

ВИЧ - инфекция и СПИД

Алиса Букринская

В конце 70-х годов в Калифорнии и Нью-Йорке у гомосексуалистов было обнаружено странное заболевание: возникало резкое подавление иммунной защиты, на фоне которого появлялись грибковые, протозойные (вызванные простейшими), бактериальные, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Эти инфекции, связанные с иммунодефицитом, приводили к летальному исходу. Они были названы «оппортунистическими инфекциями». Наиболее частыми были довольно редкое заболевание – пневмоцистная пневмония, вызванная простейшим *Pneumocystis carinii*, и саркома Капоши, вызванная вирусом герпеса человека 8-го типа; это заболевание обычно появляется в пожилом возрасте и протекает доброкачественно, а у ВИЧ инфицированных приводит к смертельному исходу. Подобные оппортунистические инфекции на фоне иммунодефицита были обнаружены в других группах высокого риска – у наркоманов, пользующихся внутривенным введением наркотиков с помощью шприцев; проституток; гемофиликов; при частых переливаниях крови. У пациентов было обнаружено резкое снижение определенной группы лимфоцитов крови – Т-хелперов, содержащих рецептор CD4.

Возникло подозрение, что иммунодефицит вызван инфекцией, возможно, вирусом. Поиски возбудителя проводили путём анализа клеток культуры ткани, полученных от больных пациентов. В 1983 году Люк Монтанье и его сотрудники в Институте Пастера в Париже выделили из клеток культуры ткани возбудитель иммунодефицита, за что 2 года назад были удостоены Нобелевской премии. В том же году вирус был выделен американским вирусологом Робертом Галло. Вирус был назван «Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1), *Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)*». Позже был выделен сходный вирус от больных ВИЧ инфекцией в Африке, который вызывал более мягкое заболевание и по белковому составу несколько отличался от ВИЧ-1. Вирус был обозначен как ВИЧ-2. Этот вирус выделяют гораздо реже, чем ВИЧ-1, и он имеет более локальное распространение.

Оба вируса поражают определённый вид клеток крови человека- лимфоциты, обладающие рецептором CD4: CD4+ Т хелперы. Эти клетки крови регулируют и активизируют функцию других иммунных клеток крови, которые являются основными защитными факторами врождённого иммунитета (на более поздних сроках инфекции защитную функцию осуществляют факторы приобретённого, специфического иммунитета, направленные на уничтожение специфических объектов). Гибель этих клеток и является причиной иммунодепрессии - неспособности узнавать и уничтожать попавшие в организм чужеродные объекты - возбудителей инфекций.

Статистика заболевания. ВИЧ-инфекция обнаружена во всех странах мира, и в настоящее время число больных приближается к 40 миллионам. Из них 17 миллионов зарегистрировано в африканских странах. В их числе 15 миллионов женщин и 2 миллиона детей. В США более 1 миллиона больных. Группами высокого риска по-прежнему являются гомосексуалисты, наркоманы, пользующиеся внутривенным введением наркотиков, проститутки. В то же время переливание крови не угрожает заражением, так как кровь тщательно контролируется на присутствие вируса.

Существует несколько причин высокой чувствительности гомосексуалистов к вирусу: концентрация вируса в семенной жидкости, её иммунодепрессивное действие на организм, травмы слизистой оболочки прямой кишки, наличие в ней чувствительных к вирусу клеток, в которых происходит первичное размножение вируса. Однако в настоящее время наиболее частой причиной заражения являются обычные гетеросексуальные связи в результате незащищённого секса (без употребления

презервативов). Вирус не передается воздушно-капельным путем, при рукопожатии, поцелуях, при контактах с кожей больных. Заражение происходит лишь при контактах с кровью и слизистыми зараженного человека. Заражение детей происходит в процессе родов и при кормлении молоком больной матери, при парентеральном введении вируса с использованием не стерилизованных шприцев и игл. Вопиющее заражение детей, приведшее к эпидемии, произошло в Калмыкии в городе Элиста, где безграмотные медицинские сестры внутривенно вводили детям лекарственные препараты не стерильными шприцами. В палате находился один больной СПИДом ребёнок, который явился источником эпидемии. Позже один из зараженных детей попал в детское отделение больницы в Ростове, и были заражены находящиеся в этих палатах дети.

Стадии болезни. Различают три стадии болезни: острую, хроническую и финальную стадию - СПИД. Острая стадия характеризуется гриппоподобным синдромом: примерно через две недели после заражения повышается температура, появляются боли в суставах, в горле, сухой кашель, ночные поты, диарея, головная боль, слабость, в ряде случаев сыпь, увеличиваются шейные и подмышечные лимфатические узлы, появляются белые пятна на языке и во рту. Через 1-2 недели эти симптомы исчезают, и болезнь переходит в хроническую стадию. Ярко выраженные клинические симптомы отсутствуют, несмотря на размножение вируса в организме, больной работоспособен, он может не знать, что он заражен и является источником инфекции. Иммунная система активно борется с возбудителем, однако, количество Т-хелперов постепенно снижается, и их снижающееся количество является показателем прогрессирования болезни. Пока еще активно функционируют другие иммунные клетки - макрофаги и дендритные клетки, однако, эти подвижные клетки, зараженные вирусом, играют негативную роль в патогенезе инфекции, транспортируя вирус в органы и ткани и способствуя его генерализации в организме. Подвижные дендритные клетки, находящиеся в слизистых оболочках, переносят вирус в слизистые кишечного и респираторного трактов. Макрофаги, отличающиеся замечательной способностью захватывать чужеродные объекты и нейтрализовать их, имеют доступ к различным органам и тканям и даже способны преодолеть гематоэнцефалитический барьер – заслон для защиты головного и спинного мозга от проникновения чужеродных агентов. Однако, с помощью этих клеток вирус разносится в разные органы и ткани и уже на ранней стадии инфекции проникает в головной мозг, у больного появляются неврологические симптомы: изменение походки, ослабление памяти, тремор, депрессия.

В хронической стадии постоянно продуцируется вирус, заражаются новые Т-хелперы и постепенно снижается их количество. Больные жалуются на головную боль, усталость, диарею, потерю веса. В этой стадии необходимо активное лечение, благодаря которому продолжительность хронической стадии может продлиться на много лет (10-20 лет) до полного истощения механизмов иммунитета. В крови появляются антитела к вирусным белкам, по наличию которых обычно ставят диагноз заболевания. Однако, в то время как при большинстве заболеваний антитела играют защитную роль, нейтрализуя вирус, при ВИЧ инфекции вирус, ассоциированный с антителами, легче проникает в клетки, и антитела защищают его от антивирусного действия клеточных элементов.

При резком понижении числа Т-хелперов (с 800 -1300 до 200 в 1 микролитре крови) болезнь переходит в финальную стадию - СПИД. На фоне иммунной депрессии возникают оппортунистические инфекции, с которыми организм уже не может бороться. При снижении количества Т-хелперов до 50 в 1 микролитре крови наступает летальный исход.

Лекарственные «коктейли». Созданы эффективные лекарственные «коктейли», содержащие несколько антивирусных препаратов, действующих на разные вирусные мишени, в том числе на ферменты обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. К индивидуальным препаратам у пациентов быстро возникает устойчивость в результате мутационных изменений вируса. К сожалению, из-за высокой стоимости препаратов они

мало доступны для развивающихся стран, значительные их количества африканские страны получают бесплатно. Из 9 миллионов нуждающихся в лечении антивирусные препараты получают только 4 миллиона. Все чаще применяются микробициды - дешевые препараты, нейтрализующие вирус, вводимые во влагалище и прямую кишку перед сексуальным актом.

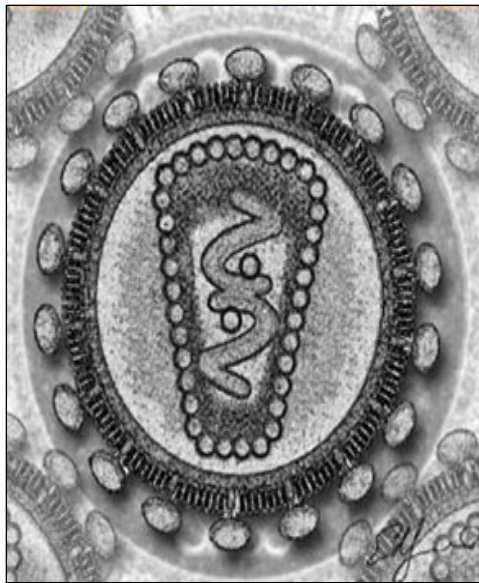
Вирус иммунодефицита человека и патогенез инфекции. Вирус иммунодефицита человека относится к семейству ретровирусов, содержащих уникальный фермент - обратную транскриптазу, который может переписывать вирусную РНК на комплементарную ДНК с таким же генетическим кодом. Гены человека, как и других организмов, представлены дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), а гены многих вирусов, в том числе ВИЧ - рибонуклеиновой кислотой (РНК). Однако, для своей основной цели - интеграции вирусных генов в ДНК хромосомы человека - вирус должен переписать РНК на ДНК, используя при этом обратную транскриптазу.

Вирус имеет округлую форму, в его центре находится сердцевина, содержащая геномную РНК, обратную транскриптазу, интегразу для интеграции в клеточные хромосомы, и другие ферменты.

Сердцевину окружает липопротеиновая оболочка, в которую встроены вирусные белки, узнающие рецепторы чувствительных клеток. Эти белки формируют шипики на поверхности вирусной частицы (Рис.1).

Рецепторы на поверхности чувствительных клеток предназначены, естественно, не для вируса, а для клеточных нужд - для проникновения в клетку необходимых субстратов из внешней среды. Этим рецепторам, используемым ВИЧ, два - CD4 и CCR5 (рис.2). Если бы вирус проникал в любые клетки, где он не смог бы произвести свое потомство, он мог бы исчезнуть из человеческой популяции. Поэтому узнавание рецепторов на поверхности чувствительных клеток является важным стратегическим приемом вирусов.

Рис.1а. Схема строения вируса иммунодефицита



У каждого вируса есть свои специфические рецепторы на клеточной поверхности, которые определяют чувствительность организма к вирусу. Высокая чувствительность к вирусу иммунодефицита человека представителей черной расы объясняется отсутствием у них мутаций рецептора CCR5, в то время как некоторые представители белой расы устойчивы к вирусу благодаря мутациям этого рецептора, в результате чего он не узнается вирусом.

Вирус не только прикрепляется к клеточным рецепторам, но и взаимодействует с клеточной мембраной, вызывает её слияние с вирусной мембраной и обеспечивает проникновение вируса в клетку. В цитоплазме происходит «раздевание» вируса - удаление более не нужных ему поверхностных белков и обнажение сердцевины.

Высвобождается находящийся в сердцевине обратнотранскриптазный комплекс и прикрепляется к цитоскелету (Рис.3).



Рис.16. Электронная микроскопия вируса. Рис. 2. Проникновение вируса в клетку.

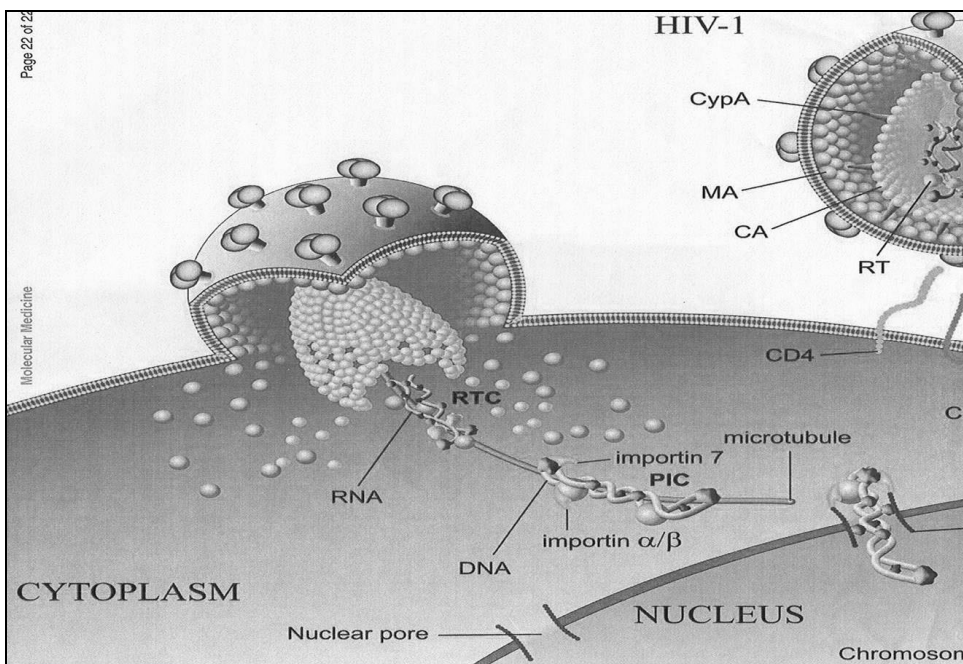


Рис.3. Выход вируса из клетки комплекса к клеточному ядру.

Актиновые волокна цитоскелета обеспечивают быстрый и безопасный транспорт вирусного прединтеграционного комплекса к клеточному ядру.

Во время своего транспорта к ядру обратная транскриптаза вируса переписывает вирусную РНК на ДНК. Прединтеграционный комплекс проникает в ядро через ядерные поры и с помощью вирусного фермента интегразы при участии клеточных ферментов стабильно интегрирует с клеточным геномом. Последовательности вирусной ДНК в составе хромосомы называются «провирус». Образование провируса является фатальным фактором, необратимо приводящим к летальному исходу. Провирус активируется сразу же после формирования и опять с помощью клеточных ферментов приобретает контроль

над управлением клеточными механизмами. Эта способность вирусов, позволяющая подавлять экспрессию генов клетки-хозяина и синтезировать в зараженной клетке свое потомство с использованием клеточных механизмов, называется «генетическим паразитизмом». Провирус, находясь в составе хромосомы человека, недоступен для используемых в настоящее время лекарственных препаратов.

На матрице провируса синтезируются информационные РНК, которые транспортируются в цитоплазму и иницируют синтез вирусных белков на клеточных рибосомах. Существует две группы вирусных белков: структурные и неструктурные белки. Структурные белки входят в состав вируса, они синтезируются в виде длинного предшественника, который нарезается вирусным ферментом протеазой на зрелые белки. Поэтому ингибиторы протеазы являются обязательным компонентом антивирусных «коктейлей». Неструктурные белки остаются в клетке и адаптируют ее к синтезу вирусного потомства. В ядре синтезируется вирусная геномная РНК. Вирусные компоненты транспортируются в обратном направлении по цитоскелету клетки-хозяина, на этот раз к месту сборки вируса - клеточной липопротеиновой мембране. Сборка вируса происходит в участках мембраны, обогащенных холестерином – в липидных рафтах. Высокое содержание холестерина необходимо для репликации вируса.

После сборки вирусных частиц они почкуются, выходя во внешнюю среду. Для выхода вирусных частиц из клетки вирус остроумно использует клеточный экспортный механизм, направленный на удаление дефектных и ненужных клетке белков. При этом вирусные частицы обволакиваются клеточной мембраной и таким образом приобретают свою собственную оболочку. В оболочку встраиваются наружные вирусные белки, узнающие клеточные рецепторы.

Немного о собственных исследованиях. Исследования, проводимые в нашей лаборатории в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского Российской Академии Медицинских наук в Москве, посвящены изучению сборки ВИЧ-1 и способов её блокирования. Объектом исследования является вирусный матриксный белок р17. Это члночный белок, обладающий как нуклеофильным, так и мембранотропным сигналами, регулирующий сборку вируса. Он появляется в зараженной клетке на ранней стадии инфекции и ответственен за транспорт к клеточной мембране как основного участника сборки вируса Гаг белка, так и вирусной геномной РНК. Мы ищем способы блокирования его мембранотропной функции.

Предположительный прогноз борьбы с заболеванием. Изучение ВИЧ инфекции и способы ее лечения широко проводятся во многих странах и щедро финансируются правительствами. Выявляются новые вирусные мишени и создаются новые эффективные лекарственные препараты для лечения болезни и её предупреждения. Широко ведутся исследования по созданию вакцин. Нет сомнения в том, что эти исследования увенчаются успехом, будут созданы эффективные безвредные вакцины и получены лекарственные препараты, которые смогут заблокировать развитие инфекции и избирательно нейтрализовать провирус.

Источники

1. Adamson C.S, Freed E.O. HIV-1 assembly, release and maturation. Adv.Pharm.2007, 55, 347.
2. Bieniasz P.D. The cell biology of HIV-1 virion genesis. Cell host and microbe, June 18.
3. A.G. Bukrinskaya. HIV-1 matrix protein: a mysterious regulator of the viral life cycle. Virus Research 2007, v.124, p.1-11.