

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан
возможным при поддержке
американского народа через Агентство США
по международному развитию (АМР США).
Мнения, изложенные в данном документе не
обязательно отражают мнения АМР США или
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей

Грейс М. Алдрованди, M.D., C.M.

Детская больница Лос-Анджелеса,
Лос-Анджелес, Калифорния

5.1. Введение

В этой главе рассматриваются современные представления о естественном течении ВИЧ1-инфекции у детей и подростков, необходимые врачам для правильной организации лечения. Появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) коренным образом изменило течение ВИЧ-инфекции, трансформировав ее в хроническое, поддающееся лечению заболевание, требующее многокомпонентной и — при настоящем положении вещей — пожизненной терапии.

5.2. Естественное течение ВИЧ-инфекции у взрослых

Для начала мы рассмотрим естественное течение ВИЧ-инфекции у взрослых, так как именно от него отталкивались исследования у детей и с именно ним сравнивались полученные наблюдения. У взрослых в инфекции, вызванной ВИЧ-1, выделяют три классические стадии: (1) первичная инфекция, или острая лихорадочная фаза; (2) бессимптомная, или латентная фаза; (3) СПИД (рис. 5.1). От первичной инфекции до развития СПИДа обычно проходит 10—11 лет [1]. Однако примерно у 20% инфицированных СПИД развивается менее чем за 5 лет, а у некоторых (< 5%) сохраняется нормальный иммунитет более 10 лет [2]. Биологические причины таких различий не ясны, однако, несомненно, играют роль особенности штаммов вируса, иммунного ответа и воздействия других факторов (микробиологических и внешних), особенно ведущих к активации иммунной системы.

Через несколько недель после заражения ВИЧ-1 развивается непостоянный и неспецифичный синдром, называемый первичной инфекцией, острой лихорадочной фазой или острым ретровирусным синдромом. У какого числа ВИЧ-инфицированных взрослых развивается этот синдром — неизвестно, предполагаемый диапазон составляет от 10 до 90%. Выраженность симптомов в этой стадии может иметь прогностическое значение [3–5]. Хотя классический вариант описывается как мононуклеозоподобный синдром (лихорадка, фарингит или боль в горле, увеличение шейных лимфоузлов), в недавнем исследовании, включавшем более 200 больных с диагностированной клинически выраженной первичной ВИЧ1-инфекцией, такие проявления были только у 15%

больных [6]. Частыми симптомами (более чем у половины больных), были лихорадка, миалгия, сонливость и сыпь. Почти в 25% случаев лихорадки не было и на первое место выступали неврологические нарушения (менингитоподобный синдром, нейропатия, энцефалит) или желудочнокишечные симптомы [7]. Какой бы ни была клиническая картина, все симптомы через несколько дней или недель самостоятельно проходят. В острой лихорадочной фазе антитела нередко отсутствуют, но в крови обнаруживается антиген gp24 или РНК ВИЧ (их можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией или другими методами; см. гл. 4 и 7). На этой стадии инфекции в плазме обнаруживают очень высокие уровни вiremии с концентрацией РНК ВИЧ-1 (вирусной нагрузки) более 10^7 мл⁻¹; через несколько недель вирусная нагрузка падает до 100 000 мл⁻¹ и ниже [8, 9]. Во время периода высокой вiremии снижается абсолютное число лимфоцитов CD4, в некоторых случаях так резко, что становится менее 200 мкл⁻¹. Со временем, по мере снижения вiremии, число лимфоцитов CD4 увеличивается, нередко до нормального уровня. Это снижение вирусной нагрузки предшествует появлению антител к ВИЧ и совпадает с появлением направленных против ВИЧ цитотоксических Т-лимфоцитов [10]. Служит ли появление цитотоксических Т-лимфоцитов причиной снижения вiremии — пока не ясно. Есть основания считать, что цитотоксический клеточный ответ играет ключевую роль в подавлении репликации вируса у лиц с длительно прогрессирующей инфекцией.

После подъема и спада уровень РНК ВИЧ в плазме стабилизируется около так называемой «контрольной точки» — обычно между 10 000 и 100 000 мл⁻¹ (от < 200 копий до > 10 000 000), и нередко остается очень постоянным в течение многих лет [4]. Этот период называют латентным или бессимптомным, так как инфекция в это время никак не проявляется. Однако в этом периоде происходят массивная репликация вируса и разрушение лимфоцитов CD4. Ежедневно образуется порядка 10 млрд вирусов с предполагаемым периодом полужизни менее 6 ч [11]. В конечном итоге вирусная нагрузка в крови увеличивается, а число лимфоцитов CD4 снижается, предвещая развитие выраженного иммунодефицита и СПИДа [4]. Точка, в которой начинается быстрое снижение числа лимфоцитов CD4, называется «точкой перелома».

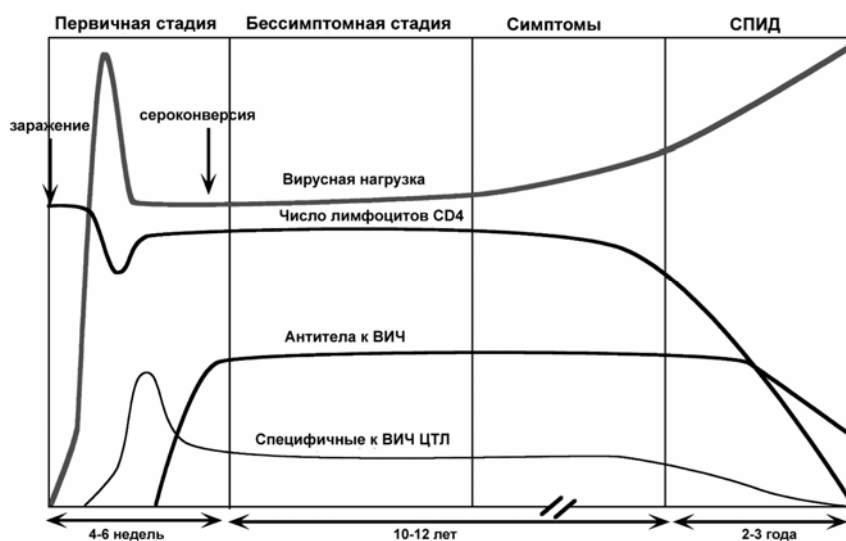


Рисунок 5.1. Схематическое изображение естественного течения ВИЧ-инфекции у взрослых. На рисунке показаны типичные для взрослых изменения вирусной нагрузки в плазме, числа лимфоцитов CD4, антител к ВИЧ и специфических к ВИЧ цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ).

5.3. Зависимость между концентрацией вируса в плазме, числом лимфоцитов CD4 и прогрессированием болезни у взрослых

Количественные исследования РНК ВИЧ-1 в плазме являются удобным способом измерить репликацию вируса у инфицированных лиц [12, 13]. Однако эти измерения не могут дать точной оценки репликации, так как по большей части она происходит в лимфоидной ткани, недоступной для измерений [14]. И тем не менее, образующиеся в лимфоидной ткани вирусы выходят в плазму, поэтому концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме является хотя бы косвенным показателем репликации вируса в лимфоидной ткани [15]. Другие органы, в которых возможна репликация ВИЧ, такие как ЦНС, половые органы, грудное молоко служат еще более обособленными резервуарами вируса, чем лимфоидная ткань. Уровни вирусной РНК в плазме не точно отражают репликацию вируса в этих органах, а находящийся в них вирус может генотипически отличаться от вируса в крови. Эти разные штаммы вируса могут иметь разные патогенные свойства и разную чувствительность к антиретровирусным препаратам [16–20]. Поскольку антиретровирусные препараты хуже проникают в эти органы, последние могут становиться источником устойчивых штаммов.

В отсутствие АРТ уровни РНК в плазме колеблются в широких пределах, в зависимости от стадии инфекции и других факторов. Существует обратная, хотя и непостоянная, зависимость между концентрацией РНК в плазме и числом лимфоцитов CD4. На всех стадиях ВИЧ-инфекции уровень РНК в плазме и абсолютное число лимфоцитов CD4 служат независимыми прогностическими факторами. До широкого применения ВААРТ устойчивое сохранение уровня РНК в плазме после достижения контрольной точки было лучшим отдельным прогностическим фактором в отношении

СПИДа и смерти [21, 22]. (В течение 5 лет СПИД развивался у 8% взрослых с низкой концентрацией РНК в плазме ($< 4350 \text{ мл}^{-1}$) и у 62% взрослых с высокой концентрацией РНК в плазме ($> 36\,270 \text{ мл}^{-1}$) [21]. Уровень РНК в плазме и число лимфоцитов CD4 вместе дают более точный прогноз, чем каждый из этих показателей в отдельности [22]. С помощью этих показателей можно определить вероятность развития СПИДа через 3, 6 и 9 лет (табл. 5.1).

Но фоне АРТ и особенно ВААРТ, уровень РНК в плазме нередко снижается, а число лимфоцитов CD4 увеличивается. Эти изменения имеют клиническое и прогностическое значение. Снижение вирусной нагрузки и повышение числа лимфоцитов CD4 на фоне АРТ имеют более точную предсказательную ценность в отношении СПИДа, чем исходные показатели [23, 24]. При снижении вирусной нагрузки на каждые $1,0 \log_{10}$ (в 10 раз), риск прогрессирования инфекции снижается на 56%, а при каждом двукратном повышении абсолютного числа лимфоцитов CD4 риск снижается на 67% [24].

Хотя АРТ способна резко сократить вирусную нагрузку, большое число долгоживущих латентно инфицированных лимфоцитов CD4 все равно сохраняется (обзор в [25]). Способный к репликации вирус можно выделить из этих латентно инфицированных клеток в помощью чувствительных методов выделения вируса в культуре. Этот резервуар вируса образуется на ранней стадии инфекции и относительно недоступен для современных АРВ препаратов. Скорость обновления этих клеток спорна, предполагается, что она составляет от 6 до 43 месяцев. Отчасти такой разброс может быть обусловлен разной скоростью репликации даже у лиц с устойчивой вирусной нагрузкой менее 50 мл^{-1} . Так или иначе, сохранение этого источника вируса является главным препятствием на пути искоренения ВИЧ.

Таблица 5.1. Вероятность развития СПИДа в зависимости от исходной концентрации РНК ВИЧ-1 и абсолютного числа лимфоцитов CD4.*

Исходный уровень РНК (мл ⁻¹)	Абсолютное число лимфоцитов (мкл ⁻¹)	% больных со СПИДом		
		через 3 года	через 6 лет	через 9 лет
<500	>750	0	1,7	3,6
	<750	3,7	9,6	22,3
501—3000	Нет данных	2,0	16,6	35,4
	>750	3,2	14,2	40,4
3001—10 000	<750	8,1	37,2	59,7
	>750	9,5	36,7	62,4
10 001—30 000	351—750	16,1	54,9	76,3
	<750	40,1	72,9	86,2
	>750	32,6	66,8	76,3
> 30 000	351—500	47,9	77,7	94,4
	201—350	64,4	89,3	92,9
	<200	85,5	97,9	100
	>500	32,6	66,8	76,3

*Концентрацию РНК ВИЧ-1 определяли методом разветвленной ДНК. Данные взяты из [21], с согласия авторов.

5.4. Факторы, связанные с прогрессированием инфекции у взрослых

Какие факторы определяют контрольную точку и точку перелома — во многом неясно. Индивидуальные различия в прогрессировании болезни имеют множество причин. Главным фактором, определяющим скорость прогрессирования инфекции, считают эффективность иммунного ответа, однако точную природу этого ответа еще только предстоит выяснить. На скорость прогрессирования СПИДа может влиять возраст человека на момент заражения [26–29]. С возрастом способность иммунной системы к регенерации снижается. Имеются многочисленные доказательства тому, что главную роль в установке контрольной точки играют цитотоксические Т-лимфоциты CD8 (обзор в [30]), однако в конечном счете они не способны предотвратить прогрессирование болезни. Описан ряд случаев, показывающих, что даже у больных с сильным цитотоксическим клеточным ответом на ВИЧ и низкой вирусной нагрузкой суперинфекция другим штаммом вируса приводила к безудержному размножению последнего; это говорит об ограниченности наших знаний об иммунных механизмах сдерживания ВИЧ-инфекции [31, 32].

Некоторые комбинации генов HLA связаны с относительно быстрым (HLA-B8 или -B35) или медленным (HLA-B27 или -57) развитием СПИДа [33, 34]. Гетерозиготность по любой комбинации аллелей в локусах HLA A, B или C может существенно замедлить развитие СПИДа по сравнению с гомозиготностью по одному или нескольким из этих локусов [33]. Существует гипотеза,

что гетерозиготы по HLA локусам способны к представлению большего разнообразия антигенных пептидов цитотоксическим Т-лимфоцитам, чем гомозиготы. Это приводит к более эффективному иммунному ответу на ряд патогенных микроорганизмов, включая ВИЧ. У детей, которые заразились от матерей и у которых гаплотип HLA совпадал с материнским, может быть повышен риск прогрессирования инфекции [35]. Вирус, который смог ускользнуть от материнского ответа по HLA класса I, сможет ускользнуть и от цитотоксического Т-клеточного ответа ребенка, поскольку в его иммунном ответе будут задействованы те же эпиптопы.

Помимо HLA наследование некоторых других генов также может влиять на прогрессирование инфекции (см. обзор [36, 37]). Большинство исследований проведено на белых когортах; сейчас идут исследования иммуногенных факторов, влияющих на скорость прогрессирования инфекции, и у других рас. Изменения кодирующих или промоторных генов хемокиновых рецепторов (они служат корцепторами для проникновения ВИЧ-1 в клетку-мишень) в отсутствие АРТ могут приводить к ускорению или замедлению прогрессирования инфекции [38–40]. Есть данные, что у лиц с делецией 32 пар оснований, кодирующих рецептор CCR5, появляется относительная устойчивость к некоторым штаммам ВИЧ-1 [41–43]. Некоторые мутации в CCR5 и CCR2 приводят к отсрочке СПИДа на 2–4 года. Полиморфизм в 3' нетранслируемом участке гена, кодирующего SDF1, приводит к отсрочке СПИДа в несколько раз большей, чем мутации CCR5 и CCR2 [44]. Мутации генов IL-10, Rantes и CX3CR1 также влияют на

прогрессирование инфекции [38, 39, 44–46], однако чем это обусловлено, пока не ясно.

Другие факторы со стороны организма, которые могут влиять на прогрессирование болезни, включают сопутствующие инфекции и другие источники иммунной активации. Поскольку продуктивная репликация ВИЧ-1 возможна только в активированных клетках, считается, что внешние факторы, активирующие иммунную систему, усиливают репликацию ВИЧ и ускоряют развитие иммунодефицита [47]. Воздействие антигенов окружающей среды и распространенных инфекций приводит к усилению виремии [48–51]. У некоторых ВИЧ-инфицированных иммунизация такими антигенами как противогриппозная вакцина или столбнячный анатоксин приводила к всплеску виремии с последующим возвращением вирусной нагрузки к норме через 7–10 дней [52–54]. Эти всплески не сопровождалась ни снижением числа лимфоцитов CD4, ни повышением концентрации провирусной ДНК. Другие исследования не обнаружили влияния иммунизации на виремию [55, 56]. Польза вакцинации в профилактике инфекций, которые несомненно привели бы к большей активации иммунной системы, перевешивает риск преходящего повышения вирусной нагрузки.

На прогрессирование инфекции влияют и вирусологические факторы. Штаммы ВИЧ-1 классифицируют на М-тропные (не образующие синцития) и Т-тропные (образующие синцитий). М-тропные штаммы могут реплицироваться в первичных Т-лимфоцитах CD4 и макрофагах и использовать β -хемокиновый рецептор CCR5 (реже рецептор CCR3) в качестве корецептора (обзор в [57, 58]). Т-тропные штаммы также реплицируются в Т-лимфоцитах CD4, но кроме того, способны *in vitro* проникать в линии клеток CD4 посредством α -хемокинового рецептора CXCR4 (фузина). Независимо от пути передачи инфекции, более 90% переданных штаммов являются М-тропными; передача или системное распространение штаммов, использующих в качестве корецептора рецептор CXCR4 (Т-тропных), происходит редко. Однако штаммы, использующие CXCR4, особенно вирулентны и, проникнув в организм, вызывают более быстрое прогрессирование инфекции [59, 60]. В точке перелома примерно у 50% взрослых, инфицированных подтипом В, происходит замена фенотипа вируса с М-тропного на Т-тропный [61]. Описаны случаи, когда штаммы ВИЧ-1 с генетическими дефектами (например, мутацией в гене *nef*) вызывали длительно непрогрессирующую инфекцию, однако такие случаи встречаются редко [62–66].

При распространении среди людей ВИЧ проявляет чрезвычайное генетическое разнообразие. Филогенетический анализ последовательностей ВИЧ из разных регионов мира показал, что ВИЧ можно разделить на несколько групп или подтипов. В наибольшей степени изучен патогенез инфекции, вызванной подтипом В, поскольку он преобладает в развитых странах. Однако большинство ВИЧ-инфицированных в мире инфицированы другими подтипами. Отличаются ли разные подтипы по заразности, инфекционности и патогенности — не известно: это должно стать предметом активных исследований, тем более, что ряд

данных показывает, что различия могут быть важными [67]. Например, около 50% ВИЧ-инфицированных заражены подтипом С [68], однако образующие синцитий штаммы подтипа С встречаются очень редко; следовательно для этого подтипа переключение используемого корецептора не играет важной роли в прогрессировании болезни.

5.5. Классификация ВИЧ-инфекции у детей

Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC) разработали классификацию ВИЧ-инфекции у детей с четко отграниченными клиническими и иммунологическими категориями (табл. 5.2, 5.3 и 5.4).

Современная клиническая классификация основана на симптомах и заболеваниях, обусловленных ВИЧ-инфекцией. Она включает четыре четко отграниченных клинических категории, или стадии: стадия N (нет симптомов); стадия А (легкие симптомы); стадия В (умеренные симптомы); стадия С (тяжелые симптомы) [69]. Все заболевания, отнесенные CDC в 1987 г. к критериям СПИДа у детей, отнесены к стадии С, за исключением лимфоидной интерстициальной пневмонии (ЛИП), которая отнесена к стадии В. Хотя у большинства детей последовательно развиваются стадии N, А, В и С, у некоторых детей после стадии N сразу наступает стадия В или С (см. ниже).

В современной иммунологической классификации степень иммунодефицита оценивается по числу лимфоцитов CD4. В такой классификации больные относятся к одной из трех категорий, причем, чем меньше число лимфоцитов CD4 (или их процент), тем выше категория (табл. 5.4). То или иное абсолютное число лимфоцитов CD4 связано с определенной, одинаковой степенью иммунодефицита у всех взрослых. Однако у детей нормальное число лимфоцитов CD4 в первые годы сильно меняется. На первом году жизни оно более чем в 3 раза превышает число у взрослых и затем постепенно снижается за несколько лет. Оценка тяжести иммунодефицита у детей также затруднена, поскольку у детей могут развиваться некоторые оппортунистические инфекции при более высоком числе лимфоцитов CD4, чем у взрослых [70] (см. гл. 1 и 3). Таким образом, число лимфоцитов CD4, определяющее ту или иную степень иммунодефицита, меняется в зависимости от возраста.

В последней иммунологической классификации CDC иммунологические категории выделяются в соответствии с как абсолютным, так и относительным числом лимфоцитов CD4 для разных возрастных групп [69] (табл. 5.3). Если по абсолютному числу ребенок попадает в одну категорию, а по относительному в другую, выбирают более тяжелую. У детей на фоне ВААРТ возможно выраженное восстановление иммунитета, которое существенно снижает риск оппортунистических инфекций. При этом иногда отпадает необходимость в медикаментозной профилактике ряда оппортунистических инфекций (см. гл. 11).

Таблица 5.2. Клинические категории в соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции у детей, принятой CDC в 1994 г.*

Категория А	Категория В	Категория С
Имеются 2 или более состояний из перечисленных ниже, но нет состояний из категорий В и С. Лимфаденопатия (>0,5 см в 2 и более группах лимфоузлов). Гепатомегалия. Спленомегалия. Дерматит. Паротит. Рецидивирующие или персистирующие инфекции верхних дыхательных путей, синусит или средний отит	<i>Примеры состояний</i> Анемия (<8 г%, нейтропения (<1000 мкл ⁻¹) или тромбоцитопения (<1 млн/ мкл ⁻¹) более 30 сут. Бактериальные менингит, пневмония или сепсис (однократный). Кандидозный стоматит (молочница) > 2 мес у ребенка старше 6 мес. Кардиомиопатия. Цитомегаловирусная инфекция, развившаяся у ребенка старше 1 мес . Диарея, рецидивирующая или хроническая. Гепатит. Герпетический стоматит, рецидивирующий (>2 эпизодов в течение 1 года); герпетический бронхит, пневмония или эзофагит у ребенка первого месяца жизни. Опоясывающий лишай: более двух эпизодов или поражение 2 или более дерматомов. Лейомиосаркома. ЛИП или легочная лимфоидная гиперплазия. Нефропатия. Нокардиоз. Персистирующая лихорадка (длительность более > 1 месяца). Токсоплазмоз, развившийся у ребенка старше 1 мес жизни. Ветряная оспа, диссеминированная	<i>Примеры состояний</i> Множественные или рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции (септицемия, пневмония, менингит, инфекции костей или суставов, абсцессы внутренних органов). Кандидоз пищевода или дыхательных путей. Кокцидиомикоз, диссеминированный внелегочный криптококкоз. Криптоспоридиоз или изоспориаз с диареей длительностью > 1 мес. Цитомегаловирусная инфекция, развившаяся на первом месяце жизни. Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения). Энцефалопатия в отсутствие других причин кроме ВИЧ-инфекции. Герпес кожи или слизистых с язвами, незаживающими более 1 мес; или герпетический бронхит, пневмония или эзофагит. Гистоплазмоз, диссеминированная саркома Капоши. Первичная лимфома ЦНС. Лимфома Беркитта крупноклеточная или иммунобластная. Диссеминированный или внелегочный туберкулез. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями , диссеминированные. Пневмоцистная пневмония. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Токсоплазмоз головного мозга, развившийся у ребенка старше 1 месяца. Кахексия в отсутствие других причин кроме ВИЧ-инфекции

*Публикуется с изменениями по [69], с согласия авторов.

Таблица 5.3. Иммунологические категории в соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции у детей, принятой CDC в 1994 г.

	Нет иммунодефицита		Умеренный иммунодефицит		Тяжелый иммунодефицит	
	Число лимфоцитов CD4 (мкл ⁻¹)	% лимфоцитов CD4	Число лимфоцитов CD4 (мкл ⁻¹)	% лимфоцитов CD4	Число лимфоцитов CD4 (мкл ⁻¹)	% лимфоцитов CD4
< 1 года	≥ 1500	≥ 25	750—1499	15—24	< 750	< 15
1—5 лет	≥ 1000	≥ 25	500—999	15—24	< 500	< 15
6—12 лет	≥ 500	≥ 25	200—499	15—24	< 200	< 15

Публикуется с изменениями по [69], с согласия авторов.

Таблица 5.4. Классификация ВИЧ-инфекции у детей, основанная на клинических и иммунологических категориях.

Иммунологические категории	Клинические категории			
	N: нет симптомов	A: легкие симптомы	B: умеренные симптомы	C: тяжелые симптомы
1: Нет иммунодефицита	N1	A1	B1	C1
2: Умеренный иммунодефицит	N2	A2	B2	C2
3: Тяжелый иммунодефицит	N3	A3	B3	C3

Публикуется с изменениями по [69], с согласия авторов.

Однако сегодня такое восстановление иммунной системы у детей не считается основанием для пересмотра иммунологической категории на меньшую, даже если число лимфоцитов CD4 у ребенка продолжает повышаться. Любой показатель, который приводит к пересмотру категории, должен быть подтвержден. Поскольку число лимфоцитов CD4 (как абсолютное, так и относительное) может меняться даже при легком интеркуррентном заболевании, измерять его лучше когда ребенок клинически здоров. Как и у взрослых, у детей абсолютное число лимфоцитов CD4 является лучшим показателем риска оппортунистических инфекций, однако относительное число меньше подвержено колебаниям и поэтому служит более надежным маркером для оценки прогрессирования болезни.

5.6. Естественное течение ВИЧ1-инфекции у детей

У детей ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у взрослых. Вероятно, это обусловлено незрелостью иммунной системы на момент заражения или наличием большого числа уязвимых к ВИЧ клеток-мишеней. У старших детей, заразившихся парентеральным путем, инфекция может протекать почти как у взрослых — с более поздним наступлением СПИДа и смерти [71, 72].

У детей, заразившихся вертикальным путем, возможны два варианта течения инфекции [73–75]. Примерно в 10—25% случаев уже в первые месяцы жизни развиваются глубокий иммунодефицит, пнев-

моцистая пневмония, тяжелая энцефалопатия, органомегалия и множественные оппортунистические инфекции [73, 74]; без лечения большинство этих детей умирают, не дожив до двухлетнего возраста [76]. Однако у большинства детей инфекция прогрессирует медленно и приводит к СПИДу в среднем через 6—9 лет [73, 75, 77–79]. Скорость прогрессирования зависит от разных факторов, включая путь и время инфицирования [80, 81], количество и фенотип вируса, общие с матерью типы HLA (способствующие репликации ускользающих штаммов) и другие иммуногенетические особенности. Сопутствующие инфекции, особенно вирусные, также могут ускорять прогрессирование болезни [48, 49, 82–84].

Уже первые исследования четко показали, что дети с ранним появлением симптомов и СПИДа (на первом году жизни) живут меньше, чем дети, у которых симптомы появляются в более старшем возрасте (см. обзор [85]). Возникла гипотеза, что раннее развитие СПИДа обусловлено внутриутробным заражением и — как следствие — сниженной способностью к эффективному иммунному ответу [86, 87]. Другие авторы отмечают, что ВИЧ-инфекция во внутриутробном периоде приводит к такому же типу недостаточности лимфоцитов, как врожденная патология тимуса [88]. Поскольку время внутриутробного заражения нельзя четко установить, стали считать, что внутриутробное заражение имело место, если вирус у ребенка обнаружен в первые 48 ч после рождения, а заражение в родах — если вирус обнаружен на 8-е сутки после рождения и позже. [81]. В первые 2 дня жизни

вирус обнаруживается примерно у 10—30% ВИЧ-инфицированных детей. В большинстве исследований показано, что у этих детей раньше появляются симптомы и раньше наступает смерть [74, 89], кроме того у них обнаруживается большее количество вируса, измеренное по клеточной провирусной ДНК, антигенемии р24 и уровню РНК в плазме (29, 34, 73). Однако в одном исследовании обнаружено, что у детей, у которых вирус выявлен в первые 48 ч жизни, уровень РНК ВИЧ в плазме хотя был и выше, чем у детей, у которых вирус обнаружен позднее, но только в первые месяцы, а затем через несколько месяцев эта разница исчезала [90]. У детей с вертикальным путем передачи ВИЧ острой лихорадочной стадии инфекции не наблюдается.

Наиболее заметное различие между естественным течением ВИЧ-инфекции у взрослых и у детей с вертикальным путем передачи ВИЧ — это исключительно высокие уровни вирусемии у детей в первые месяцы жизни. На первом году жизни уровень вирусемии резко снижается, и в последующие годы снижается медленнее [90–92] (см. ниже). Примерно к 4–6-летнему возрасту уровень РНК ВИЧ стабилизируется на низком уровне. Эти изменения уровней РНК описаны в гл. 4. Как уже сказано, взрослые достигают этого стабильного уровня (контрольной точки) через 6 мес после заражения. Обусловлено ли медленное снижение вирусемии у детей большим числом доступных клеток-мишеней или незрелостью иммунного ответа, неизвестно. Данных о течении ВИЧ-инфекции у детей, которые заразились не вертикальным путем, на сегодняшний день нет.

5.7. Естественное течение ВИЧ1-инфекции у детей в Африке

Подавляющее большинство ВИЧ-1-инфицированных людей живет в Африке южнее Сахары, где доля серопозитивных лиц нередко превышает 25% и продолжает увеличиваться. В этом регионе живут более 80% ВИЧ-инфицированных детей и происходит более 90% новых случаев заражения детей. Хотя дети составляют менее 8% ВИЧ-инфицированных в мире, 20% смертей от СПИДа приходится на детей до 15 лет [93]. ВИЧ-инфекция существенно увеличивает показатели детской заболеваемости и смертности и начинает сводить на нет значительные успехи в этой области, достигнутые в последние десятилетия. Безопасные, эффективные, недорогие и простые методы профилактики вертикальной передачи ВИЧ обещают снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей в Африке. Однако из-за трудностей с внедрением этих методов африканские дети, вероятно, по-прежнему будут больше страдать от ВИЧ-инфекции, которую научились предотвращать в богатых странах.

Существует гипотеза, что в Африке ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем в развитых странах. Активация иммунной системы хроническими инфекциями и усугубление иммунодефицита из-за плохого питания считаются причинами более высокой вирусемии и более быстрого прогрессирования болезни. Различия в подтипах ВИЧ и генетические особенности населения также могут играть большую роль. Однако последние

исследования четко показывают, что естественное течение ВИЧ-инфекции у взрослых в Африке и развитых странах до появления АРТ практически не отличалось [94, 95]. Африканцы, как и уязвимые группы населения в богатых странах, в целом позже обращаются за медицинской помощью и имеют значительно больше сопутствующих заболеваний. Кроме того, инфекционные заболевания, такие как туберкулез, встречаются у них гораздо чаще. Медиана времени от сероконверсии до развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных взрослых африканцев составляет 9,4 года, и большинство из них умирает с тяжелым иммунодефицитом с клиническими проявлениями СПИДа [96]. Примерно так же обстояло дело в развитых странах до появления эффективной АРТ. Уровни вирусемии также были сходными [97]. Таким образом, патофизиология ВИЧ-инфекции в Африке не является уникальной.

Данных о естественном течении ВИЧ-инфекции у африканских детей немного. В странах с ограниченными ресурсами отмечены два варианта прогрессирования ВИЧ-инфекции. По данным Spiga и соавт. у 17% ВИЧ-инфицированных детей СПИД развивается на первом году жизни и у 35% — в первые 5 лет жизни [98]. Такая же картина наблюдается и в развитых странах [77, 99] и других условиях [100]. Однако заболеваемость и смертность в Африке намного выше. В Руанде 45% ВИЧ-инфицированных детей умирает не дожив до двухлетнего возраста [98]. В Западной Африке половина ВИЧ-инфицированных детей из исследованной когорты умерла на первом году жизни [101]. В Малави 89% ВИЧ-инфицированных детей умерли не достигнув трехлетнего возраста, у 10% из них была стадия В или С, и только у 1% детей симптомов не было (категория N) [102]. В Европе в первые 3 года жизни умирают только 18% ВИЧ-инфицированных детей, у 48% из них имеется категория В или С, у 24% категория А и у 10% категория N [78]. Такие резкие отличия смертности обусловлены различиями в питании, использовании медикаментозной профилактики, доступе к медицинской помощи, иммунизации и антиретровирусной терапии. Однако нельзя исключать и другие причины, такие как более тяжелые стадии болезни у матери, сроки инфицирования, различия иммуногенетических и вирусологических факторов.

5.8. ВААРТ и течение ВИЧ-инфекции

С появлением ВААРТ в середине 1990-х гг. заболеваемость СПИДом и обусловленная ВИЧ смертность резко сократились и у взрослых, и у детей. С 1980 по 1995 гг. выживаемость у ВИЧ-инфицированных детей не менялась. В период с 1996 г. (когда появились ингибиторы протеазы) по 1999 г. смертность у американских детей, включенных в исследования Группы по клиническим испытаниям при СПИДе у детей (РАСТG), сократилась с 5,3 до 0,7% в год [103]. Такое же снижение смертности было отмечено в Италии [104]. Более того, это исследование показало, что двухкомпонентная АРТ снижает риск смерти на 30%, а трехкомпонентная — на 71% [104]. На фоне ВААРТ также была значительно ниже частота развития СПИДа, чем на фоне одно- или двухкомпонентной терапии [105]. У взрослых было

получены сходные результаты [106–108]. К сожалению у многих детей начало ВААРТ не привело к устойчивому или вообще какому-либо заметному подавлению вируса. Причин этому несколько, в том числе более высокие уровни вирусемии, последовательное применение недостаточно активных схем АРТ, неспособность достичь необходимых концентраций АРВ препаратов в плазме и несоблюдение назначений. У многих детей, у которых не удалось добиться устойчивого подавления вируса, возникли штаммы ВИЧ, устойчивые ко всем существующим на сегодня классам антиретровирусных препаратов. Прогноз у таких детей значительно хуже, и единственным шансом для них может быть появление новых препаратов, к которым нет перекрестной устойчивости. Хотя у детей, у которых удалось добиться полного подавления вируса, прогноз значительно лучше, ни много ни мало как у 40% детей, получающих ВААРТ, не удается подавить вирус настолько, чтобы лечение принесло иммунологическое улучшение, т.е. устойчивое повышение числа лимфоцитов CD4. У некоторых детей при высоком уровне РНК ВИЧ в плазме сохраняется высокое число лимфоцитов CD4. Такое несоответствие может объясняться меньшей патогенностью вируса. Прогноз и необходимость постоянной антиретровирусной терапии у таких детей для сохранения данного фенотипа не известны.

Ранние и отдаленные побочные эффекты ВААРТ побуждали стремление к агрессивному лечению ВИЧ-инфекции у детей. При таком лечении на смену осложнений иммунодефицита приходят осложнения ВААРТ. Метаболические осложнения антиретровирусной терапии подробно рассматриваются в гл. 20.

5.9. Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей при постнатальном заражении

У детей и подростков с постнатальным заражением ВИЧ течение болезни больше похоже на течение у взрослых, чем у перинатально инфицированных детей. Данные Многоцентрового когортного исследования СПИДА (MACS), а также исследований у больных гемофилией показывают, что возраст сероконверсии является важным прогностическим фактором в отношении прогрессирования болезни [27, 28, 109]. Показано, что в отсутствие АРТ у детей, заразившихся до 13-летнего возраста, СПИД разовьется в возрасте 24,6 года, т.е. через 11,6 года. Относительно благоприятный прогноз обусловлен более сильным иммунным ответом у подростков, чем у взрослых. Полученные данные также говорят о том, что у молодых способность иммунной системы к восстановлению может быть выше, чем у более старших (см. гл. 1).

Хотя естественное течение самой ВИЧ-инфекции у подростков и взрослых сходно, патогенез других вирусных инфекций у них отличается. По имеющимся данным, девушки-подростки более восприимчивы к вирусу папилломы человека, чем взрослые женщины. Хотя у ВИЧ-инфицированных женщин риск заражения

этим вирусом не повышен, у ВИЧ-инфицированных подростков этот вирус персистирует дольше и чаще вызывает изменения плоского эпителия (последствия описаны в гл. 15). Доля серопозитивных к вирусам гепатита В среди ВИЧ-инфицированных подростков в США значительно выше, чем среди населения в целом [110]. Кроме того, серологический ответ на вакцину против гепатита В у ВИЧ-инфицированных подростков и у подростков из группы риска ВИЧ-инфекции хуже [111]. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных подростков повышен риск гепатита В его осложнений.

Детская классификация (табл. 5.4) используется для описания естественного течения ВИЧ-инфекции, т.е. в отсутствие АРТ. Хотя в небольшой части случаев инфекция прогрессирует очень быстро, у большинства перинатально инфицированных детей она протекает бессимптомно на первом году жизни (в одном исследовании, в среднем 10 мес на стадии N и 4 мес на стадии A) [77]. Однако на втором году жизни у большинства появляются умеренные симптомы (стадия B): обычно эта стадия сохраняется в течение 5 лет и более (в среднем 65 мес). С наступлением стадии C средняя продолжительность и медиана предстоящей жизни составляют 34 и 23 месяца соответственно [77]. В течение месяца от наступления стадии B умирают 4% детей, а от наступления стадии C — 21% детей [78]. В табл. 5.5 приведена доля детей, у которых развивается стадия C в течение 5 лет от наступления той или иной стадии [77]. Раньше у большинства детей, у которых стадия C наступала в первые годы жизни, это происходило вследствие оппортунистических инфекций (чаще всего пневмоцистной пневмонии) [78]. Широкое использование медикаментозной профилактики пневмоцистной пневмонии существенно сократило заболеваемость этой оппортунистической инфекцией. Следующими по частоте индикаторами стадии C у детей младшего возраста были энцефалопатия и рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции (78). Примерно у 50% детей, у которых наступило заболевание из категории C на первом году жизни, не было признаков иммунодефицита, а тяжелый иммунодефицит имелся только у 25% (78). Напротив, только у 14% детей, у которых заболевание из критериев стадии C развилось после 1 года, сохраняется нормальный иммунитет, и у 59% имеется тяжелый иммунодефицит [78]. Хотя смертность и частота клинического прогрессирования на первом году жизни составляли примерно 10% и 20% соответственно, риск прогрессирования до умеренного иммунодефицита составил 50%, а тяжелого иммунодефицита — 18%. На втором году жизни риск прогрессирования составил 15% в год до умеренного иммунодефицита и 10% в год до тяжелого иммунодефицита [78]. Из оставшихся в живых детей к 6-летнему возрасту только у 2% (1/39) не было признаков иммунодефицита, у 33% (13/39) был умеренный иммунодефицит и у 64% (25/39) — тяжелый [78].

Таблица 5.5. Доля детей, у которых развилась категория С или наступила смерть в течение 5 лет от наступления той или иной стадии ВИЧ-инфекции (до появления ВААРТ).

Стадия	Доля детей, у которых развилась категория С в течение 5 лет	Смертность в течение 5 лет, %
N	50%	25
A	58%	33
B	60%	35
C	—	83

Публикуется с изменениями по [77], с согласия авторов.

5.10. Зависимость между концентрацией вируса в плазме, числом лимфоцитов CD4 и прогрессированием болезни у детей

У детей концентрация РНК ВИЧ в плазме считается важнейшим показателем прогрессирования болезни [112] (см. также 4). Динамика вирусной нагрузки в первые месяцы жизни коррелирует с течением болезни. У детей с быстрым прогрессированием болезни наблюдается выраженное устойчивое повышение вирусной нагрузки [91]. В одном исследовании показано, что уровни РНК в плазме обычно бывают низкими при рождении (медиана $10\ 000\ \text{мл}^{-1}$ у детей с ранней инфекцией), но быстро повышаются через 2 мес до очень высоких (медиана около $300\ 000\ \text{мл}^{-1}$), после чего медленно снижаются в течение нескольких лет [90]. У детей, у которых уровни РНК в плазме выше медианы, повышен риск прогрессирования инфекции и смерти. Частота прогрессирования инфекции к двухлетнему возрасту составила 44% у детей с ранним пиком вирусной нагрузки более $300\ 000\ \text{мл}^{-1}$ и только 15% у детей, у которых пиковая вирусная нагрузка была меньше этой величины [90].

Тем не менее четкой границы по уровням РНК для быстрого и медленного прогрессирования нет, как нет и такой границы для первых двух лет жизни [90]. Однако ни у одного ребенка с вирусной нагрузкой менее $70\ 000\ \text{мл}^{-1}$ в первые 4 мес жизни не было быстрого прогрессирования инфекции [90]. В другом исследовании также показано, что исходная вирусная нагрузка в сочетании с относительным числом лимфоцитов CD4 имела предсказательное значение в отношении смерти [113] (см. табл. 5.6). В этом исследовании связь между смертностью и вирусной нагрузкой зависела от возраста; у детей до 2 лет жизни смертность была повышена, только если исходная вирусная нагрузка была более $1\ \text{млн}\ \text{мл}^{-1}$, а у детей старше 2 лет — если вирусная нагрузка была более $100\ 000\ \text{мл}^{-1}$ [113]. Эти данные приводятся в табл. 5.7 и главе 4. Большинство детей заражаются М-тропными штаммами вируса, однако появление Т-тропных штаммов связано с более тяжелым дефицитом лимфоцитов CD4 и более выраженным клиническим ухудшением [114–116]. На вертикальную

передачу инфекции и скорость ее прогрессирования влияют также иммуногенетические факторы [117–119].

5.11. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции у детей

Прогрессирование инфекции зависит от нескольких клинических факторов. Вероятно, самый главный из них — это возраст ребенка на момент заражения (см. выше).

У детей старше года и подростков инфекция прогрессирует намного медленнее, чем у взрослых [120]. Важное значение может иметь и путь заражения в перинатальном периоде. У детей с вертикальной передачей инфекции болезнь обычно прогрессирует быстрее, чем у детей, заразившихся при переливании крови [71, 72, 121]. У детей, рожденных женщинами с поздними стадиями инфекции и высокой вирусной нагрузкой, болезнь также прогрессирует быстрее [122–124]. Связано ли это с большей вирулентностью вируса или с иммуногенетическими факторами — неизвестно. Наконец, некоторые клинические проявления ВИЧ-инфекции имеют особое прогностическое значение при перинатальной передаче ВИЧ. У детей, у которых в раннем возрасте возникли такие осложнения как пневмоцистная пневмония или энцефалопатия, прогноз хуже, чем у тех, у кого первыми проявлениями болезни стали лимфоидная интерстициальная пневмония или бактериальные инфекции [76, 99, 125, 126]. У детей, у которых при рождении были увеличение лимфоузлов, гепато- или спленомегалия, риск стадии С на первом году жизни составляет почти 40%, а у детей без этих симптомов — всего 15% [74]. Задержка физического развития также неблагоприятный прогностический признак [127], недавно обнаружена его корреляция с вирусной нагрузкой [128]. Большинство из этих симптомов хорошо поддаются лечению ВААРТ. Хотя ни один из этих симптомов не имеет такой прогностической ценности как сочетание вирусной нагрузки и доли лимфоцитов CD4, их оценка проста и не требует особых затрат.

Таблица 5.6. Смертность ВИЧ1-инфицированных детей в зависимости от исходной вирусной нагрузки и доли лимфоцитов CD4.

Исходная вирусная нагрузка, мл ⁻¹	Исходная доля лимфоцитов CD4, %	Число смертей/число инфицированных	Смертность, %
< 100 000	≥15	15/103	15
< 100 000	<15	15/24	63
> 100 000	≥15	32/89	36
> 100 000	<15	29/36	81

Вирусную нагрузку (число копий РНК ВИЧ) измеряли с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот NASBA в образцах плазмы, взятых в ходе клинического испытания нормального иммуноглобулина для в/в введения, проводимого Национальным институтом детского здоровья и развития человека (NICHD). Средний возраст детей составил примерно 3 года, средний период наблюдения — около 5 лет. Данные взяты из [113], с согласия авторов.

Таблица 5.7. Зависимость между исходной вирусной нагрузкой и риском прогрессирования болезни и смерти в разных возрастных группах.

Исходная вирусная нагрузка, мл ⁻¹	Число больных с прогрессированием инфекции или умерших/общее число инфицированных	Доля больных с прогрессированием инфекции и умерших, %
Возраст < 30 мес на начало исследования		
< 1000—150 000	9/79	11
150 001—500 000	13/66	20
500 001—1 700 000	29/76	38
> 1 700 000	42/81	52
Возраст ≥ 30 мес на начало исследования		
< 1000—15 000	0/66	0
15 001—50 000	7/54	13
50 001—150 000	13/80	16
> 150 000	22/64	34

Вирусную нагрузку (число копий РНК ВИЧ) измеряли с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот NASBA в образцах плазмы, взятых у детей, вошедших в протокол 152 Группы по клиническим испытаниям при СПИДе у детей. Средний возраст детей в группе < 30 мес составил 1,1 года. Средний возраст детей в группе > 30 мес составил 7,3 года. Все дети получали АРТ. Данные взяты из [112], с согласия авторов.

5.12. Дети, у которых инфекция подолгу не прогрессирует

У небольшого числа взрослых ВИЧ1-инфицированных (< 5%) нормальное число лимфоцитов CD4 и низкая вирусная нагрузка без АРТ сохраняются более 12—15 лет. Таких людей называют долгожителями или лицами с длительно непрогрессирующей ВИЧ-инфекцией. У взрослых это относится только к лицам с интактной иммунной системой. В некоторых случаях длительное

отсутствие прогрессирования обусловлено слабой патогенностью вируса (см. выше). Однако в большинстве случаев оно связано с факторами со стороны организма.

При ВИЧ-инфекции у детей к долгожителям относятся дети, прожившие более 8 лет, в том числе получающие антиретровирусные препараты и имеющие легкие клинические симптомы. Одно предварительное исследование у ВИЧ-инфицированных детей 8 лет и старше показало, что они представляют собой очень разнородную группу с различными стадиями инфекции [129]. Только у 20% детей абсолютное число

лимфоцитов CD4 было больше или равно 500 мкл⁻¹ и отсутствовали клинические критерии СПИДа [129]; причины случаев длительного непрогрессирующего течения ВИЧ-инфекции у детей изучены недостаточно.

5.13. Транзиторная инфекция

В нескольких педиатрических клиниках, в которых наблюдаются дети с сероверсией, описаны случаи, когда у ребенка в периоде новорожденности были транзиторные признаки ВИЧ-инфекции, включая положительные ПЦР на РНК и ДНК ВИЧ и выделение вируса в культуре [130–133]. В других исследованиях описано выявление клеточного иммунного ответа у детей с сероверсией (обзор в [134]). Дальнейшие исследования у макак, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян, подтверждают или исключают возможность транзиторной инфекции [135]. Подробный филогенетический анализ предполагаемых случаев у человека не смог подтвердить транзиторной инфекции [136]. Это четко указывает на то, что если транзиторная ВИЧ-инфекция и возможна, то встречается крайне редко.

5.14. Заключение

С появлением ВААРТ течение ВИЧ-инфекции у детей коренным образом изменилось. Изучение динамики ВИЧ-инфекции и появление новых антиретровирусных препаратов привело к тому, что многие специалисты стали проводить у детей раннее и очень активное лечение. Однако трудности в соблюдении сложных режимов терапии, а также ранние и отдаленные побочные эффекты АРТ уменьшили число сторонников такого подхода. Поиск золотой середины между пользой АРТ и риском неконтролируемой ВИЧ-инфекции у детей является предметом интенсивных исследований и несомненно должен увенчаться успехом.

Благодарности

Мы благодарим Катерин Семрау за изучение рукописи и полезные советы. Финансовая поддержка отчасти предоставлялась по грантам UO1 AI41025, R01 AI40951, R01 HD39611, R01 HD4775 и R01 HD 40777 Национального института здоровья, а также фирмой Social & Scientific Systems по Контракту 97PVCL05.

Литература

- Munoz, A., Wang, M. C., Bass, S. *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am. J. Epidemiol.* 13c: 3 (1989), 530-9.
- Munoz, A., Kirby, A. J., He, Y. D. *et al.* Long-term survivors with HIV-1 infection: incubation period and longitudinal patterns of CD4+ lymphocytes. *J. AIDS Hum. Retrovirol.* 8:5 (1995), 496-505.
- Veugelers, E. J., Kaldor J. M., Strathdee, S. A. *et al.* Incidence and prognostic significance of symptomatic primary human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J. Infect. Dis.* 176:1 (1997), 112-17.
- Lyles, R. H., Munoz, A., Yamashita, T. E. *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J. Infect. Dis.* 181:3 (2000), 872-80.
- Vanhems, P., Hirschel, B., Phillips, A. N. *et al.* Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J. Infect. Dis.* 182:1 (2000), 334-7.
- Vanhems, P., Allard, R., Cooper, D. A. *et al.* Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin. Infect. Dis.* 24:5 (1997), 965-70.
- Vanhems, E. & Beaulieu, R. Primary infection by type 1 human immunodeficiency virus: diagnosis and prognosis. *Postgrad. Med. J.* 73:861 (1997), 403-8.
- Daar, E. S., Moudgil, T., Meyer, R. D. & Ho, D. D. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl. J. Med.* 324:14 (1991), 961-4.
- Clark, S. J., Saag, M. S., Decker, W. D. *et al.* High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.* 324:14 (1991), 954-60.
- Rosenberg, E. S., Billingsley, J. M., Caliendo, A. M. *et al.* Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 278:5342 (1997), 1447-50.
- Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M. & Ho, D. D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271:5255(1996), 1582-6.
- Piatak, M., Jr., Saag, M. S., Yang, L. C., *et al.* High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 259:5102 (1993), 1749-54.
- Ho, D. D., Neumann, A. U., Perelson, A. S., Chen, W., Leonard, J. M. & Markowitz, M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:6510 (1995), 123-6.
- Haase, A. T., Henry, K., Zupancic, M. *et al.* Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science* 274: 5289 (1996), 985-9.
- Cavert, W., Notermans, D. W., Staskus, K. *et al.* Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* 276:5314 (1997), 960-4.
- Zhang, H., Dornadula, G., Beumont, M. *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *New Engl. J. Med.* 339:25 (1998), 1803-9.
- Iversen, A. K., Larsen, A. R., Jensen, T. *et al.* Distinct determinants of human immunodeficiency virus type 1 RNA and DNA loads in vaginal and cervical secretions. *J. Infect. Dis.* 177:5 (1998), 1214-20.
- Delwart, E. L., Mullins, J. I., Gupta, P. *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 populations in blood and semen. *J. Virol.* 72:1 (1998), 617-23.
- Poss, M., Rodrigo, A. G., Gosink, J. J. *et al.* Evolution of envelope sequences from the genital tract and peripheral blood of women infected with clade A human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 72:10 (1998), 8240-51.
- Panther, L. A., Tucker, L., Xu, C., Tuomala, R. E., Mullins, J. I. & Anderson, D. J. Genital tract human immunodeficiency

- virus type 1 (HIV-1) shedding and inflammation and HIV-1 env diversity in perinatal HIV-1 transmission. *J. Infect. Dis.* 181:2 (2000), 555-63.
21. Mellors, J. W., Kingsley, L. A., Rinaldo, C. R., Jr. *et al.* Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann. Intern. Med.* 122:8 (1995), 573-9.
 22. Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Jr. & Gupta, E. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:5265 (1996), 1167-70.
 23. O'Brien, W. A., Hartigan, E M., Daar, E. S., Simberkoff, M. S. & Hamilton, J. D. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann. Intern. Med.* 126:12 (1997), 939-45.
 24. Hughes, M. D., Johnson, V A., Hirsch, M. S. *et al.* Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann. Intern. Med.* 126:12 (1997), 929-38.
 25. Finzi, D. & Siliciano, R. F. Taking aim at HIV replication. *Nat. Med.* 6:7 (2000), 735-6.
 26. Esterling, B. A., Antoni, M. H., Schneiderman, N. *et al.* Psychosocial modulation of antibody to Epstein-Barr viral capsid antigen and human herpesvirus type-6 in HIV-1-infected and at-risk gay men. *Psychosom. Med.* 54:3 (1992), 354-71.
 27. Carre, N., Deveau, C., Belanger, F. *et al.* Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-1-infected patients. SEROCO Study Group. *Aids* 8:6 (1994), 797-802.
 28. Rosenberg, P. S., Goedert, J. J. & Biggar, R. J. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS* 8: 6 (1994), 803-10.
 29. Eyster, M. E., Gail, M. H., Ballard, J. O., Al-Mondhiry, H. & Goedert, J. J. Natural history of human immunodeficiency virus infections in hemophiliacs: effects of T-cell subsets, platelet counts, and age. *Ann. Intern. Med.* 107:1 (1987), 1-6.
 30. Gandhi, R. T. & Walker, B. D. Promises and pitfalls in the reconstitution of immunity in patients who have HIV-1 infection. *Curr. Opin. Immunol.* 14:4 (2002), 487-94.
 31. Altfeld, M., Allen, T. M., Yu, X. G. *et al.* HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature* 420:6914 (2002), 434-9.
 32. Jost, S., Bernard, M.-C., Kaiser, L. *et al.* A patient with HIV-1 superinfection. *New Engl. J. Med.* 347:10 (2002), 731-6.
 33. Carrington, M., Nelson, G. W., Martin, M. E *et al.* HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B35-Cw04 disadvantage. *Science* 283: 5408 (1999), 1748-52.
 34. Kaslow, R. A., Carrington, M., Apple, R. *et al.* Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat. Med.* 2:4 (1996), 405-11.
 35. Goulder, E J., Brander, C., Tang, Y. *et al.* Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature* 412:6844 (2001), 334-8.
 36. O'Brien, S. J., Gao, X. & Carrington, M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol. Med.* 7:9 (2001), 379-81.
 37. Dean, M., Carrington, M. & O'Brien, S. J. Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 3 (2002), 263-92.
 38. Dean, M., Carrington, M., Winkler, C. *et al.* Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 273:5283 (1996), 1856-62.
 39. Smith, M. W., Dean, M., Carrington, M. *et al.* Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science* 277:5328 (1997), 959-65.
 40. Meyer, L., Magierowska, M., Hubert, J. B. *et al.* Early protective effect of CCR-5 delta 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression: relationship with viral load. The SEROCO Study Group. *AIDS* 11:11 (1997), F73-8.
 41. Liu, R., Paxton, W. A., Choe, S. *et al.* Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86:3 (1996), 367-77.
 42. Paxton, W. A., Martin, S. R., Tse, D. *et al.* Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposure. *Nat. Med.* 2:4 (1996), 412-7.
 43. Samson, M., Libert, F., Doranz, B. J. *et al.* Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382:6593 (1996), 722-5.
 44. Winkler, C., Modi, W., Smith, M. W. *et al.* Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. ALIVE Study, Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC). *Science* 279:5349 (1998), 389-93.
 45. Shin, H. D., Winkler, C., Stephens, J. C. *et al.* Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97:26 (2000), 14467-72.
 46. Anzala, A. O., Ball, T. B., Rostron, T., O'Brien, S. J., Plummer, F. A. & Rowland-Jones, S. L. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. University of Nairobi Collaboration for HIV Research. *Lancet* 351:9116(1998), 1632-3.
 47. Fauci, A. S., Pantaleo, G., Stanley, S. & Weissman, D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann. Intern. Med.* 124:7 (1996), 654-63.
 48. Bush, C. E., Donovan, R. M., Markowitz, N. P., Kvale, E & Saravolatz, L. D. A study of HIV RNA viral load in AIDS patients with bacterial pneumonia. *J. AIDS Hum. Retrovirol.* 13:1 (1996), 23-6.
 49. Donovan, R. M., Bush, C. E., Markowitz, N. P., Baxa, D. M. & Saravolatz, L. D. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus-infected persons. *J. Infect. Dis.* 174:2 (1996), 401-3.
 50. Stein, D. S. & Drusano, G. L. Modeling of the change in CD4 lymphocyte counts in patients before and after administration of the human immunodeficiency virus protease inhibitor indinavir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41:2 (1997), 449-53.
 51. Whalen, C., Horsburgh, C. R., Hom, D., Lahart, C., Simberkoff, M. & Ellner, J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151:1(1995), 129-35.
 52. Staprans, S. I., Hamilton, B. L., Follansbee, S. E. *et al.* Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J. Exp. Med.* 182:6 (1995), 1727-37.

53. Stanley, S., Ostrowski, M. A., Justement, J. S. *et al.* Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *New Engl. J. Med.* 334:19 (1996), 1222-30.
54. O'Brien, W. A., Grovit-Ferbas, K., Namazi, A. *et al.* Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 86:3 (1995), 1082-9.
55. Fowke, K. R., D'Amico, R., Chernoff, D. N. *et al.* Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS* 11:8 (1997), 1013-21.
56. Yerly, S., Wunderli, W., Wyler, C. A. *et al.* Influenza immunization of HIV-1-infected patients does not increase HIV-1 viral load. *AIDS* 8:10 (1994), 1503-4.
57. Premack, B. A. & Schall, T. J. Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection. *Nat. Med.* 2:11 (1996), 1174-8.
58. D'Souza, M. E & Harden, V. A. Chemokines and HIV-1 second receptors. Confluence of two fields generates optimism in AIDS research. *Nat. Med.* 2:12 (1996), 1293-300.
59. Connor, R. I., Sheridan, K. E., Ceradini, D., Choe, S. & Landau, N. R. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J. Exp. Med.* 185:4 (1997), 621-8.
60. Connor, R. I., Mohri, H., Cao, Y. & Ho, D. D. Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4+ T-lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J. Virol.* 67:4 (1993), 1772-7.
61. Koot, M., van 't Wout, A. B., Kootstra, N. A., de Goede, R. E., Tersmette, M. & Schuitemaker, H. Relation between changes in cellular load, evolution of viral phenotype, and the clonal composition of virus populations in the course of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 173:2 (1996), 349-54.
62. Cao, Y., Qin, L., Zhang, L., Safrin, J. & Ho, D. D. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl. J. Med.* 332:4 (1995), 201-8.
63. Deacon, N. J., Tsykin, A., Solomon, A. *et al.* Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 270:5238 (1995), 988-91.
64. Iversen, A. K., Shpaer, E. G., Rodrigo, A. G. *et al.* Persistence of attenuated *rev* genes in a human immunodeficiency virus type 1-infected asymptomatic individual. *J. Virol.* 69:9 (1995), 5743-53.
65. Kirchhoff, F., Easterbrook, E. J., Douglas, N. *et al.* Sequence variations in human immunodeficiency virus type 1 *nef* are associated with different stages of disease. *J. Virol.* 73:7 (1999), 5497-508.
66. Michael, N. L., Chang, G., d'Arcy, L. A., Tseng, C. J., Birx, D. L. & Sheppard, H. W. Functional characterization of human immunodeficiency virus type 1 *nef* genes in patients with divergent rates of disease progression. *J. Virol.* 69:11 (1995), 6758-69.
67. Neilson, J. R., John, G. C., Carr, J. K. *et al.* Subtypes of human immunodeficiency virus type 1 and disease stage among women in Nairobi, Kenya. *J. Virol.* 73:5 (1999), 4393-403.
68. Osmanov, S., Pattou, C., Walker, N., Schwardlander, B. & Esparza, J. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J. AIDS* 29:2 (2002), 184-90.
69. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years. *MMWR* 43 (1994), 1-19.
70. National Pediatric and Family HIV Resource Center and National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. 1995 revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR* 44:RR-4 (1995), 1-11.
71. Frederick, T., Mascola, L., Eller, A., O'Neil, L. & Byers, B. Progression of human immunodeficiency virus disease among infants and children infected perinatally with human immunodeficiency virus or through neonatal blood transfusion. Los Angeles County Pediatric AIDS Consortium and the Los Angeles County-University of Southern California Medical Center and the University of Southern California School of Medicine [see comments]. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 13:12 (1994), 1091-7.
72. Jones, D. S., Byers, R. H., Bush, T. J., Oxtoby, M. J. & Rogers, M. F. Epidemiology of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in children in the United States, 1981 through 1989. *Pediatrics* 89:1 (1992), 123-7.
73. Auger, I., Thomas, P., DeGruttola, V. *et al.* Incubation periods for pediatric AIDS patients. *Nature* 336 (1988), 575-7.
74. Mayaux, M. J., Burgard, M., Teglas, J. R. *et al.* Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J. Am. Med. Assoc.* 275:8 (1996), 606-10.
75. Duliege, A. M., Messiah, A., Blanche, S., Tardieu, M., Griscelli, C. & Spira, A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 11:8 (1992), 630-5.
76. Scott, G. B., Hutto, C., Makuch, R. W. *et al.* Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl. J. Med.* 321:26 (1989), 1791-6.
77. Barnhart, H. X., Caldwell, M. B., Thomas, P. *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 97: 5 (1996), 710-16.
78. Blanche, S., Newell, M. L., Mayaux, M. J. *et al.* Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J. AIDS Hum. Retrovirol.* 14:5 (1997), 442-50.
79. Galli, L., de Martino, M., Tovo, R. A. *et al.* Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children. *AIDS* 9:5 (1995), 455-61.
80. Pizzo, R. A. Progression of human immunodeficiency virus infection in children is related to the interaction of the virus, the immune system, and then some [editorial; comment]. *Clin. Infect. Dis.* 24:5 (1997), 975-6.
81. Bryson, Y. J., Luzuriaga, K., Sullivan, J. L. & Wara, D. W. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *New Engl. J. Med.* 327:17 (1992), 1246-7.
82. Doyle, M., Atkins, J. T. & Rivera-Matos, I. R. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15:12 (1996), 1102-6.
83. Nigro, G., Krzysztosiak, A., Gattinara, G. C. *et al.* Rapid progression of HIV disease in children with cytomegalovirus DNAemia. *AIDS* 10:10 (1996), 1127-33.
84. Sabin, C. A., Phillips, A. N., Lee, C. A., Janosy, G., Emery, V. & Griffiths, R. D. The effect of CMV infection on progression of human immunodeficiency virus disease is a cohort of

- haemophilic men followed for up to 13 years from seroconversion. *Epidemiol. Infect.* 114:2 (1995), 361-72.
85. Pizzo, R A. & Wilfert, C. M. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. The Pediatric AIDS Siena Workshop II. *J. AIDS Hum. Retrovirol.* 8:1 (1995), 30-44.
 86. Plaeger-Marshall, S., Isacescu, V., O'Rourke, S., Bertolli, J., Bryson, Y. J., Stiehm, E. R. T cell activation in pediatric AIDS pathogenesis: three-color immunophenotyping. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 71:1 (1994), 19-26.
 87. Pollack, H., Zhan, M. X., Ilmet-Moore, T., Ajuang-Simbiri, K., Krasinski, K. & Borkowsky, W. Ontogeny of anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibody production in HIV-1-infected infants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:6 (1993), 2340-4.
 88. Kourtis, A. P., Ibegbu, C., Nahmias, A. J. *et al.* Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *New Engl. J. Med.* 335:19 (1996), 1431-6.
 89. Dickover, R. E., Dillon, M., Gillette, S. G. *et al.* Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J. Infect. Dis.* 170:5 (1994), 1279-84.
 90. Shearer, W. T., Quinn, T.C., LaRussa, P. *et al.* Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *New Engl. J. Med.* 336:19 (1997), 1337-42.
 91. De Rossi, A., Masiero, S., Giaquinto, C. *et al.* Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Clin. Invest.* 97:2 (1996), 323-30.
 92. McIntosh, K., Shevitz, A., Zaknun, D. *et al.* Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15:12 (1996), 1087-91.
 93. UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update - December 2002. Geneva: UNAIDS/WHO, 2002.
 94. Cohen, J. Is AIDS in Africa a distinct disease? *Science* 288:5474 (2000), 2153-5.
 95. Morgan, D. & Whitworth, J. The natural history of HIV-1 infection in Africa. *Nat. Med.* 7:2 (2001), 143-5.
 96. Morgan, D., Mahe, C., Mayanja, B. & Whitworth, J. A. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 324:7331 (2002), 193-6.
 97. Fideli, U. S., Allen, S. A., Musonda, R. *et al.* Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 17:10 (2001), 901-10.
 98. Spira, R., Lepage, P., Msellati, R. *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 104:5 (1999), e56.
 99. Bamji, M., Thea, D. M., Weedon, J. *et al.* Prospective study of human immunodeficiency virus 1-related disease among 512 infants born to infected women in New York City. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15:10 (1996), 891-8.
 100. Lepage, P., Spira, R., Kalibala, S. *et al.* Care of human immunodeficiency virus-infected children in developing countries. International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17:7 (1998), 581-6.
 101. Dabis, F., Elenga, N., Meda, N. *et al.* 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 15:6 (2001), 771-9.
 102. Xaha, X E., Graham, S. M., Kumwenda, N. I. *et al.* Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and -uninfected African children. *Pediatrics* 106:6 (2000), E77.
 103. Gortmaker, S. L., Hughes, M., Cervia, J. *et al.* Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *New Engl. J. Med.* 345:21 (2001), 1522-8.
 104. de Martino, M., Xovo, R A., Balducci, M. *et al.* Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *J. Am. Med. Assoc.* 284:2 (2000), 190-7.
 105. Resino, S., Bellon, J. M., Sanchez-Ramon, S. *et al.* Impact of antiretroviral protocols on dynamics of AIDS progression markers. *Arch. Dis. Child.* 86:2 (2002), 119-24.
 106. Mocroft, A., Vella, S., Benfield, X L. *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 352:9142 (1998), 1725-30.
 107. Detels, R., Munoz, A., McFarlane, G. *et al.* Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *J. Am. Med. Assoc.* 280:17 (1998), 1497-503.
 108. Palella, F. J., Jr., Delaney, K. M., Moorman, A. C. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New Engl. J. Med.* 338:13 (1998), 853-60.
 109. Munoz, A., Sabin, C. A. & Phillips, A. N. The incubation period of AIDS. *Aids* 11: Suppl. A (1997), S69-76.
 110. Holland, C. A., Ma, Y., Moscicki, B., Durako, S. J., Levin, L. & Wilson, C. M. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B, hepatitis C, and human cytomegalovirus among HIV-infected and high-risk uninfected adolescents: findings of the REACH Study. Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. *Sex. Transm. Dis.* 27:5 (2000), 296-303.
 111. Wilson, C. M., Ellenberg, J. H., Sawyer, M. K. *et al.* Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health. *J. Adolesc. Health.* 29:3 Suppl. (2001), 123-9.
 112. Palumbo, R E., Raskino, C., Fiscus, S. *et al.* Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *J. Am. Med. Assoc.* 279:10 (1998), 756-61.
 113. Mofenson, L. M., Korelitz, J., Meyer, W A., 3rd. *et al.* The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J. Infect. Dis.* 175:5 (1997), 1029-38.
 114. Balotta, C., Vigano, A., Riva, C. *et al.* HIV type 1 phenotype correlates with the stage of infection in vertically infected children. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12:13 (1996), 1247-53.
 115. Spencer, L. T., Ogino, M. T., Dankner, W. M. & Spector, S. A. Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 phenotypes in infected children. *J. Infect. Dis.* 169:3 (1994), 491-5.
 116. Ometto, L., Zanotto, C., Maccabruni, A. *et al.* Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS* 9:5 (1995), 427-34.
 117. Just, J. J., Casabona, J., Bertran, J. *et al.* MHC class II alleles associated with clinical and immunological manifestations

- of HIV-1 infection among children in Catalonia, Spain. *Tissue Antigens* 47:4 (1996), 313-8.
118. Just, J. J., Abrams, E., Louie, L. G. *et al.* Influence of host genotype on progression to acquired immunodeficiency syndrome among children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Pediatr.* 127:4 (1995), 544-9.
119. Kostrikis, L. G., Neumann, A. U., Thomson, B. *et al.* Apolymorphism in the regulatory region of the CC-chemokine receptor 5 gene influences perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 to African-American infants. *J. Virol.* 73:12(1999), 10264-71.
120. Goedert, J. J., Kessler, C. M., Aledort, L. M. *et al.* A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *New Engl. J. Med.* 321:17 (1989), 1141-8.
121. Morris, C. R., Araba-Owoyele, L., Spector, S. A. & Maldonado, Y. A. Disease patterns and survival after acquired immunodeficiency syndrome diagnosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15:4 (1996), 321-8.
122. Blanche, S., Mayaux, M. J., Rouzioux, C. *et al.* Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *New Engl. J. Med.* 330:5 (1994), 308-12.
123. Xovo, E. A., de Martino, M., Gabiano, C. *et al.* AIDS appearance in children is associated with the velocity of disease progression in their mothers. *J. Infect. Dis.* 170:4 (1994), 1000-2.
124. Lambert, G., Thea, D. M., Pliner, V. *et al.* Effect of maternal CD4+cell count, acquired immunodeficiency syndrome, and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J. Pediatr.* 130:6 (1997), 890-7.
125. Krasinski, K., Borkowsky, W. & Holzman, R. S. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8:4 (1989), 216-20.
126. Blanche, S., Tardieu, M., Duliege, A. *et al.* Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am. J. Dis. Child.* 144:11 (1990), 1210-5.
127. McKinney, R. E., Jr. & Wilfert, C. Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group. *J. Pediatr.* 125:5 (1994), 728-33.
128. Pollack, H., Glasberg, H., Lee, E. *et al.* Impaired early growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: correlation with viral load. *J. Pediatr.* 130:6 (1997), 915-22.
129. Nielsen, K., Ammann, A., Bryson, Y. *et al.* A descriptive survey of pediatric HIV-infected long term survivors. In *3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* January 28-February 1 (1996), p. 150. [Abstract].
130. Bryson, Y. J., Pang, S., Wei, L. S., Dickover, R., Diagne, A. & Chen, I. S. Clearance of HIV infection in a perinatally infected infant. *New Engl. J. Med.* 332:13 (1995), 833-8.
131. Newell, M. L., Dunn, D., De Maria, A. *et al.* Detection of virus in vertically exposed HIV-antibody-negative children. *Lancet* 347:8996 (1996), 213-5.
132. Roques, P. A., Gras, G., Parnet-Mathieu, E. *et al.* Clearance of HIV infection in 12 perinatally infected children: clinical, virological and immunological data. *AIDS* 9:12 (1995), F19-26.
133. Bakshi, S. S., Tetali, S., Abrams, E. J., Paul, M. O. & Pahwa, S. G. Repeatedly positive human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus-exposed seroreverting infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14:8 (1995), 658-62.
134. Kuhn, L., Meddows-Taylor, S., Gray, G. & Tiemessen, C. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific cellular immune responses in newborns exposed to HIV in utero. *Clin. Infect. Dis.* 34:2 (2002), 267-76.
135. Miller, C. J., Marthas, M., Torton, J. *et al.* Intravaginal inoculation of rhesus macaques with cell-free simian immunodeficiency virus results in persistent or transient viremia. *J. Virol.* 68:10 (1994), 6391-400.
136. Frenkel, L. M., Mullins, J. I., Learn, G. H. *et al.* Genetic evaluation of suspected cases of transient HIV-1 infection of infants. *Science* 280:5366 (1998), 1073-7.