

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 1

2008

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ |
| 3 | ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Е.Н. Баранова, И.Н. Шарипова, Е.Н. Кудрявцева, О.А. Лобанова, В.Ф. Пузырев, С.А. Рябинина, А.Н. Бурков, А.П. Обрядина, Т.И. Уланова «Разработка и оценка нового теста для верификации исследований на маркеры ВИЧ-инфекции» |
| 7 | РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология) |
| 12 | Современные подходы к лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции |
| 20 | Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции в донорстве Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови |
| 24 | Особенности лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции у детей |
| 26 | Коинфекции и оппортунистические инфекции |
| 30 | Вопросы лечения ВИЧ-инфекции |
| | ЛИЦЕНЗИИ, СЕРТИФИКАТЫ, ПАТЕНТЫ |

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: А.Н. Бурков

А.П. Обрядина, Е.О. Копнина, М.В. Кувшинов, Е.Е. Шальнова,
Н.В. Корниенко, Р.А. Плохов, И.Ф. Голубева

Художественный редактор: Ю.А. Филиппова

Компьютерная верстка: Н.Б. Цыганова

Адрес редакции, издательства, типографии:

РОССИЯ, 603093, Н. Новгород, ул. Яблоневая, 22, а/я 69

Тел./факс (831) 434-86-83, 467-82-18

E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru

Регистрационное свидетельство

ПИ №ФС 77-22849 от 30 декабря 2005 г.

Подписано в печать 18.05.2008

Тираж 3000 экземпляров. **Распространяется бесплатно.**

Коммерческое использование запрещено.



Уважаемые читатели!

Перед Вами специальный выпуск журнала "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний", посвященный актуальным вопросам лабораторной диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

В постоянной рубрике журнала "Оригинальные статьи" представлена статья сотрудников ООО "НПО "Диагностические системы" "Разработка и оценка нового теста для верификации исследований на маркеры ВИЧ-инфекции". Иммуноферментная тест-система планшетного формата "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР", предназначенная для отдельного выявления антител к отдельным белкам ВИЧ 1 и 2 типов и антигена p24, уникальна и не имеет аналогов в мире. Данная тест-система является эффективным инструментом для подтверждения положительных результатов скрининга и может быть использована на заключительном этапе лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

В разделе "Современные подходы к лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции" размещены рефераты научных статей о разработке и использовании усовершенствованных технологий тестирования на ВИЧ. Особый интерес представляют публикации, касающиеся оптимизации тест-систем для выявления антигена p24 ВИЧ-1, а также эффективности использования тест-систем четвертого поколения для одновременного выявления антител к ВИЧ и антигена p24.

В разделе, касающемся лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в донорстве и обеспечения инфекционной безопасности донорской крови, внимание читателей привлечет обзор известного исследователя В. Weber "Скрининг ВИЧ-инфекции: роль молекулярных и иммунологических тестов". Основная тема обзора - молекулярные и серологические методы диагностики ВИЧ-инфекции, которые составляют основу клинической лабораторной диагностики и контроля

банков крови. В настоящем номере журнала опубликована первая часть обзора; продолжение читайте в следующих выпусках.

Инфекция ВИЧ-1 у новорожденных продолжает оставаться одной из серьезных проблем здравоохранения. Рефераты, касающиеся особенностей проведения ранней диагностики ВИЧ - инфекции у младенцев, выделены в отдельный раздел. Обсуждается возможность и эффективность использования теста для быстрого определения антигена p24, выделенного при диссоциации иммунных комплексов.

В рефератах, представленных в разделе "Коинфекции и оппортунистические инфекции", обсуждается необходимость использования дифференциальных подходов при ведении пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС, ВГВ, при сочетании ВИЧ-инфекции и сифилиса.

В завершающем разделе номера, посвященном вопросам лечения ВИЧ-инфекции, опубликован обзор С. Wang и соавт., в котором обобщены данные научной литературы за последние два года, касающиеся применения ВААРТ при лечении ВИЧ-инфицированных.

Редакция журнала выражает надежду, что публикации этого номера будут не только интересны для научных сотрудников и медицинских специалистов, но и полезны в их практической деятельности.

Обращаем внимание наших постоянных читателей! Несмотря на то, что журнал по-прежнему оставляет приоритетным освещение проблем лабораторной диагностики, интерпретации результатов, возможных алгоритмов тестирования ряда инфекций, следующий его выпуск открывает новый раздел, посвященный вопросам диагностики соматических, аутоиммунных заболеваний, аллергических состояний, оценки гормонального статуса.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

| | |
|------------------|------------------------------------------|
| АЛАТ | аланинаминотрансфераза |
| АсАТ | аспартатаминотрансфераза |
| АРТ | антиретровирусная терапия |
| ВААРВТ | высокоактивная антиретровирусная терапия |
| ВГВ (HBV) | вирус гепатита В |
| ВГС (HCV) | вирус гепатита С |
| ВИЧ (HIV) | вирус иммунодефицита человека |
| ВН | вирусная нагрузка |
| ДИ | доверительный интервал |
| ИБ | иммунный блоттинг (Western-blot) |
| ИФН | интерферон |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| КП | коэффициент позитивности |
| ОП | оптическая плотность |
| ОПЗ | отрицательное прогнозируемое значение |
| ПЕГ-ИФН | пегилированный интерферон |

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ППЗ | положительное прогнозируемое значение |
| ПИН | потребители инъекционных наркотиков |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| РБВ | рибавирин |
| СКК | метод сухой капли крови |
| СКП | метод сухой капли плазмы |
| СПИД | синдром приобретенного иммунодефицита |
| ОР | относительный риск |
| ОТ-ПЦР | ПЦР с обратной транскрипцией |
| ОШ | отношение шансов |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ЭРВЧ (HERV) | эндогенные ретровирусы человека |
| NAT | (nucleic acid amplification) методы амплификации нуклеиновых кислот |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention Центр по контролю и профилактике заболеваний, США |
| FDA | (Food and Drug Administration) Управление по контролю продуктов и лекарств, США |
| UNAIDS | (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) или ЮНЭЙДС Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ |

Разработка и оценка нового теста для верификации исследований на маркеры ВИЧ-инфекции

ООО НПО "Диагностические системы", Нижний Новгород
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Е.Н. Баранова
И.Н. Шарипова
Е.Н. Кудрявцева
О.А. Лобанова
В.Ф. Пузырев
С.А. Рябинина
А.Н. Бурков
А.П. Обрядина
Т.И. Уланова

В ООО "НПО "Диагностические системы" разработана иммуноферментная тест-система планшетного формата "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР", предназначенная для раздельного выявления антител к отдельным белкам ВИЧ 1 и 2 типов и антигена р24. Благодаря определению антител всех классов и маркера ранней стадии инфекции—антигена р24 с высокой чувствительностью (5 пг/мл), значительно сокращается количество "неопределенных" результатов, полученных при использовании иммуноблотов. Разработанная тест-система "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" является эффективным инструментом для подтверждения положительных результатов скрининга и может быть использована на заключительном этапе лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

РЕЗЮМЕ

Основным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в России является обнаружение суммарного спектра антител к антигенам ВИЧ либо одновременное выявление антител и вирусного антигена р24 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Точный момент времени, когда могут быть выявлены серологические маркеры ВИЧ-инфекции, зависит от нескольких факторов, включая чувствительность теста, индивидуальный ответ организма.

При использовании высокочувствительных тест-систем (3-10 пг/мл) антиген может выявляться уже через 2 недели после заражения и детектироваться в течение 3-5 месяцев. Антитела к вирусу могут выявляться через 3-4 недели после заражения. В терминальной фазе СПИДа количество антител может значительно снижаться, вплоть до полного их исчезновения, а концентрация р24 вновь возрастает.

Для верификации результатов ИФА в России используют метод иммунного блоттинга (ИБ), который позволяет выявлять антитела к отдельным белкам ВИЧ. Существуют ИБ, основанные на применении инактивированных белков вируса или на рекомбинантных и синтетических полипептидах, аналогах антигенов ВИЧ.

Одной из основных проблем лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является интерпретация результатов анализа образцов, серопозитивных в ИФА и отрицательных или "неопределенных" в ИБ. Число таких образцов может

достигать 20-30%. На сегодняшний день в мире нет единых критериев для интерпретации результатов ИБ (1,4,6). Особенно сложной для интерпретации является стадия сероконверсии, когда определяется неполный спектр антител и образец считается по одним критериям положительным, по другим неопределенным. Причинами неопределенных или отрицательных результатов могут быть:

- ранняя и поздняя стадии ВИЧ-инфекции, когда уровень антител низкий, в ИБ выявляются антитела только класса G , а подтверждение наличия антигена р24 не предусмотрено;
- кросс-реактивность между ВИЧ-1 и ВИЧ-2;
- кросс-реактивность с другими антигенами, не связанными с ВИЧ, аутоиммунные заболевания, другие причины.

При получении неопределенного результата в ИБ пациента ставят на диспансерный учет и обследуют на наличие антител в динамике. Это удлиняет общее время и стоимость тестирования. Таким образом, сокращение числа неопределенных результатов—одна из основных проблем лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

С целью совершенствования алгоритма подтверждения ВИЧ-инфекции в ООО "НПО "Диагностические системы" была разработана новая иммуноферментная тест-система планшетного формата "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР", предназначенная для раздельного выявления антител к отдельным белкам ВИЧ 1-го и 2-го типов и антигена р24 в анализируемом образце.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе разработки для оценки специфичности тест-системы были использованы образцы сывороток крови здоровых доноров (n=2020), образцы сывороток крови больных различными инфекционными заболеваниями, не связанными с ВИЧ (n=302), образцы сывороток крови больных различными неинфекционными заболеваниями (n=421), образцы сывороток крови беременных женщин (n=500), стандартная отрицательная панель сывороток

ОСО 42-28-214-02П (ЗАО "Медико-биологический Союз", Новосибирск). Для оценки чувствительности тест-системы при выявлении антигена р24 использовали стандарт "HIV 1 ANTIGEN STANDARD" ("Bio Rad", Франция); стандартную панель сывороток ОСО 42-28-375-05 (ЗАО "Медико-биологический Союз", Новосибирск), содержащих антиген р24 ВИЧ-1 в различных концентрациях. Для оценки чувствительности тест-системы при выявлении антител использо-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статья опубликована в "Клиническая лабораторная диагностика"—2008. - № 3 С. 40 - 41

вали стандартные панели сывороток, содержащих антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 ОСО 42-28-212-02П, ОСО 42-28-216-02 (ЗАО "Медико-биологический Союз", Новосибирск), образцы сывороток крови ВИЧ-инфицированных (n=800), образцы сывороток ВИЧ-позитивных в ИФА и неопределенных или отрицательных в ИБ, исследованных в динамике (n = 20).

Скрининг исследуемых образцов проводили с помощью иммуноферментных тест-систем "Genscreen Plus HIV Ag-Ab" ("Bio-Rad", Франция), "Vironostica HIV Uni-Form II Ag/Ab" ("Bio-merieux", Голландия). В качестве тестов сравнения использовали "Блот-ВИЧ" (ЗАО "Биосервис", Россия) и "New Lav Blot 1" ("Bio-Rad", Франция).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Действующим началом разработанной тест-системы являются: рекомбинантные антигены, аналогичные структурным белкам ВИЧ-1—gp120 (env), p24 (gag), p31 (pol), gp41 (env) ВИЧ-1 и ВИЧ-1 группы О, ВИЧ-2—gp36 (env) производства ООО "НПО "Диагностические системы" (www.npods.ru); моноклональные антитела мыши к антигену ВИЧ-1 p24 gag, сорбированные отдельно на стрипах полистиролового разборного планшета; конъюгаты—рекомбинантные антигены и моноклональные антитела, меченные биотином, и стрептавидин, меченный пероксидазой. При разработке теста выбраны антигены ВИЧ-1 и ВИЧ-2, обладающие наибольшей диагностической значимостью: gp41, gp120, p24, p31, gp36 (2,7). В дизайне современных ИБ, основанных на рекомбинантных антигенах или синтетических пептидах, используют эпитопы именно этих белков. В некоторых ИБ используют эпитопы белков p17, gp105. Однако многочисленные данные свидетельствуют о том, что при использовании диагностически значимых эпитопов вирусных белков gp41, gp120, p24, p31, gp36 уровень чувствительности тестов не уступает уровню чувствительности ИБ, основанных на полном вирусном лизате (3,8). Исследования также показали, что использование рекомбинантных антигенов или синтетических пептидов позволяет достигнуть более высокого уровня специфичности тестирования, чем при использовании вирусных лизатов (5,8).

Схема проведения анализа в тест-системе "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" представляет собой одностадийный "сэндвич"-вариант с поэтапным внесением конъюгатов, что позволило значительно увеличить чувствительность анализа за счет процесса амплификации сигнала при взаимодействии биотина со стрептавидинпероксидазой. Разработана система визуальной оценки внесения всех компонентов и образцов. Отсутствие этапа промывания планшета между двумя стадиями позволило сделать постановку анализа более удобной и сократить общее время анализа до 1 ч 25 мин.

Анализ тестирования исследуемых образцов позволил разработать критерии для интерпретации результатов, полученных с помощью тест-системы "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР". Необходимым и достаточным условием для положительного результата является определение антител к gp41 в сочетании с антителами к любому другому антигену ВИЧ-1 либо выявление

антигена p24. Рекомендуемые критерии оценки результатов приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Рекомендуемые критерии для интерпретации результатов "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР"

| АТ gp41 | АТ gp120 | АТ p24 | АТ p31 | АГ p24 | АТ gp36 | Результат |
|----------------|-----------|--------|--------|--------|---------|------------------------------------------|
| + | + 1 любой | | | | - | положительный по ВИЧ-1 |
| + (-) 1 любой | | | | + | - | положительный по ВИЧ-1 |
| - | - | + (-) | + (-) | - | + | положительный по ВИЧ-2 |
| + | + | + | + | + (-) | + | положительный по ВИЧ-1 или ВИЧ-1 и ВИЧ-2 |
| другие профили | | | | | | неопределенный |
| - | - | - | - | - | - | отрицательный |

Примечание: при выявлении АГ p24 рекомендуется подтверждение p24 в "ДС-ИФА-ВИЧ-АГ"

Проведенные исследования показали, что специфичность тест-системы "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" на стандартной панели негативных образцов составила 100 %, при исследовании образцов сывороток крови здоровых доноров и больных различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями—99,5%. Чувствительность тест-системы "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" при детекции антигена p24 — 5 пг/мл. Чувствительность при выявлении антител на стандартных панелях сывороток, содержащих антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, составила 100 %. При исследовании образцов крови пациентов (n=800), подтвержденных в ИБ как ВИЧ-1-позитивные, аналогичные результаты были получены и при использовании тест-системы "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР".

Для исследования в тест-системе "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" были отобраны 20 сывороток, положительных в ИФА и неопределенных (n=18) или отрицательных (n=2) при первичном тестировании в ИБ.

При исследовании в динамике 18 образцов (№ 1-18) продемонстрировали в ИБ позитивный результат, образец №19 — отрицательный результат, № 20 остался "неопределенным".

Таблица 2.

Результаты первичного тестирования образцов с неопределенным или отрицательным результатом в ИБ*

| № образца | Наименование ИБ | Антитела, выявляемые в ИБ | Результат ИБ | Антитела, выявляемые в СПЕКТРЕ | Выявление Ag p24 в СПЕКТРЕ | Результат СПЕКТРА |
|-----------|-----------------|------------------------------|--------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------|
| 1 | Блот-ВИЧ | env± | неопред. | gp41, gp120, p24 | + | положит. |
| 2 | Блот-ВИЧ | env±, gag± | неопред. | gp41, gp120, p24 | + | положит. |
| 3 | Блот-ВИЧ | env | неопред. | gp41, gp120, p31 | + | положит. |
| 4 | Блот-ВИЧ | env± | неопред. | gp41, gp120, p31 | + | положит. |
| 5 | Блот-ВИЧ | env±, gag | неопред. | gp41, gp120, p24, p31 | - | положит. |
| 6 | Блот-ВИЧ | env± | неопред. | gp41 | + | положит. |
| 7 | Блот-ВИЧ | gag± | неопред. | gp41 | + | положит. |
| 8 | Блот-ВИЧ | env± | неопред. | gp41 | + | положит. |
| 9 | Блот-ВИЧ | gag± | неопред. | gp41, gp120 | + | положит. |
| 10 | Блот-ВИЧ | env± | неопред. | gp41 | + | положит. |
| 11 | Блот-ВИЧ | env± | неопред. | gp41, gp120 | + | положит. |
| 12 | Блот-ВИЧ | не выявлены | отрицат. | не выявлены | + | положит. |
| 13 | Блот-ВИЧ | не выявлены | отрицат. | не выявлены | + | положит. |
| 14 | New Lav Blot1 | gp160±, p24, p55, p18±, p34± | неопред. | gp41, p24 | + | положит. |
| 15 | New Lav Blot1 | p55±, p24± | неопред. | gp41 | + | положит. |
| 16 | New Lav Blot1 | gp160, gp120±, p24, p55± | неопред. | gp41, gp120, p24 | - | положит. |
| 17 | New Lav Blot1 | p55, p24 | неопред. | gp41, gp120, p24 | - | положит. |
| 18 | New Lav Blot1 | p55±, p24± | неопред. | gp41 | - | неопред. |
| 19 | New Lav Blot1 | p55±, p24± | неопред. | не выявлены | - | отрицат. |
| 20 | New Lav Blot1 | p18 | неопред. | не выявлены | - | отрицат. |

Примечание: ± полоса слабой интенсивности в ИБ

В табл. 2 представлены результаты первичного тестирования этих образцов в иммуноферментных тест-системах, иммуноблотах и "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР".

В результате исследований этих образцов при первичном тестировании в тест-системе "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" 17 сразу были определены как позитивные (№1-17), 1 как неопределенный (№18), 2 (№19,20) как отрицательные. Неопределенный результат образцов №19, 20, полученный при первичном тестировании в

ИБ, может свидетельствовать о неспецифической реакции, не связанной с ВИЧ. В 4 образцах (№ 5, 16, 17, 18) выявлены только антитела, в 14 образцах (№1- 4, 6 - 15) — антиген p24 в сочетании с антителами или без них. Важно отметить, что в 2 образцах (№12, 13), имеющих отрицательный результат в ИБ, определяется только антиген p24 с низким содержанием — менее 20 пг/мл. Высокий процент (77,8 %) выявления p24 в образцах с неопределенным результатом доказывает необходимость использования маркера

ранней стадии ВИЧ-инфекции при подтверждении положительных результатов скрининга. Кроме того, тест-система "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" выявляет антитела всех классов, в отличие от ИБ, где определяются антитела только класса IgG. Выявление ранней стадии инфекции позволяет свести к минимуму передачу заболевания и своевременно начать лечение.

Таким образом, полученные нами данные показывают высокую диагностическую эффективность тест-системы "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР". Введение в тест-систему маркера

ранней стадии инфекции — антигена р24 с высокой чувствительностью и выявление антител всех классов позволило значительно сократить количество "неопределенных" результатов, полученных при использовании ИБ.

Приведенные нами данные показывают, что разработанная тест-система "ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР" является эффективным инструментом для подтверждения положительных результатов скрининга и может быть использована на заключительном этапе лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dodd R.Y., Fang C.T. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1990.—Vol. 114.—P. 240-245.
2. Mas A., Soriano V., Gutierrez M. et al. // *Transfus. Sci.*—1997—Vol. 18, №1.- P. 63-69
3. Pollet D. E., Saman E. L., Peeters D. C. et al. // *Clin. Chem.*—1991.—Vol. 37, № 10.
4. Tobler L.N., Kaufman E., Geffer N. et al. // *Transfusion.*—1997.—Vol. 37, P. 921-925
5. *Type 1 Infections* // *MMWR.* -Vol. 38.—Suppl. 7.—P.1.
6. WHO, 1990, *Global Program on AIDC.* // *Wkly. Epidemiol. Rec.* - 1990. - Vol. 36. - P. 281-283.
7. Zaaier H. L., van Rixel T., van Exel-Oehlers P. et al. // *Transfusio.*—1997.—Vol. 37.—P. 193-198.
8. Zaaier H. L., van Rixel T., Kromosoeto J. N. R. et al. // *Transfusio.*—1998.—Vol. 38.—P. 776-781

ВНИМАНИЕ НОВИНКИ!

ВЛК ВИЧ Ag (p24)

Образец для внутрилабораторного контроля качества исследований на антиген p24 ВИЧ-1.

Комплект состоит из 24 флаконов лиофилизированных образцов сывороток, содержащих антиген p24 ВИЧ-1.

Срок годности — 24 месяца.

Номер по каталогу I-931

ВЛК-АНТИ-ВИЧ-1

Образец для внутрилабораторного контроля качества исследований на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

Комплект состоит из 24 флаконов лиофилизированных образцов сывороток, содержащих антитела к ВИЧ-1.

Срок годности — 24 месяца.

Номер по каталогу I-831

НАЧАТ ВЫПУСК

НАЧАТ ВЫПУСК

НАЧАТ ВЫПУСК

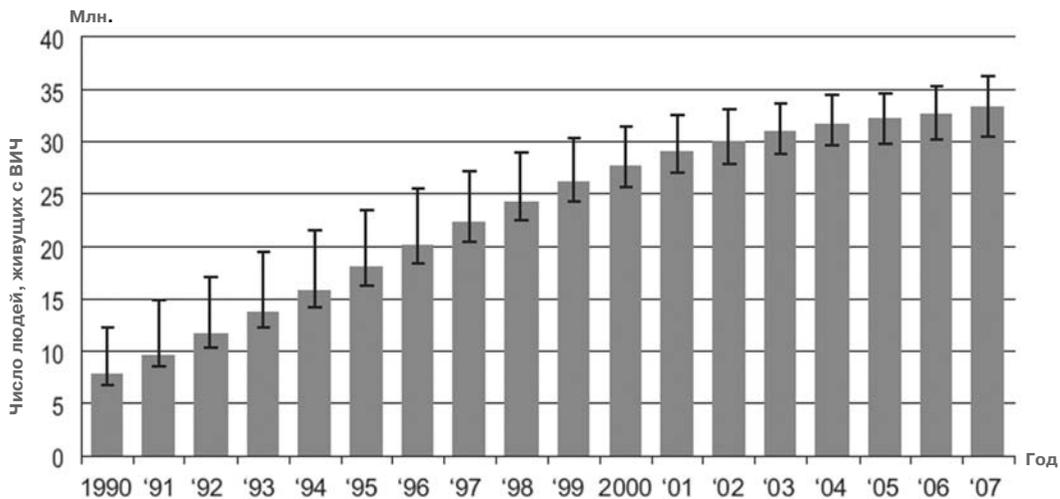
Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

КРАТКИЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭПИДЕМИИ СПИДА, ДЕКАБРЬ 2007 Г. *

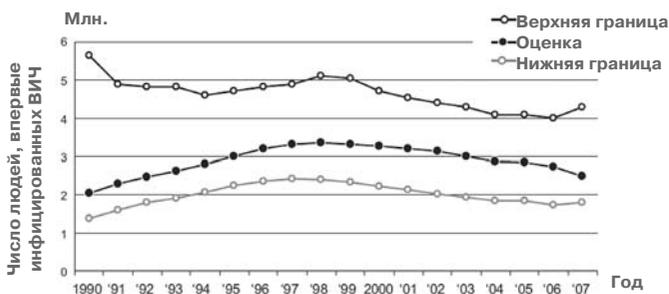
| Количество людей, живущих с ВИЧ, в 2007 г. | |
|----------------------------------------------|------------------------------------|
| Всего | 3,2 миллиона (30,6-36,1 миллиона) |
| Взрослых | 30,8 миллиона (28,2-33,6 миллиона) |
| Женщин | 15,4 миллиона (13,9-16,6 миллиона) |
| Детей моложе 15 лет | 2,5 миллиона (2,2-2,6 миллиона) |
| Количество людей, заразившихся ВИЧ в 2007 г. | |
| Всего | 2,5 миллиона (1,8-4,1 миллиона) |
| Взрослых | 2,1 миллиона (1,4-3,6 миллиона) |
| Детей моложе 15 лет | 420 000 (350 000-540 000) |
| Количество смертей от СПИДа в 2007 г. | |
| Всего | 2,1 миллиона (1,9-2,4 миллиона) |
| Взрослых | 1,7 миллиона (1,6-2,1 миллиона) |
| Детей моложе 15 лет | 330 000 (310 000-380 000) |

Интервалы оценочных данных в данной таблице определяют границы, в пределах которых находятся реальные цифры, на основании наилучшей имеющейся информации.

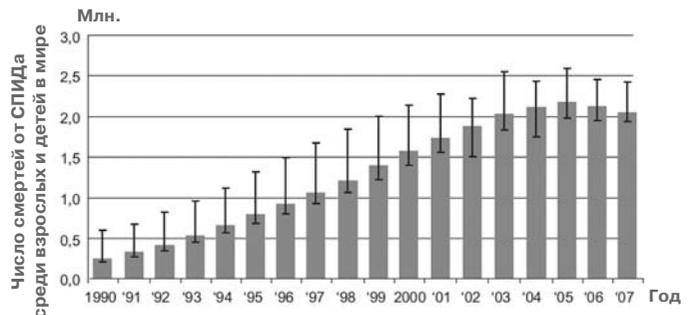
ОЦЕНОЧНОЕ ЧИСЛО ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ В МИРЕ, 1990–2007 ГГ.



ОЦЕНОЧНОЕ ЧИСЛО ЛЮДЕЙ, ВПЕРВЫЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ, В МИРЕ, 1990–2007 ГГ.



ОЦЕНОЧНОЕ ЧИСЛО СМЕРТЕЙ ОТ СПИДА СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ В МИРЕ, 1990–2007 ГГ.



* Использованы материалы доклада ЮНЭЙДС о развитии эпидемии СПИДа, 2007
// www.unaids.org/ru/

Количество зарегистрированных инфицированных ВИЧ среди граждан России на 31.12.2007*

| Название территории | Число инфицированных ВИЧ | | | | | Из них больны СПИДом | | | | *) |
|------------------------------------|--------------------------|-------|-------------------------|---------------|-------|----------------------|-------|---------------|-------|------|
| | Всего | Детей | рождены от ВИЧ+ матерей | Из них умерло | | Всего | Детей | Из них умерло | | |
| | | | | Всего | Детей | | | Всего | Детей | |
| Без определенного места жительства | 5200 | 19 | 1 | 259 | 0 | 32 | 0 | 20 | 0 | 33 |
| Республика Башкортостан | 7034 | 39 | 35 | 491 | 2 | 17 | 2 | 17 | 2 | 333 |
| Республика Бурятия | 2913 | 32 | 18 | 329 | 5 | 147 | 2 | 75 | 2 | 421 |
| Республика Дагестан | 955 | 9 | 3 | 109 | 6 | 32 | 4 | 31 | 4 | 8 |
| Республика Кабардино-Балкария | 321 | 1 | 1 | 42 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 3 |
| Республика Калмыкия | 187 | 75 | 3 | 72 | 44 | 122 | 68 | 63 | 38 | 8 |
| Республика Карелия | 478 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Республика Коми | 990 | 8 | 4 | 52 | 0 | 11 | 0 | 11 | 0 | 47 |
| Республика Марий Эл | 604 | 3 | 1 | 54 | 0 | 10 | 0 | 6 | 0 | 51 |
| Республика Мордовия | 576 | 2 | 0 | 25 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 60 |
| Республика Северная Осетия | 593 | 5 | 5 | 14 | 0 | 4 | 0 | 3 | 0 | 31 |
| Республика Татарстан | 8651 | 24 | 5 | 305 | 3 | 23 | 1 | 23 | 1 | 74 |
| Республика Тыва | 28 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| Удмуртская Республика | 3133 | 32 | 17 | 17 | 0 | 5 | 0 | 4 | 0 | 268 |
| Чечня (Чеченская Республика) | 878 | 20 | 13 | 30 | 4 | 8 | 3 | 8 | 3 | 27 |
| Республика Чувашия | 729 | 3 | 1 | 62 | 0 | 15 | 0 | 10 | 0 | 9 |
| Республика Саха (Якутия) | 568 | 2 | 0 | 23 | 0 | 8 | 0 | 8 | 0 | 2 |
| Алтайский край | 5271 | 17 | 6 | 143 | 0 | 76 | 0 | 33 | 0 | 51 |
| Краснодарский край | 6747 | 41 | 34 | 1526 | 7 | 42 | 3 | 542 | 3 | 516 |
| Красноярский край | 7383 | 38 | 13 | 73 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 878 |
| Приморский край | 7168 | 27 | 15 | 1302 | 4 | 124 | 0 | 122 | 0 | 399 |
| Ставропольский край | 580 | 17 | 1 | 72 | 8 | 27 | 9 | 25 | 7 | 13 |
| Хабаровский край | 1094 | 4 | 1 | 42 | 0 | 17 | 0 | 15 | 0 | 48 |
| Амурская область | 228 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Архангельская область | 283 | 5 | 2 | 24 | 0 | 9 | 0 | 9 | 0 | 6 |
| Астраханская область | 296 | 5 | 1 | 27 | 1 | 16 | 1 | 7 | 1 | 26 |
| Белгородская область | 585 | 2 | 0 | 51 | 0 | 13 | 0 | 13 | 0 | 69 |
| Брянская область | 1193 | 10 | 8 | 152 | 0 | 20 | 0 | 16 | 0 | 75 |
| Владимирская область | 1841 | 19 | 13 | 86 | 0 | 13 | 0 | 7 | 0 | 187 |
| Волгоградская область | 5694 | 76 | 15 | 433 | 30 | 111 | 38 | 85 | 26 | 306 |
| Вологодская область | 1107 | 9 | 1 | 15 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 16 |
| Воронежская область | 578 | 7 | 6 | 60 | 0 | 27 | 0 | 23 | 0 | 63 |
| Нижегородская область | 4794 | 41 | 17 | 111 | 1 | 13 | 0 | 13 | 0 | 127 |
| Ивановская область | 4060 | 38 | 23 | 195 | 3 | 14 | 1 | 11 | 1 | 168 |
| Иркутская область | 23296 | 238 | 101 | 1364 | 13 | 71 | 4 | 64 | 3 | 1207 |
| Калининградская область | 5903 | 26 | 12 | 1472 | 7 | 173 | 2 | 169 | 1 | 258 |
| Тверская область | 6078 | 68 | 53 | 321 | 3 | 100 | 1 | 53 | 0 | 451 |
| Калужская область | 1252 | 10 | 8 | 120 | 2 | 27 | 1 | 24 | 1 | 99 |
| Камчатская область | 96 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Кемеровская область | 9567 | 70 | 40 | 130 | 0 | 13 | 0 | 11 | 0 | 60 |
| Кировская область | 298 | 2 | 1 | 23 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 6 |
| Костромская область | 1146 | 11 | 6 | 75 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 83 |
| Самарская область | 30400 | 166 | 90 | 1592 | 2 | 116 | 0 | 74 | 0 | 1038 |
| Курганская область | 1986 | 6 | 1 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 92 |
| Курская область | 446 | 3 | 2 | 19 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50 |
| Ленинградская область | 12720 | 69 | 22 | 338 | 1 | 13 | 1 | 11 | 1 | 602 |
| Липецкая область | 274 | 3 | 3 | 24 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 22 |

| Название территории | Число инфицированных ВИЧ | | | | | Из них больны СПИДом | | | | *) |
|---------------------------------|--------------------------|-------------|-------------------------|---------------|------------|----------------------|------------|---------------|------------|--------------|
| | Всего | Детей | рождены от ВИЧ+ матерей | Из них умерло | | Всего | Детей | Из них умерло | | |
| | | | | Всего | Детей | | | Всего | Детей | |
| Магаданская область | 90 | 3 | 3 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Московская область | 31710 | 201 | 82 | 725 | 2 | 52 | 1 | 30 | 0 | 2476 |
| Мурманская область | 2299 | 10 | 7 | 59 | 0 | 49 | 1 | 17 | 0 | 57 |
| Новгородская область | 987 | 5 | 3 | 64 | 0 | 64 | 1 | 13 | 0 | 19 |
| Новосибирская область | 2200 | 12 | 8 | 31 | 0 | 7 | 0 | 5 | 0 | 2 |
| Омская область | 597 | 1 | 1 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Оренбургская область | 16982 | 128 | 77 | 121 | 1 | 7 | 0 | 7 | 0 | 1246 |
| Орловская область | 975 | 3 | 1 | 110 | 0 | 51 | 0 | 27 | 0 | 30 |
| Пензенская область | 1097 | 4 | 0 | 60 | 0 | 14 | 0 | 14 | 0 | 15 |
| Пермская область | 7806 | 38 | 24 | 543 | 2 | 23 | 0 | 23 | 0 | 22 |
| Псковская область | 369 | 2 | 0 | 31 | 0 | 12 | 0 | 8 | 0 | 1 |
| Ростовская область | 3891 | 117 | 1 | 167 | 45 | 153 | 65 | 128 | 43 | 353 |
| Рязанская область | 2121 | 4 | 4 | 276 | 0 | 68 | 0 | 67 | 0 | 181 |
| Саратовская область | 8254 | 163 | 154 | 21 | 4 | 5 | 0 | 3 | 0 | 447 |
| Сахалинская область | 200 | 2 | 1 | 20 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 1 |
| Свердловская область | 34183 | 192 | 94 | 2440 | 19 | 425 | 8 | 422 | 8 | 2284 |
| Смоленская область | 779 | 10 | 6 | 79 | 1 | 18 | 1 | 17 | 1 | 43 |
| Тамбовская область | 594 | 4 | 3 | 67 | 1 | 13 | 1 | 11 | 1 | 51 |
| Томская область | 938 | 9 | 6 | 83 | 0 | 7 | 0 | 5 | 0 | 70 |
| Тульская область | 4624 | 23 | 13 | 555 | 3 | 140 | 2 | 104 | 2 | 312 |
| Тюменская область | 8423 | 54 | 32 | 260 | 1 | 13 | 0 | 13 | 0 | 48 |
| Ульяновская область | 8213 | 82 | 71 | 639 | 4 | 186 | 4 | 78 | 1 | 557 |
| Челябинская область | 18075 | 63 | 27 | 41 | 0 | 4 | 0 | 3 | 0 | 1762 |
| Читинская область | 1949 | 7 | 3 | 17 | 1 | 5 | 0 | 3 | 0 | 45 |
| Ярославская область | 1166 | 9 | 7 | 96 | 0 | 41 | 0 | 32 | 0 | 65 |
| МОСКВА | 30123 | 191 | 157 | 400 | 2 | 295 | 6 | 129 | 1 | 154 |
| САНКТ-ПЕТЕРБУРГ | 36221 | 165 | 77 | 1634 | 2 | 55 | 2 | 34 | 0 | 648 |
| Республика Ингушетия | 611 | 2 | 2 | 69 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 9 |
| Агинский Бурятский АО | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Усть-Ордынский Бурятский АО | 330 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Еврейская АО | 44 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Чукотский АО | 31 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Таймырский АО | 54 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Республика Алтай | 100 | 0 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 02 |
| Республика Карачаево-Черкесская | 95 | 4 | 1 | 9 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 |
| Республика Хакасия | 204 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Эвенкийский АО | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Корякский АО | 4 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Республика Адыгея | 223 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| Ненецкий АО | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ямало-Ненецкий АО | 1325 | 5 | 2 | 91 | 0 | 14 | 0 | 13 | 0 | 40 |
| Ханты-Мансийский АО | 11162 | 42 | 20 | 1026 | 1 | 62 | 0 | 62 | 0 | 899 |
| Коми-Пермяцкий АО | 31 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ВСЕГО | 415301 | 2867 | 1492 | 21476 | 238 | 3805 | 235 | 2924 | 153 | 20191 |

*) Кроме того, на 31.12.2007 г. всего детей, рожденных от ВИЧ -инфицированных матерей, находящихся на диспансерном наблюдении до установления диагноза ВИЧ-инфекции

* Используются материалы журнала "Круглый стол", №6, 2007 г.

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—март 2008 г., Российская Федерация)

| Наименование заболеваний | январь — март 2008 | | | | | | | | январь — март 2007 | | | | рост, снижение | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|--------------------|------------------|------------------------------------|------------------|----------------|------------------------------------|
| | Всего | | в том числе у детей в возрасте | | | | | | Всего | | в том числе у детей до 17 лет вкл. | | Всего | в том числе у детей до 17 лет вкл. |
| | | | до 14 лет вкл. | | 15-17 лет вкл. | | до 17 лет вкл. | | | | | | | |
| | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | | |
| Брюшной тиф | 7 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 35 | 0,02 | 10 | 0,04 | -28 сл. | -10 сл. |
| Другие сальмонеллезные инфекции | 9343 | 6,56 | 4779 | 22,69 | 218 | 3,40 | 4997 | 18,19 | 9417 | 6,58 | 4821 | 16,92 | -0,3% | 7,5% |
| Бактериальная дизентерия (шигеллез) | 4410 | 3,10 | 2313 | 10,98 | 150 | 2,34 | 2463 | 8,96 | 5191 | 3,63 | 2687 | 9,43 | -14,7% | -4,9% |
| Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии | 61734 | 43,33 | 52066 | 247,2 | 746 | 11,63 | 52812 | 192,2 | 51025 | 35,65 | 40611 | 142,5 | 21,5% | 34,9% |
| Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии | 131041 | 91,97 | 89927 | 398,5 | 3759 | 58,61 | 87686 | 319,1 | 151522 | 105,9 | 88658 | 311,1 | -13,1% | 2,6% |
| Энтеровирусные инфекции | 378 | 0,2 | 227 | 1,08 | 13 | 0,20 | 240 | 0,87 | 759 | 0,53 | 555 | 1,95 | -2,0 раз | -2,2 раз |
| в том числе энтеровирусный менингит | 40 | 0,03 | 27 | 0,13 | 2 | 0,03 | 29 | 0,11 | 62 | 0,04 | 28 | 0,10 | -35,2% | 1 сл. |
| Острые вирусные гепатиты, всего | 6444 | 4,52 | 1408 | 6,68 | 308 | 4,08 | 1716 | 6,25 | 8955 | 6,26 | 2261 | 7,63 | -27% | -21,3% |
| в том числе: острый гепатит А | 3205 | 2,25 | 1275 | 6,05 | 235 | 3,66 | 1510 | 5,50 | 4712 | 3,29 | 1937 | 6,80 | -31,7% | -19,2% |
| острый гепатит В | 1678 | 1,18 | 20 | 0,09 | 21 | 0,33 | 41 | 0,15 | 2129 | 1,49 | 81 | 0,28 | -20,8% | -47,5% |
| острый гепатит С | 1126 | 0,79 | 22 | 0,10 | 29 | 0,45 | 51 | 0,19 | 1482 | 1,04 | 81 | 0,28 | -23,7% | -34,7% |
| Острый паралитический полиомиелит | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | - | - |
| ассоциированный с вакциной | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | - | - |
| Острые вялые параличи | 35 | 0,02 | 35 | 0,17 | 0 | 0,00 | 35 | 0,13 | 71 | 0,05 | 71 | 0,25 | -2,0 раз | -2,0 раз |
| Дифтерия | 20 | 0,01 | 4 | 0,02 | 0 | 0,00 | 4 | 0,01 | 35 | 0,02 | 13 | 0,05 | -42,6% | -9 сл. |
| Коклюш | 1046 | 0,73 | 961 | 4,56 | 45 | 0,70 | 1006 | 3,66 | 3342 | 2,34 | 3262 | 11,45 | -3,2 раз | -3,1 раз |
| Корь | 5 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 70 | 0,05 | 11 | 0,04 | -65 сл. | -11 сл. |
| Краснуха | 4582 | 3,22 | 2544 | 12,08 | 625 | 9,74 | 3169 | 11,53 | 12964 | 9,06 | 10682 | 37,49 | -2,8 раз | -3,3 раз |
| Паротит эпидемический | 505 | 0,35 | 226 | 1,07 | 37 | 0,58 | 263 | 0,96 | 590 | 0,41 | 431 | 1,51 | -14,0% | -36,7% |
| Менингококковая инфекция | 623 | 0,44 | 405 | 1,92 | 17 | 0,27 | 422 | 1,54 | 825 | 0,58 | 595 | 2,09 | -24,2% | -26,4% |
| в том числе генерализованные формы | 550 | 0,39 | 372 | 1,77 | 13 | 0,20 | 385 | 1,40 | 668 | 0,47 | 508 | 1,78 | -17,3% | -21,4% |

| Наименование заболеваний | январь — март 2008 | | | | | | | | январь — март 2007 | | | | рост, снижение | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|--------------------|------------------|------------------------------------|------------------|----------------|------------------------------------|
| | Всего | | в том числе у детей в возрасте | | | | | | Всего | | в том числе у детей до 17 лет вкл. | | Всего | в том числе у детей до 17 лет вкл. |
| | | | до 14 лет вкл. | | 15-17 лет вкл. | | до 17 лет вкл. | | | | | | | |
| | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | абс. число | на 100 тыс. нас. | | |
| Гнойно-септические инфекции новорожденных | 1604 | - | 1604 | - | 0 | - | 1604 | - | 1509 | - | 1509 | - | 6,3% | 6,3% |
| Туляремия | 12 | 0,01 | 4 | 0,02 | 0 | 0,00 | 4 | 0,01 | 9 | 0,01 | 0 | 0,00 | 3 сл. | 4 сл. |
| Сибирская язва | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | - | - |
| Бруцеллез, впервые выявленный | 66 | 0,05 | 6 | 0,03 | 2 | 0,03 | 8 | 0,03 | 50 | 0,03 | 3 | 0,01 | 32,6% | 5 сл. |
| Геморрагические лихорадки | 511 | 0,36 | 11 | 0,05 | 12 | 0,19 | 23 | 0,08 | 1630 | 1,14 | 121 | 0,42 | -3,2 раз | -5,1 раз |
| в том числе с почечным синдромом | 511 | 0,36 | 11 | 0,05 | 12 | 0,19 | 23 | 0,08 | 1630 | 1,14 | 121 | 0,42 | -3,2 раз | -5,1 раз |
| Клещевой весенне-летний энцефалит | 1 | 0,00 | 1 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 сл. | 1 сл. |
| Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) | 107 | 0,08 | 3 | 0,01 | 4 | 0,06 | 7 | 0,03 | 122 | 0,09 | 5 | 0,02 | -11,9% | 2 сл. |
| Псевдотуберкулез | 1106 | 0,78 | 780 | 3,70 | 76 | 1,18 | 856 | 3,12 | 1295 | 0,90 | 1029 | 3,61 | -14,2% | -13,7% |
| Лептоспироз | 53 | 0,04 | 0 | 0,00 | 1 | 0,02 | 1 | 0,00 | 56 | 0,04 | 5 | 0,02 | -3 сл. | -4 сл. |
| Бешенство | 2 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 сл. | - |
| Риккетсиозы | 3 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 7 | 0,00 | 0 | 0,00 | -4 сл. | - |
| в том числе: эпидемический сыпной тиф | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | - | - |
| болезнь Брилля | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 0,00 | 0 | 0,00 | -1 сл. | - |
| лихорадка Ку | 3 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 6 | 0,00 | 0 | 0,00 | -3 сл. | - |
| Педикулез | 78017 | 54,75 | 21091 | 100,1 | 2541 | 39,62 | 23632 | 86,01 | 72435 | 50,61 | 17107 | 60,03 | 8,2% | 43,3% |
| Туберкулез (впервые выявленный) активные формы | 23879 | 16,76 | 632 | 3,00 | 403 | 6,28 | 1035 | 3,77 | 23941 | 16,73 | 1180 | 4,14 | 0,2% | -9,0% |
| в том числе туберкулез органов дыхания | 23042 | 16,17 | 526 | 2,50 | 385 | 6,00 | 911 | 3,32 | 23074 | 16,12 | 1054 | 3,70 | 0,3% | -10,4% |
| из них бациллярные формы | 8878 | 6,23 | 26 | 0,12 | 73 | 1,14 | 99 | 0,36 | 8742 | 6,11 | 124 | 0,44 | 2,0% | -17,2% |
| Сифилис (впервые выявленный) все формы | 21475 | 15,07 | 163 | 0,77 | 525 | 8,19 | 688 | 2,50 | 21988 | 15,36 | 788 | 2,77 | -1,9% | -9,5% |
| Гонорея (острая и хроническая) | 20854 | 14,64 | 69 | 0,33 | 665 | 10,37 | 734 | 2,67 | 20400 | 14,25 | 727 | 2,55 | 2,7% | 7 сл. |
| Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека | 2919 | 2,05 | 83 | 0,39 | 24 | 0,37 | 107 | 0,39 | 2284 | 1,60 | 91 | 0,32 | 28,4% | 21,9% |
| Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ | 7523 | 5,28 | 83 | 0,39 | 63 | 0,98 | 146 | 0,53 | 6537 | 4,57 | 142 | 0,50 | 15,6% | 4 сл. |
| Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации | 9497690 | 6665,6 | 5436159 | 25809,5 | 698196 | 10885,3 | 6134355 | 22325,7 | 10017262 | 6999,5 | 6649623 | 23334,9 | -4,8% | -4,3% |
| Грипп | 242603 | 170,3 | 86781 | 412,0 | 14691 | 229,0 | 101472 | 369,3 | 440223 | 307,6 | 237333 | 832,9 | -44,6% | -2,3 раз |
| Малярия, впервые выявленная | 15 | 0,01 | 2 | 0,01 | 0 | 0,00 | 2 | 0,01 | 23 | 0,02 | 0 | 0,00 | -8 сл. | 2 сл. |
| Трихинеллез | 31 | 0,02 | 6 | 0,03 | 1 | 0,02 | 7 | 0,03 | 35 | 0,02 | 10 | 0,04 | -4 сл. | -3 сл. |
| Поствакцинальные осложнения | 120 | 0,08 | 111 | 0,53 | 0 | 0,00 | 111 | 0,40 | 98 | 0,07 | 87 | 0,31 | 23,0% | 32,3% |

* Используются материалы ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора/ <http://www.fcgsen.ru>

Современные подходы к лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции.

1/350 Наблюдение за пациентами с неопределенными результатами Вестерн-блота при диагностике ВИЧ.

Follow-up of HIV western blot indeterminate results.
G.A. Jamjoom, J. Maatouk, M. Gazal, L. Damanhour, A. Awliaa, N. Ruwaihi, M. Bawazeer, H. Halabi, A.A. Adel, A. Abdulla
Ann Saudi Med., 1997; 17(5):518-521
PMID: 17339781

Удельный вес неопределенных результатов, полученных подтверждающим методом Вестерн-блот при тестировании ИФА-положительных образцов в референсной лаборатории клиники имени короля Фахда (Джидда, западная часть территории Саудовской Аравии) за 2,5 года, составил 15,6% (444/2849). У 214 пациентов с неопределенными результатами в Вестерн-блоте проводили повторное тестирование образцов сывороток, полученных в течение последующих 3-12 месяцев. В 142 случаях (66,4%) получен отрицательный результат. В 65 случаях (30%) результат остался неопределенным. Только при исследовании 7 образцов сывороток (3,3%), первоначально не отвечавших критериям ВОЗ по серопозитивности, получен положительный результат в ИФА во время периода наблюдения. Первоначально было выявлено, что причиной значительной доли неопределенных результатов явилась слабо выраженная перекрестная контаминация образцов, происшедшая в результате изменения аэрозольного потока во время аспирации на этапе промывки. Это явление было устранено путем промывки линий между рядами лунок с образцами сывороток, отделением образцов с высокими ОП в ИФА от образцов с низкими ОП и повторным тестированием образцов с неопределенными результатами. В конечном итоге произошло уменьшение удельного веса неопределенных результатов с 21% до 8,5%. После этого усовершенствования большинство образцов сывороток, так и оставшихся неопределенными, имели низкие значения ОП в ИФА и антитела к gag- (p55, p24 или p18) или к роI-белкам (p51) в Вестерн-блоте; выявлено также несколько позитивных образцов, имеющих антитела к gp160, а также к p24 или p55 в Вестерн-блоте. Необходимо отметить, что за полтора года исследования 1,4% всех образцов сывороток (21/1506) неоднократно были позитивны в ИФА, но отрицательны в Вестерн-блоте. Кроме того, 16 (1,1%) образцов оказались позитивными на ВИЧ-2. При проведении диспансерного наблюдения за пациентами с неопределенными результатами Вестерн-блота целесообразно использование отдельной компьютеризированной системы для хранения данных.

2/351 Ранняя детекция антигена p24 вируса иммунодефицита человека первого типа и иммуноглобулинов G и M к антигену p17 в образцах сывороток сероконверсионной панели в ИФА.

Earlier detection of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen and immunoglobulin G and M antibodies to p17 antigen in seroconversion serum panels by immune complex transfer enzyme immunoassays.
S. Hashida, S. Ishikawa, K. Hashinaka, I. Nishikata, S. Oka, E. Ishikawa
Clin Diagn Lab Immunol., 2000;7(6):872-881
PMID: 11063490

Для более раннего выявления ВИЧ-1-инфекции чувствительность метода ИФА для выявления антигена p24 и IgG к антигену p17 была увеличена примерно в 25 и 90 раз, соответственно, по сравнению с предыдущими исследованиями. Это стало возможным благодаря проведению твердофазного иммуноферментного анализа с использованием шейкера и увеличению объема исследуемых образцов сывороток. Кроме того, определяли IgM к антигену p17. При помощи усовершенствованного варианта ИФА тест-систем антиген p24 ВИЧ-1 и IgG к антигену p17 в образцах сывороток сероконверсионных панелей удалось выявить раньше на 32 и 53%, соответственно, по сравнению с другими тестами. При этом антиген p24 был обнаружен одновременно (или несколько раньше) с РНК ВИЧ-1 (ОТ-ПЦР) во всех тестированных панелях сывороток. В 4 из 19 панелей IgG к антигену p17 или оба IgG и IgM к антигену p17 выявлялись раньше, чем антиген p24 и РНК ВИЧ-1. Отмечено некоторое снижение уровня антител к p24 с последующим повышением, наблюдаемым после выявления p24 и РНК ВИЧ-1. Таким образом, продолжительность периода диагностического окна может быть сокращена благодаря выявлению антигена p24 при помощи усовершенствованного ИФА и определению РНК ВИЧ методом ОТ-ПЦР, а в некоторых случаях более информативно выявление IgG и IgM к антигену p17.

3/352 Многоцентровое изучение новой автоматизированной тест-системы четвертого поколения, предназначенной для проведения скрининговых исследований на ВИЧ-инфекцию, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью при детекции антигена.

Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity.

B. Weber, L. Gurtler, R. Thorstensson, U. Michl, A. Muhlbacher, P. Burgisser, R. Villaescusa, A. Eiras, C. Gabriel, H. Stekel, S. Tanprasert, S. Oota, M.J. Silvestre, C. Marques, M. Ladeira, H. Rabenau, A. Berger, U. Schmitt, W. Melchior
J Clin Microbiol., 2002; 40(6):1938-1946
PMID: 12037046

Тест-системы четвертого поколения для одновременного выявления антигена и антител к ВИЧ, существовав-

шие на международном рынке до 2002 г., характеризовались относительно низкой чувствительностью определения антигена и высокой частотой ложноположительных результатов по сравнению с тестами третьего поколения. В данном исследовании сравнивали результаты испытаний новой ИФА тест-системы Cobas Core HIV Combi EIA для определения антигена р24 ВИЧ с повышенной чувствительностью, альтернативных тест-систем четвертого и третьего поколения для определения антигена р24 и тест-систем для количественного определения РНК ВИЧ-1 методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). С помощью тест-системы Cobas Core HIV Combi EIA были исследованы 94 сероконверсионные панели (709 образцов сывороток крови), образцы сывороток, полученные в острой стадии инфекции после сероконверсии (n=32), анти-ВИЧ-1-позитивные образцы (n=730), полученные на разных стадиях заболевания, 462 субтипированных образца сывороток от пациентов из различных регионов, анти-ВИЧ-2-позитивные образцы сывороток (n=302), супернатанты клеточных культур (n=62), инфицированные ВИЧ-1 различных субтипов, отдельные контрольные панели производства Boston Biomedica Inc., 7579 образцов сывороток от доноров крови (случайная выборка), 303 образца сывороток (дневная случайная выборка), 997 образцов сывороток от госпитализированных лиц и потенциально перекрестнореагирующие образцы сывороток (n=1222). При анализе образцов сывороток сероконверсионных панелей новая тест-система продемонстрировала чувствительность, сравнимую с таковой у системы Abbott HIV-1 AG Monoclonal A для ранней детекции ВИЧ-инфекции. При сравнении результатов с использованием 87 панелей "среднее время задержки" Cobas Core HIV Combi EIA (день последнего отрицательного образца плюс один день) по сравнению с таковым к ВИЧ-ОТ-ПЦР составило 2,75 дней. По сравнению с тестами третьего поколения, использование Cobas Core HIV Combi EIA позволило сократить продолжительность периода диагностического окна на 3,6-5,7 дней. Специфичность тест-системы Cobas Core HIV Combi EIA в группе доноров крови составила 99,84 и 99,85% (после повторного тестирования). В целом, при исследовании 10031 ВИЧ-негативного образца было получено 30 ложнопозитивных результатов (повторяющихся и воспроизводящихся). Результаты исследования свидетельствуют о том, что тест-системы четвертого поколения с высокой специфичностью, такие как Cobas Core HIV Combi EIA, пригодны для скрининга донорской крови в связи с низким числом ложнопозитивных результатов, а также в связи с тем, что ее чувствительность при детекции антигена р24 ВИЧ аналогична чувствительности других тестов, определяющих только антиген р24.

4/353 Использование метода для определения антигена р24, дополненного вспомогательной стадией для диагностики и мониторинга инфекции ВИЧ-1 субтипа Е.

p24 Antigen detection assay modified with a booster step for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection.

R. Sutthent, N. Gaudart, K. Chokpaibulkit, N. Tanliang, C. Kanoksinsombath, P. Chaisilwatana
J Clin Microbiol., 2003; 41(3):1016-1022
PMID: 12624024

Авторы модифицировали иммуноферментный тест для определения антигена р24 для диагностики и мониторинга инфекции ВИЧ-1 субтипа Е. В обычный тест Vironostika HIV-1 p24 (bioMerieux) с целью уменьшения нижнего предела определения антигена р24 с 10 пг/мл (нижний предел, которого можно достигнуть при использовании обычного теста для определения р24) до 0,5 пг/мл (100 вирионов/мл) введена модификация — диссоциация иммунных комплексов после предварительного прогрева. Корреляция (методом Спирмана) между значениями, полученными в тесте для определения уровня РНК ВИЧ-1 (Amplicor HIV-1 Monitor) и в модифицированном тесте определения антигена р24 при тестировании 160 замороженных образцов плазмы крови с известной вирусной нагрузкой и 80 свежих образцов плазмы крови, составила 0,671 ($R(2) = 0,450$; $p < 0,01$) и 0,782 ($R(2) = 0,612$; $p < 0,01$). Во время применения антиретровирусной терапии изменение уровня концентрации антигена р24 > или = 0,5 log хорошо коррелировало с выявлением ВИЧ-1 в плазме. В целях совершенствования диагностики ранней ВИЧ-1-инфекции у новорожденных сравнивали модифицированный тест определения антигена р24 (с использованием тепловой денатурации плазмы) с ПЦР-тестом для определения ДНК и РНК ВИЧ-1. Обследовали 121 младенца, рожденного ВИЧ-1-инфицированными матерями. Чувствительность модифицированного теста была сравнима с чувствительностью определения РНК ВИЧ-1 (NASBA QL) и выше, чем у ДНК-ПЦР-теста (100 против 61,90%) для новорожденных в возрасте 1—2 месяцев. В целом, результаты настоящего исследования с использованием модифицированного теста для определения антигена р24 могут представлять интерес при осуществлении диагностики ВИЧ-1-инфекции и мониторинга прогрессирования заболевания в развивающихся странах.

5/354 Обобщенные данные по оценке испытания усовершенствованного метода освобождения антигена р24 из комплекса при помощи тепловой диссоциации в сыворотке крови взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1 субтипов CRF02_AG в Кот-д'Ивуаре, Западная Африка.

Field evaluation of an improved assay using a heat-dissociated p24 antigen for adults mainly infected with HIV-1 CRF02_AG strains in Cote d'Ivoire, West Africa.

D. Bonard, F. Rouet, T.A. Toni, A. Minga, C. Huet, D.K. Ekouevi, F. Dabis, R. Salamon, C. Rouzioux
J Acquir Immune Defic Syndr., 2003;34(3):267-73
PMID: 14600570

Цель исследования — оценить использование метода термической диссоциации при определении антигена р24 ВИЧ-1 (ТД р24) в качестве альтернативы методу определения концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вирусной нагрузки) взрослых африканцев, инфицированных ВИЧ-1, преимущественно субтипов CRF02_AG. Исследовали 117 образцов плазмы крови от ВИЧ-1-серопозитивных пациентов, принявших участие в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании — ANRS 1220 PRIMO-CI cohort (Абиджан, Кот-д'Ивуар, Западная Африка).

Проводилось сравнение результатов исследований серопозитивных образцов плазмы крови разными методами: определение антигена ВИЧ-1 методом ТД р24 и опре-

деление уровня РНК в тесте Amplicor ВИЧ-1 (1.5 version; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Было установлено, что чувствительность тестов составила 95,7 и 96,6%, соответственно; специфичность (при анализе 75 серонегативных образцов) составила 94,7 и 100%, соответственно. Методы ТД р24 Аг и определения уровня РНК ВИЧ-1 слабо коррелировали между собой (коэффициент корреляции Спирмана $r = 0,33$; $p < 0,001$) за исключением концентрации РНК ВИЧ-1 в пределах $>$ или $= 5 \log_{10}$ копий/мл ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

При определении антигена р24 при помощи метода ТД р24 в 76 образцах плазмы крови от 14 пациентов во время проведения им высокоактивной антиретровирусной терапии получены более слабые изменения, чем при определении уровня РНК ВИЧ-1.

Дополнительное обследование инфицированных пациентов на другие серологические маркеры показало различные результаты.

Надежность использования метода ТД р24 в качестве альтернативного метода определения уровня РНК ВИЧ-1 достаточно сомнительна для изучения клинико-биологических особенностей ВИЧ-инфекции у жителей Африки.

6/355 Многоцентровое исследование нового, автоматизированного иммуноферментного метода для определения антител к вирусу иммунодефицита человека и антигена р24.

Multicenter evaluation of a new, automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen.

E. Sickinger, M. Stieler, B. Kaufman, H.P. Kapprell, D. West, A. Sandridge, S. Devare, G. Schochetman, J.C. Hunt, D. Dagfal; AxSYM Clinical Study Group. *J Clin Microbiol.*, 2004; 42(1):21-29

PMID: 14715727

Проводили многоцентровое исследование чувствительности, специфичности и точности трехстадийного, полностью автоматизированного, количественного иммуноферментного метода (AxSYM HIV Ag/Ab Combo; Abbott Laboratories), предназначенного для одновременного определения антител к ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2 и антигена р24 ВИЧ-1. В результате одновременного выявления антител к ВИЧ и антигена р24 было достигнуто значительное уменьшение "сероконверсионного окна". При исследовании 22 образцов сывороток сероконверсионных панелей в тест-системах для одновременного определения антигена и антител продолжительность "серологического окна" сократилась на 6,15 дня по сравнению с таковым при использовании тест-систем третьего поколения, предназначенных только для выявления антител. Чувствительность комбинированного теста при определении антигена р24 (концентрация антигена р24—17,5 пг/мл при использовании количественной панели VIH SFTS96[®]) была аналогична чувствительности тестов, определяющих только антиген. Комбинированный тест продемонстрировал 100% чувствительность при определении антител к ВИЧ в образцах, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания (стадии А, В и С по классификации CDC) и от лиц, инфицированных ВИЧ-1 группы М различных субтипов, ВИЧ-1 группы О или ВИЧ-2. Специфичность при обследовании госпитализированных лиц ($n = 1938$) составила 99,90%. При исследовании случайной выборки образцов сывороток крови от 7900 добровольных доноров специфичность (99,87%) оказалась сравнимой со специфичностью

теста третьего поколения, выявляющего только антитела к ВИЧ (99,92%), полученной при исследовании тех же образцов. Кроме того, комбинированный тест оказался надежным при исследовании образцов с возможной перекрестной реактивностью. Точность комбинированного теста была высокой, внутри- и межсерийная вариабельность составляла не более 9,3% для каждого образца панели или для контрольного образца набора и не более 5,3% для негативного контроля набора.

7/356 Технологии тестирования на ВИЧ после двух десятилетий развития.

HIV testing technologies after two decades of evolution.

N.T. Constantine, H. Zink

Indian J. Med. Res., 2005, 121(4):519-538

PMID: 15817961

На протяжении двух последних десятилетий диагностика ВИЧ играет важную роль при выявлении новых случаев и мониторинга ВИЧ-инфекции, что имеет огромное значение для сохранения человеческих жизней во всем мире. С развитием технологий, совершенствованием тестов для скрининга, подтверждения и мониторинга инфекции разработаны альтернативные подходы к осуществлению скрининга крови, наблюдению и ведению пациентов. Молекулярные методы диагностики имеют решающее значение для выявления ранней инфекции и стратегии антиретровирусной терапии с учетом возможного развития резистентности к препаратам. Кроме того, модификации традиционных методов способствовали разработке новых алгоритмов диагностики, таких как использование "чувствительных/менее чувствительных" (sensitive/less sensitive) тестов, позволяющих определять момент инфицирования, что является информативным при проведении эпидемиологических исследований и при включении недавно инфицированных лиц в специальные программы. Многие из новых технологий доступны для использования в странах с ограниченными финансовыми ресурсами и отсутствием обученного персонала. Новые быстрые тест-системы на ВИЧ могут храниться в широком температурном диапазоне (2-300С) в условиях холодной цепи; многие предназначены для исследования капиллярной крови (из пальца) или слюны; предусмотрен одношаговый алгоритм постановки анализа, что упрощает работу лаборанта. Световой микроскоп и стандартный гемоцитометр для подсчета CD4+ лимфоцитов, а также более простые тесты для оценки вирусной нагрузки доступны для развивающихся стран с ограниченными финансовыми возможностями. Совершенствование технологий диагностики ВИЧ-инфекции, широкое внедрение более экономичных и эффективных тест-систем позволяет решать нерешенные ранее и новые проблемы, связанные с диагностикой и мониторингом инфекции.

8/357 Репликативный потенциал вируса иммунодефицита 1 типа (ВИЧ-1) группы М, ВИЧ-1 группы О и изолятов ВИЧ-2.

The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates.

K.K. Ariun, A. Abraha, M.E. Quijones-Mateu,

L. Kestens, G. Vanham, E.J. Arts

J Virol., 2005;79(14):8979-8990

PMID: 15994792

Развитие глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа связано с основной (М) группой ВИЧ-1, в то время как обособленная группа (О) ВИЧ-1 и ВИЧ-2 эндемичны исключительно для Западной и Центральной Африки. Роль ВИЧ-2 и особенно группы О ВИЧ-1 в распространении инфекции после случаев зоонозных вспышек до конца не понятна. Цель настоящего исследования — оценить репликативный потенциал этих лентивирусов человека. Попарные сравнительные исследования проводили на мононуклеарных клетках периферической крови с 8 изолятами ВИЧ-2, 6 ВИЧ-1 группы О, 15 ВИЧ-1 группы М субтипов А (2 вируса), В (5 вирусов), С (4 вируса), D (2 вируса) и CRF01_AE (2 вируса). Изоляты ВИЧ-1 группы М всех субтипов показали более чем 100-кратный репликативный потенциал по сравнению с ВИЧ-1 группы О или ВИЧ-2 на мононуклеарных клетках периферической крови разных людей. Аналогичные показатели репликативного потенциала наблюдались при взаимодействии пар вирусов с дендритными клетками, с которыми тесно контактируют первичные Т-лимфоциты, являющиеся основной мишенью для ВИЧ. Полученные результаты позволили предположить, что низкий репликативный и трансмиссивный потенциал может быть причиной низкой распространенности ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы О в человеческой популяции и ограничиваться определенными географическими регионами.

9/358 Сравнительная оценка тест-системы, используемой для определения вирусной нагрузки и двух альтернативных недорогих коммерческих тест-систем при проведении исследования в когорте пациентов из Южной Африки, инфицированных ВИЧ-1 субтипа С.

Evaluation of two commercially available, inexpensive alternative assays used for assessing viral load in a cohort of human immunodeficiency virus type 1 subtype C-infected patients from South Africa.

G. Stevens, N. Rekhviashvili, L. E. Scott, R. Gonin, W. Stevens

J Clin Microbiol., 2005; 43(2):857-861

PMID: 15695692

Несмотря на то, что детекция РНК ВИЧ-1 является "золотым стандартом" для мониторинга ВИЧ-инфекции на этапе назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), его определение в странах с ограниченными финансовыми возможностями остается недоступным. В настоящем исследовании изучали две коммерческих тест-системы для выявления маркеров, альтернативных количественному определению концентрации РНК ВИЧ-1. С тест-системой Amplicor HIV-1 Monitor (version 1.5, Roche Molecular Systems Inc.) сравнивали существенно усовершенствованные на основе применения температурной денатурации и усиления сигнала тест-системы HiSens HIV-1 p24 Ag Ultra kit (Perkin-Elmer) и ExaVir Load Quantitative HIV-RT kit (Cavidi Tech AB).

В целом, при помощи этих трех тест-систем исследовали 117 образцов плазмы крови пациентов, инфицированных ВИЧ-1 субтипа С. Из них 89 — образцы плазмы крови от 20 пациентов, получавших ВААРТ. Остальные — от пациентов, не подвергавшихся лечению. Выявлена высокая степень корреляции результатов определения антигена p24 и концентрации РНК ВИЧ ($R^2=0,686$). Степень корреляции результатов определения обратной транскриптазы

и концентрации РНК также была высокой ($R^2=0,810$). Оба варианта альтернативных исследований оказались наиболее полезными для проведения мониторинга эффективности терапии у пациентов, получающих ВААРТ, поскольку все испытания показали статистически значимую линейную или нелинейную зависимость в течение длительного времени. Кроме того, все три тест-системы показали отрицательную корреляцию со значением уровня CD4+ (CD4+ и РНК ВИЧ, $r=-0,336$, $p=0,001$; CD4+ и антигена p24, $r=-0,541$, $p<0,0001$; CD4+ и обратной транскриптазы, $r=-0,358$, $p=0,0006$). Определенное беспокойство вызывает недостаточная чувствительность и большая вариабельность результатов обеих альтернативных тест-систем. Однако обе тест-системы представляют менее дорогостоящую альтернативу тест-системе Amplicor HIV-1 Monitor (version 1.5, Roche Molecular Systems Inc.) для определения вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции и демонстрируют те же статистические характеристики в период проведения терапии.

10/359 Разработка и функциональная оценка одноцепочечной молекулы иммуноглобулина к гликопротеину оболочки gp120 ВИЧ-1.

Engineering and functional evaluation of a single-chain antibody against HIV-1 external glycoprotein gp120.

H.W. Wang, D. Cole, W.Z. Jiang, H.T. Jin, N. Fu, Z.L. Chen, N.Y. Jin

Clin Exp Immunol., 2005; 141(1):72-80

PMID: 15958072

Поверхностный гликопротеин gp120 ВИЧ-1 является привлекательной мишенью для молекулярного взаимодействия. Нейтрализующие антитела к этому белку показывают потенциальную способность препятствовать развитию инфекции ВИЧ-1. В настоящей статье описывается создание генетической конструкции — одноцепочечной молекулы иммуноглобулина (scFv102) к gp120 ВИЧ-1 и дана ее функциональная оценка. Материнская культура (гибридома) линии клеток (102) продуцирует иммуноглобулин против CD4-связывающего региона gp120. κДНК, кодирующая варибельные регионы тяжелых (V(H)) и легких (V(L)) цепей, была получена с помощью ОТ-ПЦР вместе с олигонуклеотидом, кодирующим линкерный пептид (Gly(4) Ser)(3) редактора связей. Окончательная конструкция была клонирована в прокариотическую клетку (pET28) и рекомбинантный scFv102 был экспрессирован в *E. coli* как нерастворимый протейин.

Очистку и рефолдинг денатурированного scFv102 проводили при помощи аффинной хроматографии. Очищенный белок scFv102 имел ту же специфичность, что и IgG при исследованиях методом иммунофлюоресценции (ИФ) и в иммуноблоттинге, но исследования при помощи ИФА продемонстрировали, что реактивность scFv102 была в пять раз ниже, чем у материнского моноклонального антитела. При исследовании методом нейтрализации scFv102 (в концентрациях ниже 40 мкг/мл) показал влияние на вирусную репликацию и сдерживание вирусной инфекции (90%) в изолятах ВИЧ-1 субтипа В. Эти результаты свидетельствуют, что сконструированный АНТИ-ВИЧ-1 gp120 scFv102 имеет высокую биологическую активность и может потенциально использоваться в диагностике *in vitro* и в терапевтических целях *in vivo*.

11/360 Оптимизация процесса разрушения вируса позволяет улучшить определение антигена р24 ВИЧ-1 в частицах и раскрыть реактивность р24 у пациентов с недетектируемым уровнем РНК ВИЧ-1, в течение длительного времени получающих ВААРТ.

Optimized virus disruption improves detection of HIV-1 p24 in particles and uncovers a p24 reactivity in patients with undetectable HIV-1 RNA under long-term HAART.

J. Schupbach, Z. Tomasik, M. Knuchel, M. Opravil, H.F. Gunthard, D. Nadal, J. Boni
J Med Virol., 2006; 78(8):1003-1010
PMID: 16789014

Как было установлено ранее, определение антигена р24 ВИЧ-1 (p24) в плазме, денатурированной прогреванием, методом ИФА с амплификацией сигнала является альтернативой количественному определению РНК ВИЧ-1 в условиях ограниченных финансовых возможностей. По мнению некоторых авторов, основной белок сердцевины вириона р24, связанный с вирусными частицами, недостаточно хорошо детектируется при использовании для диссоциации вируса буфера Triton X-100 (буфер, входящий в набор). Поэтому был разработан новый реагент (SNCR буфер), в состав которого входят денатурирующие и неденатурирующие детергенты, проведена оценка его эффективности. Использование буфера SNCR позволило повысить чувствительность выявления р24 в 1,5-3 раза в ВИЧ-негативной плазме, содержащей очищенные частицы ВИЧ-1, без увеличения фона. При исследовании 127 образцов плазмы ВИЧ-инфицированных с концентрацией РНК ВИЧ-1 от средних до высоких значений увеличение было примерно трехкратным на всем диапазоне концентрации ($p < 0,0001$). Специфичность при анализе ВИЧ-негативных образцов до постановки реакции нейтрализации (впоследствии подтвержденных как негативные) составила 828 из 845 (98,0%) при использовании SNCR буфера и 464 из 479 (96,9%) при использовании буфера из набора. Специфичность при анализе ВИЧ-позитивных образцов после проведения реакции нейтрализации или последующего тестирования с установлением их позитивности составила 100% для обоих буферов. К удивлению, при помощи SNCR буфера р24 выявили в 115 из 187 образцов (61,5%), полученных у лиц с недетектируемыми уровнями РНК ВИЧ-1 (менее 5 копий/мл) после 6-30 месяцев применения ВААРТ (3,7% с буфером из набора). Уровень реактивности р24 среди этих пациентов не снижался в течение дальнейшего применения ВААРТ. В заключение авторы отмечают, что SNCR буфер улучшает выявляемые концентрации р24 в образцах с концентрацией РНК ВИЧ-1 от средней до высокой. Применение этого буфера также позволяет выявлять р24 в значительной группе образцов (от пациентов, длительно получавших ВААРТ), в которых РНК ВИЧ-1 не выявлен.

12/361 Природа нефункциональных оболочечных белков на поверхности вируса иммунодефицита человека 1 типа.

Nature of nonfunctional envelope proteins on the surface of human immunodeficiency virus type 1.

P.L. Moore, E.T. Crooks, L. Porter, P. Zhu, C.S. Cayanan, H. Grise, P. Corcoran, M.B. Zwick, M. Franti, L. Morris, K.H. Roux, D.R. Burton, J.M. Binley
J Virol., 2006; 80(5):2515-2528
PMID: 16474158

Считается, что нейтрализующие антитела к ВИЧ-1 отличаются от ненейтрализующих антител своей способностью распознавать функциональные тримеры gp120/gp41 оболочечных гликопротеинов. Антительный ответ, вызванный естественной ВИЧ-1 инфекцией или индуцированный вакцинами-кандидатами (известными в настоящее время), обусловлен, в основном, антителами, не обладающими нейтрализующей активностью. Можно было бы ожидать более интенсивного образования нейтрализующих антител против вирусных частиц, несущих функциональные тримеры. Недавние поразительные результаты наблюдений специфического связывания ВИЧ-1 ненейтрализующими антителами могут дать ключ к пониманию механизма этого взаимодействия. Было высказано предположение о том, что оболочечные гликопротеины, к которым могут прикрепляться ненейтрализующие антитела, находятся на поверхности вируса. Приводятся данные о том, что частицы ВИЧ-1 несут нефункциональные мономеры gp120/gp41 и фрагменты gp120. С помощью метода электрофореза в геле авторы исследования продемонстрировали, что связывание антитела и тримера предвещает нейтрализацию и что нефункциональные формы оболочечных гликопротеинов могут участвовать в связывании вируса ненейтрализующими антителами. Авторы высказали гипотезу, что эти нефункциональные формы оболочечных гликопротеинов на поверхности вирусных частиц служат для переключения антительного ответа, помогая тем самым вирусу избежать нейтрализации.

13/362 Оценка эффективности тест-систем ИФА для определения антител и комбинированных тест-систем для определения антител и антигена р24 ВИЧ при использовании альтернативной стратегии подтверждающего тестирования (Дар-эс-Салам, Танзания).

Evaluation of HIV antibody and antigen/antibody combination ELISAs for use in an alternative confirmatory HIV testing strategy in Dar es Salaam, Tanzania.

S. Aboud, W. Urassa, E. Lyamuya, F. Mhalu, G. Biberfeld
J. Virol. Methods., 2006; 135(2):192-196
PMID: 16647764

Цель исследования — оценить эффективность двух тест-систем ИФА для выявления антител к ВИЧ (Vironostika Uni-Form II plus O и Enzygnost anti-HIV-1/2 Plus) и двух комбинированных ИФА тест-систем для одновременного выявления антигена ВИЧ и антител к ВИЧ (Murex и Vironostika HIV Uni-Form II) при использовании альтернативной стратегии подтверждающего тестирования на ВИЧ-инфекцию в Дар-эс-Саламе, Танзания. В общей сложности было исследовано 1380 образцов сывороток крови. Все положительные в ИФА сыворотки тестировались тест-системой Inno-Lia, предназначенной для выявления антител; сыворотки, показавшие противоречивые результаты, тестировались тест-системой Innotest на наличие антигена р24. Положительные результаты на наличие антител к ВИЧ-1, полученные при исследовании 301 образца сывороток (21,8%), были подтверждены тест-системой Inno-

Lia, из них: 27 из 508 (5,3%) — от доноров крови, 65 из 511 (12,7%) — от беременных женщин, и 209 из 361 (57,9%) — от госпитализированных пациентов. Чувствительность при первоначальном тестировании составила 100% (95% ДИ 98,8 — 100%) для всех тестов, за исключением Vironostika Uni-Form II plus O (99,7%; 95% ДИ 98,2 — 99,9%), показавшего один ложноотрицательный результат при исходном тестировании, но 100% чувствительность при повторном тестировании. Специфичность при повторном тестировании составила 100% (95% ДИ 99,7-100%) для Enzygnost anti-HIV-1/2 Plus; 99,4% (95% ДИ 98,8-99,8%) для обеих комбинированных тест-систем и 97,9% (95% ДИ 96,8-98,6%) для Vironostika plus O. Альтернативная стратегия подтверждающего тестирования на ВИЧ-инфекцию, основанная на первоначальном тестировании любым из двух комбинированных тестов, сопровождаемая исследованием прореагировавших образцов в тест-системе Enzygnost anti-HIV-1/2 Plus, показала 100% специфичность (95% ДИ 99,7-100%).

14/363 Количественный тест с повышенной чувствительностью для определения антигена р24 ВИЧ-1, адаптированный для исследования "сухой капли" плазмы, в целях улучшения мониторинга терапии в учреждениях с ограниченными финансовыми возможностями.

Ultrasensitive quantitative HIV-1 p24 antigen assay adapted to dried plasma spots to improve treatment monitoring in low-resource settings.

M.C. Knuchel, Z. Tomasik, R.F. Speck, R. Luthy, J. Schupbach
J Clin Virol., 2006; 36(1):64-67
PMID: 16431154

В ранее проведенных исследованиях был создан количественный тест для выявления антигена р24 ВИЧ-1 с повышенной чувствительностью — недорогой и легко выполнимый в условиях диагностических лабораторий в странах с ограниченными финансовыми возможностями. Поскольку в последнее время в таких странах все шире внедряется антиретровирусная терапия, при разработке стандартов ведения пациентов возникла острая необходимость в методах количественной оценки вирусемии у ВИЧ-инфицированных.

Цель исследования. Адаптировать данный количественный тест для исследования "сухой капли" плазмы (СКП) в целях повышения его доступности в странах с ограниченными финансовыми возможностями.

Дизайн исследования. Исследовали СКП от 47 ВИЧ-серопозитивных взрослых пациентов, получавших или не получавших терапию, и 30 здоровых лиц.

Результаты. При тестировании СКП на антиген р24 ВИЧ специфичность составила 100%, при этом не обнаружено различий в определяемых концентрациях антигена р24 в СКП и образцах плазмы венозной крови. Результаты исследования на антиген р24 в СКП и в образцах венозной плазмы показали высокую корреляцию ($R=0,93$, 95% ДИ 0,88-0,96, $p<0,0001$). Аналогичная корреляция установлена между концентрацией антигена р24 в СКП и уровнем РНК ВИЧ ($R=0,53$; 95% ДИ 0,27-0,72, $p=0,0002$).

Выводы. Разработанный количественный тест для определения антигена р24 обладает сходной чувстви-

тельностью и специфичностью при исследовании СКП и образцов венозной плазмы, что позволит улучшить качество медицинского обслуживания ВИЧ-инфицированных лиц в странах с ограниченными финансовыми возможностями.

15/364 Гемоглобин и альбумин как маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии: взаимосвязь с полом.

Haemoglobin and albumin as markers of HIV disease progression in the highly active antiretroviral therapy era: relationships with gender.

S. Shah, C.J. Smith, F. Lampe, M. Youle, M.A. Johnson, A.N. Phillips, C.A. Sabin
HIV Med. 2007; 8(1):38-45
PMID: 17305931

Цель исследования. Описать гендерные различия по такому признаку, как уровень гемоглобина и альбумина в крови и изучить прогностическую ценность измерения этих параметров в связи с применением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Методы. Анемия была диагностирована при уровне гемоглобина менее 13,5 г/дл для мужчин и менее 11,5 г/дл для женщин. Уровень альбумина в сыворотке крови ниже 35 г/л был оценен как гипоальбуминемия. Для описания взаимосвязи между этими показателями и прогрессированием ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа и смерти использовали модели пропорциональных рисков.

Результаты. Наблюдали 291 пациента (исследовали уровень гемоглобина и альбумина) до начала применения ВААРТ и в течение следующего года. Средние уровни гемоглобина и альбумина в период до применения ВААРТ у женщин были ниже, чем у мужчин (уровень гемоглобина — 11,2 и 13,2 г/дл, соответственно; $p<0,0001$; уровень альбумина — 37,4 и 40,2 г/дл, соответственно, $p<0,0001$), также у женщин чаще, чем у мужчин отмечались анемия и гипоальбуминемия. Несмотря на увеличение обоих показателей в течение первого года применения ВААРТ, у женщин средние уровни гемоглобина оставались ниже на 2,08 г/дл ($p<0,0001$), а средние уровни альбумина — ниже на 2,88 г/дл ($p<0,0001$). У 495 пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, уровни альбумина и гемоглобина были статистически значимо связаны с риском прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа вне зависимости от числа CD4+ (ОР=0,73 г/дл в группе лиц с повышенным уровнем гемоглобина, 95% ДИ 0,55-0,82, $p<0,0001$ и ОР=0,87 г/л в группе с повышенным уровнем альбумина, 95% ДИ 0,83-0,91, $p<0,0001$). Прогностическая ценность не изменялась в зависимости от пола.

Заключение. Женщины были более склонны к анемии и/или гипоальбуминемии до начала применения ВААРТ, но в период после ВААРТ уровни изучаемых показателей не отличались от таковых в группе мужчин. Уровни гемоглобина и альбумина оказались надежными независимыми прогностическими признаками в оценке риска развития СПИДа и смерти, не связанными с полом пациентов.

16/365 Т-клеточные ответы к эндогенным ретровирусам человека при инфекции ВИЧ-1. T cell responses to human endogenous retroviruses in HIV-1 infection.

K.E. Garrison, R.B. Jones, D.A. Meiklejohn, N. Anwar, L.C. Ndhlovu, J.M. Chapman, A.L. Erickson, A. Agrawal, G. Spotts, F.M. Hecht, S. Rakoff-Nahoum, J. Lenz, M.A. Ostrowski, D.F. Nixon
PLoS Pathog., 2007; 3(11):165
PMID: 17997601

Эндогенные ретровирусы человека (ЭРВЧ, HERV) представляют фрагменты копий "древних" инфекционных агентов, встроенных в человеческий геном. В нормальных условиях они функционально не активны или контролируются иммунной системой организма-хозяина. Авторы настоящего исследования выдвинули гипотезу о том, что при инфекции ВИЧ-1 этот контроль снижен. Экспрессирование ЭРВЧ теоретически может стимулировать Т-клеточный ответ к антигенам ЭРВЧ, в участках ВИЧ-1/ЭРВЧ-гомологии может наблюдаться кросс-реактивность. Авторы установили, что уровни продуцирования ЭРВЧ у ВИЧ-1-позитивных лиц превышают таковые в ВИЧ-1-негативной группе. Авторы исследовали влияние активности ЭРВЧ на специфический иммунитет. Изучались Т-клеточные ответы к пептидам ЭРВЧ у 29 ВИЧ-1-позитивных и 13 ВИЧ-1-негативных участников исследования. Авторы описывают наличие Т-клеточных ответов к пептидам, соответствующим участкам ЭРВЧ, выявленных методом ELISPOT у ВИЧ-1 позитивных участников исследования. Показана обратная зависимость между анти-ЭРВЧ Т-клеточными ответами и вирусной нагрузкой ВИЧ-1 в плазме. Авторы обнаружили, что у ВИЧ-1-инфицированных ЭРВЧ-специфичные Т-клетки имеют способность убивать клетки, имеющие схожий пептид. Эти данные свидетельствуют о том, что ВИЧ-1-инфекция ведет к экспрессированию ЭРВЧ и стимуляции ЭРВЧ-специфичного CD8+ Т-клеточного ответа. ЭРВЧ-специфичные CD8+ Т-клетки обладают характеристиками, указывающими на их роль в развитии инфекции ВИЧ-1: фенотип подобный тому, который имеют Т-клетки, эффективно контролирующие вирус (цитомегаловирус), корреляция с вирусной нагрузкой ВИЧ-1 в плазме, способность к лизированию клеток-мишеней. Эти особенности позволяют предположить, что выявление анти-ЭРВЧ-специфичных иммунных ответов является новейшим подходом к разработке иммунотерапевтической вакцины. Поскольку эндогенные ретровирусные последовательности встроены в человеческий геном, они представляют собой стабильную цель, и ЭРВЧ-специфичные Т-клетки могли бы распознавать клетку, инфицированную ВИЧ-1. Изучение ЭРВЧ-специфичной иммунности—это новое направление в изучении механизмов патогенеза ВИЧ-1-инфекции и новых подходов к разработке и созданию вакцины.

17/366 Сравнение свойств гетерологичных нейтрализующих антител пациентов, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (Сенегал): различные профили широты и силы кросс-нейтрализации позволяют различить инфекции, вызываемые ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Comparison of heterologous neutralizing antibody responses of human immunodeficiency virus type 1(HIV-1)—and HIV-2-infected Senegalese patients: distinct patterns of breadth and magnitude distinguish HIV-1 and HIV-2 infections.

S.K. Rodriguez, A.D. Sarr, A. MacNeil, S. Thakore-Meloni, A. Gueye-Ndiaye, I. Traore, M.C. Dia, S. Mboup, P.J. Kanki
J Virol., 2007; 81(10):5331-5338
PMID: 17301136

В исследовании проводили сравнение свойств нейтрализующих антител при взаимодействии с гетерологичными изолятами ВИЧ-1 и ВИЧ-2; полученные данные сопоставляли с результатами определения специфических маркеров инфекции. Нейтрализующие свойства изучали, используя 7 первичных гетерологичных изолятов, лабораторный штамм и образцы плазмы крови 32 пациентов, инфицированных ВИЧ-1, и 35 пациентов, инфицированных ВИЧ-2, не получавших лечения. Широта кросс-нейтрализации определялась как доля вирусов, нейтрализованных антителами плазмы крови пациента, и была значительно выше в группе инфицированных ВИЧ-2, чем в группе инфицированных ВИЧ-1. Установлено, что антитела одной трети пациентов, инфицированных ВИЧ-2, эффективно нейтрализовали все изоляты вируса. Сила нейтрализации определялась как величина, взаимнообратная 50% ингибирующей концентрации (ИК50). Этот показатель был значительно выше у лиц, инфицированных ВИЧ-1, чем у пациентов, инфицированных ВИЧ-2. Изучали возможность перекрестной нейтрализации образцов плазмы крови пациентов с ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Частота кросс-нейтрализующих ответов была низкой и не зависела от типа вируса. Важно отметить, что обнаруженная значимая положительная корреляция между ИК50 и вирусной нагрузкой в обеих группах позволяет предположить, что продукция гетерологичных антител инициируется вирусной репликацией. Таким образом, инфекция ВИЧ-2 характеризуется полиспецифическим, слабым, кросс-нейтрализующим иммунным ответом, в то время как инфекция ВИЧ-1 характеризуется более специфическим и сильным иммунным ответом; значительная положительная корреляция между ИК50 и вирусной нагрузкой отмечается при инфекции, вызываемой как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2.

18/367 Адаптация высокочувствительного теста для определения антигена р24 ВИЧ-1 к возможности работы по методу сухой капли крови.

Adaptation of the ultrasensitive HIV-1 p24 antigen assay to dried blood spot testing.
M.C. Knuchel, B. Jullu, C. Shah, Z. Tomasik, M.P. Stoeckle, R.F. Speck, D. Nadal, H. Mshinda, J. Boni, M. Tanner, J. Schupbach
J Acquir Immune Defic Syndr, 2007; 44(3):247-253
PMID: 17146373

Внедрение молекулярных тестов для диагностики ВИЧ-1-инфекции у детей затруднено в странах с ограниченными финансовыми ресурсами по причине технической сложности и высокой стоимости. В связи с этим был разработан альтернативный вариант—высокочувствительный иммуноферментный тест для определения антигена р24 ВИЧ-1. Авторы исследования адаптировали этот тест для определения плазменного антигена р24 (p24) к возможности работы по методу сухой капли крови (СКК). Была установлена высокая фоновая активность (причиной которой являлась эндогенная пероксидаза), которая была устранена использованием H₂O₂. Методику апробировали при

исследовании образцов крови 72 детей из Танзании и 210 образцов крови детей и взрослых из Швейцарии. Полимеразная цепная реакция в реальном режиме времени (real-time ПЦР) для определения ДНК в СКК и/или плазменной РНК позволила выявить ВИЧ-1-инфекцию у 38 танзанийских детей. Субтипы ВИЧ-1 были представлены 18 С, 9 А1, 8 D, 1 АС, 1 J и 1 неопределенным. Уровень чувствительности различных тестов был следующим: СКК-р24 — в 32 из 38 образцов (84%); СКК ДНК — в 30 из 38 образцов (79%); плазма-р24 — в 23 из 27 образцов (85%); плазма-РНК в 30 из 30 образцов (100%). Ложнонегативные результаты СКК-р24 были ассоциированы с ВИЧ-1 субтипа D ($p < 0,01$). Чувствительность метода СКК-р24 для не-D субтипов составила 93% (95% ДИ: 81- 99%), а для субтипа С — 94% (95% ДИ: 76—99%). Специфичность при исследовании 193 ВИЧ-негативных СКК-образцов составила 100%. Корреляция между концентрацией р24 в плазме и СКК-р24 была высокой ($R = 0,83$, $p < 0,0001$). Таким образом, определение р24 в СКК — многообещающая альтернатива молекулярным тестам при определении субтипа С ВИЧ-1. Для точного установления диагностической ценности данной методики необходимо проведение дальнейших исследований среди большего контингента детей.

19/368 Низкая специфичность иммуноферментных тест-систем четвертого поколения Abbott Murex HIV при обследовании подростков в Танзании.

Low specificity of the Murex fourth-generation HIV enzyme immunoassay in Tanzanian adolescents.

D.B. Everett, H.A. Weiss, J. Changalucha, A. Anemona, T. Chirwa, D.A. Ross, D. Watson-Jones, J.V. Parry, R. Hayes, D.C. Mabey
Trop Med Int Health., 2007; 12(11):1323-1326
PMID: 17949396

Целью проведенного исследования явилось определение специфичности иммуноферментной тест-системы Abbott Murex HIV для одновременного выявления антигена/антител при диагностике ВИЧ-инфекции в Танзании.

В проспективном исследовании, проведенном методом "поперечных срезов", приняли участие 7333 подростка и молодых людей из Танзании. Образцы сывороток крови, исследованные в тест-системе Abbott Murex HIV, были дополнительно проанализированы при помощи иммуноферментных тестов, детектирующих только антитела к ВИЧ 1 или антиген р24, а также методом ПЦР. Результаты этих испытаний показали, что из 674 образцов сывороток, позитивных в тест-системе Abbott Murex HIV, только 53 (7,9 %) были подтверждены при исследовании альтернативным методом. Специфичность тест-системы Abbott Murex HIV составила 91,5 %.

При проведении исследования было установлено, что результаты серологических тестов на ВИЧ могут отличаться друг от друга в различных популяциях. Новые тесты не должны применяться для рутинной лабораторной диагностики в тех популяциях, в которых они не были апробированы.

20/369 Высокочувствительная амплификационная система биологического штрих-кодирования (BCA) для раннего выявления капсидного антигена р24 ВИЧ-1, основанная на использовании наночастиц.

Nanoparticle-Based biobarcode amplification assay (BCA) for sensitive and early detection of human immunodeficiency type 1 capsid (p24) antigen.

S.Tang, J.Zhao, J.J. Storhoff, P.J. Norris, R.F. Little, R. Yarchoan, S.L. Stramer, T. Patno, M. Domanus, A. Dhar, C.A. Mirkin, I.K. Hewlett
J Acquir Immune Defic Syndr., 2007;46(2):231-237
PMID: 17693896

Достижения нанотехнологий широко применяются в медицинских исследованиях и могут способствовать созданию диагностических систем нового поколения, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью, возможностью проведения мультиплексного анализа, возможностью работать без применения ферментов. В данной статье описаны модификации высокочувствительной амплификационной системы биологического штрих-кодирования (BCA), основанной на использовании наночастиц. Микропланшеты сорбировались антителами к р24, позволяющими захватывать антиген р24. Амплификация сигнала обеспечивается покрытыми стрептавидином наночастицами биоштрихкодирования ДНК, детекция которых производится сканометрическим методом на основе биочипа.

Модифицированная BCA-система показала линейную зависимость при определении р24 в пределах от 0,1 до 500 пг/мл и оказалась примерно в 150 раз более чувствительной, чем общепринятые ИФА тест-системы. Не получено ни одного ложно-положительного результата при тестировании 30 ВИЧ-1-негативных образцов, в то время как все 45 РНК ВИЧ-1-положительных образцов были оценены BCA-системой позитивными по антигену р24 ВИЧ-1. Кроме того, необходимо отметить, что на сероконверсионных образцах BCA-система позволяла выявлять инфекцию ВИЧ-1 на три дня раньше, чем ИФА.

Предварительная оценка, основанная на результатах тестирования небольшого количества образцов, свидетельствует о том, что BCA-система для определения антигена р24 ВИЧ-1 способна стать новым чувствительным инструментом для раннего выявления антигена р24 ВИЧ-1 в тех учреждениях, где не проводится рутинного тестирования на РНК ВИЧ-1.

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции в донорстве. Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови.

21/370 Риск гемотрансфузионной передачи инфекции, вызываемой ВИЧ-1 или ВИЧ-2, в Бенине.

Risk of HIV-1 or 2 infection associated with transfusion in Benin.

A.Zohoun, E.Lafia, D.Houinato, S.Anagonou
Bull Soc Pathol Exot, 2004; 97(4):261-264
PMID: 17304747

Цель исследования. Оценить остаточный риск передачи ВИЧ-1/2 инфекции при переливании серонегативной крови.

Методы. Исследование проводили с января по июль 2000 года. Обследовали 821 донора с отрицательными результатами скринингового исследования крови на наличие антител к ВИЧ в тест-системе Vironostika Uni-form II plus 0 (Organon Teknika). Среди всех обследуемых 675 (82,2%) доноров — мужчины и 146 (17,8%) — женщины, в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст — 25,5±7,8 лет). Серонегативные образцы сывороток крови этих доноров были заморожены, и в дальнейшем они исследовались в двух тест-системах: Enzymun-Test HIV Combi (Roche Immunodiagnosics) и Murex HIV Antigen Mab (Murex).

Результаты. При повторном исследовании в тест-системе Enzymun-Test из 821 серонегативного образца сывороток 26 (3,2%) дали позитивный результат. При повторном исследовании этих образцов сывороток в ИФА тест-системе Vironostika Uni-form II/plus 0 был получен негативный результат. При повторном исследовании в тест-системе Murex только одна из 26 образцов сывороток оказалась позитивной. После дальнейшего обследования 25 доноров с негативными результатами в тест-системе Murex только 9 доноров были допущены к последующей сдаче крови спустя пять месяцев. У всех отмечен негативный результат при исследовании в ИФА тест-системе Vironostika на наличие антител к ВИЧ.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало существование остаточного риска гемотрансфузионной передачи инфекции ВИЧ-1/2 от серонегативных доноров. В Бенине этот риск выше, чем в индустриальных странах. Поэтому стратегии по профилактике ВИЧ-инфекции должны быть приоритетными для предупреждения остаточного риска инфицирования и обеспечения безопасности донорской крови.

22/371 Применение сероконверсионных панелей для оценки величины серологического окна в диагностике ВИЧ-инфекции методом ИФА при исследовании индивидуальных образцов и пулов сывороток крови.

Use of seroconversion panels to estimate delay in detection of anti-human immunodeficiency virus antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay of pooled compared to singleton serum samples.

L. Novack, N. Galai, A. Yaari, M. Orgel, E. Shinar, B. Sarov
J Clin Microbiol., 2006; 44(8):2909-2913
PMID: 16891511

Переливание инфицированной крови является причиной 5-15% новых случаев ВИЧ-инфекции, преимущественно в странах Африки к югу от Сахары. Развитые страны в настоящее время используют ПЦР-диагностику при исследовании пулов образцов сывороток (плазмы) крови, однако некоторые развивающиеся страны все еще не имеют универсальной стратегии скрининга на ВИЧ-инфекцию. В странах с ограниченными финансовыми возможностями для проведения массового скрининга могут применяться эффективные и недорогие процедуры скринингового исследования пула образцов. Цель настоящего исследования — сравнительная оценка времени задержки выявления (при помощи ИФА) антител к ВИЧ в пулах образцов сывороток и в индивидуальных образцах и оценка риска трансфузионной передачи ВИЧ в период серологического окна. Образцы сывороток крови пяти ВИЧ-сероконверсионных панелей объединяли с ВИЧ-серонегативными образцами для создания пулов из 6, 12, 16, 24, 32 и 48 образцов сывороток. Время задержки при исследовании пулированных сывороток рассчитывали для каждого размера пула и сравнивали с результатами, полученными при тестировании индивидуальных образцов; проводили линейный регрессионный анализ. Риск ложно-негативного результата, обусловленный разведением, оценивали при помощи модели "соотношение вероятности риска/к периоду окна". Дополнительный риск трансмиссии ВИЧ, связанный с ИФА-скринингом пулов образцов, не превышал 9% текущего значения риска ложно-негативного результата (оцененный как 1/1067000). В странах, где распространенность ВИЧ среди доноров составляет менее 15%, предположительно можно сэкономить до 30% тестов. Предложено ввести ИФА-скрининг пулированных образцов сывороток в тех странах, где тестирование на ВИЧ в целях обеспечения безопасности крови до сих пор не проводится.

23/372 Скрининг ВИЧ-инфекции: роль молекулярных и иммунологических тестов. Обзор.

Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays.

B. Weber
Expert Rev Mol Diagn, 2006; 6(3):399-411
PMID: 16706742

Резюме.

Благодаря техническим усовершенствованиям, новейшим научным разработкам в области иммунологии, производству и внедрению диагностических тест-систем, качество лабораторной серологической диагностики ВИЧ-инфекции существенно улучшилось, и значительно

уменьшился остаточный риск, связанный с существованием "диагностического окна" и возможным заражением во время гемотрансфузии. Дополнительное введение методов амплификации нуклеиновых кислот (NAT) для скрининга донорской крови позволит снизить остаточный риск до 50% и более, в зависимости от чувствительности диагностических наборов для NAT и от того, какие образцы крови доноров анализируются — индивидуальные или образцы из пулов донорской плазмы. Для скрининга банков крови используются экспериментальные и коммерческие тест-системы для NAT-диагностики моноинфекции ВИЧ или коинфекции ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ВГС. В качестве альтернативы тест-системам для раздельного определения антител и антигенов в 1997 г. были разработаны тест-системы четвертого поколения, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью (в связи с чем они могут заменить тест-системы для выявления антигенов), и тест-системы третьего поколения для определения антител. Несмотря на то, что они используются в рутинной диагностике ВИЧ-инфекции во многих странах мира, эти системы, вероятно, не могут быть альтернативой NAT-диагностике при проведении скрининга донорской крови в индустриально развитых странах. В ближайшие несколько лет технические усовершенствования позволят существенно упростить NAT-скрининг донорской крови. Хотя еще существуют возможности совершенствования порога эффективности для систем с применением NAT, чувствительность тестов четвертого поколения при определении антигенного модуля (наименьшая концентрация антигена р24—3-5 пг), вероятно, близка к технически достижимому пределу.

Введение

На протяжении последних 20 лет иммуноферментные тест-системы для скрининга донорской крови и лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции постоянно совершенствовались: были созданы тест-системы с использованием рекомбинантных антигенов и синтетических пептидов (второе поколение тестов); тест-системы, основанные на принципе «сэндвич» ИФА (третье поколение), системы для определения антител к ВИЧ-2 и ВИЧ группы О, системы для определения антигена р24 ВИЧ-1 и, в конечном итоге, в 1997 г были разработаны и внедрены тест-системы для одновременного выявления антигена и антител к ВИЧ (четвертое поколение тест-систем). В конце 1980-х годов в вирусологических лабораториях стала успешно применяться молекулярная диагностика — тест-системы на основе ПЦР или других методов амплификации нуклеиновых кислот, а в середине 1990 годов они стали использоваться для скрининга пулов сывороток (плазмы) донорской крови. С конца прошлого десятилетия были созданы различные форматы тестов, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (NAT), которые применялись для определения РНК ВИЧ-1. Технология NAT позволяет осуществлять тестирование мини-пулов донорской крови, состоящих из 16-24 донаций, одновременно выявлять нуклеиновые кислоты ВГВ, ВГС и ВИЧ.

Основная тема данного обзора — молекулярные и серологические методы диагностики ВИЧ-инфекции, которые составляют основу клинической лабораторной диагностики и инфекционной безопасности донорской крови.

Другие важные вопросы диагностики ВИЧ-инфекции, такие как экспресс-скрининг, подтверждающие исследования, мониторинг эффективности антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции и фенотипирование и генотипирование для оценки резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВ-препаратам), исследования для отличия недавнего инфицирования от давнего, описанные Constantine и Zink, в данной статье не обсуждаются (Constantine NT, Zink H, 2005).

Диагностическое окно в период первичного ВИЧ-инфицирования (острой ВИЧ-инфекции)

Период времени от момента инфицирования ВИЧ до сероконверсии (выработки антител), определенный при помощи тест-систем третьего поколения, по данным Управления по контролю за продуктами и лекарственными средствами (US FDA), составляет в среднем 22 дня. Использование тестов третьего поколения позволяет сократить диагностическое окно в среднем до 19 дней (Fiebig EW, 2005; Weber B, 2002).

В начальный период острой ВИЧ-инфекции происходит локализованная вирусная репликация (так называемый эклипсный период, или период "затмения"), которая может продлиться 1-4 недели. В редких случаях она может длиться месяцами (Busch M, 1998). Эксперименты, проведенные на животных, показали, что инфицированные животные не заразны в течение инкубационного периода (Murthy KK, 1999). Предполагают, что этот ранний период ВИЧ-инфекции со сниженным уровнем вiremии, при котором происходит размножение ВИЧ в клетках лимфоидной ткани слизистых оболочек, имеет место и при инфицировании людей (Kahn JO, 1998). В недавних исследованиях показано, что низкие уровни вiremии могут наблюдаться за 3 недели до начала экспоненциальной фазы репликации. Период, характеризующийся низким уровнем вiremии, может продолжаться и до 25 дней — до того, как вирусная нагрузка достигнет более 100 копий/мл. Такие проявления нередко встречаются в очень ранний период ВИЧ-инфекции, предшествующий вiremии (Fiebig EW, 2003). Неустойчивый низкий уровень вiremии, вероятно, отражает "утечку" небольшого количества ВИЧ из лимфоидной ткани слизистых оболочек или из редких инфицированных СД4+лимфоцитов, циркулирующих в кровотоке. Неизвестно, является ли кровь инфицированной в данный период. Предполагается, что концентрация ВИЧ в плазме в момент определения уровня вiremии находится в пределах 1-10 копий/мл (Fiebig EW, 2005). Маловероятно, что на этой ранней стадии инфекции ВИЧ передается половым путем, так как порог определения вирусной нагрузки при гетеросексуальной передаче ВИЧ — 1500 копий/мл (Quinn TC, 2000). Наоборот, донации плазмы, полученные в период неустойчивой вiremии, могут быть инфекционными, но не диагностируемыми с помощью рутинных методов анализа при скрининге (Fiebig EW, 2005). В последующую фазу активной репликации уровень РНК ВИЧ является первым и единственным маркером ВИЧ-инфекции, определяемым на протяжении 1-5 дней; затем, когда вирусная нагрузка достигает уровня 10 000 копий/мл, появляется антиген р24 ВИЧ (Fiebig EW, 2003). Уровень репликации вируса, составляющий 0,35 копий/мл/день, соответствует удвоенному периоду времени до сероконвер-

сии — 20,5 ч (Fiebig EW, 2003). С наступлением сероконверсии, в связи с образованием иммунных комплексов, антиген р24 ВИЧ-1 постепенно исчезает (Busch MP, 1997). В период экспоненциальной фазы инфекционность вируса очень высока из-за активной репликации, высокого уровня вирусной нагрузки и отсутствия сформированного иммунитета. Раннее выявление ВИЧ-инфекции имеет значение для обеспечения инфекционной безопасности, проведения профилактических мероприятий и индивидуального прогнозирования течения инфекции. Лечение острой ВИЧ-инфекции с применением ВААРТ не предотвращает перехода инфекции в латентную стадию. Предполагают, что раннее начало терапии способствует снижению вирусной нагрузки, предотвращает появление вариантов вируса, сохраняет функции иммунитета, улучшает клинический исход и снижает риск повторного инфицирования другими видами (штаммами) ВИЧ (Sekler J, 2004). Вопросы о преимуществах применения ВААРТ дискутируются до настоящего времени.

Остаточный риск получения ложноотрицательных результатов.

Несмотря на техническое усовершенствование молекулярных и серологических тестов для скрининга ВИЧ, 100% выявляемость всех ВИЧ-инфицированных пока не достигнута. Это связано с тем, что не у всех инфицированных имеются маркеры инфекции в количестве, определяемом рутинными тестами, поэтому всегда остается остаточный риск получения ложноотрицательных результатов. Основные причины: "диагностическое окно", предшествующее сероконверсии, генетическая изменчивость (разнообразие) вируса и атипичная сероконверсия, отсроченный иммунный ответ или его отсутствие при прогрессировании инфекции и ошибки в лабораторных отчетах (Busch MP, 2000).

Около 90% риска получения ложнонегативных результатов связано с тестированием в фазу пресероконверсии в случае первичного инфицирования (диагностическое окно). Остаточный риск наличия ВИЧ-инфекции у серонегативных доноров крови в острой фазе, по расчетам, составляет менее одного случая на миллион здоровых доноров в США и Германии. Среди пациентов, нуждающихся в неотложной помощи, и пациентов, относящихся к группе риска, остаточный риск значительно выше, составляет 0,14—0,17% (Clark SJ, 1994; Ly TD, 2000). Сравнительно быстро во всем мире растет распространенность не-В-субтипов ВИЧ-1 группы М и их циркулирующих рекомбинантных форм (ЦРФ), а также ВИЧ-2. ВИЧ-1 группы О встречается редко. Однако в 2004 году среди европейских доноров зарегистрирован случай инфицирования ВИЧ-1 группы О (Rox JM, 2004). Эпидемиологическое значение недавно описанного ВИЧ-1 группы N еще не установлено. Генетическая изменчивость (разнообразие) вируса представляет серьезную проблему, особенно для раннего выявления ВИЧ-инфекции. В фазу сероконверсии ложноотрицательные результаты или отсроченный иммунный ответ отмечались при инфекции, вызванной ВИЧ-1 не-В-субтипов и ВИЧ-2 (Apetrei C, 1996; Christiansen CB, 1996). В последние годы чувствительность тестов для определения ВИЧ-1 не-В субтипов была значительно улучшена. Однако образцы крови с наличием ВИЧ-1 не-В субтипов в

фазе сероконверсии встречаются редко, что затрудняет оценку чувствительности вновь разработанных тестов, особенно в случае первичного инфицирования.

Атипичная сероконверсия с отсроченным иммунным ответом встречается довольно редко, однако точная частота ее выявления неизвестна (Burin des Roziers N, 1998). В конце 80-х — начале 90-х годов при проведении мониторинга групп риска и скрининга донорской крови при помощи NAT-тестов были описаны отдельные случаи ВИЧ-инфекции, когда антитела длительно не обнаруживались или исчезали на сравнительно длительный срок (Imagawa DT, 1989). Эти случаи были признаны артефактами, причиной которых могли быть контаминация при постановке ПЦР или ложноположительные результаты культурального метода. Последние данные показывают, что существует возможность отсроченной сероконверсии. У медицинских работников, контактировавших с источником заражения ВИЧ (в фазе сероконверсии) в течение 2 месяцев, примерно в 5% случаев сероконверсия отмечалась через 6 месяцев после контакта (Busch MP, 1997). Подобные случаи отсроченной сероконверсии могут объясняться низкой чувствительностью тестов первого и второго поколения, которые в настоящее время еще используются в США, в отличие от европейских стран.

Ложноотрицательные результаты исследований на антитела редко встречались на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (Weber B, 1998). Отсроченный иммунный ответ к различным вирусным эпитопам и формирование иммунных комплексов у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией могут быть причиной снижения чувствительности тест-систем на антитела к ВИЧ (Ascher DP, 1992). Такие случаи не имеют большого значения для надежности скрининга донорской крови, поскольку известно, что данные пациенты инфицированы ВИЧ и имеют клинические проявления.

При условии удовлетворения всех требований спецификации для проведения корректной лабораторной диагностики частота ошибок при лабораторном тестировании, начиная с забора образцов крови и до интерпретации результатов, относительно мала. Частота ошибок для лабораторий с автоматизированными процедурами тестирования должна составлять менее 0,1%.

Стратегии сокращения периода диагностического окна

Тесты на основе амплификации нуклеиновых кислот (NAT) и определение антигена ВИЧ позволили снизить остаточный риск инфицирования крови и ее продуктов и улучшить раннюю диагностику острого первичного ВИЧ-инфицирования в группах риска. В следующих разделах описываются последние достижения в диагностике ВИЧ-инфекции при помощи NAT, тест-систем для определения антигена р24 ВИЧ и комбинированных тест-систем для одновременного выявления антигенов и антител ВИЧ.

(Продолжение читайте в следующем номере)

24/373 Выявление ВИЧ-1 инфекции у доноров крови в период "иммунологического окна" методом амплификации нуклеиновой кислоты.

Detection of HIV-1 infection in blood donors during the immunological window period using the nucleic acid-amplification technology

P.S. Scuracchio, M.C. Poli, M.M. Lemos, A.G. Oliveira Filho, N.A. Salles, D.A. Chamone, M. Magri, N.J. Cavalcante, R. Collela

Transfus Med., 2007; 17(3):200-204

PMID: 17561863

Недавние рекомендации Бразильского законодательства об охране здоровья о проведении индивидуальных исследований с использованием метода амплификации нуклеиновой кислоты (NAT) были внедрены в некоторых банках крови города Сан-Паулу (Бразилия) с целью уменьшения риска трансфузионной передачи ВИЧ и ВГС. Исследование донорской крови при помощи этого скринингового теста позволяет проводить выбраковку донаций, полученных от доноров, находящихся в периоде "иммунологического окна" и до развития сероконверсии. По результатам настоящего исследования оценивали необходимость внедрения этой технологии в практику исследования донорской крови в Бразилии. В целом, за период с марта 2004 г. по ноябрь 2005 г. было протестировано 47866 донаций с использованием двух иммуноферментных тестов для определения антител к ВИЧ и индивидуального NAT-исследования, в соответствии с бразильским законодательством. Дополнительно применяли Вестерн-блот, определение антигена p24 ВИЧ-1 и количественный метод ПЦР-ВИЧ-1. Среди всех обследованных у двух доноров (одного первичного, другого повторного) были получены отрицательные результаты в иммуноферментных и подтверждающих тестах (Вестерн-блот и определение антигена p24), но положительный результат NAT на ВИЧ-1. Несмотря на то, что серологический анализ на ВИЧ является основным инструментом диагностики, дополнительное NAT-тестирование позволило выявить и предотвратить переливание компонентов двух ВИЧ-позитивных донаций крови в течение 18-месячного периода. Скрининг донорской крови позволит сократить период иммунологического окна и идентифицировать ранние стадии ВИЧ-инфекции. Отмечен также факт существования риска передачи ВИЧ-инфекции не только от первичных доноров.

25/374 Рутинный скрининг на ВИЧ среди доноров крови в Буэнос-Айресе (Аргентина): результаты шестилетнего опыта и описание единственного случая донации крови в период сероконверсионного окна.

Routine HIV screening among blood donors in Buenos Aires (Argentina): results from six years' experience and report of a single window-period donation.

S. A. Gendler, M. S. Pascuccio

Enferm Infecc Microbiol Clin., 2007;25(2):82-90

PMID: 17288905

Тестирование донорской крови на наличие антител к ВИЧ в Аргентине стало обязательным с 1991 г., а проведение скрининга на наличие антигена p24 ВИЧ-1 было рекомендовано в 1997 г.

Методы. В общей сложности, провели скрининг 30132 донаций крови. Дважды позитивные в ИФА образцы сывороток в дальнейшем исследовали на наличие антител к ВИЧ при помощи другой тест-системы ИФА и/или в Вестерн-блоте, или в нейтрализационном тесте на антиген p24.

Результаты. В целом, 0,3623% образцов сывороток были дважды позитивными в ИФА, 0,2084% доноров оказались истинно ВИЧ-инфицированными. Только один донор при тестировании показал отрицательный результат на антитела к ВИЧ, при повторном тестировании дал положительную реакцию на антиген p24, положительную реакцию в нейтрализационном тесте, сероконверсия наступила несколько позже. При рутинном ИФА-тестировании на наличие антител к ВИЧ образцы сывороток с высоким коэффициентом позитивности (КП > или = 3,00) были позитивны в 100% случаев при исследовании методом Вестерн-блот и/или позитивными при повторном тестировании. Образцы сывороток с КП < 3,00 были позитивны в 11% случаев по данным Вестерн-блота, и/или большинство из них были нереактивны при повторном тестировании. У 89,5% ВИЧ-инфицированных доноров выявлены ранее не обнаруженные факторы риска; при повторном исследовании сывороток при помощи других скрининговых тест-систем положительные результаты получены у 56,5% доноров; у 88,6% доноров выявлена коинфекция другими вирусами, передающимися через кровь.

Выводы. По результатам исследования был сделан вывод о том, что при КП > или = 3,00 Вестерн-блот может быть заменен другим скрининговым тестом. Предварительный опрос будущих доноров должен быть усовершенствован для выявления у них поведенческого риска. Также выявлена сильная связь ВИЧ-инфекции с другими передающимися через кровь вирусами.

Особенности лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции у детей.

26/375 Чувствительность тест-системы для выявления антигена p24, диссоциированного из иммунокомплекса, при проведении ранней диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев.

Sensitivity of immune complex-dissociated p24 antigen testing for early detection of human immunodeficiency virus in infants.

D. E. Lewis, A. Adu-Oppong, F. B. Hollinger, H. M. Rosenblatt, I. C. Hanson, J. M. Reuben, M. W. Kline, C. A. Kozinetz, W. T. Shearer
Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1995; 2(1):87-90
PMID: 7719918

Некоторые ученые предполагают, что ранняя диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев может быть усовершенствована с помощью модифицированного, более чувствительного ИФА для выявления антигена p24 с предварительной обработкой исследуемых образцов кислотой (диссоциация антигена p24 из иммунных комплексов — ДИК). При проведении диагностики ВИЧ-инфекции у 46 детей сравнивали результаты метода выделения вируса в культуре клеток, ПЦР и ДИК. При исследовании образцов пуповинной крови (2 ВИЧ-позитивных ребенка) ДИК ИФА тест-система (ДИКp24) не позволила выявить антиген p24; при исследовании образцов плазмы крови от детей в возрасте 3 месяцев (8 ВИЧ-позитивных) положительные результаты на p24 были получены в 38% случаев, в целом при обследовании 12 ВИЧ-позитивных детей — в 58%. Чувствительность культурального метода и ПЦР составила 50% при исследовании образцов пуповинной крови, 75% — образцов плазмы крови детей в возрасте до 3 мес., 83% — в целом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДИКp24 не обладает достаточно высокой чувствительностью для выявления ВИЧ-инфекции у младенцев.

27/376 Ранняя диагностика перинатальной ВИЧ-инфекции у младенцев при помощи теста для быстрого определения антигена p24 ВИЧ, полученного при диссоциации иммунного комплекса.

Early diagnosis of vertical HIV infection in infants by rapid detection of immune complex-dissociated HIV p24 antigen.

S. Panakitsuwan, N. Yoshihara, N. Hashimoto, K. Miyamura, T. Chotpitayasunondh
AIDS Patient Care STDS, 1997; 11(6):429-433
PMID: 11361864

Стандартное лабораторное исследование на антитела к ВИЧ у маленьких детей до 18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, является проблематичным. Антиген p24 ВИЧ находится в связанном с антителами состоянии в виде иммунного комплекса, который не детектируется традиционными методами. Были предприняты попытки выявления антигена p24 после диссоциации иммунного комплекса.

Цель настоящего исследования — оценить возможность использования теста для быстрого определения антигена p24, выделенного при диссоциации иммунных комплексов (Аг p24ДИК), для ранней диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных и сравнить полученные результаты с результатами ПЦР при определении концентрации РНК ВИЧ.

Диссоциацию иммунного комплекса проводили воздействием кислоты или термической денатурацией, после чего выявляли высвободившийся антиген p24. Обследовали 41 ребенка (инфицированного ВИЧ перинатально) с положительными результатами ПЦР и 30 неинфицированных детей с негативными результатами ПЦР. Чувствительность теста Аг p24ДИК после обработки кислотой или термической денатурации для инфицированных детей составила 85,4 и 87,8%, соответственно, а без предварительной диссоциации комплекса — 34,2%. Специфичность теста составила 100% как при исследовании, проводившемся без воздействия на иммунный комплекс, так и при использовании обеих методик разрушения комплекса. Оба варианта теста Аг p24ДИК показали высокую сходимость по чувствительности ($K=0,893$). Кроме относительно высокой чувствительности и специфичности, тест Аг p24ДИК обладает такими преимуществами, как простота в использовании, быстрота и относительно низкая стоимость, в связи с чем его можно рассматривать в качестве перспективного метода ранней диагностики перинатальной ВИЧ-инфекции у детей.

28/377 Проспективная оценка тест-системы ИФА с амплифицированным сигналом для определения антигена p24, полученного в результате термической денатурации иммунного комплекса, для диагностики и мониторинга ВИЧ-1-инфекции у детей.

Prospective evaluation of amplification-boostered ELISA for heat-denatured p24 antigen for diagnosis and monitoring of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection.

D. Nadal, J. Boni, C. Kind, O.E. Varnier, F. Steiner, Z. Tomasik, J. Schupbach
J Infect Dis., 1999; 180(4):1089-1095
PMID: 10479135

В целях улучшения качества диагностики ВИЧ-инфекции у детей проводили сравнительную оценку теста ИФА с амплифицированным сигналом для определения антигена p24 ВИЧ-1 в плазме крови, высвобожденного из иммунного комплекса термической денатурацией, и ПЦР для определения РНК ВИЧ-1. Диагностическая чувствительность и специфичность теста ИФА для определения антигена p24 составила 100 и 99,2%, соответственно. При исследовании 230 образцов плазмы крови от 25 инфицированных детей количественно определяемый уровень РНК ВИЧ-1 выявили в 85,7% случаев и антиген p24 в 87,4% случаев. Отмечена корреляция концентрации этих маркеров в отдельных образцах ($p<0,0001$). С началом антиретровирусной терапии или при

изменении ее схемы отмечено сходное снижение концентрации РНК ВИЧ-1 и антигена р24 в 39 из 43 случаев (90,7%). В 11 случаях снижение концентрации РНК ВИЧ-1 (вследствие проведенной антиретровирусной терапии) было более выраженным, чем концентрации антигена р24. В одном случае, однако, снижение концентрации антигена р24 превышало таковое для РНК ВИЧ-1 ($p=0,002$). Изменения концентрации РНК ВИЧ-1 были более выражены, чем антигена р24 ($p=0,002$).

Таким образом, оба метода оказались равноценными для проведения диагностики и мониторинга ВИЧ-1-инфекции у детей.

29/378 Количественное определение антигена р24 ВИЧ-1 в денатурированной нагреванием плазме при помощи ИФА с амплификацией сигнала — простая и недорогая альтернатива тестам для определения вирусной РНК.

Measurement of HIV-1 p24 antigen by signal-amplification-boostered ELISA of heat-denatured plasma is a simple and inexpensive alternative to tests for viral RNA.

J. Schupbach

AIDS Rev. 2002; 4(2):83-92

PMID: 12152521

Определение концентрации РНК ВИЧ-1 широко применяется для мониторинга эффективности антиретровирусной терапии. Метод дорогостоящий и требует специального оборудования и высококвалифицированного персонала. Расширение доступности антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов требует развития простых и недорогих технологий тестирования. Тесты для определения антигена р24 ВИЧ-1 широко использовались до внедрения NAT-диагностики. Две простые модификации — разрушение нагреванием антител, связывающих антиген р24, и повышение чувствительности посредством амплификации сигнала — позволили тесту для определения антигена р24 конкурировать с NAT. Этот усовершенствованный тест для определения антигена р24 (всеми необходимыми реагентами для которого располагает компания Perkin Elmer Life Sciences, Финляндия), сравнивали с ПЦР. В проспективном исследовании, длившемся 4 года, на наличие/отсутствие ВИЧ-1 тестировали 859 образцов плазмы крови от 307 младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями в Швейцарии. Чувствительность обоих методов — определения антигена р24 и определения вирусной ДНК или РНК в ПЦР — составила 100% в возрасте 10 дней после рождения; диагностическая специфичность р24 после нейтрализации — 99,2% (РНК, 98,6%). Исследование, проведенное в Дар-эс-Саламе (Танзания), позволило выявить антиген р24 в 123 из 125 образцов плазмы крови, полученных от 76 ПЦР-позитивных младенцев (чувствительность 98,7%). Среди 169 инфицированных взрослых в Швейцарии (среднее число CD4+ 140 кл/мкл), наблюдение за которыми велось в среднем на протяжении 2,7 лет, концентрация антигена р24 на исходном уровне коррелировала с уровнем CD4+ так же хорошо, как РНК ВИЧ-1, а при уменьшении числа CD4+ эта корреляция была еще более выраженной и явилась независимым прогностическим фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции до клинических проявлений СПИДа ($p=0,043$) и продолжительности выживаемости ($p=0,032$). Уровень РНК ВИЧ в плазме позволял предсказать развитие клинических проявлений СПИДа

($p<0,005$), но не продолжительность выживаемости ($p=0,19$). В другом исследовании, проводившемся в США, тестирование 496 образцов плазмы крови, полученных во время первого визита (в основном от потребителей инъекционных наркотиков афроамериканского происхождения), при среднем числе CD4+ 518 кл/мкл, концентрация антигена р24, уровень РНК ВИЧ-1 и число CD4+ Т-лимфоцитов оказались одинаково сильным прогностическим критерием прогрессирования СПИДа. В трех исследованиях, проводившихся в Швейцарии, концентрация антигена р24 хорошо коррелировала с уровнем РНК ВИЧ на фоне лечения как у взрослых, так и у детей. Период полужизни антигена р24 в первой фазе эффективно-го лечения составлял 1,6 +/- 0,4 дня (РНК ВИЧ, 1,7 +/- 0,8). Вторая, замедленная фаза характеризовалась периодом полужизни 42 +/- 16 дней. В одном из исследований было предположено, что стратегия, включающая более частое исследование на наличие антигена р24, позволяла определять вирусные декомпенсации значительно раньше, чем исследование при помощи тестов для определения РНК ВИЧ-1 с интервалом в три месяца, и в то же время значительно сократить расходы. Опыт трех исследований свидетельствует о том, что тест для выявления антигена р24 распознает вирусы субтипов А-Г и О так же успешно, как и некоторые рекомбинантные изоляты, но оставляет открытым вопрос о недостаточности оптимального определения некоторых вирусов не-В-субтипов. Данный усовершенствованный тест для определения антигена р24 позволяет диагностировать ВИЧ-инфекцию у детей, прогнозировать и контролировать эффективность лечения при значительно меньших затратах, что сопоставимо с тестами для определения РНК ВИЧ-1. Не существует проблем с нестабильностью образца и отпадает необходимость в трудоемкой экстракции нуклеиновой кислоты. Тест оценен для субтипа В, но требует дальнейшего изучения возможности применения для выявления не-В-субтипов.

30/379 ВИЧ-инфекция у детей: методы лабораторной диагностики.

Pediatric HIV infection: diagnostic laboratory methods.

J. Lujan-Zilbermann, C.A. Rodriguez, P.J. Emmanuel

Fetal Pediatr Pathol, 2006; 25(5):249-260

PMID: 17438665

Инфекция ВИЧ-1 у новорожденных и детей продолжает оставаться одной из серьезных проблем здравоохранения. Существующие в настоящее время вирусологические тесты достаточно чувствительны и специфичны, их использование дает возможность осуществлять раннюю диагностику ВИЧ-инфекции в перинатальном периоде. Выявление ВИЧ-инфекции в ранние сроки после рождения ребенка позволяет начать антиретровирусную терапию как можно раньше в целях сохранения его иммунной системы. Серологические методы диагностики, включающие ВИЧ-ИФА, Вестерн-блот, иммунофлюоресцентный метод, можно использовать для диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев в возрасте старше 18 месяцев, детей и подростков. Разработанные в последнее время быстрые тесты делают возможным проведение серологической диагностики вне клиники и получать результаты в короткий срок, что позволяет своевременно начать эффективную профилактику, особенно в случае риска передачи инфекции от матери ребенку. В данной статье обсуждается организация диспансерного наблюдения за новорожденными с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, а также за ВИЧ-инфицированными детьми.

Коинфекции и оппортунистические инфекции.

31/380 Квазивиды вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных женщин: роль инъекционного употребления наркотиков и высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Hepatitis C virus quasispecies in HIV-infected women: role of injecting drug use and highly active antiretroviral therapy (HAART).

T.Laskus, J.Wilkinson, R.Karim, W.Mack, M.Radkowski, M. de Giacomo, J.Nasseri, Z.Chen, J.Xu, A.Kovacs

Hepatology, 2007; 46(2):359-370

PMID: 17659581

Несмотря на то, что коинфекция ВГС и ВИЧ встречается достаточно часто, о распространенности квазивидов ВГС среди ВИЧ-позитивных пациентов известно немного. В настоящем исследовании проанализированы результаты обследования 236 женщин с коинфекцией ВИЧ и ВГС, включенных в Межведомственное исследование ВИЧ-инфицированных женщин (WIHS). Изменчивость квазивидов ВГС оценивали при анализе последовательности гипервариабельного региона суперкапсида на основании конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов (SSCP). С помощью методики многофакторного анализа исследовали взаимосвязь квазивидов ВГС с клиническими и демографическими данными. Существенными факторами, связанными с изменчивостью квазивидов, были возраст старше сорока лет и высокая нагрузка РНК ВГС. Высокая вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС в плазме крови связана со стабильностью квазивидов в течение времени, что отображено стабильными паттернами полос SSCP. Однако у женщин, употреблявших инъекционные наркотики, отмечена в три раза большая вероятность изменчивости квазивидов, нежели у не употреблявших наркотики участниц исследования. Не наблюдалось влияния на изменчивость квазивидов ВГС со стороны уровня CD4+ или высокоактивной антиретровирусной терапии.

Среди пациенток с коинфекцией ВИЧ/ВГС разнообразие квазивидов ВГС и их изменчивость более коррелируют с вирусной нагрузкой (ВИЧ и ВГС), нежели с уровнем CD4+ клеток. Активное употребление наркотиков сопряжено с появлением новых квазивидов, вероятнее всего, из-за повторных суперинфекций новыми штаммами ВГС. Это необходимо учитывать при планировании стратегии лечения и профилактики ВГС-инфекции у лиц с коинфекцией ВГС/ВИЧ.

32/381 Мутации, связанные с устойчивостью к ламивудину у нелеченых пациентов с гепатитом В с/без сопутствующей ВИЧ-инфекции: влияние антиретровирусной терапии на коинфекцию ВИЧ и ВГВ у пациентов — выходцев из Южной Африки.

Mutations associated with lamivudine-resistance in the-

rapy-naive hepatitis B virus (HBV) infected patients with and without HIV co-infection: implications for antiretroviral therapy in HBV and HIV co-infected South African patients.

S.G. Selabe, A. Lukhwareni, E. Song, Y.G. Leeuw, R.J. Burnett, M.J. Mphahlele

J Med Virol., 2007; 79(11):1650-1654

PMID: 17854040

Настоящее исследование посвящено изучению ламивудин-устойчивых штаммов ВГВ среди жителей Южной Африки — носителей ВГВ-инфекции, не получавших ламивудин; некоторые из них были коинфицированы ВИЧ. Всего в исследовании приняли участие 35 пациентов с ВГВ-инфекцией, не получавших ламивудин, из них 15 пациентов — с хронической ВГВ-моноинфекцией и 20 — с коинфекцией ВГВ и ВИЧ. Пациенты последней группы в дальнейшем были подразделены на две подгруппы: в одну вошли 13 пациентов с оккультной ВГВ-инфекцией (HBsAg-негативные), в другую — 7 пациентов с явной ВГВ-инфекцией (HBsAg-позитивные). Такие маркеры, как HBsAg, анти-HBs, анти-HBc и анти-ВИЧ 1/2 определяли с использованием тестов AxSYM (Abbott Laboratories, Северный Чикаго, шт. Иллинойс, США). Проводилась амплификация с использованием праймеров ревертазы ВГВ с последующим секвенированием основного каталитического фрагмента на С-конце ревертазы ВГВ. Вирусную нагрузку ВГВ определяли при помощи теста Amplicor HBV Monitor test v2.0 (Roche Diagnostics, Пенцберг, Германия). Ламивудин-устойчивые штаммы ВГВ были выявлены у трех из 15 пациентов с хронической моноинфекцией ВГВ и у 10 из 20 пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Насколько известно авторам, это первый описанный случай выявления ламивудин-устойчивых штаммов ВГВ среди пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, не получавших лечение ламивудином. Вирусная нагрузка ВГВ среди пациентов с моно- и коинфекцией варьировала от $3,32 \times 10^2$ до $3,82 \times 10^7$ и <200 до $4,40 \times 10^3$ копий/мл, соответственно. Остается неясным, могли ли подобные мутации привести к появлению большого числа устойчивых штаммов ВГВ в Южной Африке, когда стали широко применяться схемы ламивудин-содержащей ВААРТ, так как это может иметь потенциальное значение для лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ.

33/382 Коинфекция ВГВ и ВИЧ: прогностическая связь серологических профилей с выживаемостью и заболеванием печени.

Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease.

M.K. Osborn, J.L. Guest, D. Rimland

HIV Med., 2007; 8(5):271-279

PMID: 17561872

Цель исследования. Около 80% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют маркеры перенесенной или текущей ВГВ-инфекции. Однако влияние хронической ВГВ-инфек-

ции или наличия антител к core-антигену ВГВ на выживаемость в эпоху ВААРТ недостаточно изучено.

Методы. Проводили ретроспективный анализ результатов обследования в когорте 2818 ВИЧ-инфицированных пациентов медицинского центра по делам ветеранов, Атланта [Atlanta Veterans Affairs Cohort Study (HAVACS)], наблюдавшихся с 1982 года. В исследование были включены 1685 пациентов, которым с 1992 года проводили серологические исследования на ВГВ-инфекцию. Анализ выживаемости пациентов проводили на основании четырех серологических профилей ВГВ-инфекции: 1) HBsAg-позитивные (хроническая ВГВ-инфекция), 2) изолированные (только) анти-НВс, 3) анти-НВс с наличием или отсутствием анти-НВс (выздоровление /вакцинация) и 4) без маркеров ВГВ-инфекции (негативная группа). Определяли факторы риска развития заболевания печени.

Результаты. Отмечена тенденция к снижению выживаемости в группе лиц с хронической ВГВ-инфекцией по сравнению с негативной группой (отношение рисков (ОР) 1,43; $p=0,118$). Единственным независимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, явилась негативность по ВГС (ОР 0,36; $p=0,008$). Протективными факторами являлись: применение ВААРТ (ОР 0,40; $p=0,0003$), терапия ламивудином (ОР 0,36; $p<0,0001$) и тенофовиром (ОР 0,23, $p<0,0001$). Выживаемость была сходной во всех группах, независимо от ВГВ-статуса, в том числе у пациентов с изолированными анти-НВс. У пациентов с хронической ВГВ-инфекцией вероятность наличия заболевания печени была в 3,5 раза выше, по сравнению с пациентами без ВГВ-инфекции ($p<0,02$).

Заключение. Отмечена тенденция к снижению показателей выживаемости у пациентов с ВИЧ и хронической ВГВ-инфекцией, однако эти различия статистически не достоверны. Наличие изолированных анти-НВс не влияет на выживаемость пациентов.

34/383 Коинфекция ВГВ и ВИЧ: результаты опроса практикующих врачей и рекомендации по лечению.

Hepatitis B virus and HIV coinfection: results of a survey on treatment practices and recommendations for therapy.

P.J. Gaglio, R. Sterling, E. Daniels, E. Tedaldi
Clin Infect Dis., 2007; 45 (5):618-623
PMID: 17682998

Ведение пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ осложняется определенными трудностями в диагностике и подборе адекватного лечения, существованием нескольких схем антивирусной терапии, отсутствием четких руководств по лечению.

Методы. Многоцентровое клиническое исследование проводили на основании результатов опроса практикующих врачей о клинических аспектах ведения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. 161 респонденту было предложено ответить на различные вопросы, касающиеся коинфекции ВИЧ/ВГВ, в том числе: о проведении скрининга на ВГВ-инфекцию и гепатоцеллюлярную карциному, о клинико-диагностических критериях для начала и прекращения противовирусной терапии ВГВ-инфекции, о схемах лечения ВГВ-инфекции у пациентов, одновременно получающих (или не получающих) анти-ВИЧ-терапию и других.

Результаты. На все вопросы ответили 78 (48,4%) чело-

век из 161. Из них 98,7% специалистов проводили скрининг на ВГВ-инфекцию, 91% — на гепатоцеллюлярную карциному; 86% врачей проводили вакцинацию ВИЧ-инфицированных пациентов против гепатита В, 79% — принимали решение о назначении терапии без профессиональных консультаций гепатологов или гастроэнтерологов. Критерии для начала терапии варьировали: 42% опрошенных начинали лечение, когда у пациентов регистрировался повышенный уровень АлАТ и АсАТ, а уровень ДНК ВГВ превышал 10(5) копий/мл. В то же время 49% респондентов начинали терапию при наличии определяемого уровня ДНК ВГВ. Препаратами выбора при проведении антивирусной терапии у пациентов, получавших монотерапию антиретровирусными препаратами, были ламивудин, тенофовир, адефовир или интерферон. У пациентов, получавших комбинированную терапию антиретровирусными препаратами, преобладала схема — ламивудин плюс тенофовир, а затем тенофовир плюс эмтрицитабин, адефовир или интерферон.

Выводы. У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов проводится скрининг на ВГВ-инфекцию и гепатоцеллюлярную карциному; а также вакцинация против ВГВ-инфекции. Решение вопросов, связанных с показаниями для биопсии печени, критериями для начала и прекращения терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, варьировало из-за некоторых различий в рекомендациях по лечению. При решении вопросов, связанных с лечением, у врачей возникала обеспокоенность возможным развитием лекарственной резистентности как у пациентов, ранее не получавших, так и получавших антиретровирусную терапию.

35/384 Лечение хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных: мета-анализ.

The treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis.

A.I. Kim, A. Dorn, R. Bouajram, S.Saab
HIV Med., 2007; 8(5):312-321
PMID: 17561878

Цель исследования. Известно, что ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование вирусного гепатита С (ВГС). Однако расширение спектра применяемых в настоящее время антиретровирусных препаратов, средств комбинированной фармакотерапии привело к существенному увеличению сроков и улучшению качества жизни пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Цель данного исследования — оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии пегилированным интерфероном (пег-интерфероном, ПЕГ-ИФН), интерфероном (ИФН) и рибавирином (РБВ) на основании данных проспективных рандомизированных контролируемых испытаний.

Методы. В ходе исследования осуществлялся информационный поиск в биомедицинских базах данных MEDLINE и Cochrane материалов, опубликованных в период между 1966 г. и 29 августа 2005 г., а также рефератов докладов, представленных на национальных совещаниях в период с 2001 г. по август 2005 г. Проводили сравнительную оценку применения комбинированной терапии ПЕГ-ИФН + РБВ и монотерапии ПЕГ-ИФН или комбинированной терапии ИФН + РБВ.

Результаты. В шести рандомизированных контролируемых испытаниях в общей сложности приняли участие

1756 пациентов. Устойчивый вирусологический ответ был выше среди пациентов, получавших ПЕГ-ИФН + РБВ, чем у пациентов, принимавших ИФН + РБВ (ОР 3,00; 95% ДИ 2,27-3,96). Такой повышенный устойчивый вирусологический ответ на применение ПЕГ-ИФН + РБВ наблюдался среди пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1 и 4 (ОШ 4,40; 95%ДИ 2,75-7,03) и генотипов 2 и 3 (ОР 2,56; 95%ДИ 1,71—3,85). Устойчивые вирусологические ответы также были выше при применении комбинированной терапии ПЕГ-ИФН + РБВ по сравнению с монотерапией ПЕГ-ИФН (ОР 2,60; 95% ДИ 1,84-3,67). Вероятности развития серьезных побочных эффектов (ОР 1,09; 95% ДИ 0,74-1,4) и синдрома отмены препаратов (ОР 0,97; 95% ДИ 0,75-1,25) были аналогичны среди пациентов, получавших ПЕГ-ИФН + РБВ, и пациентов, получавших ИФН + РБВ.

Заключение. Среди пациентов с хронической коинфекцией ВГС/ВИЧ вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа повышается при применении комбинации препаратов ПЕГ-ИФН + РБВ. Вероятности развития серьезных побочных эффектов и синдрома отмены препаратов в испытаниях были аналогичны среди пациентов, получавших ПЕГ-ИФН + РБВ, и пациентов, получавших ИФН + РБВ.

36/385 Диагностика церебрального токсоплазмоза у больных СПИДом в Бразилии: важность молекулярных и иммунологических методов при исследовании образцов сывороток крови.

Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples.

F. A. Colombo, J. E. Vidal., A. C. Penalva de Oliveira., A. V. Hernandez, F. Bonasser-Filho, R. S. Nogueira, R. Focaccia, V. L. Pereira-Chiocola

J Clin Microbiol., 2005; 43(10):5044-5047

PMID: 16207959

PMCID: PMC1248484

При церебральном токсоплазмозе, одном из самых распространенных очаговых поражений головного мозга при СПИДе в Бразилии, до сих пор регистрируются высокие показатели заболеваемости и смертности. Заболевание чаще наблюдается у пациентов с низким уровнем CD4+ T-клеток и непосредственно связано с распространенностью антител к *T. gondii* в популяции. В связи с этим большое значение придается использованию чувствительных, малоинвазивных и быстрых диагностических тестов. В настоящем исследовании оценивали эффективность применения ПЦР-анализа для диагностики церебрального токсоплазмоза и выясняли, может ли сочетание ПЦР с другими иммунологическими тестами способствовать своевременной диагностике. Проспективно анализировали образцы сывороток крови от 192 больных СПИДом, разделенные на две группы. В первую группу были включены образцы сывороток от 64 пациентов с церебральным токсоплазмозом, диагностированным на основании клинических и радиологических признаков. Во вторую группу вошли образцы сывороток от 128 пациентов с другими оппортунистическими инфекциями. Кровь для анализа у пациентов с церебральным токсоплазмозом забирали до начала или на третий день лечения. Все об-

разцы сывороток крови исследовали на наличие *T. gondii* при помощи ПЦР, непрямого иммунофлюоресцентного анализа (ИФ), ИФА и тест-систем для определения avidности IgG. Чувствительность и специфичность ПЦР для диагностики церебрального токсоплазмоза составила 80 и 98%, соответственно. У пациентов с церебральным токсоплазмозом (89%) отмечен более высокий титр IgG к *T. gondii*, нежели у пациентов с другими заболеваниями (57%) ($p < 0,001$). Полученные результаты исследования при помощи ПЦР и высокие титры IgG к *T. gondii* имеют значение для диагностики церебрального токсоплазмоза. Предложенная стратегия позволит избежать применения инвазивных методик.

37/386 Сифилис и ВИЧ-инфекция: опасный дуэт.

Syphilis and HIV: a dangerous duo.

U.R. Karumudi, M. Augenbraun

Expert Rev Anti Infect Ther., 2005, 3(5): 825-831

PMID: 16207174

ВИЧ-инфекция и сифилис поражают схожие группы пациентов, поэтому часто встречается сочетание (коинфекция) этих двух инфекционных заболеваний. Всех пациентов с выявленным сифилисом обязательно следует обследовать на наличие ВИЧ-инфекции, и наоборот. Наличие сифилитической инфекции может повышать вероятность заражения ВИЧ-инфекцией, а диагностика и лечение сифилиса, вероятно, способствуют снижению риска инфицирования ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных сифилис может протекать с атипичной симптоматикой, например, у многих пациентов отсутствуют симптомы первичного сифилиса, в связи с чем инфекция у них диагностируется на стадии вторичных проявлений. В свою очередь, вторичный сифилис у данной категории больных может иметь более агрессивное течение, чаще наблюдаются неврологические и офтальмологические проявления. Диагностика проводится на основании результатов серологических исследований, но врачи-клиницисты должны быть информированы о возможности получения ложнонегативных результатов и на стадии первичного, и, в более редких случаях, на стадии вторичного сифилиса. Лечение всех ВИЧ-инфицированных должно основываться на применении препаратов пенициллинового ряда, альтернативные схемы следует назначать с осторожностью. У всех пациентов данной группы следует исключить наличие нейросифилиса. Рецидив всегда вызывает беспокойство, поэтому в подобных случаях необходимо тщательное диспансерное наблюдение. В настоящем обзоре изучаются различные клинические проявления сифилиса у ВИЧ-инфицированных и обсуждаются вопросы дифференцированного подхода к ведению пациентов с данной коинфекцией.

38/387 Диагностика сифилиса у ВИЧ-инфицированных в Нигерии.

Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria.

E.N. Nnoruka, A.C. Ezeoke

Trop Med Int Health, 2005, 10(1): 58-64

PMID: 15655014

Цель исследования. Изучить клинические особенности сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение 12-месячного периода наблюдения.

Методы. Исследование проводили методом поперечных срезов на базе дерматологической клиники нигерийского университета в период с июля 2000 по июнь 2001 года; участниками исследования были взрослые пациенты клиники. Применяли стандартизованные вопросники по сбору анамнеза у каждого пациента. Собирали данные о поле, возрасте, семейном положении, факторах риска ВИЧ-инфекции, локализации и виде поражений кожного покрова (сыпь, шанкр), длительности заболевания, наличии поражений слизистых, волос, ногтей, а также о лечении, проводившемся на предварительном этапе. При дерматологическом обследовании изучали морфологию поражений, оценивали состояние слизистых (конъюнктивы, вульва, прямая кишка). Выявляли наличие сопутствующей патологии. В тех случаях, когда клиническая картина заболевания не соответствовала результатам серологических тестов (трепонемных и нетрепонемных), проводили биопсию и исследовали материал с помощью темнопольной микроскопии. В процессе рутинного медицинского обследования каждого пациента проводили рентгенографию грудной клетки, ставили пробу Манту с очищенным туберкулином ППД-Л (PPD-L).

Результаты. За период исследования у 31 пациента (21 — мужчины) выявили коинфекцию ВИЧ и сифилиса. Первичный сифилис диагностирован у 9 (29%) пациентов, вторичный — у 20 (64,5%), и латентный сифилис — у двоих (6,5%). Нейросифилис диагностирован не был. Средняя продолжительность сифилитической инфекции составляла 3,9+/-1,4 месяца; преобладала генитальная патология. В 10 случаях (32,3%) аффект локализовался на головке полового члена, в 7 случаях (22,6%) — на стволе полового члена, в 5 случаях (16,1%) — в ротовой полости, в 6 случаях (19,4%) — в прямой кишке, в 3 случаях (0,9%) поражена вульва. В анамнезе 9 пациентов (29,1%) отмечено присутствие первичного сифилитического аффекта (шанкра), у 19 пациентов (61,3%) — ИППП, у троих пациентов ИППП в анамнезе отсутствовали. 18 человек (59,3%) практиковали незащищенные половые контакты, 16 человек (51,7%) имели несколько половых партнеров, четверо практиковали оральный секс и один пациент — анальные половые контакты. Не отмечено ни одного пациента бисексуальной ориентации. Среди других значимых факторов риска ВИЧ-инфекции следует указать гемотрансфузии на протяжении последних 5 лет (три пациента) и внутривенное употребление наркотиков (два пациента). У части пациентов было более одного потенциального источника инфицирования. Серологические тесты в 17 случаях (48,4%) были слабоположительными, в 9 случаях (29%) — четко положительными и в 5 случаях (16,1%) — отрицательными. У троих пациентов отмечен феномен "прозоны". Применяли синдромный подход к ведению пациентов, который в настоящее время используется в центрах первичной медицинской помощи, где нет возможности для проведения этиологической диагностики ИППП.

Выводы. В настоящем исследовании у пациентов с коинфекцией сифилиса и ВИЧ/СПИДа отмечены необычные клинические проявления; ответ на проводимое лечение у них развивался медленнее, они быстрее погибали (при сравнении с ранее опубликованными данными западных ученых), что может быть обусловлено низким уровнем жизни жителей африканского континента.

39/388 Спектр оппортунистических инфекций в группе из 135 госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов из Северной Индии.

Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from north India.

S. K. Sharma, T. Kadhivaran, A. Banga, T. Goyal, I. Bhatia, P. K. Saha

BMC Infect Dis., 2004(4): 52

PMID: 15555069

В настоящее время в специальной литературе мало опубликованных данных о спектре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных в развивающихся странах.

Цель исследования. Диагностировать и описать спектр различных оппортунистических инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также определить их частоту среди ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в клиники Северной Индии.

Методы. В исследовании приняли участие 135 ВИЧ-инфицированных пациентов (возраст 34±10 лет, 17% женщин), которых обследовали с целью диагностики и лечения оппортунистических инфекций или ВИЧ-ассоциированных заболеваний в период с января 2000 г по июль 2003 г.

Результаты. Из клинических симптомов наиболее часто отмечали лихорадку (71%) и потерю веса (65%). Преобладал половой путь передачи ВИЧ-инфекции (при гетеросексуальных контактах). Наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями в этой группе пациентов оказались туберкулез (71%) и кандидоз (39,9%). Пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, отмечена в 7,4% случаев, криптококковый менингит и церебральный токсоплазмоз — в 3,7% случаев, каждый. Диссеминированная форма туберкулеза встречалась в 64%. Кроме того, у двух пациентов диагностирован висцеральный лейшманиоз. Зарегистрированы два случая ВИЧ-ассоциированной лимфомы. Снижение уровня CD4+ клеток отмечено у 109 пациентов. У большинства больных (82,6%) уровень CD4+ клеток был ниже 200 кл/мкл. У пятидесяти из них (109/50; 46%) уровень CD4+ клеток отмечен ниже 50 кл/мкл. Только 50 пациентов (135/50; 37%) получали антиретровирусную терапию. За весь период госпитализации умер 21 пациент (16%). Во всех случаях, кроме одного, причинами смерти явились туберкулез (16 пациентов, 76%) и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (4 пациента, 19%).

Выводы. Широкий спектр оппортунистических инфекций и неинфекционных заболеваний отмечался у ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в клиники Северной Индии. Туберкулез остается самой распространенной оппортунистической инфекцией и основной причиной смерти среди этих больных.

Вопросы лечения ВИЧ-инфекции.

40/389 Когда следует начинать антиретровирусную терапию. Обзор.

When to start antiretroviral therapy.

C. Wang, S.W. Masho, D.E. Nixon

Curr HIV/AIDS Rep., 2006, 3(2): 66-73

PMID: 16608662

Введение

Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении ВИЧ-инфекции /СПИДа, до сих пор ведутся дискуссии относительно выбора оптимального времени начала лечения. Руководства по лечению ВИЧ-инфекции периодически менялись на протяжении последних 20 лет. В начале применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) рекомендовалось начинать лечение только пациентов с развившейся клиникой иммунодефицита (Ezzell C, 1987). После доказательства эффективности применения ВААРТ был провозглашен лозунг "Бить ВИЧ раньше и сильнее!" (1996 г.) в надежде на излечение ВИЧ-инфекции (Ho DD, 1995). Впоследствии с появлением и накоплением фактов о наличии серьезных побочных эффектов, высокой стоимости препаратов, необходимости длительного соблюдения строгого режима приема и возникновении лекарственной устойчивости рекомендации вновь были пересмотрены в пользу более консервативной стратегии: назначать лечение пациентам с клиническими симптомами или в случае снижения количества CD4+ Т-лейкоцитов до уровня менее 200/мкл, приостанавливать лечение при достижении уровня CD4+ Т-лейкоцитов 350/мкл и принимать решение в индивидуальном порядке в том случае, если уровень CD4+ составляет от 200 до 350 в мкл. Новые противовирусные препараты демонстрировали более высокую эффективность и меньшую токсичность (Lalezari JP, 2003; Harrington M, 2005); схемы лечения были более простыми (Harrington M, 2005, Gallant JE, 2006), не требовали жесткого соблюдения режима приема лекарств (Macalino GE, 2004; Mitty JA, 2005). Эффект при лечении ВИЧ-инфекции на стадии первичного инфицирования (Pilcher CD, 2004; Strain MC, 2005; Smith DE, 2004) был сопоставим с возможным влиянием ВААРТ на снижение риска передачи ВИЧ-инфекции (Castila J, 2005; Celum CL, 2005). В результате появились мнения, что "маятник может качнуться" в сторону более раннего начала лечения (Pilcher CD, 2004, Strain MC, 2005; Smith DE, 2004, Opravil M, 2002; Palella FJ Jr, 2003, Hulgan T, 2005, Mauskopf J, 2005).

Для ответа на вопрос об оптимальном времени начала лечения ВИЧ-инфекции врач должен сопоставить вероятность прогрессирования заболевания и передачи инфекции при отсроченной терапии с риском токсического эффекта препаратов, возникновения устойчивости к ним в случае раннего начала лечения. В данном обзоре обобщены данные научной литературы за последние 2 года, касающиеся времени начала ВААРТ у ВИЧ-инфицирован-

ных. Проблема рассмотрена в трех аспектах: 1) сравнение эффективности раннего и отсроченного начала терапии на латентной стадии инфекции, 2) ВААРТ на стадии первичного ВИЧ-инфицирования, 3) другие подходы, такие как длительное управляемое лечение ВИЧ-инфекции, 4) структурированное прерывание ВААРТ и лечение отдельных социальных групп, таких как потребители инъекционных наркотиков с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Эффективность схем ВААРТ и влияние на прогрессирование заболевания: раннее и отсроченное начало терапии

Установлено, что количество CD4+ является наиболее важным предиктором прогрессирования ВИЧ-1-инфекции (Dragsted UB, 2004; Egger M, 2002; Hogg RS, 2001). Пороговое значение CD4+ в современных руководствах установлено на основании результатов нескольких больших когортных исследований. Hogg RS и соавт. (Hogg RS, 2001) выявили повышенный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа/смерти у пациентов, которым ВААРТ назначалась при снижении CD4+ до уровня < 200/мкл, по сравнению с пациентами, лечение которых было начато при более высоких значениях уровня CD4+. Другими исследователями (Cozzi LA, 2001; Phillips AN, 2001) у пациентов, которым ВААРТ была начата при снижении CD4+ до уровня < 200/мкл, выявлен высокий риск развития СПИДа/смерти в течение 3-х лет. Эффективность ВААРТ, начатой при уровне CD4+ > 350/мкл, была незначительной (Egger M, 2002). В ряде исследований установлено, что отсроченное начало лечения ассоциировано с более быстрым прогрессированием заболевания даже у пациентов с уровнем CD4+ > 350/мкл (Opravil M, 2002; Palella FJ Jr, 2003). Основные пункты, касающиеся результатов когортных исследований по вопросам начала ВААРТ, отражены в таблице 1.

Описанные выше исследования не были рандомизированными; проводились с учетом уровня CD4+ или вирусной нагрузки на момент начала лечения. В этом случае возникала систематическая ошибка при учете результатов. Рандомизированные исследования являются более предпочтительными, но их число пока незначительно. В недавнем исследовании с использованием моделей и оценочных значений, позволяющих избежать погрешностей вычисления, Cole и соавт. (Cole SR, 2004) показали, что начало ВААРТ при уровне CD4+ от 201 до 350/мкл не увеличивало опасность развития СПИДа в сравнении с началом ВААРТ при уровне CD4+ от 351 до 500/мкл. В целом, большинство исследователей, оценивающих эффект ВААРТ среди пациентов с "тяжелыми" исходами (терминальная стадия), предпочитали отсроченное лечение до тех пор, пока уровень CD4+ не снижался до уровня < 350/мкл.

Однако после опубликования результатов вышеописан-

Таблица 1.

Результаты когортных исследований по вопросам начала ВААРТ

| № | Объем выборки / среднее время наблюдения | Исходы | Выводы |
|----|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 12 574 пациента/3,4 года | СПИД или смерть | При уровне CD4+ < 200/мкл или вирусной нагрузки > 100 000 копий/мл эффективность ВААРТ меньше, чем при уровне CD4+ > или = 200/мкл или вирусной нагрузки < или = 100 000 копий/мл |
| 2 | 1464 пациента/3,8-5,4 лет | Смерть, неопред. уровень вирусной нагрузки | При назначении ВААРТ при уровне CD4+ 200-350/мкл или 351-500/мкл отмечались хорошие показатели выживаемости |
| 3 | 283 пары (леченые-нелеченые)/ 3 года | СПИД или смерть | При уровне CD4+ >350/мкл ВААРТ была эффективна |
| 4 | 1421 пациент/96 недель | СПИД или смерть, уровень CD4+, вирусная нагрузка | При уровне CD4+ >350/мкл и 200-350/мкл не зарегистрировано значимых различий между исходами при назначении ВААРТ |
| 5 | 1014 пациентов/22 месяца | СПИД или смерть | При уровне CD4+ <200 в мкл ВААРТ была эффективна |
| 6 | 1219 пациентов/28 месяцев | СПИД или смерть | При уровне CD4+ > или = 200/мкл отмечена большая эффективность ВААРТ, чем при уровне CD4+ <200/мкл |
| 7 | 1054 ВИЧ-инфицированных женщины/3,4 года | СПИД или смерть | При уровне CD4+ > или = 200/мкл, вирусной нагрузки >50000 копий/мл эффективность ВААРТ была выше, чем при уровне CD4+ <200/мкл или вирусной нагрузки > или = 50000 копий/мл. При уровне CD4+ >350/мкл эффективность ВААРТ была не выше, чем при уровне CD4+ 200 - 350/мкл |
| 8 | 739 пациентов/3,5 года | СПИД | При уровне CD4+ 200-350/мкл эффективность ВААРТ была выше, чем при уровне <200/мкл, но не ниже, чем при уровне 351-500/мкл |
| 9 | 1503 потребителя наркотиков/2,4 года | Смерть | При уровне CD4+ >350/мкл показатель выживаемости пациентов в начале ВААРТ приближался к показателю выживаемости ВИЧ-серонегативных наркоманов |
| 10 | 647 ВИЧ-инфицированных, 64700 - контрольная группа/ 3,5 года | Смерть | Назначение ВААРТ при уровне CD4+ >200/мкл приводило к более низкому уровню летальности, сравнимому с уровнем летальности у больных с хроническими заболеваниями |

ных исследований еще остался ряд нерешенных вопросов. Во-первых, с 1993 года диагноз СПИД, согласно классификации CDC и европейской, ставится в том случае, если количество CD4+ снижается до уровня менее 200/мкл и имеется одно или два оппортунистических заболевания, не поддающихся лечению. В результате это создало трудности в определении клинических исходов, и клиницисты могут недостаточно подробно описывать клиническую картину заболевания при наличии адекватных результатов иммунологических исследований. Кроме того, смертность ВИЧ-инфицированных на стадиях, предшествующих СПИДу, обусловлена СПИД-ассоциированными заболеваниями. Ситуация могла измениться с появлением ВААРТ, особенно в отношении потребителей инъекционных наркотиков, среди которых 20,2% пациентов умирают от заболеваний, не связанных со СПИДом, в течение 10 лет после сероконверсии; в то время как среди больных гемофилией этот показатель составляет 7,3%, среди гомосексуалистов — 8% (Prins M, 1997; Prins M, 2000). Следовательно, сравнения, базирующиеся только на показателях смертности от СПИДа или клинических состояниях, могут лишь частично отражать эффективность терапии (van Asten L, 2005). Более объективным показателем в этом отношении может быть показатель смертности от всех причин. Но когда проводятся сравнения различных видов терапии (ВААРТ и не-ВААРТ) при одинаковых уровнях CD4+ или вирусной нагрузки, а в качестве критерия

сравнения исходов заболевания используется показатель смертности от всех причин, риск смерти от других заболеваний может исказить результат и приводить к недооценке эффективности ВААРТ. Среди ВИЧ-инфицированных с высоким уровнем CD4+ доля причин смерти, не связанных с ВИЧ, относительно выше, чем у пациентов с более низким уровнем CD4+. Следовательно, может наблюдаться недооценка эффективности ВААРТ (Wang C, 2004).

Существует еще один подход к изучению данной проблемы — проводить сравнения результатов исследований в группах лиц, инфицированных и не инфицированных ВИЧ, что позволит проводить более точную оценку действия ВААРТ. До сих пор проведено всего два подобных исследования. В одном из них выявлено, что показатель смертности в группе ВИЧ-инфицированных с уровнем CD4+ > или = 200/мкл, получавших ВААРТ, превышал таковой в генеральной популяции в 3,6 раз, что сопоставимо с показателем смертности у больных сахарным диабетом. Однако в данном исследовании не установлен показатель смертности у ВИЧ-инфицированных, которым ВААРТ начата при уровне CD4+ > 350/мкл (Jensen-Fangel S, 2004). В другом исследовании сравнимые группы формировались из потребителей инъекционных наркотиков — ВИЧ-1-серопозитивных и ВИЧ-1-серонегативных, соответственно. В результате исследования установлено, что показатель выживаемости ВИЧ-инфицированных наркоманов, получавших ВААРТ, приближался к показателю выживаемости ВИЧ-негативных при условии,

что лечение начиналось при уровне CD4+ >350/мкл. Во всех других группах, включая тех, которым ВААПТ была начата при уровне CD4+ от 200 до 350/мкл, риск смерти был значительно выше, чем в группе сравнения (Wang C, 2004).

Другим важным аспектом при оценке эффективности ВААПТ является продолжительность периода наблюдения. В настоящее время в большинстве исследований он составляет в среднем 2-3 года. За такой короткий период трудно оценить влияние проводимой терапии на выживаемость пациентов при условии высокого уровня CD4+. В результате, наиболее часто в качестве критериев эффективности ВААПТ (Dragsted UB, 2004; Cozzi LA, 2001; Phillips AN, 2001; Paredes R, 2002; Le Moing V, 2002) используются так называемые "суррогатные исходы": вирусная супрессия, иммунный статус (количество CD4+). Хотя в большинстве исследований показано, что более высокая вирусная нагрузка и/или более низкий уровень CD4+ ассоциированы с меньшей вероятностью подавления вируса и худшим восстановлением уровня CD4+ в процессе лечения; в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать преимущества раннего назначения терапии (Cozzi LA, 2001; Phillips AN, 2001). Другими авторами при изучении вероятности неудачи терапии и повторного увеличения вирусной нагрузки выявлены четкие преимущества назначения ВААПТ при уровне CD4+ >500/мкл, по сравнению с более низкими показателями (Le Moing V, 2002; O'Brien ME; 2003). Результаты недавнего исследования, проведенного среди ВИЧ-инфицированных с уровнем CD4+ >500/мкл до начала лечения, свидетельствуют в поддержку раннего назначения ВААПТ, демонстрируя ее связь со значительным улучшением иммунного ответа на протяжении 3-летнего периода наблюдения (Piroth L, 2004).

Кроме того, известно, что ВААПТ не обеспечивает эрадикацию ВИЧ. Непосредственными целями лечения являются подавление вирусной репликации на максимально длительный срок, а также поддержание иммунного ответа для эффективного противодействия обычным патогенным микроорганизмам. В нескольких исследованиях показано, что более позднее начало ВААПТ приводит к неполному функциональному восстановлению иммунного ответа, несмотря на нормализацию числа CD4+ Т-лимфоцитов (Lange CG, 2002; D'amico R, 2005; Lange CG, 2003). Таким образом, увеличение количества CD4+ в результате ВААПТ не может быть точным предиктором иммунной компетентности. В одном из недавних исследований изучали иммунный ответ ВИЧ-инфицированных на внедрение патогенов (иммуногенов) после проведения ВААПТ. Несмотря на то, что у всех пациентов количество CD4+ достигло нормальных значений, минимальный уровень CD4+ в начале терапии позволял прогнозировать развитие иммунного ответа, в то время как уровень CD4+ после окончания курса ВААПТ не позволял. В данном исследовании также показано, что подсчет количества CD28 и CD4+ Т-лимфоцитов может быть предпочтительным критерием определения количества циркулирующих CD4+, то есть суррогатным маркером функционального иммунного статуса ВИЧ-инфицированных, получающих ВААПТ (Lange CG, 2003). Полученные результаты подтвердились в другом исследовании, где было показано, что только 61% пациентов с уровнем CD4+ < 330/мкл до начала ВААПТ отвечали на введение столбнячного токсина, в то время как среди пациентов с

уровнем CD4+ >330/мкл доля таковых составила 93% (Lange CG, 2002). Существование связи между уровнем CD4+ в начале ВААПТ и длительностью восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных предполагает, что ВИЧ-1 может вызывать необратимые повреждения иммунной системы, несмотря на возможности антиретровирусной терапии. Следовательно, отсроченное назначение ВААПТ может ограничивать фенотипическое и функциональное восстановление иммунной системы при ВИЧ-1-инфекции (Lange CG, 2002). Это можно предотвратить ранним подавлением вирусной репликации на ранних стадиях инфекции, что было показано в одном из недавних исследований: назначение терапии при сохраненном иммунитете (уровень CD4+ >500/мкл) ассоциировалось с более длительным периодом супрессии вируса (Le Moing V, 2002).

Следует также учитывать, что ВИЧ вызывает повреждение различных систем независимо от уровня CD4+ (Levy JA, 1998). Следовательно, более позднее применение ВААПТ может приводить к необратимым иммунологическим изменениям и мультисистемным поражениям. Хотя не было показано, что задержка начала ВААПТ создает повышенный риск клинического прогрессирования заболевания при ограниченном времени наблюдения за группой испытуемых (Phillips AN, 2003), есть вероятность того, что отсутствие статистически значимых различий между группами с ранним и поздним началом ВААПТ связано с относительно коротким периодом наблюдения.

ВААПТ на стадии острого первичного инфицирования ВИЧ.

Поскольку уровень вирусной нагрузки и специфический иммунный ответ на ранней стадии ВИЧ-инфекции являются важными предикторами прогрессирования заболевания, лечение пациентов на стадии острого первичного инфицирования ВИЧ может изменить естественное течение заболевания. Хотя в настоящее время назначение лечения на этой стадии инфекции не рекомендуется, существует несколько теоретических утверждений в поддержку такого подхода: 1) контроль над эволюцией вируса, минимизация мутаций и изменчивости вируса, "адаптация" к иммунному ответу хозяина, 2) усиление ВИЧ-1-специфического иммунного ответа, 3) снижение уровня вирусной нагрузки и ограничение резервуара латентной инфекции, 4) обеспечение выбора для структурированного перерыва в лечении без тяжелых клинических исходов, 5) снижение риска передачи ВИЧ.

Были предприняты серьезные усилия, чтобы оценить преимущества лечения на стадии первичного инфицирования ВИЧ (минимум 6 месяцев с момента сероконверсии). Недавно опубликованы два полных обзора по этой теме (Pilcher CD, 2004; Smith DE, 2004). В целом, результаты современных исследований поддерживают вывод о том, что ВААПТ на стадии острой ВИЧ-инфекции (по сравнению с лечением на более поздних стадиях инфекции) приводит к значительному улучшению вирусологических и иммунологических показателей в краткосрочной перспективе: восстановлению клеточного иммунитета (Kaufmann GR, 2000), сильного и полного специфического противовирусного Т-клеточного иммунного ответа (Rosenberg ES, 2000), более полной вирусной супрессии (Yerly S, 2000). Однако ис-

следования по поводу лечения на стадии первичного инфицирования продолжаются, и еще остается открытым вопрос: приводит ли ВААРТ, назначаемая на этой стадии ВИЧ-инфекции, к значительному замедлению прогрессирования заболевания в долгосрочной перспективе.

В ходе проведенных научных исследований не удалось выявить замедления прогрессирования заболевания, если на стадии первичного ВИЧ-инфицирования применялась эпизодическая терапия. Недавнее исследование, нацеленное на сокращение остаточного резервуара вирусной инфекции, продемонстрировало, что назначение ВААРТ на стадии первичного ВИЧ-инфицирования не только снижает вирусную нагрузку в плазме, но и уменьшает резервуар латентной инфекции. Так, уровень провирусной ДНК ВИЧ-1 снижался до показателей, характерных для ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся в длительной ремиссии. Напротив, те, кому ВААРТ была назначена на стадии латентной инфекции (минимальный уровень CD4+ 311/мкл), имели значительно более высокий уровень провирусной ДНК ВИЧ-1 (Pires A, 2004). В другом исследовании после одного года применения ВААРТ на стадии первичного ВИЧ-инфицирования резервуар вирусной инфекции не только значительно уменьшился, но и снижался быстрее, чем при применении ВААРТ на латентной стадии инфекции. Однако необходимы дальнейшие исследования с диспансерным наблюдением для изучения влияния уменьшения резервуара инфекции на общую продолжительность заболевания и определения клинических эффектов, связанных с частичным сокращением резервуара (Strain MC, 2005).

Кроме того, применение антиретровирусной терапии для предотвращения передачи ВИЧ имеет значение с позиций общественного здоровья. Риск передачи вируса напрямую зависит от уровня вирусной нагрузки (Castilla J, 2005). В нескольких исследованиях было показано влияние ВААРТ на риск передачи ВИЧ при анальных контактах. В недавнем исследовании в Сан-Франциско было установлено, что назначение ВААРТ в популяции ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов снижает первичную заболеваемость ВИЧ-инфекцией на 60% (Porco TC, 2004). В другом исследовании с участием 393 ВИЧ-дискордантных гетеросексуальных пар назначение ВААРТ привело к снижению риска передачи ВИЧ на 80% (Castilla J, 2005). Принимая во внимание тот факт, что многие пациенты, зная о своем ВИЧ-статусе, продолжают вести прежний образ жизни, раннее назначение антиретровирусной терапии (АРТ) может приостановить развитие эпидемии ВИЧ-инфекции. Однако данный подход нуждается в дальнейшем обсуждении с учетом таких факторов, как стоимость, соблюдение строгого режима терапии, сексуальное поведение после проведения ВААРТ.

Другие мнения/подходы

Продолжительное лечение ВИЧ-инфекции

По сравнению с исследованиями, проведенными в эпоху начала ВААРТ, в недавних исследованиях зарегистрирована более низкая частота неэффективного лечения (Deeks SG, 2003). Это связано с несколькими факторами: наличием более эффективных схем применения противовирусных препаратов, большим клиническим опытом у врачей, бо-

лее строгим соблюдением режима лечения, упрощенным схемам и меньшей токсичности препаратов. В настоящее время необходимо продолжать разрабатывать стратегии длительного лечения ВИЧ-инфекции.

Важной составляющей длительного лечения ВИЧ-инфекции являются рациональные схемы лечения, которые должны быть эффективными, безопасными и удобными. Показано, что однократный ежедневный прием препаратов обеспечивает более строгое соблюдение режима и значительно повышает качество жизни ВИЧ-инфицированных (Ribera E, 2005; Maggiolo F, 2004). Показано, что у неподготовленных к АРТ пациентов значительно чаще наблюдается эффект от однократного ежедневного приема тенофовира, дисопроксила, фумарата, эмтрицитабина и эфавиренза по сравнению с зидовудином и ламивудином, принимаемыми двукратно, плюс эфавиренз (однократно). Данные факты важны при выборе препаратов нуклеозидного ряда в качестве первичной основы лечения неподготовленных к АРТ пациентов (Gallant JE, 2006). Отмечено, что неблагоприятные эффекты на введение препаратов значительно реже встречаются при назначении недавно разработанных схем терапии. Недавнее исследование, проведенное с участием 1155 пациентов, показало, что при назначении в качестве ВААРТ ингибиторов протеазы риск серьезных побочных эффектов наиболее высок на протяжении первых 4 месяцев (более половины случаев при двухлетнем периоде наблюдения). Это привело к появлению мнений, что высокая частота побочных реакций на данной стадии больше связана с истинной непереносимостью, чем с временным накоплением токсического эффекта. Интересным является факт, что высокий уровень РНК ВИЧ в плазме являлся независимым предиктором развития побочных эффектов (Duval X, 2004). Небольшое число исследований посвящено оценке связи частоты неблагоприятных побочных реакций с минимальным уровнем CD4+.

Для пациентов, имеющих в анамнезе факт отсутствия эффективности терапии и перерыв в лечении, была разработана тактика более строгого следования режиму. В настоящее время в США (Mitty JA, 2005) проводится оценка новой стратегии терапии ВИЧ-инфекции — лечение под непосредственным наблюдением (DOT — Directly Observed Therapy). Данная программа, примененная недавно среди потребителей наркотиков с неудачным результатом лечения в анамнезе, показала эффективность однократного ежедневного приема в данной социальной группе (Macalino GE, 2004). В будущем DOT может назначаться пациентам, не способным самостоятельно соблюдать строгий режим приема препаратов. Кроме того, проведенный экономический анализ показал, что, по сравнению с назначением ВААРТ при уровне CD4+ 200-350/мкл, назначение ВААРТ при уровне CD4+ >350/мкл имеет гораздо более высокую экономическую эффективность (Mauskopf J, 2005).

Структурированные/регламентированные перерывы в лечении (STI—Structured Treatment Interruptions)

Во время длительного курса лечения ВИЧ-инфекции регламентированные перерывы в лечении теоретически способны усиливать ВИЧ-специфический иммунный ответ, позволяя снижать лекарственную нагрузку и стоимость лечения, способствуют соблюдению режима

(Maggiolo F, 2004). Установлено, что у пациентов с полностью подавленной вирусной репликацией и восстановленной иммунной системой подобные перерывы в терапии являются безопасными (Ghosn J, 2005), однако способны причинить вред здоровью пациентов с выраженной патологией или множественной лекарственной резистентностью (Lawrence J, 2003). С другой стороны, выявлено, что пациенты, получающие эпизодическую терапию, имеют в 2 раза более высокий риск прогрессирования (развитие СПИДа или гибель) в течение 15 месяцев. Более того, при подобной схеме терапии отмечена повышенная частота возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек. В других исследованиях было установлено, что ключевым фактором является время начала лечения, поскольку чаще исход STI определяется минимальным уровнем CD4+ в начале ВААРТ, а не перед перерывом. При назначении ВААРТ при уровне CD4+ >350/мкл имеется значительно большая вероятность поддержания CD4+ на высоком уровне и подавления вирусной репликации после STI, чем при назначении лечения при уровне CD4+ от 200 до 350/мкл (Maggiolo F, 2004; Anapworanich J, 2005). Пациентам с более низким минимальным уровнем CD4+ следует возобновлять лечение через более короткие интервалы (Maggiolo F, 2004; Pellegrin I, 2005; Fernandez Guerrero ML, 2005). До получения дополнительных сведений стратегию применения STI не следует применять у пациентов с ВИЧ-инфекцией в латентной стадии, особенно при уровне CD4+ < 350/мкл. Эти факты согласуются с данными о преимуществах раннего назначения ВААРТ.

Потребители инъекционных наркотиков с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Потребители инъекционных наркотиков составляют 36% от всех зарегистрированных случаев СПИД и 20% в структуре новых случаев ВИЧ-инфекции в США (CDC, 2006). Они отличаются от других групп риска более быстрым прогрессированием заболевания (Sabine C, 2005), худшим выполнением режимов терапии, а среди получающих лечение — худшими показателями эффективности терапии (van Asten L, 2005). Более 80% ВИЧ-инфицированных наркоманов инфицированы также вирусом гепатита С (Qurishi N, 2003). Хотя роль ВГС-инфекции в прогрессировании ВИЧ-инфекции остается неопределенной, ВИЧ-инфекция способна ускорять прогрессирование хронического гепатита С в цирроз и приводить к терминальной стадии поражения печени, особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом (Miller MF, 2005; Rockstroh JK, 2005). У пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС без приме-

нения ВААРТ смертность от патологии печени составляет 10% в структуре общей летальности (Qurishi N, 2003).

Хотя лечение ВГС в данной группе пациентов в основном рекомендуется перед назначением ВААРТ (Soriano V, 2002), потребители инъекционных наркотиков зачастую его не получают из-за выраженных побочных эффектов и проблем доступности (van Asten L, 2005). Более того, лечение ВГС-инфекции мало эффективно у пациентов с коинфекцией ВИЧ и у инфицированных ВГС 1 и 4 генотипов, которые обычно встречаются у потребителей наркотиков (Braitstein P, 2004). С другой стороны, применение ВААРТ связано со снижением вирусной нагрузки ВГС или элиминацией вируса (Qurishi N, 2003), замедлением прогрессирования фиброза печени и значительным снижением смертности от печеночной патологии (Qurishi N, 2003; Tural C, 2003). Основные мнения о АРТ в данной популяции — это ухудшение гистологической картины и гепатотоксичность, связанная с ВААРТ (Vento S, 1998). Однако у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами, инфицированными только ВГС, не выявлено усиления воспалительной реакции или фиброза (Qurishi N, 2003). Также ассоциированный с ВААРТ подъем уровня печеночных ферментов не был связан с увеличением риска фиброза (Mehta SH, 2005). Большинство исследований по оценке эффективности ВААРТ проводилось на смешанных популяциях. Следовательно, у потребителей инъекционных наркотиков с коинфекцией ВИЧ и ВГС и недостаточной эффективностью лечения ВГС раннее назначение ВААРТ с тщательным мониторингом гепатотоксичности может быть полезным (Wang C, 2004).

Выводы

Ключевые вопросы по оптимальному времени назначения ВААРТ продолжают оставаться открытыми. Необходимы рандомизированные клинические исследования для сравнения ранней и отсроченной АРТ на протяжении длительного периода диспансерного наблюдения. Целью длительного ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией является поддержка репликации вируса на уровнях, при которых сохраняется нормальная функция иммунной системы. Продолжающееся совершенствование подходов к лечению ВИЧ-инфекции, появление новых более эффективных и менее токсичных антиретровирусных препаратов, лучшее понимание патогенеза ВИЧ-инфекции и взаимодействия ВИЧ и хозяина приводят к мнению, что раннее назначение терапии может определять более благоприятные исходы в долгосрочной перспективе. Однако оптимальное время начала лечения для достижения необходимой эффективности определить достаточно сложно.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Региональные предприятия

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Москва | ООО "Диагностические системы—Столица" 117405, Москва, ул. Дорожная, д. 60 Б тел. (495) 411-96-84, 411-96-85, 411-96-86 e-mail: ds-stolica@bk.ru kvd@npods.ru |
| Санкт-Петербург | ООО "Диагностические системы—СПб" 194044, Санкт-Петербург, пр. Большой Сампсониевский, д. 66, литер А тел./ факс (812) 702-17-13, 702-17-14 systema@telros.net |
| Красноярск | ООО "Диагностические системы—Сибирь" 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16 д тел./ факс (3912) 78-19-83, 54-16-55, 54-14-66, 54-17-58 ds-siberia@scn.ru |
| Республика Украина | ООО "Диагностические системы—Украина" 04210, Киев, а/я 119 тел. (10-380-44) 501-90-80, тел./факс (10-380-44) 501-91-00 ua@npods.ru |
| Республика Казахстан | ТОО "Диагностические системы—Казахстан" тел. +7-777-265-60-00 kz@npods.ru |
| Республика Узбекистан | ООО "Диагностические системы—Бактрия" 100015, Ташкент, 1-й тупик Муками, д. 7, офис 312 тел./факс (998 71) 152-23-15, 152-23-16 тел.: (998 97) 704-06-40, 704-06-30 ds-baktriya@mail.ru |
| Ростов-на-Дону | Обособленное подразделение 344068, г. Ростов-на-Дону пр. М. Нагибина, д. 33 а/47, 3 этаж, офис 5 тел./факс (863) 292-41-01, моб. 8-918-555-66-22 RostovDon@npods.ru |
| Чита | Обособленное подразделение 672000, г. Чита, ул. 9 января, д. 6, офис 103 тел. (3022) 35-27-91, chitanpods@mail.ru classik_info@mail.ru |

Региональные дистрибьюторы

| | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Благовещенск | ООО "Вира" тел. (4162) 53-62-94, 37-21-33 факс (4162) 53-63-77 vira@tsl.ru |
| Новосибирск | ООО "Промикс" тел. (3832) 36-07-09; факс (3832) 36-01-66 |
| Казань | ООО "Компания Медбиофарм" тел. (8432) 73-03-93 |
| Краснодар | ООО "Эталон" тел. (861) 254-18-93, 210-98-52, 210-98-54 |
| Пермь | ООО "БИОТЕХ" тел. (3422) 37-17-65, 37-16-73, 34-45-28 |
| Республика Беларусь | СООО "Хема-Тест" Минск тел. (0172) 11-80-39 |
| Республика Молдова | DAC-Spectromed s.r.l, 2025, Кишинев, ул. Тестемичану, д. 20 тел. (+37322) 73-99-61, 73-99-68, факс (+37322) 72-75-22 office@dacspectromed.com www.dacspectromed.com |
| Республика Кыргызстан | СКР ОсОО "Юни-Т-Реактив-Фарма" 720026, Бишкек, ВДНХ СЭЗ "Бишкек", пр. Мира, д. 303 тел./факс (996-312) 55-11-90, 55-13-98 unit_rf@mail.elcat.kg |
| Республика Таджикистан | ООО "Диагностикум" Душанбе тел./факс (992-372) 21-68-74, тел. 8-10-992-917-780-807 ds57@mail.ru |
| Республика Узбекистан | НПП "INSEP" 700090, Ташкент, ул. М. Таробий, д. 29 а тел./факс (998-71) 152-54-84 barlas@mail.ru |

Нижний Новгород



Главный офис:

ООО «НПО «Диагностические системы»
603093, Нижний Новгород
ул. Яблоневая, д. 22
тел. (831) 434-86-83

Департамент продаж:

ул. Н-В. Набережная, д. 9
тел. (831) 461-92-02
тел./факс (831) 461-92-15, 461-92-16, 461-92-17
info@npods.nnov.ru selling@npods.ru
http://www.npods.ru

Региональные медицинские представители

| | | |
|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Белгород | Калатура Игорь Анатольевич | тел. (4722) 32-94-29 моб. 8905-040-68-04 kialab@belmail.ru |
| Воронеж | Лежнина Ирина Васильевна | тел. (4732) 75-78-94, факс (4732) 26-52-06 моб. +7910-749-78-94, lrena17965@yandex.ru |
| Воронеж | Генералов Кирилл Вадимович | тел./факс (4732) 71-39-37, ds-vrn@mail.ru |
| Екатеринбург | Капизова Альбина Салимовна | тел. 8-922-206-28-06, albinads@yandex.ru |
| Ижевск | Кузьмин Алексей Евгеньевич | моб. 8-912-856-47-11, npods@udmnet.ru |
| Казань | Шигабутдинов Айрат Исламович | тел. (843) 238-76-55 моб. 8-917-254-80-14 ds-kazan@mail.ru |
| Краснодар, Майкоп | Михайлова Ирина Николаевна | тел. (861) 252-22-90 моб. 8-918-488-35-35 lrina0114@yandex.ru |
| Курск | Гапонов Владимир Станиславович | тел. 8 920 263 96 41, тел. дом. +7 (4712) 50-44-76 gaponov1979@yandex.ru |
| Липецк, Тамбов | Останин Игорь Сергеевич | тел. (4742) 37-76-53 моб. 8-903-643-76-53 ostanin@ipetsk.ru |
| Новосибирск | Наумова Светлана Владимировна | тел. (3832) 20-32-84 моб. 8-903-903-32-75 novosib-ds@ngs.ru |
| Оренбург | Гильмутдинов Рустам Гаптрауфович | тел. (3532) 55-32-82, dsrust@yandex.ru |
| Омск | Злобина Алла Анатольевна | тел./факс (3812) 36-63-88 моб. 8-913-961-02-35 Alla-zl@yandex.ru |
| Орел | Белоусов Константин Сергеевич | моб. 8-909-228-66-48 bkso@orel.ru |
| Пермь | Ямщикова Ольга Владимировна | моб. 8-909-106-11-97 8-919-492-33-00 olga_1903@inbox.ru |
| Республика Беларусь | Ильенков Юрий Валерьевич | тел. (+37529) 399-49-92 mymba@tut.by |
| Самара | Викторова Елена Александровна | тел. (846) 264-00-38 моб. 8-927-207-63-70 vikelena@yandex.ru |
| Саратов | Измайлова Елена Александровна | тел. (8452) 55-10-24 моб. 8-917-201-85-56 helenai@tut.ru |
| Ставрополь | Корольков Сергей Анатольевич | тел./факс (8652) 32-22-56 моб. 8-918-740-56-56 desana@mail.ru |
| Тюмень | Полужктова Светлана Юрьевна | тел./факс (3452) 42-80-57, тел. 8-922-269-31-35 dstmn@mail.ru |
| Улан-Удэ | Хамаев Борис Иосифович | тел./факс (3012) 42-58-98, 64-88-93, ds-bur@mail.ru |
| Ульяновск | Гаврилина Наталья Александровна | моб. 8-905-036-13-19 nataiaalex2006@rambler.ru |
| Уфа | Анисимов Олег Анатольевич | тел. 8-901-442-39-05 naufal@ufanet.ru |
| Уфа | Бурханова Гузель Фанилевна | тел. (347) 232-91-07 моб. 8-927-23-900-83 guzel_mur@mail.ru |
| Челябинск | Юлдашев Ринат Ахметжанович | тел. 8-351-725-95-59 моб. +7912-793-95-59 t4free@mail.ru |

ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:



ДС-ИФА-АНТИ-ВИЧ-УНИФ

ДС-ИФА-ВИЧ-АГ

ДС-ИФА-ВИЧ-АГ-СКРИН

ДС-ИФА-ВИЧ-АГ/АТ-ДИФ

ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ

ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН

ДС-ИФА-ВИЧ-АТ/АГ-СПЕКТР

ВЛК-ВИЧ Ag (p24)

Образец для внутрилабораторного
контроля качества

ВЛК-АНТИ-ВИЧ-1

Образец для внутрилабораторного
контроля качества