

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	11
Раздел I. Общая патология ВИЧ-инфекции	15
Глава 1. Этиология ВИЧ-инфекции	16
Глава 2. Патогенез ВИЧ-инфекции. Патогенез иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции	25
Раздел II. Эпидемиология ВИЧ-инфекции	31
Глава 3. Источник инфекции. Восприимчивость к ВИЧ. Пути передачи	32
Глава 4. Распространенность ВИЧ-инфекции	41
Глава 5. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации	44
Глава 6. Социально-демографический портрет пациента	51
Раздел III. Лабораторная диагностика и методы мониторинга течения и лечения ВИЧ-инфекции	53
Глава 7. Основы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции	54
Глава 8. Дополнительные методы диагностики и мониторинга течения и лечения ВИЧ-инфекции	61
Раздел IV. Клиническая картина	67
Глава 9. Клиническое течение ВИЧ-инфекции	68
Глава 10. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции	80
Глава 11. Особенности течения ВИЧ-инфекции у детей	88
Глава 12. Оппортунистические поражения	106
Глава 13. Заболевания, сочетанные с ВИЧ-инфекцией	228
Раздел V. Медицинская помощь больным ВИЧ-инфекцией	255
Глава 14. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции	256
Глава 15. Диспансерное наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией	262
Глава 16. Лечение ВИЧ-инфекции	277
Глава 17. Информирование и психологическая поддержка при ВИЧ-инфекции	347

Глава 18. Паллиативная помощь больным ВИЧ-инфекцией	382
Раздел VI. Профилактика ВИЧ-инфекции	399
Глава 19. Противоэпидемические мероприятия	400
Глава 20. Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции	419
Приложения	428
Предметный указатель	495

Раздел I

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Глава 1

Этиология ВИЧ-инфекции

В.В. Покровский, А.В. Кравченко

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относят к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Особенность ретровирусов — способность осуществлять реакцию матричного синтеза в обратном направлении от рибонуклеиновой (РНК) к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Судя по хронологии публикаций, ВИЧ был впервые выделен в 1983 г. F. Barre-Sinoussi и соавт. в лаборатории, возглавляемой L. Montagnier, из лейкоцитов крови парижского официанта — гомосексуалиста со стойким увеличением лимфатических узлов нескольких групп, или лимфаденопатией, — симптомом, который в то время еще не все исследователи однозначно связывали с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вирус был назван Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) — вирус, ассоциированный с лимфаденопатией. Французские исследователи обменивались материалами с американской группой, возглавляемой R. Gallo, который в скором времени опубликовал данные о том, что выделил схожий вирус от больного СПИДом и назвал его Human T-cell Lymphotropic Virus Type III (HTLV-III) — человеческий лимфотропный вирус 3-го типа. Первенство в открытии возбудителя СПИДа длительно оспаривалось двумя группами, в том числе по причине его коммерческого использования, однако впоследствии при молекулярном исследовании штаммов, принадлежавших обеим группам, выяснилось, что они использовали в производстве не только один вид, но и почти идентичные штаммы вируса, и это не могло быть случайным совпадением. Произошла подмена штаммов ВИЧ случайно или преднамеренно — не смогло установить даже многолетнее судебное разбирательство. Судебная тяжба тенденциозно освещалась в прессе разных стран. По этой причине большая часть европейцев считают первооткрывателями ВИЧ французов, а большинство североамериканцев — группу ученых из США. Сами исследователи в конце концов заключили

соглашение о совместных правах на использование выделенных ими вирусов в коммерческих целях.

Воспроизводство ВИЧ связано только с определенными клетками хозяина. Считается, что вирус способен активно проникать в клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецептор CD4+, к которому ВИЧ прикрепляется. Эти клетки относятся в основном к циркулирующим элементам крови, лимфы и тканевой жидкости, а также к неспецифическим элементам нервной ткани. Однако активную репродукцию ВИЧ достоверными методами наблюдали пока только в лимфоцитах и некоторых видах макрофагов, что говорит об обязательном участии этих клеток в развитии инфекционного процесса. Вирус выделяют и культивируют на культурах лимфоцитов и моноцитов человека.

В настоящее время различают два типа вируса — ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по структурным и антигенным характеристикам. Существуют достоверные отличия в течении заболевания, вызываемого разными типами вируса. Течение инфекции, вызываемой ВИЧ-2, считается более продолжительным. Среди ВИЧ-1 и ВИЧ-2 исследователи выделяют большое число генетически отличных групп.

Строение вируса иммунодефицита человека представлено на рис. 1.1 (см. цветную вклейку). ВИЧ 1-го типа — вирус диаметром около 100 нм. Полная вирусная частица представляет собой ядро (core), где находятся две молекулы РНК, состоящие из 9749 нуклеотидных пар (н.п.), которые кодируют 12 белков и ферменты ВИЧ. РНК ВИЧ расположена внутри нуклеокапсида (внутренняя часть вируса). Основное содержимое (матрикс) вирусной частицы и нуклеокапсид окружены липидной оболочкой — частью мембраны клетки, от которой вирус отпочковывается. Ядро окружено оболочкой (env), на которой находится гликопротеид gp120 (цифра соответствует молекулярной массе в кДа).

- РНК ВИЧ-1 включает гены структурных белков:
 - ✦ Gag (group-specific antigen) — кодирует внутренние белки (около 2000 н.п.);
 - ✦ Pol (polymerase) — кодирует три фермента ВИЧ-1 (около 2900 н.п.);
 - ✦ Env (envelope) — кодирует белки оболочки вируса gp120 и gp41 (около 1800 н.п.).
- Геном ВИЧ-1 также содержит гены неструктурных белков:
 - ✦ регуляторных белков Tat и Rev;
 - ✦ вспомогательных белков Vif, Nef, Vpr и Vpr.

В каждой вирусной частице в небольшом количестве содержится транспортная РНК, необходимая вирусу на этапе обратной транскрипции.

Структурные белки. Gag. В ходе трансляции РНК ВИЧ-1 образуется белок размером 55 кДа (p55). В дальнейшем после отделения вирусной частицы от клетки происходит ее «созревание», при этом под действием протеазы ВИЧ p55 разрезается на четыре белка.

- Матриксный белок (p17), выполняющий функцию «подкладки» для оболочечного белка.
- Капсидный белок (p24), защищающий сердцевину вириона.
- Нуклеокапсидный белок (p9), формирующий сердцевину вириона конической формы и защищающий геном вируса.
- Белок р6, обеспечивающий связь между р55 и вспомогательным белком Vrg. ВИЧ-1 содержит три фермента: обратную транскриптазу (р66/р51), интегразу (р31) и протеазу (р10), которые при трансляции считываются в виде белка-предшественника **Gag-Pol** (р160). При созревании вирусной частицы полипептид Pol «отрезается» от Gag путем протеолиза с формированием ферментов вируса.

Обратная транскриптаза ВИЧ — белок, состоящий из двух субъединиц (р66 и р51), обеспечивает реакцию обратной транскрипции для формирования одноцепочечной ДНК, а затем достраивает комплементарную ей цепь. Обратная транскриптаза не имеет механизма проверки считывания информации, и в процессе реакции обратной транскрипции могут возникать мутации.

Протеаза ВИЧ — белок, состоящий из двух одинаковых субъединиц, обеспечивает расщепление предшественников Gag и Gag-Pol во время созревания вирионов. **Интеграза ВИЧ** обеспечивает встраивание провирусной ДНК в геном клетки-хозяина.

Env — оболочечный белок, по форме похожий на шипы, состоит из находящегося на поверхности gp120 и трансмембранного белка gp41. Основная роль gp120 — связывание вирусной частицы с клетками, на поверхности которых находятся рецепторы CD4+ и CCR5(CXCR4). Для ВИЧ-1 описано так называемое явление «слушивания», при котором в сыворотке крови обнаруживают значительное количество свободного gp120, участвующего в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции. Несмотря на «слушивание», вирусная частица способна прикрепляться к клетке, поскольку для процесса связывания достаточно и 12 молекул gp120 (обычно их 72). В составе белка gp120 выделяют участок V3 («петля V3»), включающий пять доменов и отличающийся повышенной вариабельностью. Именно непостоянство этого участка вириона ответственно за неэффективность гуморального звена иммунной системы организма при ВИЧ-инфекции. Трансмембранный белок gp41 обеспечивает проникновение вируса в клетку путем слияния вирусной и клеточной мембран (процесс фузии), а также удерживает весь оболочечный белок Env в липидном бислое вирусной мембраны.

Неструктурные белки. Белок Tat необходим для высвобождения ДНК и увеличения транскрипции матричной РНК как матрицы для синтеза всех остальных белков ВИЧ-1. Основная функция **белка Rev** — обеспечение целостности РНК ВИЧ-1 в процессе ее транспорта из ядра в цитоплазму.

Вирусный **белок Vrg** относят к вспомогательным белкам, он участвует в формировании преинтеграционного комплекса и подготов-

ливаает мембрану ядра клетки к проникновению преинтеграционного комплекса. В отличие от других ретровирусов, ВИЧ-1 проникает через ядерную мембрану, то есть инфицирует неделящиеся клетки. Для проникновения других ретровирусов в ядро необходимо, чтобы ядерная мембрана растворилась в процессе деления клетки.

Белок Vpr — поздний вирусный белок, который выявляют в составе клеточной мембраны инфицированных клеток. Он способствует процессу почкования (выходу вирионов из клетки), а также деградации CD4-рецепторов. Было обнаружено, что при наличии у пациентов дефектного белка Vpr ВИЧ-1 уровень РНК ВИЧ в крови существенно ниже. Среди этих пациентов часто выявляют лиц с медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции.

Белок Vif в основном обнаруживают в цитоплазме. Его основная функция — блокирование активности АРОВЕС3G (клеточный белок 3G семейства АРОВЕС). В результате действия АРОВЕС3G происходят изменения в ДНК ВИЧ-1 и ее количество снижается.

Ранний белок **Nef** — главный фактор патогенности ВИЧ. У больных, инфицированных вирусом, содержащим дефектный белок Nef, заболевание не прогрессирует или прогрессирует крайне медленно. У больных ВИЧ-инфекцией с высоким уровнем РНК ВИЧ, как правило, выявляют активный белок Nef. Этот белок обеспечивает включение поверхностного антигена Env в состав новых вирусных частиц, повышает продукцию вируса, предотвращает суперинфекцию, осуществляя отрицательную регуляцию количества поверхностного CD4+ и удаляя с поверхности инфицированной клетки молекулы CD28+ (костимулирующие молекулы, необходимые для презентации антигена и активации Т-лимфоцитов). Кроме того, Nef включает программу антиапоптоза, что приводит к увеличению жизни инфицированной ВИЧ клетки.

Геном ВИЧ-2 отличается от ВИЧ-1 структурой *env* и заменой гена *vpr* на *vrx*.

Жизненный цикл ВИЧ — период времени (около 3 ч) от момента прикрепления вируса к клетке-мишени до образования новых вирусных частиц. В жизненном цикле ВИЧ можно выделить несколько этапов (рис. 1.2, см. цветную вклейку).

- Прикрепление ВИЧ к клетке посредством взаимодействия белка gp120 вируса с двумя рецепторами на поверхности клетки — CD4+ и корецептором CCR5 либо CXCR4. Вначале происходит связывание CD4+ с gp120, в результате чего gp120 изменяется. Три молекулы gp120 раскрываются наподобие лепестков цветка, открывая при этом участок gp120, который связывается с корецептором CCR5. Корецепторы CCR5 и CXCR4, так называемые хемокиновые, — рецепторы для биологически активных белков хемокинов, продуцируемых макрофагами (хемокины MIP-1a и MIP-1b), активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами (RANTES). Хемокины принимают непосредственное участие в реакциях воспаления и иммунном ответе.

- Модификация формы gp41 вируса, подтягивание вирусной частицы к клетке и процесс слияния (фузии) мембран клетки и вируса. Внеклеточная часть gp41 включает два участка (HR1 и HR2), имеющих спиралевидную форму. Вначале участки HR1 и HR2 дополнительно закручиваются в спираль, область HR2 как бы встраивается в область HR1, в результате чего молекула gp41 существенно укорачивается, происходит сближение вирусной и клеточной мембран и их слияние. Делеция в 32-й паре гена *CCR5* человека (мутация *Delta32*) ассоциирована с отсутствием одноименного рецептора и снижением восприимчивости к ВИЧ. Обнаружено, что ген *CCR5-Delta32* значительно реже встречается у жителей регионов Европы, входивших в состав Римской империи. Вместе с тем люди с соответствующей мутацией не относятся к совершенно невосприимчивым к ВИЧ. Это может быть связано как с разнообразием штаммов ВИЧ (отдельные штаммы могут присоединяться к обоим рецепторам), так и с путем заражения. Если ВИЧ попадает в кровоток, минуя тканевые барьеры, он может сразу инфицировать лимфоциты.
- Процесс «раздевания» вируса, в результате которого в цитоплазме клетки РНК ВИЧ освобождается от белков капсида и нуклеокапсида, и процесс обратной транскрипции РНК ВИЧ обратной транскриптазой — построение сначала одноцепочечной, а затем двухцепочечной копии ДНК вируса. В инфицированных ВИЧ клетках обнаруживают одну вирусную ДНК линейной формы и две — кольцевой.
- Проникновение ДНК вируса в составе преинтеграционного комплекса в ядро клетки через мембрану ядра и интеграция ДНК вируса в хромосомную ДНК клетки под действием интегразы ВИЧ. Внедренную в генетический материал клетки ДНК вируса называют провирусной ДНК. Максимально эффективно перемещается в ядро клетки и интегрирует в хромосому кольцевая молекула ДНК.
- Образование генетического материала вируса (РНК ВИЧ) в результате считывания информации с провирусной ДНК под действием РНК-полимеразы клетки; выход матричной РНК ВИЧ из ядра в цитоплазму клетки.
- Считывание информации с РНК ВИЧ и синтез белков вируса при участии ферментов клетки.
- Перенос вирусных белков к месту сборки, упаковка и сборка новых вирионов; отпочкование и созревание вирусных частиц под действием протеазы вируса.

В течение дня в организме может образоваться до 1 млрд вирусных частиц, а каждая инфицированная клетка за время жизни успевает сформировать около 250 новых вирионов. Поскольку у ВИЧ нет специальных механизмов коррекции генетических ошибок, то он, как и другие лентивирусы, имеет выраженную склонность к мутациям. Отмечено, что наиболее часты мутации ВИЧ, связанные с продукцией

обратной транскриптазы. Чаще возникают точечные мутации в виде замены одного нуклеотида на другой, но и этого бывает достаточно, чтобы изменить структуру вирусного белка. Встречаются также включения новых нуклеотидов или их выпадения. Эти изменения дают еще более выраженные изменения в структуре закодированных белков. За длительный период нахождения вируса в организме может накапливаться значительное количество мутантных вариантов ВИЧ.

ВИЧ-1 преобладает во всем мире, ВИЧ-2 до сих пор циркулирует преимущественно в отдельных районах Западной Африки, а также в некоторых других странах, куда вирус был завезен выходцами из этого региона. Отдельные штаммы ВИЧ-1 отличаются вариабельностью генов *env*, а также *nef*, *tat*, *rev*. По вариантам строения отдельного фрагмента гена *env* выделяют «субтипы», или «клайды», обозначаемые заглавными буквами латинского алфавита А–Н, О и т.д.

Международная база данных (<http://hiv-web.lanl.gov>) в 2009 г. содержала информацию приблизительно о 250 тыс. вариантов ВИЧ-1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей геномов ВИЧ-1 позволил выявить три группы вирусов: М, N и О. Большинство известных в настоящее время изолятов ВИЧ-1 относят к группе М (главная группа). По данным филогенетического анализа вирусы этой группы достоверно подразделяют на девять субтипов (А, В, С, D, F, G, H, J и К), при этом по номенклатуре 2005 г. субтипы А и F разделены еще на подсубтипы А1, А2 и F1, F2 соответственно. Различия в нуклеотидных последовательностях гена *env* в пределах одного субтипа не превышают 15%, а между субтипами А–Н, объединяемыми в группу М, достигают 35%. Вирусы этих субтипов ВИЧ-1 пока явно доминируют на планете, хотя существует определенная связь распространения отдельных субтипов с различными пораженными контингентами. В дальнейшем была обнаружена также неоднородная группа вирусов О (от англ. outline), генетически еще более отдаленная, но имеющая пока ограниченное распространение — преимущественно в Камеруне и других странах Западной Африки. Кроме того, геномы около 10% всех изолятов ВИЧ-1 имеют мозаичную структуру и, по-видимому, произошли в результате рекомбинации. Выделенные от эпидемиологически не связанных пациентов такие рекомбинанты получили название «циркулирующие рекомбинантные формы», обозначаемые CRF01_AE, CRF43_02G, CRF45_cpx.

Распределение подтипов ВИЧ-1 в разных частях нашей планеты крайне неоднородно и, вероятно, отражает особенности распространения вируса из Центральной Африки в новые регионы и группы риска, поскольку только в Африке представлены все субтипы ВИЧ-1. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) / Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ, больше всего случаев ВИЧ-1 инфекции в мире вызвано вариантами субтипа С, связанными с крупномасштабными эпидемиями в Южной Африке, Индии и Эфиопии. Широкое распространение в Северной и Южной Америке, Западной Европе и Австралии получил субтип В.

Субтипы А и D преобладают в Африке. В других географических регионах обнаружены более редкие варианты вируса: субтипы F в некоторых областях Центральной Африки и Восточной Европы, рекомбинантная форма CRF01_AE в Юго-Восточной Азии. В России и других странах Восточной Европы и Центральной Азии в настоящее время доминирует субтип А ВИЧ-1. Кроме того, были получены данные, что в разных группах населения в разные периоды времени могут преобладать разные субтипы. Исследования, проведенные В.В. Покровским и А.Ф. Бобковым, показали, что во время эпидемии (вероятно, при заражении одновременно двумя субтипами ВИЧ) может происходить рекомбинация разных субтипов, что приводит к еще большей неоднородности штаммов ВИЧ, выделяемых на территории. Обнаружение рекомбинантных субтипов ВИЧ и экспериментальные исследования продемонстрировали, что при встрече двух вариантов ВИЧ и более в одной клетке они могут обмениваться генетическим материалом (рекомбинировать), что выступает дополнительным механизмом изменчивости ВИЧ. Оказалось, что на территории Калининградской области циркулирует рекомбинант субтипов А и В ВИЧ-1, причем его гены *env* принадлежат субтипу А, а *gag* типичны для субтипа В.

В результате изменчивости могут возникать штаммы, отличающиеся по многим характеристикам, в том числе по устойчивости и восприимчивости к различным антиретровирусным препаратам. Так, например, различают штаммы, способные и не способные образовывать синцитий. Последний образуется в том случае, если на поверхности зараженной клетки появляется поверхностный антиген, который может соединяться с рецептором других клеток, имеющих CD4+. Чаще синцитий-образующие штаммы избирательно прикрепляются к клеткам, имеющим рецептор CXCR4, а не образующие — к клеткам, экспрессирующим на своей поверхности рецептор CCR5, но некоторые варианты могут использовать оба рецептора. Первые поражают преимущественно лимфоциты, а вторые хорошо культивируются в культурах моноцитов и могут поражать макрофаги. Не образующие синцитий варианты доминируют на ранней стадии ВИЧ-инфекции, они преодолевают тканевые барьеры слизистых оболочек, размножаясь в макрофагах. С этими формами связывают и поражение центральной нервной системы (ЦНС) при ВИЧ-инфекции. Появились сведения, что разные субтипы ВИЧ-1 обладают разной способностью к формированию синцитий-образующих вариантов.

В ранний период ВИЧ-инфекции образующие синцитий вирусы подавляются защитными механизмами организма. Появление синцитий-образующих вирусов сопряжено с быстрым падением количества CD4+-клеток и развитием клинических проявлений иммунодефицита.

Каких-либо данных, убедительно свидетельствующих о связи выраженности клинических проявлений с различными субтипами ВИЧ, в настоящее время не опубликовано, однако обнаружение такой зависимости не исключается. Определение субтипов имеет пока в основном эпидемиологическое значение.

ВИЧ 2-ГО ТИПА

ВИЧ-2 также приводит к развитию иммунодефицита вследствие снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов. ВИЧ-2 был впервые выделен в 1985 г. сотрудниками L. Montagnier от двух африканцев, имевших заболевание, похожее на СПИД. Поскольку данный вирус не удалось распознать при помощи антител к ВИЧ, его назвали ВИЧ-2.

Строение ВИЧ-2 подобно строению ВИЧ-1, однако большинство структурных белков ВИЧ-2 отличается по молекулярной массе и антигенной характеристике от белков ВИЧ-1. Поверхностные гликопротеины ВИЧ-2 имеют молекулярную массу 105/125 и 36 кДа и обозначаются gp105/125 и gp36, в отличие от гликопротеинов ВИЧ-1 (gp120 и gp41). Белок р26 формирует нуклеокапсид ВИЧ-2 (ВИЧ-1 – белок р24), а белок р16 – матриксный каркас (ВИЧ-1 – р27).

ВИЧ-2 сходен по структуре с одним из вирусов обезьян в Африке. Его выделяют от дымчатых мангобеев, которые выступают хроническими носителями инфекции без клинических проявлений иммунодефицита. Эндемичные территории для ВИЧ-2 – страны Западной Африки. Кроме того, вирус обнаруживают в Анголе и Мозамбике. На 1 сентября 2010 г. на территории Российской Федерации инфекция, обусловленная ВИЧ-2, была установлена только у трех женщин, заразившихся вирусом при сексуальных контактах с жителями Африканского континента.

В отличие от ВИЧ-1, инфекция, вызванная ВИЧ-2, менее контагиозна, поскольку для удвоения количества его вирусных частиц необходимо в 6 раз больше времени, чем при ВИЧ-1, и соответственно вероятность его передачи на ранних стадиях заболевания в 5–8 раз ниже. Кроме этого, ВИЧ-2 редко передается от матери ребенку. У больных с инфекцией, обусловленной ВИЧ-2, как правило, обнаруживают более низкие уровни РНК ВИЧ (по сравнению с ВИЧ-1), в результате чего отмечают более медленное снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов и соответственно медленное развитие клинической картины иммунодефицита. При сравнении частоты летальных исходов у больных ВИЧ-1- и ВИЧ-2-инфекцией с одинаковым уровнем РНК ВИЧ не выявлено каких-либо существенных различий.

В настоящее время существует ряд сложностей при оказании помощи больным ВИЧ-2-инфекцией. Значительная доля таких больных инфицированы также ВИЧ-1. Существующие руководства по клиническому течению и терапии посвящены только инфекции, вызванной ВИЧ-1. Вместе с тем лечение больных ВИЧ-2-инфекцией имеет свои особенности. Так, применение препаратов из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (невирапин, этравирин, эфавиренз) и ингибиторов слияния (энфувиртид) неэффективно у больных ВИЧ-2-инфекцией. Схемы антиретровирусной терапии (АРТ), включающие ингибиторы протеазы (ИП), эффективны у больных с инфекцией ВИЧ-2. Наибольшей эффективностью обладают схемы АРТ, основанные на использовании «усиленных» ИП. Вместе

с тем мутации резистентности к ИП могут существенно различаться при ВИЧ-1- и ВИЧ-2-инфекции, поэтому у части больных ИП могут оказаться неэффективными. Ингибиторы интегразы (ралтегравир, элвитегравир) и хемокиновых рецепторов (маравирок) подавляют репликацию ВИЧ-2.

Глава 2

Патогенез ВИЧ-инфекции. Патогенез иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции

Л.В. Серебровская, О.Н. Хохлова, Л.А. Иванова

Патогенез ВИЧ-инфекции, как и любого инфекционного заболевания, складывается из двух противоборствующих факторов — воздействия возбудителя и ответных защитных реакций организма. В результате этого противоборства побеждает возбудитель, обеспечивая себе многолетнее выживание в организме человека. Иммунные феномены, развивающиеся у больных, были хорошо описаны еще при открытии возбудителя ВИЧ-инфекции, тогда как многолетнее изучение патогенеза болезни показало особую, значимую роль этих явлений в ее прогрессировании.

ВИЧ циркулирует во внутренних жидкостях организма в виде вириона, содержащего рибонуклеиновую кислоту (РНК). Он способен активно проникать в клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецептор CD4+, необходимый для прикрепления вируса. Этот рецептор присутствует на таких клетках, как Т-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, клетки микроглии и другие клетки нервной системы, мегакариоциты, моноциты, эозинофилы, эпителиальные клетки кишечника и клетки Лангерганса.

В процессе жизненного цикла ВИЧ при помощи белка gp120 связывается с клеточным рецептором CD4 клетки-мишени. Белок gp120 присутствует на поверхности Т-хелперов, макрофагов и клеток микроглии. Описанный процесс называется прикреплением и требует наличия на поверхности клетки-мишени корецептора (CCR5 или CXCR4), меняющего конфигурацию белка gp120, что позволяет белку gp41 распаковаться и встать в клеточную мембрану, после чего происходит процесс слияния вирусной частицы с клеткой. Затем начинается обратная транскрипция вирусной РНК под воздействием фермента вируса — обратной транскриптазы. На первом этапе однонитевая вирусная РНК транскрибирует в двухнитевую спираль ДНК-РНК, затем РНК-нить распадается, оставляя однонитевую ДНК.

После этого обратная транскриптаза доделывает одностратную ДНК в двухнитратную ДНК-спираль. На следующем этапе интегразы отщепляет по динуклеотиду от каждого 3'-конца ДНК. При этом образуются два клейких конца, которые позволяют интегрировать вирусную ДНК, доставленную в ядро клетки, в клеточный геном. На данном этапе геном инфицированной клетки содержит генетическую информацию ВИЧ. Последующая активация клетки индуцирует транскрипцию провирусной ДНК в матричную РНК. Вирусная матричная РНК мигрирует в цитоплазму, где из нее транслируются структурные белки для нового вируса. Некоторые белки слишком длинные и будут обрезаны вирусной протеазой на более мелкие белки капсида. Этот этап является критическим для создания функционирующего вируса. Далее происходит сборка вирусных частиц и их созревание. Две нити РНК собираются, к ним достраиваются ферменты вируса, и вокруг них выстраиваются белки, формируя капсид, — незрелая вирусная частица покидает клетку, прихватив с собой мембрану клетки-хозяина с ее гликопротеинами. Образовавшиеся вирусные частицы внедряются в новые клетки, вызывая их гибель и нарушая взаимодействие с другими клетками. Это ведет к нарушениям иммунитета, которые постепенно прогрессируют и становятся более глубокими. Имеется четкая связь между прогрессированием заболевания и снижением числа CD4-клеток, что считается главной особенностью патогенеза заболевания. Нарушается также функция лимфоцитов хелперов-индукторов, что приводит к спонтанной активации В-клеток и развитию поликлональной гипергаммаглобулинемии за счет продукции неспецифических иммуноглобулинов. Как следствие, повышается концентрация циркулирующих иммунных комплексов. В результате выраженных сдвигов в иммунной системе снижается сопротивляемость к вторичным (чаще оппортунистическим) инфекциям и опухолям. За счет прямого цитопатического действия вируса или в результате опосредованного действия (аутоиммунные механизмы) возможно поражение клеток нервной системы, клеток крови, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем. После многолетней борьбы наступает истощение защитного потенциала организма, что приводит к финальному иммунодефициту.

Имунологические нарушения при ВИЧ-инфекции обусловлены прогрессирующим снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов, что и приводит к развитию иммунной дисфункции и возникновению вторичных заболеваний. Как и в случае любой другой популяции клеток крови, снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов в кровяном русле может объясняться тремя группами причин: повышенной скоростью разрушения клеток, нарушением их продукции или перераспределением данной популяции в организме. Очевидно, что при ВИЧ-инфекции задействованы все три механизма, однако какой из них является ведущим, до сих пор остается предметом дискуссий.

Известно, что ВИЧ оказывает прямое цитотоксическое действие на инфицированные им клетки. Гибель клетки наступает в результате нарушения целостности мембраны во время высвобождения вируса,

накопления неинтегрированной вирусной ДНК, нарушения проницаемости плазматической мембраны. Важным биологическим свойством ВИЧ, обуславливающим его цитопатический эффект, признано образование синцитиев — гигантских многоядерных клеток, формирующихся при слиянии инфицированных и неинфицированных CD4+ Т-лимфоцитов. Помимо прямого цитотоксического действия, ВИЧ запускает клеточный и гуморальный иммунный ответ, который приводит к гибели как инфицированных, так и неинфицированных CD4+ Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности вирус или его антигены. Основными эффекторными клетками, обеспечивающими противовирусную защиту организма, выступают цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, которые разрушают инфицированные вирусом клетки. Однако уменьшение количества CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции можно лишь частично объяснить их прямой деструкцией вирусом и цитотоксических Т-лимфоцитов. При ВИЧ-инфекции нарушается продукция CD4+ Т-лимфоцитов. Наблюдается поражение не только лимфоцитарного, но и других ростков кроветворения. Фенотипический и функциональный анализ клеток-предшественников в костном мозге выявил различные аномалии этих клеток. Несмотря на то что полипотентные стволовые гемопоэтические клетки слабо экспрессируют рецептор CD4+ и корецепторы CXCR4 и CCR5, необходимые для проникновения ВИЧ, по мнению большинства исследователей, они напрямую не поражаются вирусом. По-видимому, под действием ВИЧ изменяется микроокружение стловых клеток и комплекс цитокинов, в результате чего нарушаются их нормальная пролиферация и дифференцировка. На поздней стадии заболевания угнетение кроветворения усугубляют влияние возбудителей оппортунистических инфекций и вызываемый ими интоксикационный синдром, а также многие лекарственные препараты, применяемые как для лечения ВИЧ-инфекции, так и при вторичных заболеваниях.

Еще одной мишенью для ВИЧ выступает тимус — орган иммунной системы, в котором происходит дифференцировка большей части Т-лимфоцитов организма. В тимусе имеется большое количество клеток на разных стадиях созревания, несущих рецептор CD4+. При морфологическом исследовании тимуса у больных ВИЧ-инфекцией обнаруживают уменьшение количества тимоцитов и другие изменения структуры органа. В кровяном русле выявляют уменьшение количества «наивных» CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RA+/CD62L+, а также клеток, несущих TREC (от англ. T-cell receptor excision circles — вырезанные кольца Т-клеточного рецептора), — маркер, свидетельствующий о предшествующей реорганизации Т-клеточного рецептора, наличие которого характерно для клеток, недавно вышедших из тимуса. В пользу данной гипотезы свидетельствуют и клинические наблюдения. Известно, что у 20–30% детей при внутриутробном заражении ВИЧ наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. Такое же быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции отмечают и у пациентов пожилого возраста, у которых тимус подвер-

гается инволюции. Данные наблюдения подтверждают важную роль тимуса в поддержании пула «наивных» Т-лимфоцитов и пополнении их запаса в условиях ускоренной клеточной гибели.

Уменьшение фракции циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов также происходит за счет их перераспределения и ухода из кровеносного русла в периферические лимфоидные органы и ткани. При ВИЧ-инфекции обнаруживаются увеличение количества провоспалительных цитокинов в лимфатических узлах, что приводит к повышенной экспрессии таких молекул адгезии, как васкулярные молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1). Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия CD4-клетками L-селектина (CD62L), обеспечивающего циркуляцию лимфоцитов между лимфатическими узлами и кровеносным руслом. Следствием этого становится миграция лимфоцитов в периферические лимфоидные органы. Эти процессы в значительной мере влияют на циркулирующие в крови CD4+ клетки.

В настоящее время ведущую роль в патогенезе иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции отводят активации иммунной системы, что проявляется повышением скорости пролиферации Т- и В-лимфоцитов и выработкой провоспалительных цитокинов. Описано значительное увеличение скорости деления CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией и уменьшение периода жизни этих клеток.

Причины иммунной активации до конца не ясны. Ранее полагали, что основная причина хронической иммунной активации — постоянное присутствие ВИЧ в организме. Однако у обезьян, инфицированных непатогенными штаммами SIV (от англ. Simian immunodeficiency virus — вирус иммунодефицита обезьян), при высоких показателях вирусной нагрузки (ВН) был отмечен низкий уровень активации иммунной системы. Это заставило предположить наличие других факторов, обуславливающих возникновение и поддержание иммунной активации. Одним из таких факторов является феномен микробной транслокации. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции вирус активно размножается в лимфоцитах пейеровых бляшек тонкой кишки. При этом в первые недели после заражения происходит массовая гибель CD4+ Т-лимфоцитов, основная часть которых находится в лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта. В результате происходит увеличение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки и продукты распада микроорганизмов попадают в кровяное русло. Эти данные подтверждаются значительным повышением в крови больных с ВИЧ-инфекцией уровня липополисахарида (основного компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий), а также ДНК микроорганизмов, уровень которых снижается под влиянием АРТ. Кроме того, недавние исследования показали, что у больных ВИЧ-инфекцией отмечается избирательное исчезновение особой группы CD4+ Т-лимфоцитов, так называемых Т-хелперов 17-го типа (Th17), которые у здоровых людей отвечают за антибактериальную и про-

тивогрибковую защиту кишечника и располагаются в пейеровых бляшках. Отсутствие клеток этой популяции Т-лимфоцитов может способствовать микробной транслокации.

Таким образом, нарушение кишечного барьера может служить причиной появления в крови большого количества продуктов распада микроорганизмов, что может приводить к хронической иммунной активации. В настоящее время многие специалисты считают, что уровень иммунной активации выступает более значимым прогностическим фактором для оценки прогрессирования ВИЧ-инфекции, чем ВН. Однако описанные явления и их роль в патогенезе ВИЧ-инфекции нуждаются в дальнейшем изучении.

Каковы бы ни были причины иммунной активации, ее последствия для организма крайне неблагоприятны, поскольку активная репликация вируса происходит главным образом в интенсивно делящихся CD4+ Т-лимфоцитах. Кроме того, этот процесс индуцирует апоптоз.

Состояние иммунной активации сопровождается изменением иммунного фенотипа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. На поверхности Т-лимфоцитов появляются специфические антигены (активационные маркеры), к которым относят HLA-DR (англ. HLA, Human Leukocyte Antigens, человеческие лейкоцитарные антигены), CD38+, CD25+ и др. Исследование экспрессии этих маркеров позволяет напрямую оценить уровень активации иммунной системы. Наиболее часто с этой целью используют маркер CD38+ — мембранную молекулу, которая регулирует адгезию, пролиферацию и продукцию цитокинов и экспрессируется активированными лимфоцитами. Экспрессия Т-лимфоцитами CD38+ находится в прямой корреляционной связи с количеством РНК ВИЧ в плазме крови и обратной — с количеством CD4+ Т-лимфоцитов. По мнению некоторых исследователей, экспрессия маркеров активации на CD8+ Т-лимфоцитах имеет большую значимость для оценки прогрессирования заболевания по сравнению с ВН и количеством CD4+ клеток.

Лимфоциты при ВИЧ-инфекции имеют и другие аномалии иммунного фенотипа. У больных ВИЧ-инфекцией наблюдаются изменения соотношения «наивных» CD4+ Т-лимфоцитов (CD45RA+/CD62L+) и клеток памяти (CD4+/CD45RO+): относительное содержание «наивных» клеток уменьшается, тогда как пул клеток памяти увеличивается. При этом разнообразие Т-клеточного рецептора, в норме обеспечивающее ответ на большое количество разных антигенов, становится ограниченным.

Также отмечено снижение на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах экспрессии CD28+ — важнейшей костимулирующей молекулы, необходимой для эффективного взаимодействия Т-лимфоцитов с антиген-презентирующими клетками. По данным С.G. Lange и соавт., уровень CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28+, определяет эффективность вакцинации у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Особого внимания заслуживают изменения, касающиеся ВИЧ-специфичных лимфоцитов. В целом ВИЧ-специфичный иммунный

ответ не способен контролировать репликацию вируса. Противовирусную защиту обеспечивает главным образом клеточный иммунитет. Исследования ВИЧ-специфичных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов показали, что их большая часть секретирует интерферон γ , но при этом теряет способность пролиферировать и секретировать интерлейкин-2 (ИЛ-2). Были обнаружены нарушение пролиферации и созревания CD8+ Т-лимфоцитов, снижение количества внутриклеточного перфорина и связанная с этим пониженная лизирующая способность. Данные изменения касаются только ВИЧ-специфичных лимфоцитов, в то время как лимфоциты, специфичные к другим вирусам, например к цитомегаловирусу, не имеют подобных аномалий. При проведении АРТ в период острой ВИЧ-инфекции специфичный иммунный ответ частично сохраняется.

В последние годы появились многочисленные публикации, описывающие участие в патогенезе ВИЧ-инфекции Т-регуляторных клеток (Treg). Эти клетки относят к CD4+ Т-лимфоцитам, и их функция состоит в подавлении активности других Т-клеток. Считается, что Treg играют важную роль в предотвращении аутоиммунных реакций, однако сведения об участии Treg в патогенезе ВИЧ-инфекции противоречивы. По данным одних исследователей, Treg, подавляя ВИЧ-специфичный иммунный ответ, способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции, в других работах показано, что Treg снижают уровень иммунной активации и таким образом обуславливают более благоприятное течение болезни. Возможно, что в патогенезе ВИЧ-инфекции задействованы оба механизма, однако их роль и влияние на течение заболевания нуждаются в дальнейшем изучении.