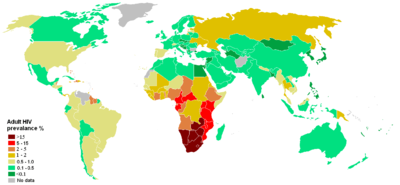
## Историческая справка

* 1981 год — Сообщения Центра по контролю и профилактике болезней (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США, о 5 случаях пневмоцистной пневмонии и 28 случаях саркомы Капоши. Все заболевшие — мужчины, практиковавшие гомосексуальные сношения. Новая болезнь получила название GRIDS (Gay-related immune deficiency)
* 1983 г. — французские ученые под руководством Люка Монтанье в Институте Пастера из лимфатических узлов больного мужчины выделили вирус, который был ими назван «вирусом, ассоциированным с лимфаденопатией» (англ. lymphadenopathy-associated virus LAV).
* 1984 — американские ученые во главе с Робертом К. Галло из крови больных выделили возбудитель заболевания и назвали его «Т-лимфотропный вирус человека, тип III» (англ. Human T lymphotropic virus type III, HTLV-III).
* 1985 г. — изучены основные пути передачи ВИЧ.
* 1985 год — регистрация первого случая ВИЧ/СПИДа в СССР у иностранного гражданина.
* 1986 год — после осознания, что названия LAV и HTLV-III относятся к одному и тому же вирусу, принято новое название — «вирус иммунодефицита человека», ВИЧ (англ. Human immunodeficiency virus, HIV).
* 1987 год — появление первого препарата для лечения СПИДа.
* 1987 год — регистрация первого случая ВИЧ-инфекции у гражданина СССР.
* 1988 год — 1 декабря объявлен ООН Всемирным днем борьбы со СПИДом.
* 1995 год — принятие Закона РФ от 30.03.95 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».
* 1995 год — начало применения препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии, позволяющий большинству больных ВИЧ/СПИДом продлевать жизнь.
* 1996 год — создание объединенной программы ООН по СПИДу.
* 2001 год — Генеральная Ассамблея ООН — принятие резолюции 8 — 26/2 «Глобальный кризис — глобальные действия».
* 2003 год — пленарное заседание 58-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН по проблематике ВИЧ/СПИДа.
* Декабрь 2006 — ежегодный доклад организации «Объединённая программа ООН по ВИЧ/СПИДу» (UNAIDS) — AIDS Epidemic Update 20061.



Распространенность ВИЧ-положительных по странам

Источником инфекции является только больной человек.

Основными путями передачи инфекции являются:

* Половой (у взрослых и подростков — гомосексуальный и гетеросексуальный), в том числе и работники секс-бизнеса;
* Оральный (при оральном сексе (минете) существует незначительный риск заражения ВИЧ. Это происходит при попадании спермы в ротовую полость, имеющей язвочки, механические повреждения или воспаленную слизистую оболочку);
* Инъекционный и инструментальный — при использовании загрязненных вирусом шприцев, игл, катетеров и т. п. — особенно актуальный и проблематичный в среде лиц употребляющих инъекционные наркотики (наркомания);
* Гемотрансфузионный (после переливания инфицированной крови или её компонентов — плазмы, тромбоцитарной, лейкоцитарной или эритроцитарной массы, концентратов крови, факторов свертывания крови);
* Перинатальный (антенатальный, трансплацентарный — от инфицированной матери; интранатальный — при прохождении ребенка по инфицированным родовым путям матери);
* Трансплантационный (пересадка инфицированных органов, костного мозга, искусственная инсеминация инфицированной спермой);
* Молочный (заражение ребенка инфицированным молоком матери);
* Профессиональный и бытовой — заражение через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки людей, контактирующих с кровью или некоторыми секретами (слизью из влагалища, грудным молоком, отделяемым из ран, цереброспинальной жидкостью, содержимым трахеи, плевральной полости и др.) больных ВИЧ-инфекцией.

В то же время ВИЧ не передается при бытовых контактах через слюну, слёзную жидкость и воздушно-капельным путем, а также через воду или пищу. Слюна может представлять опасность только в том случае, если в ней присутствует кровь.

### глобальные данные об эпидемии СПИДа, декабрь 2006

Согласно докладу «Объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИДу» декабрь 2006 г.

Количество людей, живущих с ВИЧ, в 2006 г.

Всего — 39,5 миллиона (34,1-47,1 миллиона)

Взрослых — 37,2 миллиона (32,1-44,5 миллиона)

Женщин — 17,7 миллиона (15,1-20,9 миллиона)

Детей младше 15 лет — 2,3 миллиона (1,7-3,5 миллиона)

Количество людей, заразившихся ВИЧ в 2006 г.

Всего — 4,3 миллиона (3,6-6,6 миллиона)

Взрослых — 3,8 миллиона (3,2-5,7 миллиона)

Детей младше 15 лет — 530 000 (410 000—660 000)

Количество смертей от СПИДа в 2006 г.

Всего — 2,9 миллиона (2,5-3,5 миллиона)

Взрослых — 2,6 миллиона (2,2-3,0 миллиона)

Детей младше 15 лет — 380000 (290000-500000)

При этом, из общего числа инфицированных, две трети (63 % — 24,7 млн.21,8-27,7 млн.) всех взрослых и детей с ВИЧ в мире живут в странах Африки к югу от Сахары, в основном в южной части Африки. Одна треть (32 %) всех людей с ВИЧ в мире живёт в этом субрегионе, и здесь же произошли 34 % всех смертей в связи со СПИДом в 2006 году.

На Российскую Федерацию и Украину приходится около 90 % всех ВИЧ-инфекций в Восточной Европе и Центральной Азии, где использование зараженного инъекционного инструментария для употребления наркотиков остается основным путем передачи ВИЧ3. Рискованное сексуальное поведение потребителей инъекционных наркотиков также повышает вероятность распространения ВИЧ среди них.

В 2005 году в России было зарегистрировано 35500 новых случаев ВИЧ-инфекции, за первые 6 месяцев 2006 — чуть менее 13500 случаев; таким образом, общее число инфекций, документально зарегистрированных с начала эпидемии в России, составило почти 350000. Однако официальные данные учитывают только тех людей, которые имели непосредственный контакт с российской системой регистрации ВИЧ. Действительное число людей, которые жили с ВИЧ в конце 2005 года, оценивается гораздо выше — от 560 тыс. до 1,6 млн. Большинство из них — молодые люди: возраст 80 % составляет 15-30 лет.

По результатам исследований, распространенность ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков варьировала от 3 % в Волгограде, до 3,5-9 % в Барнауле, 12-14 % в Москве, 30 % в Санкт-Петербурге и более 70 % в Бийске5.

Надо отметить, однако, что после резкого пика заболеваемости в России, пришедшегося на 2001 г., и последующего спада в 2002—2003 не наблюдается резкого ежегодного повышения числа инфицированных, но не наблюдается и их снижения.

### Распространённость ВИЧ среди групп населения

Распространённость ВИЧ среди групп населения согласно UNAIDS.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Рискованное поведение среди взрослых | Распространенность ВИЧ | % заболеваемости | Заболеваемость на 100,000 чел. |
| Потребление инъекционных наркотиков (ПИН) | 45.0% | 23,18 | 12977 |
| Партнеры ПИН | 8.0% | 5,15 | 3601 |
| Работницы секс-бизнеса | 9,0% | 3,23 | 905 |
| Их клиенты | 4.0% | 4,07 | 91 |
| Мужчины имеющие секс с мужчинами (МСМ) | 5,0% | 13.17 | 983 |
| Их партнерши (МСМ) | 2.0% | 2,06 | 308 |
| Медицинские инъекции | 1,10% | 0.58 | 1 |
| Переливания крови | 1,10% | 0.22 | 49 |

## Этиология, патогенез

Патогенез-репликация вируса иммунодефицита в клетке.

Болезнь вызывается вирусом иммунодефицита человека, относящимся к семейству ретровирусов7, роду лентивирусов.

Как и все ретровирусы, ВИЧ имеет особенность репликации, называемую обратной транскрипцией и свойство поражать клетки крови человека, имеющие на своей поверхности CD4-рецепторы (CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги).

Оболочка вируса состоит из двухрядной липидной мембраны, на поверхности которой имеется ряд протеинов, таких как:

gp41 — трансмембранный гликопротеин, TM (англ. Transmembrane glycoprotein) и

gp120 — поверхностный гликопротеин SU (англ. Surface glycoprotein).

Внутри «ядра» вируса, состоящего из матричного p17 протеина и белка-капсида p24 находятся две нити вирионной РНК и ряд энзимов:

обратная транскриптаза, RT (англ. Reverse transcriptase),

интеграза (IN)

протеаза (PR).

С помощью gp120 (поверхностного гликопротеина) вирус присоединяется к антиген-CD4 рецептору и Co-рецептору, находящихся на поверхностной мембране клеток. Для Т-лимфоцитов Co-рецептором является CXCR-4, а для макрофагов — CCR-5.

Клеточная мембрана растворяется, вирус проникает внутрь клетки, где высвобождается виральная РНК из капсида и начинается с помощью обратной транскриптазы, копирование двух нитей ДНК на виральной РНК (обратная транскрипция)12.

Произведённая ДНК проникает внутрь ядра клетки-хозяина и интегрируется с помощью энзима интегразы в хромосому хозяина. С помощью РНК-полимеразы начинается синтез вирального генома и РНК-сообщения (англ. RNA-messenger). РНК-сообщения переносит вирусные энзимы и структурные протеины.

Синтезированные РНК выходят из ядра клетки в цитоплазму, где начинается образование нового вируса. Виральный геном упорядочивает фермент — протеаза, а с помощью gp41 и gp120 формируется новая оболочка вируса. Клеточная мембрана клетки разрывается, новый вирус выходит в кровяное русло, CD4+ лимфоцит хозяина погибает.

В период острой фазы ВИЧ-инфекции отсутствие специфического иммунного ответа позволяет вирусу активно реплицироваться и достигать высоких концентраций в крови. Вирус заселяет различные ткани, в первую очередь органы лимфатической системы и разрушает CD4 лимфоциты.

Кроме упомянутых CD4-лимфоцитов (хелперов), CD8-лимфоцитов и макрофагов вирус способен инфицировать и другие клетки: альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки лимфатических узлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки.

### Лимфоидная ткань

В лимфоидной ткани ВИЧ размножается в течение всей ВИЧ-инфекции, поражая макрофаги, активированные и покоящиеся CD4 лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки. Количество клеток, содержащих провирусную ДНК, в лимфоидной ткани в 5-10 раз выше, чем среди клеток крови, а репликация ВИЧ в лимфоидной ткани на 1-2 раза выше, чем в крови. Таким образом, основным резервуаром ВИЧ служат лимфатические узлы.

Кроме того в дендритных клетках лимфатических узлов вирус сохраняется длительное время после периода острой виремии и также является резервуаром инфекции.

Для активации лимфоцитов CD8 и образования антигенспецифических цитотоксических T-лимфоцитов необходимо представление пептидного антигена в комплексе с человеческим лейкоцитарным антигеном класса I (англ. en:Human leukocyte antigen). Дендритные клетки необходимы для начала первичных антигенспецифичных реакций. Они захватывают антигены, перерабатывают и переносят их на свою поверхность, где, в комплексе с дополнительными стимулирующими молекулами, они активируют T-лимфоциты. Зараженные клетки часто не выделяют дополнительных стимулирующих молекул и поэтому не способны вызвать образование достаточного числа клеток ответа (B- и T-лимфоцитов), функция которых зависит от дендритных клеток.

После завершения обратной транскрипции в CD4 лимфоците, вирусный геном представлен провирусной невстроенной ДНК. Для встраивания провирусной ДНК в геном клетки-хозяина, и для образования новых вирусов необходима активация T-лимфоцитов. Контакт лимфоцитов CD4 и антигенпредставляющих клеток в лимфоидной ткани, наличие вирусов на поверхности фолликулярных дендритных клеток и присутствие провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНОα) способствует и поддерживает размножению ВИЧ в инфицированных клетках. Поэтому лимфоидная ткань служит самой благоприятной средой для репликации ВИЧ.

### Генетические факторы

Некоторые генетические факторы могут предохранять от заражения ВИЧ. Так например:

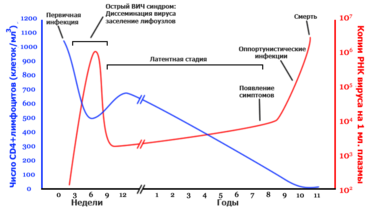
Люди имеющие мутации в CCR5 (корецептор М-тропных штаммов вируса) мало или совсем не восприимчивы к М-тропным штаммам ВИЧ-1, но заражаются Т-тропными штаммами.

Гомозиготность по HLA-Bw4 является предохраняющим фактором от прогрессирования болезни. У гетерозигот по локусам HLA класса I иммунодефицит развивается медленнее, чем у гомозигот.

Исследования показали, что у носителей HLA-B14, B27, B51, B57 и C8 инфекция прогрессирует медленнее, а у носителей HLA-A23, B37 и B49 иммунодефицит развивается быстро 2526. У всех ВИЧ-инфицированных с HLA-B35 СПИД развивался не ранее, чем через 8 лет после заражения.

Исследования также показали: у половых партнеров, несовместимых по HLA класса I, риск заражения ВИЧ при гетеросексуальных контактах ниже.

## Иммунитет при СПИДе



Количество CD4 лимфоцитов и копий РНК вируса в крови больного с момента инфицирования до терминальной стадии. Число CD4+ T лимфоцитов (клеток/mm³)

Число копий РНК вируса на мл. плазмы

В острой фазе ВИЧ-инфекции, в стадии виремии, происходит резкое снижение CD4+ T-лимфоцитов за счёт прямого лизирующего действия вируса и нарастание числа копий вирусной РНК в крови.

После этого отмечается стабилизация процесса (см. график) с некоторым увеличением числа CD4 клеток не достигающим, однако, нормальных величин.

Положительная динамика обусловлена увеличением числа цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов. Эти лимфоциты способны уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки напрямую путем цитолиза без ограничения по человеческому лейкоцитарному антигену класса I (англ. Human leukocyte antigen-HLA).

Кроме того они секретируют подавляющие факторы (хемокины), такие как RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, MDC, препятствующие размножению вируса путём блокировки корецепторов.

ВИЧ специфичные CD8+ лимфоциты играют главную роль в контроле острой фазы ВИЧ-инфекции, однако при хроническом течении инфекции не коррелируется с виремией, так как:

* Пролиферация и активация лимфоцитов CD8+ зависит от антиген-специфичных T-хелперов CD4.
* Лимфоциты CD8+ также могут заражаться ВИЧ, что может вести к снижению их числа.

Синдром приобретённого иммунодефицита является терминальной стадией ВИЧ-инфекции, развивается, у большинства больных, при падении числа CD4+ Т-лимфоцитов, крови ниже 200 клеток/мл (норма CD4+ T-лимфоцитов 1200 клеток/мл).

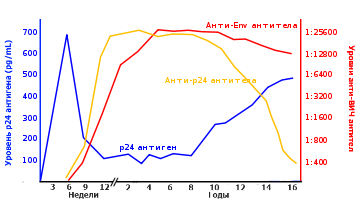
Депрессию CD4+ клеток объясняют следующими теориями:

* Гибель CD4+ T-лимфоцитов в результате прямого цитопатического действия ВИЧ
* ВИЧ поражает в первую очередь активированные лимфоциты CD4, а поскольку специфичные к ВИЧ лимфоциты входят в число первых клеток, активируемых в ходе ВИЧ-инфекции, они страдают одними из первых.
* Изменение вирусом клеточной мембраны CD4+ T-лимфоцитов, что ведёт их к слиянию между собой с образованием гигантских синцитиев, которое регулируется LFA-1 (англ. Lymphocyte function-associated antigen 1)
* Катастрофа CD4 клеток антителами, как результат антител-зависимого цитотоксического действия (англ. ADCC-antibody-dependent cellular cytotoxicity).
* Активация естественных клеток-киллеров.
* Аутоиммунная катастрофа
* Связывание белка вируса gp120 с CD4-рецептором (маскировка CD4-рецептора) и как результат — невозможность опознания антигена, невозможность взаимодействия CD4 с HLA класса II.
* Запрограммированной клеточной смертью.
* Анергия иммунного ответа (греч. Ανεργία — праздность, безделье, англ. Anergy).

B-лимфоциты при ВИЧ-инфекции подвергаются поликлональной активации и выделяют большое количество иммуноглобулинов, ФНОα, интерлейкин-6 и лектин DC-SIGN, который способствует проникновению ВИЧ в T-лимфоциты.

Кроме того наблюдается значительное снижение интерлейкина-2, вырабатываемого CD4-хелперами 1 типа и имеющего критическое значение в активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+, CTL) и подавление вирусом секреции макрофагами интерлейкина-12 — ключевого цитокина в образовании и активации T-хелперов 1 типа и NK-лимфоцитов (англ. Natural killer cells).

### Антитела к ВИЧ



Титр антигена р24 и антител при ВИЧ-инфекции. р24 антиген Анти-р24 антитела Анти-Env антитела

По одним данным, у 99 % инфицированных, антитела обнаруживаются в течение первых 12 недель (6 — 12 недели) после первичного контакта с вирусом. По другим данным: у 90-95 % в течение 3-х месяцев после заражения, у 5-9 % — через 6 месяцев, 0,5-1 % — в более поздние сроки).

Период с ложноотрицательным результатом антител называется «периодом окна», в течение которого инфицированный человек уже может быть источником инфекции.

Первые выявляемыми антителами являются «gag» (англ. group antigen ) протеины ВИЧ — р24 и р17, а также прекурсор р55. Образование анти-р24 антител сочетается со снижением уровней свободного р24 антигена, выявляемого в крови до появления антител.

Вслед за анти-р24 антителами появляются антитела против протеинов «Env» (англ. Envelope) — gp160, gp120, p88, gp41 и гена «pol» (англ. Polymerase) — p31, p51, p66.

Могут определятся также и антитела против генов «vpr», «vpu», «vif», «rev», «tat», «nef».

Наиболее изученными антителами являются антитела направленные против «Env» протеинов — gp120, gp41. Они разделяются на два класса: тип-специфичные и групп-специфичные.

Другая группа анти-gp120 антител, участвующая в антител-зависимом цитотоксическом действии (англ. ADCC) и уничтожении инфицированных ВИЧ CD4+ клеток, может уничтожать и неинфицированные клетки, рецепторы которых связаны свободным gp120, циркулирующим в крови — эффект названный: Innocent bystanders (Bystander killing).

## Клинические стадии, классификация ВИЧ/СПИДа

### Клинические стадии ВОЗ

Всемирная Организация Здравоохранения в 1990 г. разработала клиническую классификацию ВИЧ/СПИДа, которая последний раз была значительно дополнена и обновлёна в 2006 г. и опубликована, для стран Европы, 1 декабря 2006 г. в «Протоколах ВОЗ по лечению и предупреждению ВИЧ/СПИДа».

Клинические стадии ВОЗ для взрослых и подростков ≥ 15 лет.

* Острая ВИЧ-инфекция
  + Асимптоматическая
  + Острый ретровирусный синдром
* Клиническая стадия 1
  + Асимптоматическая
  + Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)
* Клиническая стадия 2
  + Себорейный дерматит
  + Ангулярный хейлит
  + Рецидивирующие язвы полости рта (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
  + Опоясывающий лишай (распространённый лишай)
  + Рецидивирующие инфекции дыхательных путей — синусит, средний отит, фарингит, бронхит, трахеит, (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
  + Грибковые поражения ногтей
  + Папулёзный зудящий дерматит
* Клиническая стадия 3
  + Волосатая лейкоплакия полости рта
  + Необъяснимая хроническая диарея продолжительностью более 1 месяца
  + Рецидивирующий кандидоз полости рта (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
  + Тяжёлая бактериальная инфекция (пневмония, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей или суставов, менингит, бактеримия)
  + Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит
* Клиническая стадия 4 (\*)
  + Легочной туберкулёз
  + Внелегочной туберкулёз (исключая лимфаденопатию)
  + Необъяснимая потеря веса (более 10 % в течение 6 месяцев)
  + ВИЧ истощающий синдром74
  + Пневмоцистная пневмония
  + Тяжёлая или подтверждённая рентгенологически пневмония (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
  + Цитомегаловирусный ретинит (с или без колита)
  + Герпес симплекс вирус (англ. HSV) (хронический или персистирующий более 1 месяца)
  + Энцефалопатия
  + Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
  + Саркома Капоши и другие ВИЧ-обусловленные злокачественные новообразования
  + Токсоплазмоз
  + Диссеминированная грибковая инфекция (кандидоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз)
  + Криптоспоридиоз
  + Криптококковый менингит
  + Инфекция вызванная нетуберкулёзными микобактериями, диссеминированная микобактеримия (англ. MOTT)

(\*) Если подкрепляются достаточными доказательствами могут быть включены: карцинома заднепроходного отверстия и лимфома (Т-клеточная Ходжкинская лимфома)

### Клиническая классификация ВИЧ-инфекции в РФ

Источник: Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166

1. Стадия инкубации

2. Стадия первичных проявлений Варианты течения:

* А. Бессимптомное
* Б. Острая инфекция без вторичных заболеваний
* В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями

3. Субклиническая стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

* 4А. Потеря массы тела менее 10 %, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.
* Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).
* 4Б. Потеря массы тела более 10 %, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.
* Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).
* 4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.
* Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия

## Острая фаза ВИЧ-1 инфекции

Острый ретровирусный синдром.

После инфицирования ВИЧ-1 и инкубационного периода, который может длиться от нескольких дней до нескольких недель, развивается, в большинстве случаев, острый «гриппоподобный» синдром, проявление острой виримии. Впервые он был описан Cooper как мононуклеозоподобный синдром с лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью, язвами на слизистой полости рта, лимфаденопатией, артралгией, фарингитом, недомоганием, похуданием, асептическим менингитом и миалгией. В исследованиях отмечается, что чем тяжелее симптомы острой фазы и чем дольше они сохраняются, тем быстрее развивается СПИД. В исследовании Hecht и соавт. наиболее чувствительными клиническими критериями острой фазы ВИЧ-инфекции признаны лихорадка (80 %) и недомогание (68 %), а наиболее специфичными — похудание (86 %) и язвы слизистой полости рта (85 %) (см. таблицу, ОШ-ДИ).

В течение этой фазы вирус активно размножается и уровень копий РНК ВИЧ-1 (вирусная нагрузка) может достичь 100 млн мкл−1, а число лимфоцитов CD4 падает, иногда до уровня, при котором могут развиться оппортунистические инфекции (см. также рис. Количество CD4 лимфоцитов и копий РНК). Затем это число повышается, но обычно не достигает первоначального уровня (норма 1200 клеток/мл). Число CD8+ лимфоцитов увеличивается, при этом отношение CD4/CD8 может стать менее 184. Чем выше вирусная нагрузка, тем более заразен больной. Это особенно касается больных с острой фазой ВИЧ-инфекции.

Острая фаза ВИЧ-инфекции обычно продолжается 7-10 дней, редко более 14 дней. Диагностика этой стадии ВИЧ-инфекции трудна из-за неспецифичности симптомов и ставится при выявлении репликации ВИЧ в отсутствие антител к нему (они появляются позже).

Одним из лучших методов диагностики этой фазы служит выявление РНК ВИЧ-1 в плазме (РНК ВИЧ >10 000 копий/мл) с чувствительностью и специфичностью достигающими 100 %. Чувствительность определения антигена p24 составляет 79 %, а специфичность — 99,5-99,96 %. Диагноз острой фазы ВИЧ-инфекции необходимо подтвердить через несколько недель выявлением положительных антител к ВИЧ.

После окончания острой фазы между скоростью размножения вируса и иммунным ответом устанавливается некое равновесие, и затем в течение многих лет (8-10 и более), инфекция протекает бессимптомно или с персистирующей генерализованной лимфаденопатией (Стадия 1 ВОЗ). В это время происходят достаточно активное размножение вируса и постоянное разрушение CD4 клеток. В конце асимптоматической фазы могут появиться различные симптомы и заболевания, которые, однако, не являются критериями СПИДа (соответствуют стадии 2 по ВОЗ). При числе лимфоцитов CD4 более 200 клеток/мл. заболевания из числа критериев СПИДа развиваются редко.

## СПИД

Разрушение CD4+ лимфоцитов является главной причиной прогрессивного ослабления иммунной системы при ВИЧ инфекции, которая приводит, в конечном счёте, к синдрому приобретенного иммунодефицита, СПИД91.

СПИД — это стадия ВИЧ-инфекции, при которой развиваются бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные инфекции (оппортунистические инфекции) и неинфекционные заболевания, как проявление катастрофы иммунной системы в результате падения числа CD4+ лимфоцитов ниже определённого уровня. По классификации CDC диагноз СПИДа может выставляться при положительных тестах на ВИЧ и количестве CD4+ лимфоцитов ниже 200 клеток/мл. — категории А3, В3 и определённых патологических состояниях включённых в категорию С.

Критериями СПИДа, для взрослых и подростков, согласно протоколам ВОЗ92 2006 г. и классификации CDC будут:

### Бактериальные инфекции

* Легочной и внелегочной туберкулёз
* Тяжёлые бактериальные или рецидивирующие пневмонии (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
* Инфекция вызванная атипичными микобактериями (Mycobacterium avium), диссеминированная микобактеримия
* Сальмонеллезная септицемия

### Грибковые инфекции

* Кандидозный эзофагит
* Криптококкоз, внелегочной, криптококковый менингит
* Гистоплазмоз, внелегочной, диссеминированный
* Пневмоцистная пневмония вызываемая Pneumocystis jirovecii (Видовое название возбудителя Pneumocystis carinii было изменено на Pneumocystis jiroveci.)
* Кокцидиоидомикоз, внелегочной

### Вирусные инфекции

* Инфекция вирусом простого герпеса (англ. Herpes simplex virus, HSV): хронический или персистирующий более 1 месяца, хронические язвы на коже и слизистых или бронхит, пневмонит, эзофагит
* Цитомегаловирусная инфекция, с поражением любого органа, кроме печени, селезенки и лимфоузлов. Цитомегаловирусный ретинит.
* Инфекция вирусом герпеса человека 8 типа (англ. Kaposhi Sarkoma Herpes Virus, KSHV)
* Инфекция папилломавирусом человека (англ. Human papillomavirus, HPV), в том числе рак шейки матки.
* Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

### Протозойные инфекции

* Токсоплазмоз
* Криптоспоридиоз с диареей, продолжающейся более месяца
* Микроспоридиоз
* Изоспороз, с диареей более 1 мес

### Другие заболевания

* Саркома Капоши
* Рак шейки матки, инвазивный
* Неходжкинская лимфома
* ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-деменция
* ВИЧ истощающий синдром
* Вакуолярная миелопатия

Ожидаемые осложнения в зависимости от количества лимфоцитов CD4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Количество CD4 | Инфекционные | Неинфекционные |
| < 200 мкл-1 | Пневмоцистная пневмония Диссеминированный гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз Милиарный, внелегочный туберкулез Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия | Истощение  Периферическая нейропатия  ВИЧ-деменция  Кардиомиопатия  Вакуолярная миелопатия Неходжкинская лимфома |
| < 100 мкл-1 | Диссеминированная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса  Токсоплазмоз  Криптококкоз  Криптоспоридиоз, хронический Микроспоридиоз  Кандидозный эзофагит |  |
| < 50 мкл-1 | Диссеминированная цитомегаловирусная инфекция Диссеминированная МАК-инфекция (комплексом Mycobacterium avium) | Лимфома ЦНС |

## Диагноз ВИЧ-инфекции

Основная статья: Анализ на ВИЧ

В настоящее время существуют следующие методы диагностики ВИЧ9697

* Косвенные тесты — обнаружение специфических антител к ВИЧ. Обнаруживаются фактически у 100 % ВИЧ-инфицированных.
* Прямые тесты — сам ВИЧ (в культуре клеток — выполняется только в специализированных лабораториях 3 уровня биологической безопасности), антигены ВИЧ (антиген p24 и др.), и нуклеиновые кислоты ВИЧ-тесты на РНК или ДНК ВИЧ или вирусная нагрузка.

Вирусная нагрузка напрямую связывается со скоростью снижения количества лимфоцитов CD4 и является очень важным прогностическим показателем на ранней стадии заболевания.

Для определения антител к ВИЧ, необходимо использовать, по крайней мере, два разных теста:

* Предварительный тест (скрининг-тест)
* Подтверждающий тест.

Большинства современных скрининг-тестов основываются на методике ИФА (иммуноферментный анализ) или сходные методы, обладают высокой чувствительностью (99 %) и специфичностью (99,5 %). Используемые в тесте антигены должны соответствовать тем антителам, которые могли выработаться в организме пациента к ВИЧ определенного типа (ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-1-N, ВИЧ-1-O, ВИЧ-1-M).

Иммуноблоттинг — наиболее часто используемый метод подтверждения результатов скрининг-тестов. Иммуноблоттинг, будучи подтверждающим тестом, проводится только при получении положительного результата скрининг-теста.

Экспресс-тесты

Основываются на одном из четырёх методов: реакция агглютинации, ИФА на полимерных мембранах (тест-полоски), иммунологический фильтрационный анализ и иммунохроматография. Обеспечивают результат в течение 15-30 минут. Удобны, когда результат необходимо получить быстро (срочная хирургическая операция)

Подсчёт CD4+ лимфоцитов является критическим параметром в мониторинге ВИЧ-инфекции и позволяет:

* Оценивать состояние иммунной системы и склонность к развитию СПИДа
* Наряду с клинической информацией определять момент начала антиретровирусной терапии (АРТ)
* Определять сроки для профилактики оппортунистических инфекций
* Оценивать эффективность лечения

Проводиться или с помощью автоматических анализаторов методом проточной цитометрии или вручную при микроскопии (оптической или флюоресцентной)

### Диагноз ВИЧ-инфекции у новорожденных

В отсутствии терапии, риск инфицирования новорожденного от ВИЧ-положительной матери составляет от 15 до 25 % в развитых странах, от 25 % до 35 % в развивающихся странах. Применение профилактики двумя препаратами снижает риск заражения ребенка до 3-8 %, а при профилактики с ВААРТ ниже 2 %, вплоть до 1,2 %. В России частота перинатальной передачи ВИЧ-инфекции с применением антиретровирусной профилактики снизилась с 19,4 % в 2001 до 10,9 % в 2002—2005 гг..

У детей, рождённых от ВИЧ-положительной матери до 12-15 месяцев жизни в крови определяются пассивно приобретенные антитела, проникшие через плаценту от матери, таким образом тест на антитела будет положительным. В настоящее время ранний диагноз, у детей до 18 месяцев, может быть установлен обнаружением нуклеиновых кислот ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исключить ВИЧ-инфекцию у новорожденного, в данных случаях, позволяют лишь два отрицательных результата ПЦР: один должен быть получен в возрасте от 1 до 4 месяцев, другой — в возрасте старше 4 месяцев.

## Лечение ВИЧ-инфекции

Основные статьи: Высокоактивная антиретровирусная терапия, Лечение оппортунистических инфекций при ВИЧ/СПИДе

### История вопроса

* Зидовудин (Retrovir, ZDV, AZT) -первый антиретровирусный препарат. Синтезирован в 1964 для борьбы с раком. В 1985 прошёл клинические испытания для лечения ВИЧ-инфекции. Широко применяется в антиретровирусной терапии с 1987 г.
* 1991—1994 года — появились зальцитабин, диданозин и ставудин. Примерно в это же время появляются триметоприм/сульфаметоксазол, пентамидин, ганцикловир, фоскарнет и флуконазол, которые используются для борьбы с оппортунистическими инфекциями.
* Декабрь 1995 — март 1996 появились первые ингибиторы протеазы — саквинавир, ритонавир, индинавир, применение которых привело к сокращению смертности с 38 % до 22 %.
* В 1996 — первый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы -невирапин и ещё один ингибитор протеазы — нелфинавир.
* С 1994 по 1997 год доля больных в Европе получающих ВААРТ возросла с 2 % до 64 %, а с 1994 по 1998 год, заболеваемость СПИДом упала с 30,7 % до 2,5 %.
* В 1998 — появилось понятие липодистрофия, как осложнение терапии, а в 1999 появились сообщения, что она возможно обусловлена токсическим действием препаратов на митохондрии.
* В 2000 — исследования Harrington и Carpenter об избирательности терапии в зависимости от числа CD4 лимфоцитов.

### Начало терапии

Рекомендации ВОЗ для начала антиретровирусной терапии (АРТ), декабрь 2006.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клиническая стадия ВОЗ | число CD4 клеток | Рекомендации |
| первая | < 200/mm³ | Лечение |
| 200–350/мм³ | Рассмотреть А и В |
| вторая | < 200/мм³ | Лечение |
| 200–350/мм³ | Рассмотреть А и В |
| третья | 200-350/мм³ | Лечение |
| четвёртая | 200-350/мм³ | Лечение |

А — Если уровень лимфоцитов CD4 составляет около 350 клеток, начать переговоры с пациентом о необходимости начала АРТ и подготовка для её начала.

В — Если вирусная нагрузка > 100000 копий/мл, то рекомендуется начинать АРТ при CD4 в 350/мм³.

Заключение о начале АРТ должно быть принято после двух разных подсчётов CD4 в промежутке 14-28 дней друг от друга, для исключения лабораторных ошибок и других заболеваний.

## Прогноз

Современные методы терапии обеспечивают высокий уровень выживаемости среди больных ВИЧ/СПИД. По данным на 2008 год выживаемость при современной терапии ВИЧ/СПИД составляет от 85,1 % до 99,3 %), в зависимости от того, насколько своевременно диагностировано заболевание и начато лечение.

На сегодняшний день говорить о времени развития СПИДа у ВИЧ-положительных пациентов, находящихся на современной терапии, некорректно. Поскольку современные схемы лечения разработаны в конце девяностых годов, и постоянно дополняются новыми разрабатываемыми классами препаратов. Считается, что ВИЧ-инфицированный находящийся на терапии, может прожить несколько десятилетий или всю жизнь. Однако большое влияние на качество и продолжительность жизни оказывают различные побочные эффекты от препаратов, применяемых при лечении ВИЧ. Прогрессирование ВИЧ зависит от многих факторов, в том числе: от количества CD4 лимфоцитов и числа копий вирусной РНК на момент начала лечения, возраста пациента, уровня доступной медицинской помощи, приверженности больного лечению и появления резистентных штаммов вируса.

Зависимость вирусологического ответа на ВААРТ от степени соблюдения пациентом режима лечения

|  |  |
| --- | --- |
| Число назначенных доз/число принятых доз | Вирусная нагрузка < 400 копий/мл через 6 месяцев |
| > 95% | 78% |
| 90-95% | 45% |
| 80-90% | 33% |
| 70-80% | 29% |
| < 70% | 18% |

В исследованиях Dr. Sakoff, проведённых среди больных СПИДом Нью-Йорка и умерших в 1999—2004 гг., отмечается значительное увеличение (на 33 %) причин смерти не связанных с инфекцией и соответсттвенно уменьшение причин смерти связанных с ВИЧ, что может говорить о хорошей эффективности терапии. Частота не связанных с ВИЧ причин смерти больных СПИДом составила 25 % всех смертей за этот временной промежуток. Более 75 % не связанных с ВИЧ инфекцией причин смерти составили сердечно-сосудистая патология, онкопатология, не связанная со СПИДом, и злоупотребление наркотиками.

Если антиретровирусная терапия начата и не развивается устойчивость к применяемым препаратам, продолжительность жизни больного составляет 22.5 года с ценой терапии для взрослых от 385200 до 618900 долларов США. Результат получен исходя из того, что на момент опубликования статьи (ноябрь 2006 года), с момента открытия вируса прошло около 22 лет и нет пациентов, с документально зафиксированным ВИЧ-статусом в течение более продоложительного времени.

## Профилактика СПИДа

Специфическая иммунопрофилактика ВИЧ-инфекции не разработана.

К просветительским профилактическим мероприятиям относятся:

1. включение урока в курс ОБЖ 10-11 класса

2. проведение разного рода мероприятий для молодёжи направленные на формирование ответственного отношения к своим поступкам в жизни (например, волонтёрское движение «Гражданская инициатива» (www.popravde.ru), при поддержке Московской городской думы, Департамента семейной и молодёжной политики, а также Московского городского центра по профилактике и борьбе со СПИДом).

К общественным мероприятиям относится реализация программы «Снижение Вреда» (Harm Reduction), которая подразумевает работу с потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), а именно:

1. обмен игл и шприцев в среде потребителей инъекционных наркотиков (с целью изъятия из оборота ВИЧ-контаминированных игл и шприцев);
2. обучение потребителей наркотиков навыкам менее опасного употребления инъекционных наркотиков (тренинги «Безопасная инъекция», «Дезинфекция», «Неинъекционное употребление») для потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) со стойко сформированной наркозависимостью, которые не могут или не хотят прекратить инъекционное употребление;
3. проведение аутрич-работы на закрытой наркосцене с целью охвата труднодоступных ПИН;
4. обеспечение ПИН презервативами, средствами дезинфекции (спиртовые салфетки), средствами гигиены, витаминами и перевязочным материалом (сервис низкого порога);
5. медицинское, психологическое и юридическое консультирование ПИН;
6. мотивационное консультирование ПИН с целью изменения поведения и вовлечения их в программы реабилитации и трезвости;
7. информационно-образовательная работа среди ПИН, в том числе распространение информации о заместительной терапии (контролируемое медиками употребление метадона или бупренорфина (эднок) вместо уличного ВИЧ-рискованного употребления инъеционных наркотиков) и антиретровирусной терапии (поддерживающее лечение СПИДа);
8. социальное сопровождение и переадресация ПИН в соответствующие государственные службы (например, помощь в лечении, трудоустройстве, сопровождение ПИН, осовбодившихся из мест лишения свободы) и другое.

Подход «Снижение вреда» рассматривается специалистами как «мостик» между ПИН, находящимися в употреблении и программами лечения и реабилитации ПИН. В системе профилактических мероприятий, стратегия «Снижение Вреда» относится к направлению «Вторичная профилактика».

К медицинским профилактическим мероприятиям относятся:

1. Обследование доноров крови, лиц из групп риска.
2. Обследование на антитела к ВИЧ всех беременных.
3. Контроль деторождения у инфицированных женщин и отказ от грудного вскармливания их детей.
4. Пропаганда безопасного секса (то есть использования презервативов).

Отрицательный результат обследования на антитела не гарантирует отсутствия ВИЧ-инфекции, так как в течение нескольких недель после заражения антитела не могут быть обнаружены (т. н. «период окна»).

Профилактика инфицирования в медицинских учреждениях. Наибольшую опасность распространения ВИЧ представляет кровь. Необходимо тщательно избегать случайных повреждений кожных покровов острыми инструментами. Все манипуляции с больными, а также работу с биологическими материалами от больного медицинские работники проводят в резиновых перчатках и масках. Кроме того, необходимо соблюдать все меры предосторожности, предусмотренные при работе с больными вирусным гепатитом В. Если все же произошёл контакт слизистой оболочки или поврежденной кожи медицинского работника с биологической жидкостью, потенциально содержащей ВИЧ, следует незамедлительно (желательно в первые три часа) начать курс постконтактной профилактики антиретровирусными препаратами, что позволит в несколько раз снизить вероятность инфицирования.

Обязательно тщательное мытье рук после снятия перчаток и индивидуальной одежды перед тем, как покинуть помещение, где проводится работа с потенциально инфицированным материалом.

Госпитализация больных СПИД и ВИЧ-инфицированных должна осуществляться так, чтобы предотвратить распространение инфекции, а также с учетом требований по содержанию больных с измененным поведением при поражении центральной нервной системы.

При лечении больных с ВИЧ-инфекцией необходимо применять инструментарий и шприцы только одноразового использования.

При загрязнении предметов обихода, постельных принадлежностей, окружающей среды выделениями больного необходимо проводить обработку дезинфицирующими средствами (0,2%-ный раствор гипохлорита натрия, этиловый спирт).

При соблюдении элементарных правил предосторожности общение с больными является полностью безопасным.