

# ПАТОГЕНЕЗ И ДИНАМИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Отличительным признаком ВИЧ-инфекции является глубокий иммунодефицит в результате прогрессирующей количественной и качественной недостаточности хелперных Т-лимфоцитов. Уменьшение до определенного уровня числа Т-лимфоцитов, в особенности тех, которые несут маркер CD4+, ведет к развитию так называемых оппортунистических состояний - различных инфекционных заболеваний и опухолевых процессов. Следует отметить, что некоторые проявления СПИДа, такие, как саркома Капоши и отдельные неврологические нарушения, невозможно объяснить лишь иммуносупрессивным эффектом вируса ВИЧ, поскольку эти нарушения могут проявляться задолго до начала развития иммунологических дефектов.

Комбинация патогенного и иммунопатогенного действия вируса ВИЧ в процессе развития инфекции с момента ее начала до развития клинической симптоматики является достаточно сложной и разнообразной. Важно отметить, что патогенетические механизмы ВИЧ-инфекции являются многофакторными и многофазными и могут различаться на отдельных фазах заболевания. По указанной причине необходимо знать особенности течения ВИЧ-инфекции для того, чтобы полнее понять эти патологические процессы.

## 7.1 Молекулярно-клеточные механизмы развития ВИЧ-инфекции

### Играет ли роль цитотоксическое действие вируса ВИЧ на иммунные клетки?

В настоящее время ведутся активные дискуссии о механизмах, ведущих к гибели иммунных клеток при ВИЧ-инфекции. В лабораторных условиях в системе *in vitro* было продемонстрировано множество механизмов прямого цитотоксического действия вируса на иммунные клетки, ведущего к развитию дисфункции иммунной системы (Gallo, Salahuddin, Popovic, et al. 1984; Levy, Hoffman, Kramer, et al. 1984; Shaw, Hahn, Arya, et al. 1984; Popovic, Sarngadharan, Read, et al. 1984; Sodroski, Goh, Rosen, et al. 1986; DeRossi, Franchini, Aldovini, et al. 1986; Lifson, Reyes, McGrath, et al. 1986; Lifson, Feinberg, Reyes, et al. 1986). Несмотря на обилие подобных данных, пока, однако, неясно, каков этот механизм или какова комбинация механизмов, которые ответственны за развитие инфекции и разрушение Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4+.

Количественный анализ ВИЧ-инфицированных клеток указывает на то, что прямое цитотоксическое действие вируса является далеко не единственным патогенетическим механизмом гибели CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. В частности, на ранней асимптоматической стадии инфекции пропорция ВИЧ-инфицированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов по отношению к неинфицированным составляет лишь от 1:1000 до 1:100 (Pantaleo, Graziosi, Butini, et al., 1991; Schnittman, Greenhouse, Psallidopoulos, et al., 1990). Несмотря на то, что по мере развития инфекции данная пропорция увеличивается, она редко превышает 1:100, даже у больных с клиническими симптомами СПИДа (Schnittman, Greenhouse, Psallidopoulos, et al., 1990; Bagnarelli, Menzo, Valenza, et al., 1992; Connor, Mohri, Cao, et al., 1993; Michael, Vahey, Burke, et

al., 1992; Poznansky, Walker, Haseltine, et al., 1991). Причем, даже в лимфоидной ткани, где имеет место концентрация вирусной нагрузки, и степень экспрессии вируса достигает своего максимума, пропорция ВИЧ-инфицированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов не достигает такого уровня, при котором прямое цитотоксическое действие вируса можно было бы отнести к основному патогенетическому механизму ВИЧ-инфекции. Эти причины указали на необходимость поиска ряда других непрямых механизмов, виновных в гибели Т-лимфоцитов и развитии инфекции.

### Роль клеточной активации в патогенезе ВИЧ-инфекции

В норме иммунная система находится в состоянии ожидания внешнего антигенного стимула. Активация иммунной системы является важным компонентом адекватного иммунного ответа на внешний антиген. В физиологических условиях, после того, как иммунная система прореагирует на антигенный стимул, она возвращается в состояние относительного спокойствия. Однако во время ВИЧ-инфекции иммунная система находится в состоянии постоянной активации в связи с постоянной вирусной репликацией и наличием хронической инфекции. Такое состояние персистирующей активации характеризуется гиперстимуляцией В-лимфоцитов (ведущей к гипергаммаглобулинемии); спонтанной пролиферацией лимфоцитов; активацией моноцитов; экспрессией маркеров активации на поверхности CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов; гиперплазией лимфоузлов (в особенности, на ранней стадии процесса); усиленной секрецией провоспалительных цитокинов; повышенным уровнем неоптерина, β<sub>2</sub>-микроглобулина, кислото-чувствительного интерферона, и растворимых рецепторов интерлейкина-2; а также аутоиммунными процессами (Cohen, Kinter, Fauci., 1997; Ascher, Sheppard, 1990; Fauci, 1996; Ascher, Sheppard. 1988, Fauci and Lane, 2000).

Репликационный цикл ВИЧ-инфекции в наибольшей степени достигается в активированных лимфоцитах (Zack, Arrigo, Weitsman, et al., 1990; Bukrinsky, Stanwick, Dempsey, et al. 1991). Существует ряд доказательств того, что репликация вируса ВИЧ зависит от антиген-опосредованной активации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. ВИЧ-инфицированные лица с сопутствующей инфекцией характеризуются временным повышением уровня вирусемии, которая коррелирует со степенью иммунной активации, вызванной антигенами, отличающимися от антигенов вируса ВИЧ (Claydon, Bennett, Gor, et al. 1991; Fultz, Gluckman, Muchmore, et al. 1992; Но, 1992; O'Brien, Grovit-Ferbas, Namazi, et al. 1995; Staprans, Hamilton, Follansbee, et al. 1995; Stanley, Ostrowski, Justement, et al. 1996; Goletti, Weissman, Jackson, et al. 1996)

Постоянная иммунная активация может иметь ряд отрицательных последствий. Во-первых, процесс обратной транскрипции, интеграции и распространения вируса характеризуется гораздо большей интенсивностью в активированных Т-лимфоцитах по сравнению с неактивированными (хотя и инфицированными) клетками. Важным фактором также является вероятность истощения иммунной системы и ее неспособность реагировать на широкий спектр антигенов в результате длительного и постоянного антигенного сигнала (Fauci and Lane, 2000). Кроме того, активация иммунной системы может способствовать элиминации клеток посредством явления, называемого апоптозом – программированной гибели клеток (см. ниже), а также за счет секреции определенных цитокинов, способных индуцировать экспрессию вирусов ВИЧ. Важно отметить, что цитокины, которые индуцируют Т-клеточную активацию, способствуют дальнейшему усилению репликации вируса путем перевода латентных инфицированных клеток в состояние, при котором они становятся активными продуцентами вируса (Chun, Engel, Ehler, et al. 1998). Однако, данное

явление можно рассматривать в качестве важного механизма достижения латентного резерва инфицированных лимфоцитов, которые являются труднодоступными при использовании традиционной антиретровирусной терапии. Считается, что из-за наличия такого труднодоступного резерва латентных инфицированных лимфоцитов, перспективы полного удаления вирусов ВИЧ и, следовательно, излечения больных ВИЧ являются весьма сомнительными (Silicano, 2002; Saag, 2002).

### Роль апоптоза

Апоптоз – это физиологическое явление, характеризующееся программированной гибелью истощенных клеток. Апоптоз свойственен обычным процессам органогенеза, а также клеточной пролиферации, характерной для нормального иммунного ответа. Это явление тесно ассоциировано с клеточной активацией. Существует гипотеза, согласно которой апоптоз является одним из патогенетических механизмов ВИЧ-инфекции в связи с тем, что последовательные активационные стимулы способны уничтожать CD4+ Т-лимфоциты путем апоптоза. Показано, что острая инфекция Т-лимфоцитов способна индуцировать апоптоз, а Т-лимфоциты, выделенные от ВИЧ-инфицированных больных, характеризуются повышенной степенью апоптоза по сравнению с Т-лимфоцитами, выделенными от неинфицированных больных (Laurent-Crawford, Krust, Muller, et al. 1991; Terai, Kornbluth, Pauza, et al., 1991; Groux, Torpier, Monte, et al., 1992; Meyaard, Otto, Jonker, et al., 1992).

Первые сигналы, необходимые для индуцирования апоптоза, могут исходить от перекрестного связывания рецептора CD4 вирусной молекулой gp120 или комплексом gp120/анти-gp120. Второй сигнал, непосредственно ведущий к гибели клетки, исходит от Т-клеточного рецептора, связывающего обычный невирусный антиген (Banda, Bernier, Kurahara, et al. 1992; Oyaizu, McCloskey, Coronese, et al. 1993). Кроме того, вирусный протеин, кодируемый Tat-геном, также способен вызывать гибель клеток путем апоптоза, что, вероятно, связано с усилением активации цикло-зависимых киназ и повышения концентрации лиганда CD95 (Li, Friedman, Wang, et al., 1995; Westendorp, Frank, Ochsenbauer, et al., 1995).

Многочисленные исследования показали, что степень апоптоза заметно увеличивается при ВИЧ-инфекции, и он наблюдается не только в CD4+ Т-клетках, но и в CD8+ Т-клетках и В-лимфоцитах (Muro-Cacho, Pantaleo, Fauci, 1995). Более того, интенсивность апоптоза коррелирует со степенью общей активации иммунной системы, но не со стадией заболевания или вирусной нагрузкой (Finkel, Tudor-Williams, Banda, et al., 1995; Gougeon, Lecoer, Dulioust, et al., 1996; Meyaard, Otto, Keet, et al., 1994). Вероятно, процесс апоптоза вносит определенный вклад в развитие иммунных нарушений при ВИЧ-инфекции, но, скорее всего, данный процесс представляет собой неспецифический механизм, отражающий ненормальный процесс постоянной иммунной активации.

### Роль суперантигенов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Предполагается, что в патогенезе ВИЧ-инфекции важную роль могут играть суперантигены, кодируемые либо ретровирусами, либо другими микроорганизмами. Развитие иммунного ответа на традиционные антигены происходит тогда, когда они вначале предоставляются антигенами гистосовместимости антиген-презентирующих клеток (макрофагов или дендритных клеток), а затем связываются с вариабельным участком Т-клеточных рецепторов с последующей активацией Т-лимфоцитов. Такие антигены способны активировать лишь незначительное количество клеток, а именно

менее 1/100 000 от общего числа Т-лимфоцитов. Вместе с тем, существуют особые бактериальные антигены, так называемые суперантигены, которые способны связываться и активировать целые субпопуляции Т-лимфоцитов. Это происходит не за счет связывания специфических антигенных рецепторов, а путем связывания другого участка вариабельного региона  $\beta$ -цепи Т-клеточных рецепторов. В настоящее время идентифицировано 24 семейства Т-клеток в зависимости от типа данного вариабельного участка рецепторов (Fauci and Lane, 2000). Суперантиген способен связываться со всеми клетками, принадлежащими к конкретной субпопуляции Т-лимфоцитов. Это ведет к массивной активации Т-клеток, которые, в результате, не способны реагировать на другие стимулирующие сигналы, и исключаются из процесса иммунного ответа.

Предполагается, что исключение целых клонов Т-лимфоцитов из периферической крови ВИЧ-инфицированных связано с участием вируса ВИЧ в кодировании супрантигена (Imberti, Sottini, Bettinardi, et al., 1991). Кроме того, функциональная несостоятельность определенных субпопуляций Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных, или же их большая подверженность инфицированию вирусом ВИЧ также могут свидетельствовать о роли суперантигенов в патогенезе ВИЧ-инфекции (Garcia, Dadaglio, Cilote, et al., 1996; Laurence, Hodssev, Posnett, 1992; Posnett, Kabak, Dobrescu, et al., 1995; Dobrescu, Kabak, Mehta, et al. 1995). Вместе с тем, ряд других исследований позволил установить весьма противоречивые данные, свидетельствующие о том, что указанные процессы либо связаны с сопутствующей цитомегаловирусной инфекцией, либо являются результатом простого перераспределения поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов, а не удаления самих клеток (Dobrescu, Ursea, Pope, et al., 1995; Boyer, Smith, Ferre, et al. 1993; Posnett, Kabak, Hodssev, et al., 1993; Boldt-Houle, Rinaldo, Ehrlich, 1993; Pantaleo, Demarest, Soudeyns, et al., 1994).

Таким образом, пока не существует убедительных доказательств того, что вирус ВИЧ способен кодировать синтез суперантигена. Также не существует каких-либо доказательств того, что исключение субпопуляций Т-лимфоцитов из иммунного ответа вследствие активации суперантигеном имеет патогенетическое значение при ВИЧ-инфекции. Однако, если суперантиген, ассоциированный с какими-либо микроорганизмами, и играет какую-либо роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, эта роль, вероятнее всего, связана с тем, что суперантиген, активируя целые субпопуляции Т-лимфоцитов, делает их более подверженными действию вирусной инфекции.

### Аутоиммунный механизм

Аутоиммунные процессы весьма характерны для больных, инфицированных вирусом ВИЧ, и они отражают, по крайней мере, состояние хронической активации иммунной системы. Хотя эти процессы и наблюдаются в отсутствие аутоиммунных заболеваний, описано множество клинических проявлений, которые могут быть ассоциированы с аутоиммунными состояниями. Аутоиммунные процессы при ВИЧ-инфекции характеризуются наличием антител к лимфоцитам, и реже - к нейтрофилам. Антитела к тромбоцитам могут иметь определенное клиническое значение, играя роль в развитии тромбоцитопении у больных с ВИЧ-инфекцией. Заслуживают внимания сообщения о наличии антител к ядерным и цитоплазматическим компонентам клеток, а также к кардиолипину, молекулам CD4, CD43, интерлейкину-2 и широкому спектру сывороточных белков – альбумину, иммуноглобулинам и тироглобулину (Fauci and Lane, 2000).

Кроме того, имеются сообщения о характерных для ВИЧ-инфекции перекрестных реакциях между вирусными белками ВИЧ, такими, как gp120 и gp41, с антигенами второго класса Главного Комплекса Гистосовместимости (МНС), а также антителами к белкам данного комплекса. Эти антитела могут потенциально вести к удалению клеток, несущих белки второго класса гистосовместимости посредством реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности (Golding, Shearer, Hillman, et al. 1989). Наконец, имеются сообщения о гомологичности поверхностных белков вируса ВИЧ с интерлейкином-2 и белками первого класса комплекса гистосовместимости (Grassi, Meneveri, Gullberg, et al., 1991; Silvestris, Williams, Dammacco. 1995).

### Кофакторы, участвующие в патогенезе ВИЧ-инфекции

Как эндогенные, так и экзогенные факторы могут играть определенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции посредством ряда механизмов. Одним из них является усиление экспрессии вируса за счет клеточной активации. Важным эндогенным фактором, регулирующим экспрессию вируса, является действие цитокинов, которые описаны в предыдущей главе. Среди экзогенных факторов, вероятно, действующих на репликацию вирусов, важную роль играют другие микробы. Они, поэтому, могут рассматриваться в роли реальных или потенциальных ко-факторов ВИЧ-инфекции. На основании анализа ко-инфекции ВИЧ с другими вирусными заболеваниями, такими, как вирус *Herpes Simplex I* типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна Барра, вирус гепатита В, аденовирусы, было показано, что ко-инфекция способна стимулировать экспрессию вируса ВИЧ. Аналогичным действием обладают также микоплазмы. Микобактерия туберкулеза представляет собой распространенную оппортунистическую инфекцию. Причем, у ВИЧ-инфицированных не только высока вероятность развития активного туберкулеза, но показано, что туберкулез способен ускорять процесс развития ВИЧ-инфекции. Было продемонстрировано, что уровень вирусемии в плазме значительно выше у ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом, по сравнению с уровнем вирусемии в условиях отсутствия туберкулеза, а также у больных после проведенного курса химиотерапии туберкулеза (Fauci and Lane, 2000).

## **7.2 Роль генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции**

В ряде исследований была показана роль генов Главного Комплекса Гистосовместимости, а также ряда других генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции. В частности, предполагается определенная связь генетических факторов с характером клинического течения болезни, и такими проявлениями, как саркома Капоши, диффузная лимфаденопатия, а также с предрасположенностью к длительному выживанию или, наоборот, – к более агрессивному течению. Эти генетические механизмы могут иметь отношение к экспрессии определенных эпитопов Т-лимфоцитов, обеспечивающих их более выраженные цитотоксические свойства и, следовательно, более эффективную иммунную защиту от ВИЧ-инфекции. Кроме того, возможна роль экспрессии генов, обеспечивающих более быстрое распознавание инфицированных клеток эффекторными лимфоцитами.

Наиболее убедительные доказательства важной роли генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции были опубликованы в 1996 году (Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al., 1996). Эти данные касались индивидуумов, которые имели многочисленные половые контакты с ВИЧ-инфицированными, но оставались неинфицированными. Paxton и соавторы установили, что в периферической крови у

двоих таких лиц обнаруживались моноклеарные клетки, резистентные к заражению разновидностями вируса, тропными к макрофагам, однако, эти клетки быстро инфицировались вирусами, тропными к Т-лимфоцитам. Генетический анализ позволил установить, что эти два человека унаследовали гомозиготные дефекты в генах, экспрессирующих CCR5 рецептор. Как известно, данная молекула является клеточным ко-рецептором для вирусов, тропных к макрофагам. В связи с таким дефектом, вирус оказывается неспособным связываться с макрофагами.

Популяционные исследования позволили установить, что, приблизительно, один процент западноевропейцев несут гены, гомозиготные по дефекту рецептора CCR5, а двадцать процентов являются гетерозиготными по данному гену (Samson, Libert, Doranz, et al., 1996; Dean, Carrington, Winkler, et al., 1996; Huang, Paxton, Wolinsky, et al., 1996; Zimmerman, Buckler-White, Alkhatib, et al., 1997).

Вместе с тем, когортные исследования сотен образцов ДНК, полученных от людей, принадлежащих к этническим группам из Западной и Центральной Африки и Японии, не установили ни одного дефектного гена, экспрессирующего рецептор CCR5. В когорте из 1400 ВИЧ-инфицированных западноевропейцев не было обнаружено ни одного представителя, гомозиготного по данному гену. Все это свидетельствует о важной роли гомозиготного дефекта в обеспечении протекции от заражения вирусом ВИЧ-1 (Biti, French, Young, et al., 1997; Theodorou, Meyer, Magierowska, et al., 1997; O'Brien, Winkler, Dean, et al., 1997; Michael, Nelson, KewalRamani, et al., 1998). Более того, было установлено, что наличие гетерозиготных генов, дефектных по рецептору CCR5, распространено, в большей степени, среди лиц с медленно-прогрессирующими формами ВИЧ-инфекции, по сравнению с теми, у которых болезнь развивается быстрее (Michael, Chang, Louie, et al., 1997; Cohen, Vaccarezza, Lam, et al., 1997; Eugen-Olsen, Iversen, Garred, et al., 1997).

### **7.3 Роль лимфоидных органов в патогенезе ВИЧ-инфекции**

Лимфоузлы являются основными анатомическими органами, где происходит развитие ВИЧ-инфекции. В практических целях анализ патогенеза ВИЧ-инфекции ограничивается моноклеарными клетками периферической крови. Однако лимфоциты периферической крови представляют лишь 2 процента от общего количества лимфоцитов и необязательно отражают статус иммунной системы в целом. Большинство лимфоцитов содержатся в лимфоидных органах, таких, как лимфоузлы, селезенка, лимфоидная система кишечника. Более того, репликация вируса ВИЧ главным образом происходит в лимфоидных органах, а не в крови; причем уровень вирусемии в плазме, в основном, отражает продукцию вируса в лимфоидной ткани (Pantaleo, Graziosi, Demarest, et al., 1993; Pantaleo, Graziosi, Butini, et al., 1991; Embretson, Zupancic, Ribas, et al., 1993; 362:359–362).

Прогрессирование ВИЧ-инфекции у отдельных больных характеризуется генерализованной лимфаденопатией в начальной стадии заболевания. У других больных отмечается лишь транзиторная (преходящая) лимфаденопатия. Лимфаденопатия является отражением клеточной активации и иммунного ответа на вирус, который происходит в лимфоидной ткани и проявляется гиперплазией фолликулов и зародышевых центров лимфоидной ткани. Вовлеченность лимфоузлов характерна для всех ВИЧ-инфицированных, включая даже тех, у которых не пальпируются патологические лимфоузлы. Считается, что прогрессирующая

генерализованная лимфаденопатия отражает усиленный иммунный ответ на вирус ВИЧ и ассоциируется с лучшим прогнозом.

Одновременное исследование лимфоузлов и периферической крови в различные периоды инфекционного процесса, включая ранние бессимптомные стадии, промежуточные периоды и стадию развившейся болезни, позволило установить ряд важных особенностей патогенеза ВИЧ-инфекции. При этом была использована комбинация таких методов исследования, как полимеразная цепная реакция (PCR) с ДНК и РНК в лимфоидной ткани и РНК в плазме, *in situ* гибридизация вирусной РНК, а также световая и электронная микроскопия. У большинства больных в ранней стадии инфекции, до развития выраженного иммунодефицита (уровень CD4+ Т-лимфоцитов >500/микролитр), вирусемия плазмы сохраняется на достаточно низком уровне, вирусная нагрузка (количество инфицированных клеток) в периферической крови лишь незначительна, а выделение вируса этими клетками остается на минимальном уровне. Вместе с тем, именно в этот период наблюдается феномен захвата значительного количества внеклеточных вирусных частиц фолликулярными дендритными клетками (ФДК), расположенными в зародышевых центрах лимфоузлов. *In situ* гибридизация позволяет также установить процесс выделения вируса отдельными клетками лимфоузлов. Количество таких клеток сохраняется достаточно низким на начальных этапах болезни, но значительно резко возрастает по мере прогрессирования инфекционного процесса. Микроскопическое исследование лимфоузлов показывает, что во время перехода от первичной инфекции к хронической происходит формирование зародышевых центров лимфоузлов, где имеет место задержка вируса. Процесс массивного задержания вируса в лимфоузлах вместе с интенсивным иммунным ответом, вероятно, служат главной причиной резкого снижения плазменной вирусемии, наблюдающегося у большинства больных после периода первоначальной взрывообразной вирусемии, характеризующей первичную инфекцию (Fauci and Lane, 2000).

На начальных стадиях ВИЧ-инфекции структура зародышевых центров лимфоузлов в целом сохраняется и, даже, в некоторой степени гиперплазируется в связи с пролиферацией главным образом В-лимфоцитов. На электронной микроскопии обнаруживается сеть фолликулярных дендритных клеток с множеством длинных пальцевидных отростков, которые покрывают лимфоциты зародышевых центров. Внеклеточные вирусы способны прикрепляться к этим отросткам, и таким образом предоставляться лимфоцитам с последующей их активацией. Именно это явление служит причиной постоянного напряжения иммунной системы при ВИЧ-инфекции, в результате последовательных процессов клеточной активации, ведущей к секреции таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 1 $\beta$ , фактор некроза опухолей (TNF)- $\alpha$ , и интерлейкин-6, которые способны усиливать репликацию вируса в инфицированных клетках. Более того, CD4+ Т-лимфоциты, которые мигрируют в лимфоузлы для осуществления хелперной функции, подвергаются контакту с вирусами, локализованными на поверхности фолликулярных дендритных клеток, что ведет к их дальнейшей активации и репликации вируса (Fauci and Lane, 2000).

Таким образом, при ВИЧ-инфекции нормальная физиологическая функция иммунной системы, предназначенная для очищения от вируса и развития иммунного ответа, в самом деле, ведет к неблагоприятным последствиям – активации лимфоцитов и усилению репликации вируса.

По мере прогрессирования болезни структура зародышевых центров начинает разрушаться, а функция задержания вируса становится все более ограниченной.

Электронная микроскопия позволяет установить гибель фолликулярных дендритных клеток. На этой стадии происходит усиление плазменной вирусемии, увеличение количества инфицированных лимфоцитов в периферической крови и усиление выделения вируса индивидуальными клетками. Впоследствии наблюдается полное исчезновение фолликулярных дендритных клеток из лимфоузлов с нарушением их структуры и массивным высвобождением вируса в кровоток (Fauci and Lane, 2000).

Завершающие стадии болезни характеризуются высоким уровнем плазменной вирусемии, которая отражает истинное усиление вирусной репликации в связи со значительным ограничением иммунологического контроля вирусной репликации, а также нарушением физиологической функции вирусного задержания в лимфоузлах. Процесс «сгорания» лимфоузлов значительно осложняет иммунодефицитное состояние при ВИЧ-инфекции и тем самым усугубляет неспособность адекватно реагировать на оппортунистические инфекции.

#### **7.4 Патогенетические этапы развития ВИЧ-инфекции**

##### Первичная ВИЧ-инфекция, начальная вирусемия и распространение вируса

Характер развития начальной ВИЧ-инфекции является критическим для последующего развития заболевания. В частности, феномен распространения вируса по лимфоузлам является ключевым фактором в установлении хронической и постоянной инфекции.

Развитие начальной инфекции в определенной степени зависит от пути заражения вирусом. Вирусы, которые попадают непосредственно в кровоток через зараженную кровь или ее продукты, более вероятно подвергаются начальному очищению и попадают в селезенку или другие лимфоидные органы, где происходит их репликация до критического уровня. Результатом является развитие вирусемии и дальнейшее распространение вируса (Fauci and Lane, 2000). Такой ход событий, в частности, характерен для заражения при гемотрансфузии и использовании зараженных игл и инструментов, вертикальной трансмиссии от матери к плоду и других ситуаций. В настоящее время неизвестно, какие из клеток первыми поражаются при попадании вируса. Однако, однозначно, Т-лимфоциты, несущие маркеры CD4+, а также клетки моноцитарного ряда являются конечными мишенями для инфекции.

На модели острой инфекции у обезьян было установлено, что первыми клеточными мишенями вируса ВИЧ-1 при его интравагинальной инокуляции являются клетки Лангерганса и дендритные клетки, которые затем передают вирус лимфоцитам. Известно, что дендритные клетки могут являться эффективными транспортерами вируса, способными предоставлять вирус CD4+ Т-лимфоцитам. Данный феномен вполне соответствует более общей роли дендритных клеток в качестве антиген-презентирующих клеток в процессе нормального иммунного ответа (Kahn, Walker, 1998).

После контакта вируса с CD4+ Т-лимфоцитами происходит интенсивная репликация вируса и развитие вирусемии, ведущей к интенсивному распространению вируса по региональным лимфоузлам, в головной мозг и другие ткани. После попадания вируса ВИЧ в организм инфицированные клетки могут обнаруживаться в лимфоузлах в течение 2 дней и в плазме на 5-й день после заражения. Считается, что вирусемия ассоциируется с клиническими проявлениями «синдрома острой ВИЧ-инфекции»,



который может протекать в течение нескольких недель вскоре после заражения. Также с вирусемией связаны симптомы, напоминающие мононуклеоз. Однако часто вирусемия не проявляется никакими симптомами, даже несмотря на высокую концентрацию вируса в крови и интенсивные процессы его распространения. Пока не установлена связь между степенью начальной вирусемии и прогнозом развития инфекции. Однако очевидно, что наличие вирусемии спустя 1 год после начала инфекции коррелирует с быстротой развития инфекционного процесса (Kahn, Walker, 1998, Fauci and Lane, 2000).

Как указывалось выше, важное значение в патогенезе ВИЧ-инфекции играют цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные по отношению к вирусу ВИЧ-1. Их уровень в крови обратно коррелирует с концентрацией вирусной РНК в плазме крови (Ogg, Jin, Bonhoeffer, et al., 1998). Более того, данный индикатор можно рассматривать в качестве одного из наиболее ранних проявлений ВИЧ-инфекции. В частности, было показано, что повышение концентрации цитотоксических лимфоцитов, специфичных к поверхностным вирусным белкам (Env proteins), а также концентрации их растворимых факторов (хемокинов), наблюдается при начальном снижении вирусной нагрузки. Причем, данный феномен наблюдается задолго до появления нейтрализующих противовирусных антител (Musey, Hughes, Schacker, et al., 1997)

#### Развитие хронической и устойчивой инфекции

При ВИЧ-инфекции первичный процесс редко приводит к летальному исходу. Уникальность ВИЧ-инфекции заключается в том, что, несмотря на интенсивный клеточный и гуморальный иммунный ответ, вирус уничтожается не полностью, а продолжает ограниченную репликацию, которая может протекать в течение около 10 лет до развития клинических симптомов СПИДа. Отличительной особенностью ВИЧ-инфекции является развитие хронической инфекции. В ходе данного хронического процесса репликацию вируса можно обнаружить либо путем установления вирусемии в плазме, либо путем идентификации вируса в лимфоидной ткани (Schacker, Hughes, Shea, et al., 1998).

Большинство инфекционных заболеваний характеризуется тем, что вирус полностью удаляется из организма и при этом развивается иммунитет, позволяющий предупредить повторную инфекцию. Аналогично ВИЧ, некоторые вирусы, такие, как, например, *Herpes Simplex*, не полностью удаляются из организма и переходят в латентное состояние, характеризующееся, помимо отсутствия клинических симптомов, также и микробиологической латентностью. Отличием ВИЧ является то, что вирусная репликация продолжается во время клинической латентности. Подобное явление имеет место при гепатитах В и С, однако при указанных инфекциях иммунная система не является мишенью. Как указывалось выше, вирус ВИЧ обычно не сразу приводит к летальному исходу, а имеет склонность успешно избегать противодействия иммунной системы путем установления хронического процесса с постоянной и активной репликацией вируса.

Вирус ВИЧ использует несколько механизмов, позволяющих избежать его уничтожения иммунной системой. В частности, вирус обладает уникальной способностью мутировать, однако он прибегает к данному механизму уже после установления хронической инфекции. Поскольку вирус, ответственный за начальное инфицирование, и вирус, обнаруживаемый в начале процесса хронизации, по существу идентичны, вероятно, существуют механизмы, отличные от мутаций, которые позволяют вирусу избегать уничтожения иммунной системой.

Молекулярный анализ клонотипов позволил установить, что клоны цитолитических Т-лимфоцитов, обладающих маркером CD8+, которые являются основными типами иммунных клеток, ответственных за уничтожение вируса, исчезают после начальных эпизодов быстрой экспансии. Показано, что исчезновение клонов, высокоспецифичных к вирусу ВИЧ, не могут объясняться мутацией вируса, поскольку вирус с изначальной нуклеотидной последовательностью продолжает обнаруживаться даже в условиях отсутствия специфичных клонов. Более того, в крови обнаруживаются другие клоны CD8+ Т-клеток, которые способны распознавать вирус и, вероятно, несут частичную ответственность за контролирование вирусной репликации. Считается, что исчезновение клонов цитолитических Т-лимфоцитов связано с их истощением в результате ранней взрывообразной экспансии в ответ на начальную вирусемию (Fauci and Lane, 2000).

Другой важный механизм, позволяющий вирусу избежать уничтожения иммунной системой, связан с тем, что в период первичной инфекции ВИЧ и в процессе ее перехода в хроническую форму происходит парадоксальное разделение активированных цитолитических Т-лимфоцитов от их предшественников. Причем это происходит не в лимфоидной ткани, где имеет место наиболее активная репликация вируса и последующая его диссеминация, а в периферической крови. Благодаря указанным механизмам, происходит накопление довольно значительного количества латентно инфицированных клеток, которые циркулируют в крови, не уничтожаясь цитолитическими лимфоцитами. Таким образом, несмотря на выраженный иммунный ответ и подавление вирусной репликации в ответ на первичную инфекцию ВИЧ, вирус способен выживать, что ведет к формированию состояния хронической инфекции с различной степенью репликации вируса. Этот процесс, несмотря на ограниченную интенсивность, приобретает постоянный характер. Клинически он характеризуется переходом от острой первичной инфекции к относительно длительному латентному периоду. Наличие резервного пула латентно инфицированных лимфоцитов является главным препятствием на пути полного уничтожения вируса в организме больного и его излечения (Saag et al, 2002, Silicano et al, 2002).

### Динамика вирусной инфекции

Ранее считалось, что во время латентного периода вирус не реплицируется. Однако исследования лимфоидной ткани при помощи полимеразной цепной реакции и метода *in situ* гибридизации позволили установить, что репликация вируса имеет место в течение всего периода ВИЧ-инфекции, даже во время латентного периода, когда практически невозможно культивировать вирус из нефракционированных моноклеарных клеток периферической крови. Кроме того, установлено, что плазменная вирусемия имеет место во всех стадиях инфекции.

Интерес представляют результаты математического моделирования динамики инфекции на фоне лечения лекарственных препаратов, основанных на обратной транскриптазе и ингибиторах протеазы. Показано, что применение указанных средств однозначно приводит к уменьшению концентрации вируса, уровень которого падает на 99 процентов в течение 2 недель терапии. При этом имеет место увеличение количества Т-лимфоцитов с маркером CD4+, что подтверждает патогенетическую значимость уничтожения CD4+ Т- лимфоцитов вирусом ВИЧ (Fauci and Lane, 2000).

Молекулярно-биологическими исследованиями было установлено, что 99 процентов циркулирующих вирусов имеют происхождение из вновь инфицированных клеток, и

что период полужизни циркулирующего вириона составляет приблизительно 6 часов, а вирионов в составе инфицированных клеток – около 1,6 суток. Принимая во внимание относительно постоянный уровень вирусемии в плазме и в составе лимфоидных клеток, считается, что во время ВИЧ-инфекции имеет место продукция и выделение огромного количества вирусов: около  $10^{10}$  вирионов. Кроме того, данные указывают на то, что минимальная продолжительность жизненного цикла вируса ВИЧ-1 составляет 1,2 суток. Средний период производительности вируса (время от начала высвобождения вируса до того, как он инфицирует клетку и вызовет высвобождение новых вирусных частиц) составляет 2,6 суток (Fauci and Lane, 2000).

Также было продемонстрировано, что снижение уровня плазменной вирусемии в результате антиретровирусной терапии тесно коррелирует с ограничением степени вирусной репликации в лимфоидной ткани, что подтверждает гипотезу о том, что основным местом, где происходит репликация вируса ВИЧ и высвобождение его в плазму, является лимфоидная ткань (Fauci and Lane, 2000).

Важным прогностическим фактором ВИЧ-инфекции является состояние так называемой стабильной вирусемии, которая продолжается, в среднем, около 1 года. Было установлено, что у лиц с относительно низкой вирусемией в период от 6 месяцев до 1 года прогрессирование болезни с развитием симптомов СПИДа происходит гораздо медленнее, чем у больных с высоким уровнем вирусемии в указанный период времени. По мере развития болезни происходит повышение степени вирусемии. Оценка концентрации вируса приобретает все большую клиническую значимость в принятии решений о стратегии лечения ВИЧ-инфицированного больного.

#### Иммунопатогенетические процессы во время латентной инфекции

За редкими исключениями, у ВИЧ-инфицированных больных происходит неуклонное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Причем, аналогично зависимости от степени вирусемии, клинический прогноз в значительной степени зависит от степени снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов. В течение длительного периода времени прогрессирующее снижение концентрации CD4+ Т-лимфоцитов не сопровождается какими-либо симптомами. Понимание этого привело к выделению фазы болезни, которая характеризуется как клиническая латентность, которая, однако, не является эквивалентной понятию патогенетической латентности, поскольку инфекция продолжает прогрессировать, несмотря на отсутствие клинических симптомов. Что более важно – это то, что понятие клинической латентности нельзя путать с понятием микробиологической латентности, поскольку, несмотря на присутствие клеток латентно инфицированных вирусом ВИЧ, практически всегда имеет место процесс вирусной репликации, даже на самых начальных этапах болезни.

#### Развившаяся ВИЧ-инфекция

После различных периодов времени, обычно исчисляемых годами, концентрация CD4+ Т-лимфоцитов в крови падает до критического уровня (менее 200 клеток на микролитр крови). В этот момент ВИЧ-инфицированные становятся высоко подверженными оппортунистическим инфекциям. В связи с этим, согласно СиДиСи, одним из ключевых критериев диагностики СПИДа у ВИЧ-инфицированных является концентрация CD4+ Т-лимфоцитов в крови менее 200 клеток на микролитр крови. Развитие симптоматики, как правило, характеризуется начальной астенизацией с

последующим появлением оппортунистических состояний. Однако иногда оппортунистические состояния возникают быстро.

Истощение CD4+ Т-лимфоцитов продолжает прогрессировать и нередко их уровень может снижаться до 10 клеток в микролитре крови. Даже при этом больные сохраняют жизнеспособность в течение нескольких месяцев, обычно до одного года. Такая ситуация наблюдается все чаще в последнее время в связи с тем, что больные подвергаются интенсивной антиретровирусной терапии и им проводятся профилактические меры против наиболее угрожающих оппортунистических состояний. Однако, очевидно, что при таком тяжелом уровне иммуносупрессии больные в большей степени подвержены развитию неопластических состояний и оппортунистических инфекций (Fauci and Lane, 2000).

### **7.5 ВИЧ-инфицированные с отсутствием прогрессирования и длительным выживанием**

Среднее время продолжительности первичной ВИЧ-инфекции до начала развития клинических симптомов СПИДа составляет 10 лет. В последнее время актуальным стало выделять когорты ВИЧ-инфицированных, характеризующихся длительным выживанием и отсутствием прогрессирования. К такой категории ВИЧ-инфицированных относят лиц, у которых документировано наличие ВИЧ-инфекции в течение более 7 лет при уровне CD4+ лимфоцитов, не снижающемся ниже 600 клеток на микролитр, и на фоне отсутствия клинических симптомов и показаний для антиретровирусной терапии. Показано, что приблизительно 13 процентов мужчин-гомосексуалистов и бисексуалов, которые заразились вирусом в относительно раннем возрасте, способны выживать без каких-либо клинических симптомов СПИДа в течение приблизительно 20 лет (Cohen, Kinter, Fauci., 1997).

Большинство лиц с длительным течением инфекции все же проявляют клинические симптомы оппортунистических состояний и характеризуются низкими концентрациями CD4+ Т-лимфоцитов, однако, в целом клиническое состояние сохраняется стабильным в течение нескольких лет. Механизмы такой стабильности недостаточно ясны, но, вероятнее всего, они имеют отношение к благоприятному эффекту антиретровирусной терапии и профилактическим мерам, направленным против оппортунистических инфекций. Кроме того, вероятно важными являются особенности самих вирусов и иммунологической защиты. Есть основания полагать, что у лиц с длительным течением инфекции может происходить мутация вируса с превращением их в менее вирулентные формы. Кроме того, особенности иммунологического реагирования у отдельных индивидуумов также могут играть большую роль в длительном прогрессировании болезни (Pantaleo, Menzo, Vaccarezza, et al., 1995; Cao, Qin, Zhang, et al., 1995; Learmont, Tindall, Evans, et al., 1992; Deacon, Tsykin, Solomon, et al., 1995; Kirchhoff, Greenough, Brettler, et al., 1995; Iversen, Shpaer, Rodrigo, et al., 1995; Michael, Chang, D'arcy, et al., 1995; Michael, Chang, D'arcy, et al., 1995; Huang, Zhang, Ho, 1995; Huang, Zhang, Ho, 1995)

Менее пяти процентов ВИЧ-инфицированных характеризуются длительным отсутствием прогрессирования болезни. В то время, как отсутствие прогрессирования связано с длительным выживанием, обратное не всегда соответствует действительности. В настоящее время существует множество критериев определения лиц с длительным отсутствием прогрессирования инфекции. Как указывалось выше, наиболее распространенными являются следующие: инфицирование в течение более 7

лет при стабильном сохранении уровня CD4+ Т-лимфоцитов на нормальном уровне и отсутствии антиретровирусной терапии.

Эти лица, как правило, характеризуются относительно низким уровнем вирусемии и низкой вирусной нагрузкой (характеризующейся содержанием вирус-инфицированных лимфоцитов), нормальным функционированием иммунной системы на основании кожных тестов и лимфоцитарного ответа на различные митогены и антигены, а также нормальной гистологической картиной биоптатов лимфоузлов. Хотя уровень вирусемии сохраняется достаточно низким, наличие вируса практически постоянно устанавливается при помощи полимеразной цепной реакции. Как правило, у таких больных не выявляется каких-либо качественных нарушений самих вирусов. Исключения составляют лишь случаи, когда выявляются дефектные вирусы с нарушением в гене *nef* (Cohen, Kinter, Fauci., 1997).

Роль генетических и иммунных механизмов в феномене отсутствия прогрессирования ВИЧ остается недостаточно ясной. Недавние исследования показали, что среди ВИЧ-инфицированных с длительным отсутствием прогрессирования инфекции часто встречаются лица, гетерозиготные по дефектному гену, экспрессирующему нарушенный белок CCR-5, в обычных условиях являющийся ВИЧ-специфическим рецептором макрофагов. Также была отмечена ассоциация данного явления с определенными гаплотипами генетической системы HLA, в частности, с HLA-B27, B57 и B51. С другой стороны, такие гены, как HLA-A23, B37 и B49, ассоциируются с быстрым прогрессированием инфекции (Klein, Keet, D'Amaro, et al., 1994; Keet, Klein, Just, et al., 1996; Kaslow, Carrington, Apple, et al., 1996).

Что касается иммунологических механизмов, также недостаточно ясным остается роль CD8+ Т-лимфоцитов, супрессирующих репликацию вируса. Дело в том, что значительная часть ВИЧ-инфицированных лиц характеризуются прогрессирующим течением заболевания на фоне нормального функционирования иммунной системы (Scala, D'Offizi, Rosso, et al., 1997; Cao, Qin, Zhang, et al., 1995).

Таким образом, ВИЧ-инфицированные с отсутствием прогрессирования болезни, вероятнее всего, представляют собой гетерогенную группу. У одних отсутствие прогрессирования объясняется вирусным дефектом, у других – пока недостаточно ясными генетическими и иммунологическими факторами.

**Таблица 7.1 Возможные механизмы длительного отсутствия прогрессирования ВИЧ-инфекции**  
(*Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, Elsevier Inc.*)

---

Генетические факторы инфицированных лиц

Профиль генетического комплекса HLA

Гетерозиготный статус по исключению 32-bp хемокинового рецептора CCR5

Аллели лектинов связывающих маннозу

Аллели фактора некроза опухолей

Аллели факторов связывания витамина D

Факторы, ассоциированные с иммунным ответом

Эффективные цитолитические реакции

Секреция антивирусного фактора CD8 лимфоцитов

Секреция хемокинов блокирующих связывание вируса с ко-рецептором CCR5 и CXCR4

Секреция интерлейкина 16

Эффективный гуморальный иммунный ответ

Поддержание целостности архитектуры функциональной лимфоидной ткани

Вирусологические факторы

Инфицирование ослабленными штаммами ВИЧ

---