

# Глава 1: Острая ВИЧ-1 Инфекция

Маркус Алтфелд и Брюс Д. Волкер

## Введение

Острая ВИЧ-1 инфекция представлена собой в 40 - 90 % случаях переходным симптоматическим заболеванием, связанным с высоким уровнем репликации ВИЧ-1 и экспансивного вирус-специфичного иммунного ответа. В связи с ежедневными новыми 14,000 случаями в мире, это является важным дифференциальным диагнозом в случаях лихорадки неясного генеза, быстрое maculopapular и лимфаденопатия.

Диагноз острой инфекции в большинстве случаев не выставляется, поскольку другие вирусные болезни например, такие как грипп часто сочетают симптомы, и к сожалению отсутствуют ВИЧ-специфичные антитела, определяемые на этой ранней стадии инфекции. Диагноз поэтому требует высокой степени клинического дифференцирования, основанного на клинических симптомах и истории заболевания, в дополнение к определенным лабораторным исследованиям (определение ВИЧ-1 РНК или антигена-p24 и отрицательных антител к ВИЧ-1) подтверждающих диагноз.

Точный диагноз острой ВИЧ-1 инфекции на ранней стадии важен, поскольку пациенты может быть полезно получение терапии на ранней стадии инфекции (см. ниже), и распространение инфекции через сексуальные контакты может быть предотвращено.

## Признаки и признаки

После инкубационного периода длящегося от нескольких дней до нескольких недель, большинство случаев представлено острым гриппо-подобным заболеванием. Наиболее частые симптомы (см. Таблицу 1) - лихорадка, макулопапулярная сыпь, язвочки в ротовой полости, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание, потеря веса, асептический менингит и миалгия. В недавно опубликованном исследовании Necht и др., лихорадка (80%) и недомогание (68%) имели самую высокую чувствительность для постановки клинического диагноза острой ВИЧ-1 инфекции, принимая во внимание, что потеря веса (86%) и язвочки ротовой полости (85%) являются самыми высокоспецифичными. В этом изучении, симптомы лихорадки и сыпи (особенно в комбинации), сопровождаемый язвочками ротовой полости и фарингит имели самое высокое положительное прогнозирующее значение для постановки диагноза острой ВИЧ-1 инфекции. В другом изучении Daag и др., лихорадка, сыпь, миалгия, артралгия и ночная потливость были лучшими предвестниками для острой ВИЧ-1 инфекции.

**Таблица 1: Главные симптомы острой ВИЧ-1 инфекции**

<b>Симптом</b>	<b>Частота</b>	<b>Отношение шансов (95 % CI)</b>
Лихорадка	80%	5.2 (2.3-11.7)
Сыпь	51%	4.8 (2.4-9.8)
Язвочки ротовой полости	37%	3.1 (1.5-6.6)
Артралгия	54%	2.6 (1.3-5.1)
Фарингит	44%	2.6 (1.3-5.1)
Потеря аппетита	54%	2.5 (1.2-4.8)
Потеря Веса > 2.5 кг	32%	2.8 (1.3-6.0)
Недомогание	68%	2.2 (1.1-4.5)
Миалгия	49%	2.1 (1.1-4.2)
Лихорадка и сыпь	46%	8.3 (3.6-19.3)

От: Necht FM и другие. Использование лабораторных тестов и клинических симптомов для определения первичной ВИЧ инфекции. СПИД 2002, 16: 1119-1129

Симптоматическая стадия острой ВИЧ-1 инфекции продолжается в течении 7 - 10 дней, и редко длится более чем 14 дней. Тяжесть и продолжительность симптомов имеют прогностическое значение, поскольку тяжелые и длительные симптомы связаны с более быстрым прогрессированием болезни. Неопределенный характер симптомов дает большой выбор клиницисту и подчеркивает важность детальной истории поражения.

## **Диагноз**

Диагноз острой ВИЧ-1 инфекции основан на обнаружении репликации ВИЧ-1 в отсутствие ВИЧ-1 антител, поскольку они - еще не настоящие на этой ранней стадии инфекции. Различные тесты доступны для диагноза острой ВИЧ-1 инфекции. Наиболее чувствительные испытания основаны на обнаружении в плазме РНК ВИЧ-1.

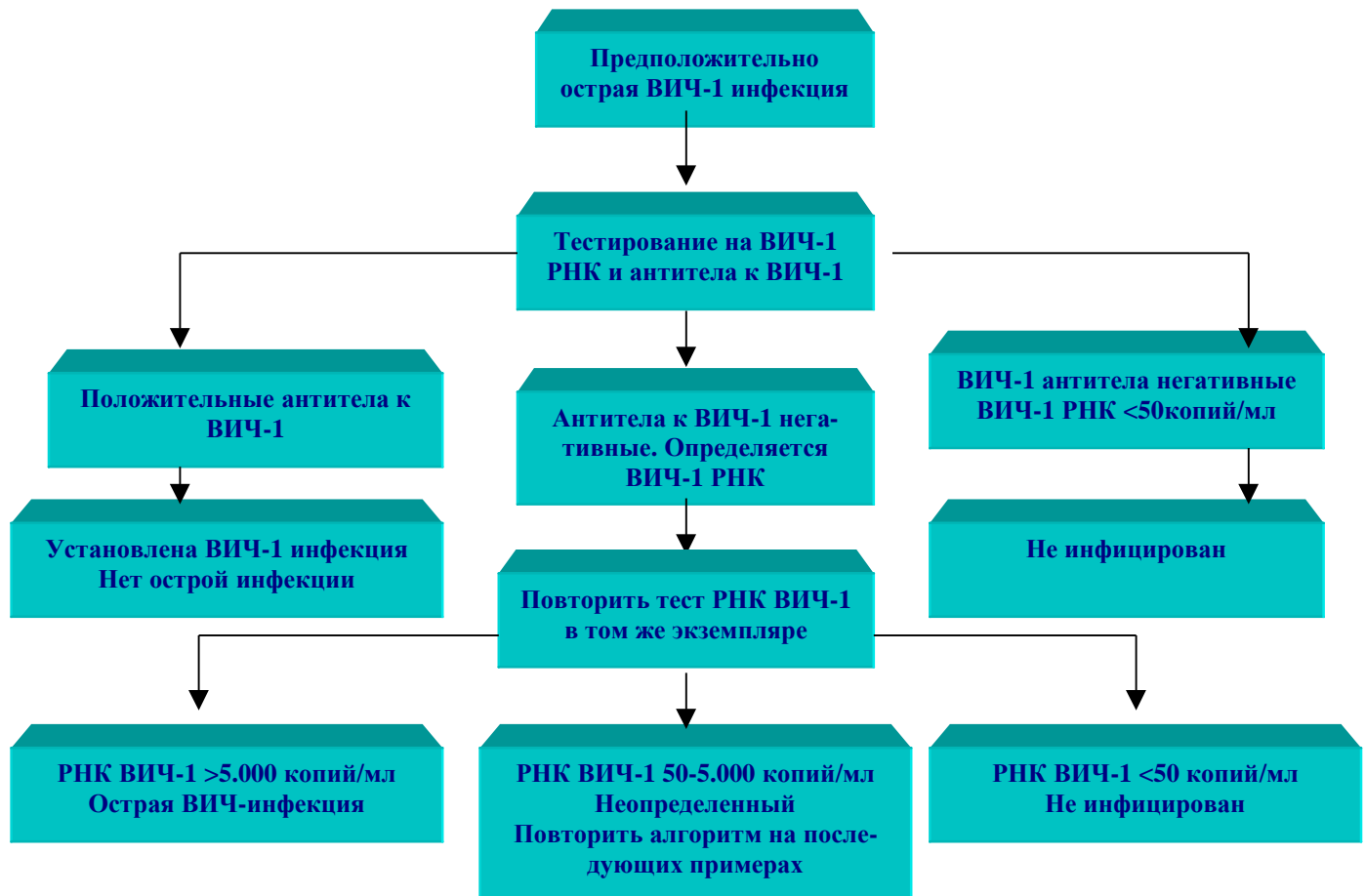


Рисунок 1: Алгоритм для диагностирования первичной ВИЧ-1 инфекции

В недавно опубликованном исследовании, все испытания для РНК ВИЧ-1, которые были проведены (цепочка ДНК, ПЦР и GenProbe) имели чувствительность 100 %, но иногда (в 2 - 5 % случаев) приводило к ложно положительным результатам. Ложно положительные результаты этих испытаний - обычно ниже 2,000 копий ВИЧ-1 РНК на 1 миллилитр плазмы, и поэтому далеко ниже высокого титра вирусной загрузки, обычно замеченной в течение острой ВИЧ-1 инфекции (в наших собственных исследованиях на среднем числе  $13 \times 10^6$  копий ВИЧ-1 РНК/ml с диапазоном  $0.25 - 95.5 \times 10^6$  копий ВИЧ-1 РНК/ml). Повторные исследования для ВИЧ-1 РНК от той же самой выборки с тем же самым испытанием вело к отрицательному результату во всех ложных положительных случаях. Измерение ВИЧ-1 РНК от двойных выборок поэтому имеет чувствительность 100 % со 100% специфичностью. Напротив, обнаружение антигена р24 имеет чувствительность только 79 % со специфичностью 99.5 - 99.96 %. Диагноз острой ВИЧ-1 инфекции должен быть впоследствии подтвержден тестом на положительные антитела ВИЧ-1 (сероконверсия) в пределах следующих недель.

Вовремя острой ВИЧ-1 инфекции, часто отмечается уменьшение количества клеток CD4 +, которые позже снова увеличивается, но обычно не возвращается к начальному уровню. Напротив, количество CD8 + клеток повышаются первоначально, что может быть результатом отношения  $CD4 +/CD8 < 1$ . Инфекционный мононуклеоз - является наиболее важным дифференциальным диагнозом. Также могут рассматриваться гепатит, грипп, токсоплазмоз, сифилис и побочные эффекты от лечения.

В заключение, наиболее важным шагом в диагнозе острой ВИЧ-1 инфекции должно быть включение этого в дифференциальный диагноз. Клиническое подозрение на острую ВИЧ-1 инфек-

цию тогда просто требует эффективности ВИЧ-1 испытания антитела и возможно повторного испытания ВИЧ-1 вирусной загрузки, как показано в алгоритме на Рисунке 1 (адаптированный от Necht и др., СПИД 2002).

## Лечение

Цель антиретровирусной терапии при острой ВИЧ-1 инфекции состоит в том, чтобы уменьшить число инфицированных клеток, сохранять ВИЧ-1-специфичные иммунные ответы и возможно снижение вирусной точки набора в долгосрочной перспективе. Несколько исследований последних лет показало, что лечение острой ВИЧ-1 инфекции позволяет достичь долгосрочного подавления вируса, что ведет к сохранению и даже увеличению ВИЧ-1-специфичного клеточного ответа Т-хелперов и позволяет сохранить очень гомогенную вирусную популяцию.

Первые экспериментальные исследования на пациентах, пролеченных при острой ВИЧ-1 инфекции и впоследствии прошедших структурированный прерывный курс лечения показало, что ВИЧ-1-специфичный иммунный ответ мог быть увеличен у этих пациентов. Большинство пациентов было впоследствии способно прекратить терапию и опытным путем по крайней мере временно управлять вирусным ответом, с вирусными точками набора, остающимися ниже 5,000 копий/ml в течение больше чем 3 года у некоторых пациентов. Однако, у ряда личностей вирусная загрузка ударила рикошетом достигнув высокого уровня в течение более длинного продолжения, требуя инициирования терапии. Долгосрочная клиническая выгода раннего инициирования терапии все же не отмечена. Также не известно, как долго может длиться период от острой инфекции до начала терапии, чтобы не потерять иммунологической, вирусологической и клинической пользы. Ввиду всех этих оставшихся без ответа вопросов, пациенты с острой ВИЧ-1 инфекцией должны быть пролечены в контролируемых клинических испытаниях. Если это не возможно, опцию стандартного лечения первой - линии нужно предложить и обсудить. Обычно, лечение продолжается по крайней мере год, сопровождаясь структурированными перерывами в лечении в пределах структуры управляемых исследований. Это важно во время рекомендации, чтобы ясно указать недостаток категорических данных относительно клинической выгоды и адресовать риски антиретровирусной терапии и прерванного лечения, включая токсичность препарата, развитие резистентности, острый ретровирусный синдром во время вирусного рикошета и передачи ВИЧ-1 и суперинфекции во время прерванного лечения.

## Литература

1. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235. <http://jama.ama-assn.org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html>
6. Daar E, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
7. The PRN Notebook – Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)