 770–777.

72. Favre D. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection / D. Favre, S. Lederer, B. Kanwar // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5. – P. e1000295.
73. Ferre A. L. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: A potential correlate of immune control / A. L. Ferre, P. W. Hunt, J. W. Critchfield // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P. 3978–3989.
74. Finzi D. Viral dynamics in HIV-1 infection / D. Finzi, R. Siliciano // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – P. 665–671.
75. Fischer W. Polyvalent vaccines for optimal coverage of potential T-cell epitopes in global HIV-1 variants / W. Fischer // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 100–106.
76. Flynn N. M. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection / N. M. Flynn // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191. – P. 654–665.
77. Frahm N. Control of human immunodeficiency virus replication by cytotoxic T lymphocytes targeting subdominant epitopes / N. Frahm // *Nature Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 173–178.
78. French A. L. Trends in mortality and causes of death among women with HIV in the United States: a 10-year study / A. L. French, S. H. Gawel, R. Hershow // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 51 (4). – P. 399–406.
79. French M. A. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells / M. A. French, M. S. King, J. M. Tschampa // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200. – P. 1212–1215.
80. Friis-Moller N. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction / N. Friis-Moller, P. Reiss, C. A. Sabin // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356 (17). – P. 1723–1735.

81. Fukazawa Y. Lymph node T cell responses predict the efficacy of live attenuated SIV vaccines / Y. Fukazawa // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1673–1681.
82. Gallo R. C. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann // *Science.* – 1983. – Vol. 220. – P. 865–867.
83. Gardner E. M. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection / E. M. Gardner, M. P. McLees, J. F. Steiner // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 52 (6). – P. 793–800.
84. Gaschen B. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection / B. Gaschen // *Science.* – 2002. – Vol. 296. – P. 2354–2360.
85. Geng E. H. Trends in the clinical characteristics of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009 / E. H. Geng, P. W. Hunt, L. O. Diero // *J. Int. AIDS Soc.* – 2011. – Vol. 14. – P. 46.
86. George M. D. Early antiretroviral therapy for simian immunodeficiency virus infection leads to mucosal CD4+ T-cell restoration and enhanced gene expression regulating mucosal repair and regeneration / M. D. George, E. Reay, S. Sankaran // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 2709–2719.
87. Gijzen R. Causes and consequences of comorbidity: a review / R. Gijzen, N. Hoeymans, F. G. Schellevis // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 661–674.
88. Giorgi J. V. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage / J. V. Giorgi, L. E. Hultin, J. A. McKeating // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 179. – P. 859–870.

89. Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. – Geneva : UNAIDS, 2011.
90. Global update on HIV treatment 2013 : Results, impact and opportunities. – June 2013 (WHO report).
91. Global update on health sector response to HIV 2014. WHO report in partnership with UNICEF and UNAIDS. – July 2014.
92. Gori A. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis / A. Gori, C. Tincati, G. Rizzardini // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 757–758.
93. Granich R. M. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model / R. M. Granich, C. F. Gilks, C. Dye // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373 (9657). – P. 48–57.
94. Granich R. Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: estimated cost and cost-effectiveness 2011–2050 / R. Granich, J. G. Kahn, R. Bennett // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7 (2). – P. e30216.
95. Grant R. M. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men / R. M. Grant // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2587–2599.
96. Grinsztejn B. Changing mortality profile among HIV–infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non–AIDS related conditions in the HAART Era / B. Grinsztejn, P. M. Luz, A. G. Pacheco // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (4). – P. e59768.
97. Grossman Z. Pathogenesis of HIV infection: What the virus spares is as important as what it destroys / Z. Grossman, M. Meier-Schellersheim, W. E. Paul // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 289–295.

98. Guadalupe M. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy / M. Guadalupe, E. Reay, S. Sankaran // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 11708–11717.
99. Guadalupe M. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection / M. Guadalupe, S. Sankaran, M. D. George // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80 (16). – P. 8236–8247.
100. Gulick R. M. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection / R. M. Gulick, J. Lalezari, J. Goodrich // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1429–1441.
101. Gupta S. B. Estimating the Benefit of an HIV-1 Vaccine That Reduces Viral Load Set Point / S. B. Gupta, L. P. Jacobson, J. B. Margolick // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 4. – P. 546–550.
102. Harrer T. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection / T. Harrer, E. Harrer, S. A. Kalams // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 1996. – Vol. 12. – P. 585–592.
103. Harrington L. E. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages / L. E. Harrington, R. D. Hatton, P. R. Mangan // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1123–1132.
104. Hersperger A. R. Qualitative features of the HIV-specific CD8+ T-cell response associated with immunologic control / A. R. Hersperger // *Curr. Opin. HIV/AIDS.* – 2011. – Vol. 6. – P. 169–173.

- 105.Hessell A. J. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV / A. J. Hessell, L. Hangartner, M. Hunter // *Nature*. – 2007. – Vol. 449. – P. 101–104. [PubMed: 17805298].
- 106.Hessell A. J. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques / A. J. Hessell, P. Poignard, M. Hunter // *Nat. Med.* – 2009a. – Vol. 15 (8). – P. 951–954.
- 107.Hessell A. J. Broadly neutralizing human anti-HIV antibody 2G12 is effective in protection against mucosal SHIV challenge even at low serum neutralizing titers / A. J. Hessell, E. G. Rakasz, P. Poignard // *PLoS Pathog.* – 2009b. – Vol. 5 (5). – P. e1000433.
- 108.Hessol N. A. Mortality among participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women’s Interagency HIV Study / N. A. Hessol, A. Kalinowski, L. Benning // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44 (2). – P. 287–294.
- 109.Himmelreich H. The management of needlestick injuries / H. Himmelreich, H. F. Rabenau, M. Rindermann // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013. – Vol. 110 (5). – P. 61–67.
- 110.Hofer U. Inadequate clearance of translocated bacterial products in HIV-infected humanized mice / U. Hofer, E. Schlaepfer, S. Baenziger // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000867.
- 111.Hope T. J. To neutralize or not, a key HIV vaccine question / T. J. Hope // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1195–1197.
- 112.Huang J. Broad and potent neutralization of HIV–1 by a gp41–specific human antibody / J. Huang // *Nature*. – 2012. – Vol. 491. – P. 406–412.
- 113.Hunt P. W. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral

- therapy / P. W. Hunt, J. N. Martin, E. Sinclair // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187 (10). – P. 1534–1543.
114. Imaoka A. Proliferative recruitment of intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization of germ-free mice / A. Imaoka, S. Matsumoto, H. Setoyama // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 945–948.
115. Israel-Biet D. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: A marker of poor prognosis / D. Israel-Biet, F. Labrousse, J. M. Tourani // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1992. – Vol. 89. – P. 68–75.
116. Jiang W. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang, M. M. Lederman, P. Hunt // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 199 (8). – P. 1177–1185.
117. Jacob A. Sharps injuries among health care workers in the United Arab Emirates / A. Jacob, M. Newson-Smith, E. Murphy // *Occup. Med. (Lond.)*. – 2010. – Vol. 60. – P. 395–397.
118. Jayanth S. T. Needle stick injuries in a tertiary care hospital / S. T. Jayanth, H. Kirupakaran, K. N. Brahmadathan // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 44–47.
119. Jia Z. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003–11): a national observational cohort study / Z. Jia // *Lancet*. – 2012. – S0140–6736(12)61898–4.
120. Johansson M. E. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria / M. E. Johansson, M. Phillipson, J. Petersson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 15064–15069.
121. Johnston M. I. HIV vaccine development—improving on natural immunity / M. I. Johnston, A. S. Fauci // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (10). – P. 873–875.

- 122.Katakura K. Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis / K. Katakura, J. Lee, D. Rachmilewitz // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 695–702.
- 123.Keele B. F. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection / B. F. Keele, E. E. Giorgi, J. F. Salazar-Gonzalez // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105 (21). – P. 7552–7557.
- 124.Kelly D. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA / D. Kelly, J. I. Campbell, T. P. King // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 104–112.
- 125.Kelly D. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // *Trends Immunol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 326–333.
- 126.Kelly P. Susceptibility to intestinal infection and diarrhoea in Zambian adults in relation to HIV status and CD4 count / P. Kelly, J. Todd, S. Sianongo // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 7.
- 127.Kennedy R. Barriers to the reporting and management of needlestick injuries among surgeons / R. Kennedy, S. Kelly, S. Gonsalves // *Ir. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 178. – P. 297–299.
- 128.Kitahata M. M. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival / M. M. Kitahata, S. J. Gange, A. G. Abraham // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1815–1826.
- 129.Klein F. HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice / F. Klein, A. Halper-Stromberg, J. A. Horwitz // *Nature.* – 2012. – Vol. 492 (7427). – P. 118–122.
- 130.Knox T. A. Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection /

- T. A. Knox, D. Spiegelman, S. C. Skinner // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 3482–3489.
131. Korber B. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains / B. Korber, M. Muldoon, J. Theiler // *Science.* – 2000. – Vol. 288. – P. 1789–1796.
132. Kotler D. P. HIV infection and the gastrointestinal tract / D. P. Kotler // *AIDS.* – 2005. – Vol. 19 (2). – P. 107–117.
133. Korber B. T. T-cell vaccine strategies for human immunodeficiency virus, the virus with a thousand faces / B. T. Korber, N. L. Letvin, B. F. Haynes // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 8300–8314.
134. Kotler D. P. Detection, localization, and quantitation of HIV-associated antigens in intestinal biopsies from patients with HIV / D. P. Kotler, S. Reka, A. Borcich // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 823–830.
135. Koup R. A. Vaccine design for CD8 T lymphocyte responses / R. A. Koup, D. C. Douek // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2011. – Vol. 1. – P. 1–15.
136. Kraehenbuhl J. P. Epithelial M cells: Differentiation and function / J. P. Kraehenbuhl, M. R. Neutra // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 301–332.
137. Kramer V. G. Passive immunization as tool to identify protective HIV-1 Env epitopes / V. G. Kramer, N. B. Siddappa, R. M. Ruprecht // *Curr. HIV Res.* – 2007. – Vol. 5. – P. 642–655.
138. Kuller L. H. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / L. H. Kuller, R. Tracy, W. Belloso // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. e203.
139. Kwong P. D. The changing face of HIV vaccine research / P. D. Kwong, J. R. Mascola, G. J. Nabel // *J. Int. AIDS Soc.* – 2012. – Vol. 15. – P. 17407–17412.
140. Lampe F. C. Success of clinical care for human immunodeficiency virus infection according to demographic group among sexually infected patients in a routine clinic

- population, 1999 to 2004 / F. C. Lampe, C. J. Smith, S. Madge // *Arch. Int. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 692–700.
- 141.Lane H. C. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome / H. C. Lane, H. Masur, L. C. Edgar // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 453–458.
- 142.Lederman M. M. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment / M. M. Lederman, A. Penn-Nicholson, M. Cho // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – P. 815–826.
- 143.Lesko C. R. A systematic review and meta-regression of temporal trends in adult CD4₊ cell count at presentation to HIV care, 1992–2011 / C. R. Lesko, S. R. Cole, A. Zinski // *Clin. Infect Dis.* – 2013. – Vol. 57. – P. 1027–1037.
- 144.Lewden C. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic) / C. Lewden, T. May, E. Rosenthal // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2008. – Vol. 48. – P. 590–598.
- 145.Li Q. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection / Q. Li, J. D. Estes, L. Duan // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 420–429.
- 146.Liang S. C. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S. C. Liang, X. Y. Tan, D. P. Luxenberg // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 2271–2279.
- 147.Lim S. G. Mucosal macrophage subsets of the gut in HIV: Decrease in antigen-presenting cell phenotype / S. G. Lim, A. Condez, L. W. Poulter // *Clin. Exp. Immunol.* – 1993. – Vol. 92. – P. 442–447.
- 148.Lim S. G. Intestinal permeability and function in patients infected with human immunodeficiency virus. A comparison

- with coeliac diseases / S. G. Lim, I. S. Menzies, C. A. Lee // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 28. – P. 573–580.
- 149.Loka J. J. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection / J. J. Loka, R. J. Boscha, C. A. Benson // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24 (12). – P. 1867–1876.
DOI:10.1097/QAD.0b013e32833adbcf.
- 150.Lynch S. Getting HIV treatment to the most people / S. Lynch, N. Ford, G. van Cutsem // *Science.* – 2012. – Vol. 337 (6092). – P. 298–300.
- 151.Macpherson A. J. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria / A. J. Macpherson, T. Uhr // *Science.* – 2004. – Vol. 303. – P. 1662–1665.
- 152.Mallon D. F. J. Exposure to bloodborne infections in health care workers / D. F. J. Mallon, D. W. Shearwood, S. A. Mallal // *Med. J. Aust.* – 1992. – Vol. 157. – P. 592–595.
- 153.Marchetti G. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy / G. Marchetti, G. M. Bellistri, E. Borghi // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2035–2038.
- 154.Marshall C. S. Impact of HIV-associated conditions on mortality in people commencing anti-retroviral therapy in resource limited settings / C. S. Marshall, A. Curtis, T. Spelman // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e68445.
- 155.Maresca M. The virotoxin model of HIV-1 enteropathy: Involvement of GPR15/Bob and galactosylceramide in the cytopathic effects induced by HIV-1 gp120 in the HT-29-D4 intestinal cell line / M. Maresca, R. Mahfoud, N. Garmy // *J. Biomed. Sci.* – 2003. – Vol. 10. – P. 156–166.
- 156.Mattapallil J. J. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection /

J. J. Mattapallil, D. C. Douek, B. Hill // *Nature*. – 2005. – Vol. 434. – P. 1093–1097.

157. May M. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes / M. May, A. Boulle, S. Phiri // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 449–457.

158. Mazmanian S. K. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease / S. K. Mazmanian, J. L. Round, D. L. Kasper // *Nature*. – 2008. – Vol. 453. – P. 620–625.

159. McCormick R. D. Epidemiology of needle-stick injuries in hospital personnel / R. D. McCormick, D. G. Maki // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol. 70. – P. 928–932.

160. McCune J. M. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease / J. M. McCune // *Nature*. – 2001. – Vol. 410. – P. 974–979.

161. McDermott A. B. CD8+ T cells in preventing HIV infection and disease / A. B. McDermott, R. A. Koup // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26. – P. 1281–1292.

162. McKenna P. Themacaque gutmicrobiome in health, lentiviral infection, and chronic enterocolitis / P. McKenna, C. Hoffmann, N. Minkah // *PLoS Pathog.* – 2008. – Vol. 4. – P. e20.

163. Mehandru S. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract / S. Mehandru, M. A. Poles, K. Tenner-Racz // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 761–770.

164. Mocroft A. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study / A. Mocroft, B. Ledergerber, C. Katlama // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 22–29.

165. Moore R. D. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell

- count and HAART use status / R. D. Moore, K. A. Gebo, G. M. Lucas // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47 (8). – P. 1102–1104.
166. Montaner J. S. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic / J. S. Montaner, R. Hogg, E. Wood // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368 (9534). – P. 531–536.
167. Montaner J. S. Treatment as Prevention: Toward an AIDS-Free Generation / J. S. Montaner // *Top. Antiviral Medicine.* – 2013. – Vol. 21 (3). – P. 110–114.
168. Montaner J. S. G. Treatment as Prevention: Toward an AIDS-Free Generation / J. S. G. Montaner // *Top Antivir Med.* – 2013. – Vol. 21 (3). – P. 110–114.
169. Montlahuc C. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009) / C. Montlahuc, M. Guiguet, S. Abgrall // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2013. – Vol. 64. – P. 197–203.
170. Morgan D. C. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows / D. C. Morgan, F. W. Ruscetti, R. C. Gallo // *Science.* – 1976. – Vol. 193. – P. 1007–1008.
171. Motonaga G. K. The efficacy of the arrow staple device for securing central venous catheters to human skin / G. K. Motonaga, K. K. Lee, J. R. Kirsch // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1436–1439.
172. Muster T. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1 / T. Muster, F. Steindl, M. Purtscher // *J. Virol.* – 1993. – Vol. 67. – P. 6642–6647.
173. Nabel G. J. Designing tomorrow's vaccines / G. J. Nabel // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (6). – P. 551–560.
174. Nakagawa F. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications / F. Nakagawa, M. May, A. Phillips // *Curr Opin Infect Dis.* – 2013. – Vol. 26. – P. 17–25.

- 175.Ndung'u T. On HIV diversity / T. Ndung'u, R. A. Weiss // AIDS. – 2012. – Vol. 26. – P. 1255–1260.
- 176.Nguyen V. T. T. Elimination of mother-to-child HIV transmission in Thai Nguyen, Vietnam: it is achievable? / V. T. T. Nguyen, K. A. Le Ai, K. Sabin // 7th IAS Conf. HIV Pathogen., Treat. and Preven. Kuala Lumpur, 30 June – 3 July 2013. Abstract A–581–0228–00971.
- 177.Neish A. S. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I kappaB-alpha ubiquitination / A. S. Neish, A. T. Gewirtz, H. Zeng // Science. – 2000. – Vol. 289. – P. 1560–1563.
- 178.Nettles R. E. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART / R. E. Nettles, T. L. Kieffer, P. Kwon // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 817–1829.
- 179.Niess J. H. Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions / J. H. Niess, F. Leithauser, G. Adler // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180. – P. 559–568.
- 180.Nilssen D. E. Intraepithelial gamma/delta T cells in duodenal mucosa are related to the immune state and survival time in AIDS / D. E. Nilssen, F. Muller, O. Oktedalen // J. Virol. – 1996. – Vol. 70. –P. 3545–3550.
- 181.O'Briain D. S. Patterns of occupational hand injury in pathology: the interaction of blades, needles, and the dissector's digits / D. S. O'Briain // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1991. – Vol. 115. – P. 610–613.
- 182.O'Connell R. J. Human immunodeficiency virus vaccine trials / R. J. O'Connell, J. H. Kim, L. Corey // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2012. – Vol. 2. – P. a007351.
- 183.De Olalla P. G. Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001–2009 / P. G. de Olalla,

- C. Manzardo, M. A. Sambat // *AIDS Res Ther.* – 2011. – Vol. 8. – P. 22–30.
- 184.Ouyang W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28. – P. 454–467.
- 185.Paiardini M. Cell-cycle dysregulation in the immunopathogenesis of AIDS / M. Paiardini, B. Cervasi, R. Dunham // *Immunol. Res.* – 2004. – Vol. 29. – P. 253–268.
- 186.Paiardini M. Perturbations of cell cycle control in T cells contribute to the different outcomes of simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques and sooty mangabeys / M. Paiardini, B. Cervasi, B. Sumpter // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 634–642.
- 187.Palella F. J. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection / F. J. Palella, K. M. Delaney, A. C. Moorman // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 853–860.
- 188.Palella F. J. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study / F. J. Palella, R. K. Baker, A. C. Moorman // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 43. – P. 27–34.
- 189.Palmer S. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy / S. Palmer, F. Maldarelli, A. Wiegand // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 3879–3884.
- 190.Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Washington, DC: Dept. Health and Human Services; November 3, 2008. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. – P. 1–139.
- 191.Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Dept. of Health and Human Services; December 1, 2009. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. – P. 1–161.

192. Panlilio A. L. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis / A. L. Panlilio, D. M. Cardo, L. A. Grohskopf // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2005. – Vol. 54 (RR-9). – P. 1–17.
193. Parekh A. K. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system / A. K. Parekh, M. B. Barton // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – P. 1303–1304.
194. Parrish N. F. Transmitted/founder and chronic subtype C HIV-1 use CD4 and CCR5 receptors with equal efficiency and are not inhibited by blocking the integrin alpha4beta7 / N. F. Parrish, C. B. Wilen, L. B. Banks // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8 (5). – P. e1002686.
195. Perelson A. S. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time / A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz // *Science.* – 1996. – Vol. 271. – P. 1582–1586.
196. Perelson A. S. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy / A. S. Perelson, P. Essunger, Y. Cao // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 188–91.
197. Persaud D. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads / D. Persaud, G. K. Siberry, A. Ahonkhai // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 968–979.
198. Picker L. J. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection / L. J. Picker // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 3995.
199. Piconi S. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy / S. Piconi, D. Trabattoni, A. Gori // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1991–2000. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833c93ce.

200. Phillips A. N. When should antiretroviral therapy for HIV be started? / A. N. Phillips, B. G. Gazzard, N. Clumeck // *BMJ*. – 2007. – Vol. 334. – P. 76–78.
201. Pitisuttithum P. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand / P. Pitisuttithum, P. Gilbert, M. Gurwith // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 1661–71.
202. Plotkin S. A. Complex Correlates of Protection After Vaccination / S. A. Plotkin // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2013. – Vol. 56 (10). – P. 1458–65.
203. Poccia F. Heat-shock protein expression on the membrane of T cells undergoing apoptosis / F. Poccia, P. Piselli, S. Vendetti // *Immunology*. – 1996. – Vol. 88. – P. 6–12.
204. Poiesz B. J. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma / B. J. Poiesz, F. W. Ruscetti, A. F. Gazdar // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1980. – Vol. 77. – P. 7415–7419.
205. Porter K. The practical significance of potential biases in estimates of the AIDS incubation period distribution in the UK Register of HIV Seroconverters / K. Porter, A. M. Johnson, A. N. Phillips // *AIDS*. – 1999. – Vol. 13. – P. 1943–1951.
206. Pruss-Ustun A. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers / Pruss- A. Ustun, E. Rapiti, Y. Hutin // *Am. J. Ind. Med.* – 2005. – Vol. 48. – P. 482–490.
207. Rajasuriar R. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: The role of interleukin 7 and interleukin 7 receptor alpha and microbial translocation / R. Rajasuriar, D. Booth, A. Solomon // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202. – P. 1254–1264. DOI: 10.1086/656369.

208. Rakoff-Nahoum S. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh // *Cell*. – 2004. – Vol. 118. – P. 229–241.
209. Ramratnam B. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy / B. Ramratnam, J. E. Mittler, L. Zhang // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 82–85.
210. Rancinan C. Prevalence of clinical manifestations of allergic reactions in HIV infection. Cross sectional study of 115 subjects / C. Rancinan, P. Morlat, G. Chene // *Rev. Med. Interne.* – 1997. – Vol. 18. – P. 691–694.
211. Rempel H. Interferon-alpha drives monocyte gene expression in chronic unsuppressed HIV-1 infection / H. Rempel, B. Sun, C. Calosing // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1415–1423.
212. Rerks-Ngarm S. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand / S. Rerks-Ngarm // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2209–2220.
213. Rescigno M. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria / M. Rescigno, M. Urbano, B. Valzasina // *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 361–367.
214. Robbins G. K. Incomplete reconstitution of T-cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384 / G. K. Robbins, J. G. Spritzler, E. S. Chan // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 350–361.
215. Roberts S. J. T-cell alpha beta + and gamma delta + deficient mice display abnormal but distinct phenotypes toward a natural, widespread infection of the intestinal epithelium / S. J. Roberts, A. L. Smith, A. B. West // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol. 93. – P. 11774–11779.

216. Robinson H. L. Non-neutralizing antibodies in prevention of HIV infection / H. L. Robinson // *Expert. Opin. Biol. The.* – 2013. – Vol. 13. – P. 197–207.
217. Rolland M. HIV-1 group M conserved elements vaccine / M. Rolland, D. C. Nickle, J. I. Mullins // *PLoS Pathog.* – 2007. – Vol. 3. – P. e157.
218. Rong L. Modeling Latently Infected Cell Activation: Viral and Latent Reservoir Persistence, and Viral Blips in HIV-infected Patients on Potent Therapy / L. Rong, A. S. Perelson // *PLoS Comput Biol.* – 2009. – Vol. 5 (10). – P. e1000533. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000533.
219. Rook G. A. Microbes, immunoregulation, and the gut / G. A. Rook, L. R. Brunet // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 317–320.
220. Sankaran S. Gut mucosal T cell responses and gene expression correlate with protection against disease in long-term HIV-1-infected nonprogressors / S. Sankaran, M. Guadalupe, E. Reay // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 9860–9865.
221. Santos A. F. HIV Genetic Diversity and Drug Resistance / A. F. Santos, M. A. Soares // *Viruses.* – 2010. – Vol. 2. – P. 503–531.
222. Santra S. Mosaic vaccines elicit CD8+ T lymphocyte responses that confer enhanced immune coverage of diverse HIV strains in monkeys / S. Santra // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 324–328.
223. Sato A. Peyer's patch dendritic cells as regulators of mucosal adaptive immunity / A. Sato, A. Iwasaki // *Cell Mol. Life Sci.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1333–1338.
224. Saunders K. O. The design and evaluation of HIV-1 vaccines / K. O. Saunders, R. S. Rudicell, G. J. Nabel // *AIDS.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1293–1302.
225. Scheid J. F. A method for identification of HIV gp140 binding memory B cells in human blood / J. F. Scheid,

- H. Mouquet, N. Feldhahn // *J. Immunol. Methods.* – 2009. – Vol. 343 (2). – P. 65–67.
- 226.Schwartländer B. Towards an improved investment approach for an effective response to HIV/AIDS / B. Schwartländer // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2031–2041.
- 227.Seaman M. S. Multiclade human immunodeficiency virus type 1 envelope immunogens elicit broad cellular and humoral immunity in rhesus monkeys / M. S. Seaman // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 2956–2963.
- 228.Shen L. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection / L. Shen, R. F. Siliciano // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122 (1). – P. 22–28.
- 229.Siliciano J. D. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells / J. D. Siliciano, J. Kajdas, D. Finzi // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 727–728.
- 230.Sindhu S. Relationship of in vivo and ex vivo levels of TH1 and TH2 cytokines with viremia in HAART patients with and without opportunistic infections / S. Sindhu, E. Toma, P. Cordeiro // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78. – P. 431–439.
- 231.Siriwasin W. HIV prevalence, risk, and partner serodiscordance among pregnant women in Bangkok. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group / W. Siriwasin // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 49–54.
- 232.Smith D. M. Long-term persistence of transmitted HIV drug resistance in male genital tract secretions: implications for secondary transmission / D. M. Smith, J. K. Wong, H. Shao // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196. – P. 356–360.
- 233.Smit C. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion / C. Smit, R. Geskus, S. Walker // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20 (5). – P. 741–749.

234. Smith K. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota / K. Smith, K. D. McCoy, A. J. Macpherson // *Semin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 59–69.
235. Stamatatos L. Neutralizing antibodies generated during natural HIV infection: good news for an HIV vaccine / L. Stamatatos, L. Morris, D. R. Burton // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 866–870.
236. Stamatatos L. HIV vaccine design: the neutralizing antibody conundrum / L. Stamatatos // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 316–323.
237. Steigbigel R. T. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection / R. T. Steigbigel, D. A. Cooper, P. N. Kumar // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 339–354.
238. Stein T. P. Weight loss, the gut and the inflammatory response in aids patients / T. P. Stein, B. Koerner, M. D. Schluter // *Cytokine.* – 1997. – Vol. 9. – P. 143–147.
239. Sterne J. A. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies / J. A. Sterne, M. May, D. Costagliola // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1352–1363.
240. Strain M. C. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1 / M. C. Strain, S. J. Little, E. S. Daar // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191. – P. 1410–1418.
241. Strober W. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2 / W. Strober, P. J. Murray, A. Kitani // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 9–20.
242. Sulkowski M. S. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection / M. S. Sulkowski, D. L. Thomas, R. E. Chaisson // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283 (1). – P. 74–80.

243. Suzuki K. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut / K. Suzuki, B. Meek, Y. Doi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1981–1986.
244. Tanser F. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa / F. Tanser // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – P. 966–971.
245. Taylor B. S. The challenge of HIV–1 subtype diversity / B. S. Taylor, M. E. Sobieszcyk, F. E. McCutchan // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1590–1602.
246. Tesori V. Update on small intestinal stem cells / V. Tesori, M. A. Puglisi, W. Lattanzi // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19 (29). – P. 4671–4678.
247. Thigpen M. C. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana / M. C. Thigpen // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 423–434.
248. Thurmond J. Web-based design and evaluation of T-cell vaccine candidates / J. Thurmond // *Bioinformatics.* – 2008. – Vol. 24. – P. 1639–1640.
249. Tokars J. I. A survey of occupational blood contact and HIV infection among orthopedic surgeons / J. I. Tokars, M. E. Chamberland, C. A. Schable // *JAMA.* – 1992. – Vol. 268. – P. 489–494.
250. Triant V. A. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease / V. A. Triant, H. Lee, C. Hadigan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2506–2512.
251. Turville S. G. Lymphocyte-dendritic cell interactions and mucosal acquisition of SIV/HIV infection / S. G. Turville, S. Peretti, M. Pope // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2006. – Vol. 1 (1). – P. 3–9.
252. Udasin I. G. Implications of the Occupational Safety and Health Administration's bloodborne pathogen standard for the

- occupational health professional / I. G. Udasin, M. Gochfeld // *J. Occup. Med.* – 1994. – Vol. 36. – P. 548–555.
- 253.UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). 2008. P.1–36.
- 254.UNAIDS. Gap report. – Geneva, 2014.
- 255.UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. – Geneva, 2012
- 256.United Nations General Assembly. Political declaration on HIV/AIDS: intensifying our efforts to eliminate HIV/AIDS. UN General Assembly Resolution 65/277. – N.-Y., United Nations, 2011.
- 257.US Food and Drugs Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, 2012.
- 258.Ullum H. Low production of interferon gamma is related to disease progression in HIV infection: Evidence from a cohort of 347 HIV-infected individuals / H. Ullum, A. Cozzi Lepri, K. Bendtzen // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 1997. – Vol. 13. – P. 1039–1046.
- 259.Van de Veerdonk F. L. Th17 responses and host defense against microorganisms: An overview / F. L. van de Veerdonk, M. S. Gresnigt, B. J. Kullberg // *BMB Rep.* – 2009. – Vol. 42. – P. 776–787.
- 260.Vaishnava S. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface / S. Vaishnava, C. L. Behrendt, A. S. Ismail // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 20858–20863.
- 261.Violari A. Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study. Abstract no. WESS103 / A. Violari // 4th IAS Conf. HIV Pathogen., Treat. and Preven., Sydney, 22–25 July 2007.

262. Walker L. M. Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies / L. M. Walker // *Nature*. – 2011. – Vol. 477. – P. 466–470.
263. Watkins J. D. An anti-HIV-1 V3 loop antibody fully protects cross-clade and elicits T-cell immunity in macaques mucosally challenged with an R5 clade C SHIV / J. D. Watkins, N. B. Siddappa, S. K. Lakhashe // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e18207.
264. Weaver C. T. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: A (coevolutionary perspective) / C. T. Weaver, R. D. Hatton // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 883–889.
265. Weber R. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study / R. Weber, M. Ruppik, M. Rickenbach // *HIV Med.* – 2013. – Vol. 14. – P. 195–207.
266. Wells J. M. The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine / J. M. Wells, L. M. Loonen, J. M. Karczewski // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 300. – P. 41–48.
267. Whitby R. M. Hollow-bore Needlestick injuries in a tertiary teaching hospital: epidemiology, education and engineering / R. M. Whitby, M. L. Mc Laws // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 177. – P. 418–422.
268. WHO, UNICEF, UNAIDS. Progress report 2011. Global HIV/AIDS response Epidemic update and health sector progress towards universal access. WHO, UNICEF, UNAIDS. – Geneva, Switzerland, December 2011.
269. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. – Geneva, WHO, 2010.
270. WHO, UNICEF and UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2013: construction of core indicators for monitoring the 2011 UN Political Declaration on HIV/AIDS. A

guide on indicators for the monitoring and reporting on the health sector response to HIV/AIDS. – Geneva, UNAIDS, 2013.

271. Wikoff W. R. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites / W. R. Wikoff, A. T. Anfora, J. Liu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – P. 3698–3703.

272. Wilen C. B. Phenotypic and immunologic comparison of clade B transmitted/founder and chronic HIV-1 envelope glycoproteins / C. B. Wilen, N. F. Parrish, J. M. Pfaff // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85 (17). – P. 8514–8527.

273. Wolf B. W. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus / B. W. Wolf, K. B. Wheeler, D. G. Ataya // *Food Chem. Toxicol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 1085–1094.

274. Wolff J. L. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly / J. L. Wolff, B. Starfield, G. Anderson // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 2269–2276.

275. Wood E. Extent to which low-level use of antiretroviral treatment could curb the AIDS epidemic in sub-Saharan Africa / E. Wood // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 2095–2100.

276. Wood R. Should the CD4 threshold for starting ART be raised? / R. Wood, S. D. Lawn // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1314–1316.

277. Worobey M. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960 / M. Worobey, M. Gemmel, D. E. Teuwen // *Nature.* – 2008. – Vol. 455. – P. 661–664.

278. Wright D. N. Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection / D. N. Wright, Jr. R. P. Nelson, D. K. Ledford // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1990. – Vol. 85. – P. 445–452.

279. Xiao P. Multiple vaccine-elicited nonneutralizing anti-envelope antibody activities contribute to protective efficacy by reducing both acute and chronic viremia following simian/human immunodeficiency virus SHIV89.6P challenge in rhesus macaques / P. Xiao, J. Zhao, L. J. Patterson // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 7161–7173.
280. Yilmaz Ö. H. 2mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem cell function to calorie intake / Ö. H. Yilmaz, P. Katajisto, D. W. Lamming // *Nature.* – 2012. – Vol. 486 (7404). – P. 490–495. DOI:10.1038/nature11163.
281. Yin L. Antiretroviral therapy corrects HIV-1-induced expansion of CD8⁺ CD45RA⁺ CD27⁻ CD11a(bright) activated T cells / L. Yin, C. A. Rodriguez, W. Hou // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 166–172.
282. Zafar A. Impact of infection control activities on the rate of needle stick injuries at a tertiary care hospital of Pakistan over a period of six years: an observational study / A. Zafar, F. Habib, R. Hadwani // *BMC Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 78.
283. Zaidi M. Needle stick injuries: An overview of the size of the problem, prevention and management / M. Zaidi, S. Beshyah, R. Griffith // *Ibnosina J. Med. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol. 2. – P. 53–61.
284. Zolla-Pazner S. Cross-clade HIV-1 neutralizing antibodies induced with V3-scaffold protein immunogens following priming with gp120 DNA / S. Zolla-Pazner // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85. – P. 9887–9898.
285. Zoufaly A. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany / A. Zoufaly, M. an der Heiden, U. Marcus // *HIV Med.* – 2012. – Vol. 13. – P. 172–181.

Наукове видання

Дьяченко Анатолій Григорович,
Грабовий Сергій Леонідович,
Горобченко Катерина Миколаївна та ін.

ВІЧ-ІНФЕКЦІЯ
(теорія і практика)

Монографія
(Російською мовою)

За загальною редакцією проф. А. Г. Дьяченка

Художнє оформлення обкладинки Є. В. Нікітюка
Редактори: Н. А. Гавриленко, Н. В. Лисогуб, С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання А. Г. Дьяченка

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 12,32. Обл.-вид. арк. 10,36. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.