

Большая часть болезней наших — это дело наших собственных рук. Мы могли бы почти всех их избежать, если бы сохранили образ жизни простой, однообразный и уединенный, который предписан нам был природою.

Жан-Жак Руссо

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызываемая ВИЧ, в финале которой развивается СПИД, стала одним из самых актуальных инфекционных заболеваний человека в XXI в.

Начавшаяся в конце 1970-х годов пандемия, по данным Организации Объединенных Наций (ООН) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к началу 2002 г. унесла жизни более 20 млн человек. Еще около 40 млн к этому году жили с ВИЧ/СПИДом, и в течение 2002 г. ежедневно заражались более 14 тыс. жителей Земли.

Благодаря тому, что Россия и другие страны Восточной Европы длительное время находились в изоляции и жители имели очень ограниченную возможность посещать США, страны Латинской Америки и Африки, как и граждане этих стран редко посещали Восточную Европу, эпидемия ВИЧ-инфекции в этом регионе началась позднее и стала очень актуальна в последние 10 лет.

Многие помнят ужасные события, произошедшие в Элисте, Ростове-на-Дону, Калининграде и Твери в середине 1990-х годов. Это были первые признаки того, что ВИЧ становится не только проблемой, о которой мы узнаем из средств массовой информации о жизни за рубежом.

Прошло еще несколько лет, и темпы роста количества новых случаев в России превысили показатели в странах Южной Африки, где проблема СПИДа уже давно стала не только медицинской, но и социальной и экономической.

За первые 10 мес 2017 г. территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом было сообщено о 79 075 новых случаях ВИЧ-инфекции, исключая выявленных анонимно и иностранных граждан, что на 2,9% больше, чем за аналогичный период 2016 г. «Количество новых случаев ВИЧ-инфекции продолжает расти (2014 г. — 89 808,

2015 г. — 98 232, 2016 г. — 103 438)», — следует из справки, подготовленной Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом.

По данным на 1 ноября 2017 г., за все время распространения ВИЧ-инфекции в России было зарегистрировано 1 193 890 человек, страдающих этим заболеванием. Из них по разным причинам умерли 269 282 человека. Таким образом, в ноябре с диагнозом «ВИЧ-инфекция» жили 924 608 россиян.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Впервые на проблему обратили внимание в США в 1981 г., когда специалисты отметили странную закономерность в резком снижении защитных сил организма у молодых мужчин, имевших секс с другими мужчинами. Несколько почти одновременно зарегистрированных случаев развития пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши (СК) (злокачественная опухоль, развивающаяся на коже или слизистых) у молодых лиц были описаны в «Еженедельном вестнике заболеваемости и смертности», издаваемом центром по контролю за болезнями США в июне 1981 г. Ранее развитие данных заболеваний регистрировалось только у очень пожилых пациентов с естественным снижением защитных функций организма или у больных с теми или иными формами иммунодефицита. Исследователи пришли к выводу о поражении иммунной системы неизвестной этиологии, что было подтверждено иммунологическими исследованиями. Появился термин «синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД), по-английски AIDS.

Середину 1981 г. можно считать началом эпидемии СПИДа. Уже тогда были выявлены случаи заболеваний среди инъекционных наркоманов, больных гемофилией, реципиентов донорской крови, новорожденных от матерей из групп риска, сексуальных партнеров лиц, заболевших СПИДом. Так как было известно, что приобретенные иммунодефицитные состояния связаны с воздействием на человека химических факторов или радиационного излучения, первоначально причину развития оппортунистических заболеваний искали в этих направлениях.

Предположение об инфекционной природе заболевания было высказано в июне 1982 г. на том основании, что большая часть больных СПИДом мужчин-гомосексуалистов в течение предшествовавших 5 лет имели половую связь с кем-либо из других известных больных с теми же симптомами. Тогда же впервые была выявлена связь повышения риска заболевания с наличием большого количества половых партнеров. К числу важнейших наблюдений, приведших к открытию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), можно отнести описание многих

случаев не вполне объяснимой известными причинами постоянной генерализованной лимфаденопатии (увеличения в размерах лимфатических узлов в различных участках тела) среди мужчин, имевших половые контакты с другими мужчинами. Данный симптом ранее не обращал на себя внимание исследователей.

Обнаружение больных СПИДом среди гетеросексуального населения поставило под сомнение однозначную связь с гомосексуализмом, а описание случаев СПИДа у больных гемофилией, получавших массивные гемотрансфузии, еще более склонило исследователей к предположению инфекционной природы развития иммунодефицита.

В 1983 г. в лаборатории Люка Монтаньи Института Пастера в Париже был изолирован человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус. Французские исследователи обменивались информацией о полученном вирусе с американской группой, возглавляемой Робертом Галло, который в скором времени опубликовал данные о том, что выделил сходный вирус и назвал его «человеческий лимфотропный вирус 3-го типа». В итоге за ним закрепилось название ВИЧ. Он относится к подсемейству лентивирусов, семейства ретровирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту (РНК) и имеющих ферменты: обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу, протеазу.

Первенство в открытии вируса длительное время оспаривалось двумя группами исследователей, что было связано с правом на его коммерческое использование в производстве диагностических тестов. При молекулярном исследовании штаммов вируса, принадлежавших двум лабораториям, было обнаружено, что они практически идентичны, что вызвало сомнение в истинном открытии вирусов лабораториями независимо друг от друга. Однако кто оказался первооткрывателем, а кто ловко воспользовался открытием в коммерческих целях, выяснить так и не удалось даже в процессе длительного судебного разбирательства. В итоге исследователи заключили между собой коммерческое соглашение об использовании обнаруженного вируса в разработке диагностикумов. Видимо, бурное освещение этих событий в прессе привело к появлению всевозможных версий о том, что вируса не существует вообще и все разговоры о его открытии связаны исключительно с желанием получить прибыль от производства новых диагностических тестов. Потом появились версии, что вирус существует, но создан он искусственным путем в специальных лабораториях и случайно попал в человеческую популяцию. Существуют также версии, что данный вирус раньше присутствовал у животных, возможно, у приматов, и не вызывал у человека никаких заболеваний, но благодаря выраженной

изменчивости структура его претерпела определенные изменения, и вирус стал заразным для человека.

Все эти версии не имеют под собой доказательной основы, они так и остались предположениями. Все, что мы точно знаем сегодня о вирусе, — это то, что он относится к семейству ретровирусов, характерными особенностями которого являются уникальное строение генома (источника информации для размножения) и наличие специального фермента, необходимого для копирования вируса, — обратной транскриптазы. Наличие механизма обратного считывания генетической информации, за который отвечает обратная транскриптаза, и дало название данному семейству вирусов (*retro* — обратно).

Стоит отметить, что ВИЧ, как и другие вирусы этого семейства, не обладает механизмом коррекции генетических ошибок, возникающих при построении нового вируса. Поэтому наблюдается очень сильная изменчивость его структуры, что, в свою очередь, позволяет ВИЧ избегать иммунного ответа организма на его проникновение, а также осложняет создание вакцин и препаратов для лечения данной инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

ВИЧ является представителем семейства ретровирусов, подсемейства лентивирусов (медленных вирусов). Зрелый вирион имеет средний размер 100 нм в диаметре и сферическую форму. ВИЧ имеет ядро, окруженное оболочкой. Внутренний компонент представлен электронно-плотным нуклеотидом палочкообразной формы. Основным белком нуклеотида является протеин р24, с геном связан р13. В составе нуклеотида находятся РНК и ферменты: обратная транскриптаза (ревертаза), интеграза и протеаза. Основным ферментом ретровирусов является обратная транскриптаза (ревертаза), благодаря которой при попадании ВИЧ в клетку РНК превращается в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), которая встраивается в ДНК клетки хозяина, продуцируя новые вирусные копии. Следует отметить, что генетический материал ВИЧ представлен не одной, а двумя нитями РНК, что обуславливает быструю репликацию вируса в организме зараженного человека. Липопротеиновая оболочка содержит гликопротеины gp120, gp41, обуславливающие прикрепление вируса к клетке, на поверхности которой есть рецептор — белок CD4, который соответствует по конфигурации поверхностным белкам ВИЧ как «ключ-замок» (рис. 2.1).

Вирус ВИЧ имеет сложное строение генома и неоднороден по своей генетической структуре. На земном шаре циркулируют по крайней мере два типа вируса ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ первого типа был открыт в 1983 г., второго типа — в 1986 г.

С помощью электронной микроскопии показано, что ВИЧ-1 и ВИЧ-2 имеют сходную структуру. В то же время у них есть и отличия — по молекулярной массе белков и некоторым дополнительным генам. Совпадение последовательности нуклеотидов у ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в целом составляет около 50%, причем более близки по структуре сердцевинные гликопротеины.

Филогенетически ВИЧ-2 ближе к вирусу иммунодефицита обезьян, чем к ВИЧ-1. Репликация как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 происходит в лимфоцитах CD4; оба вируса вызывают СПИД. В то же время ВИЧ-2 менее вирулентен, поэтому менее контагиозен, и вызываемое им заболевание

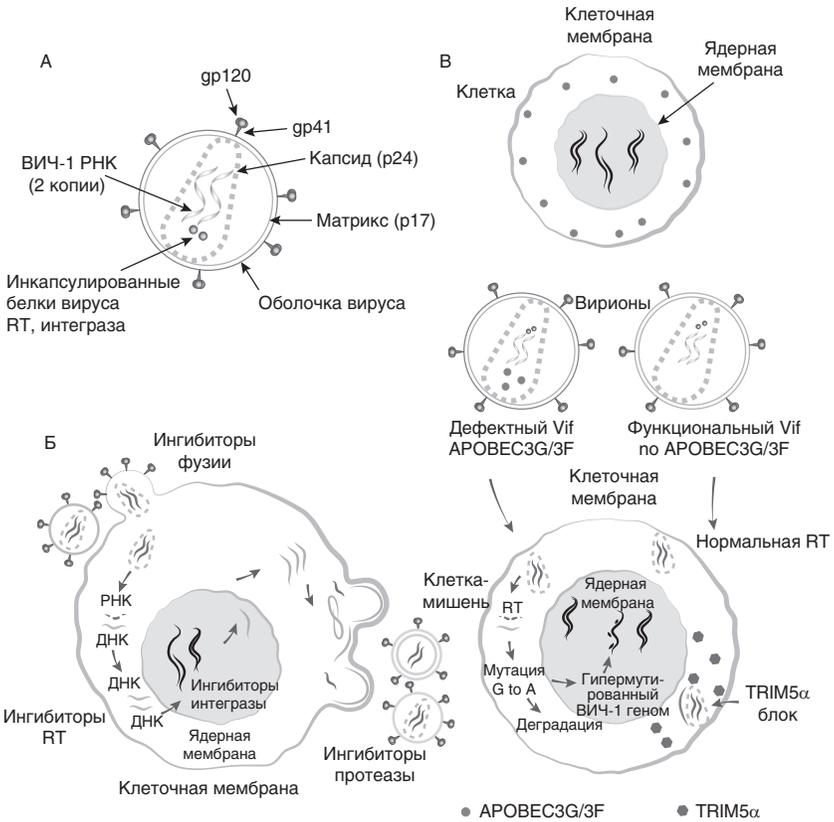


Рис. 2.1. Структурно-генетическая характеристика ВИЧ-1 (имеет 3 структурных гена — *Gag*, *Pol* и *Env*): А — поверхностные гликопротеины gp120/41 образуют выступы на поверхности вириона. При дальнейшем развитии белок *gag* расщепляется, и *Gag* p24 образует ядро. Высвобождаются геном вируса, обратная транскриптаза (RT), интеграза и ряд белков; Б — вирус претерпевает разные фазы жизненного цикла; показаны потенциальные мишени для терапии; В — ВИЧ-1 находит пути для противодействия факторам рестрикции TRIM5 α и АРОВЕС3G/3F

характеризуется более длительным латентным периодом и доброкачественным течением.

ВИЧ-2 встречается преимущественно в Западной Африке. Эпидемия ВИЧ-инфекции в мире обусловлена циркуляцией ВИЧ-1. Колоссальное распространение болезни обусловлено образованием все новых штаммов ВИЧ вследствие его высокой генетической изменчивости.

Высокая степень генетической гетерогенности отражается на структуре, функции и иммуногенности продуктов вирусных генов. В настоящее время в зависимости от строения фрагментов гена *env* выделено 10 субтипов (клайдов) ВИЧ-1, обозначаемых буквами А–J и другие, а также О (от англ. *outlier* — в стороне). Субтипы А–Н составляют группу М (*major*), сегодня доминирующую на Земле, причем почти половину составляет субтип С. С 1990 г. идет рост распространенности субтипа Е.

Изменчивость ВИЧ (в 30–100 раз, а по некоторым данным — и в миллион раз выше, чем у вируса гриппа) касается не только штаммов вируса, выделенных от разных больных, но и штаммов, выделенных от одного и того же больного на различных этапах заболевания. В инфицированном организме человека происходит быстрое изменение вируса с формированием родственных генотипических вариантов. Вирусы, выделенные от больных СПИДом на поздних стадиях заболевания, характеризуются наиболее высокой вирулентностью. Изменчивость ВИЧ и постепенное нарастание его вирулентности являются важными факторами для преодоления защитных сил инфицированного организма. Высокая генетическая изменчивость позволяет вирусу уйти от защитных механизмов иммунной системы инфицированного организма и выживать на протяжении многих лет. Изменчивостью (мутационностью) вируса также объясняются формирование резистентности (устойчивости) к антиретровирусным препаратам, используемым для лечения СПИДа, и отсутствие до настоящего времени эффективной вакцины.

Прослеживаются определенная географическая зависимость распространения отдельных субтипов ВИЧ, а также преобладание определенных субтипов в группах инфицированных в зависимости от путей заражения. Например, в США и во многих европейских странах преобладает субтип В. В Индии широкое распространение получил субтип С, в Таиланде — Е, в Уганде — D, в Бразилии — F (рис. 2.2).

Аналізу распространенности субтипов ВИЧ-1 в России и в регионах бывшего СССР посвящено несколько работ, однако все они касаются ситуации в центральных и западных областях страны. Проведенные исследования показали существование на данной территории по крайней мере 7 генетических субтипов ВИЧ-1. Так, субтип А преобладает в Украине, хотя там же встречаются и другие субтипы — В, С, D, G, H. Субтип В — в Москве и Московской области, в Санкт-Петербурге, ряде других городов центральной части России. Субтип G доминировал при нозокомиальных вспышках ВИЧ-инфекции в Элисте и ряде других городов России.



Рис. 2.2. Распределение ВИЧ-1 инфекции в мире (в скобках — преобладающие субтипы)

Учеными ГНЦ ВБ «Вектор» совместно с областным центром по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями проведена работа по изучению субтипов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных в Новосибирской области. Данные проведенного исследования представлены на рис. 2.3.

Как видно из рис. 2.3, среди ВИЧ-инфицированных Новосибирской области выявлено по крайней мере 5 различных субтипов ВИЧ-1: А, В, С, D и G. У 3 пациентов при анализе электрофоретической подвижности гетеродуплексов они могут быть отнесены как к субтипу А, так и к субтипу С. Подобные результаты могут быть объяснены присутствием у данных пациентов рекомбинантных (А и С) вирусов или инфицированием одновременно двумя разными штаммами ВИЧ-1, что, однако, менее вероятно.

При условном отнесении изолятов А и С к субтипу А можно сделать вывод, что на территории Новосибирской области преимущественное распространение получил субтип А (81% общего количества изолятов в 1987–2001 гг.). Среди лиц, заразившихся парентеральным путем (внутривенное употребление наркотиков), инфицированность субтипом А составила 71%, что эпидемиологически согласуется с распространением вируса из Украины, где этот субтип является преобладающим.

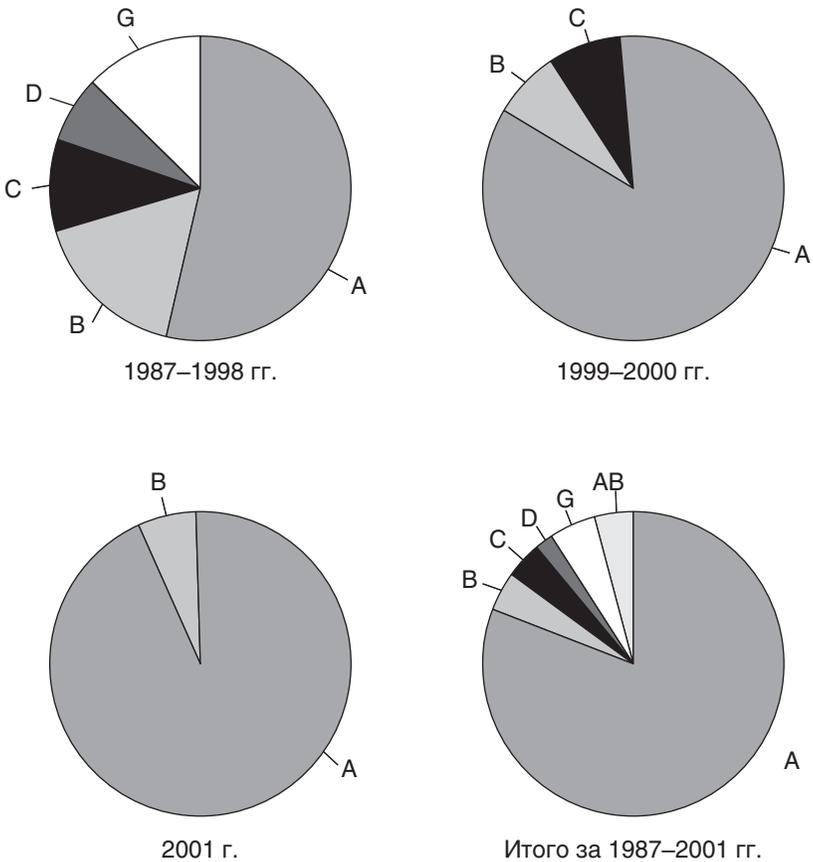


Рис. 2.3. Динамика накопления и регистрации субтипов ВИЧ-1 на территории Новосибирской области

Инфицирование субтипом В произошло в Грузии, субтипом G — в Мозамбике, D — в Уганде. Наличие разнообразных субтипов ВИЧ-1 на территории Новосибирской области свидетельствует о:

- 1) начальном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе в период проведения исследования;
- 2) наличии множественных источников инфицирования (проникновение ВИЧ из стран дальнего и ближнего зарубежья).

Дальнейшее изучение распространения субтипов ВИЧ-1 в Сибирском регионе позволит выявить доминирующие субтипы на дан-

ной территории, изменение их соотношения при дальнейшем развитии инфекционного процесса, что является существенным фактором при разработке вакцины против СПИДа.

ВИЧ отличается относительно невысокой устойчивостью к факторам внешней среды. Он практически полностью инактивируется прогреванием при температуре 56 °С в течение 30 мин; при кипячении вирус погибает через 1–3 мин; инактивируется в течение нескольких секунд при резком изменении реакции среды (снижении рН ниже 1 или его повышении выше 13) и действии дезинфицирующих веществ в концентрациях, обычно используемых в лечебно-профилактических учреждениях: 3% перекись водорода, 5% раствор лизола, 0,2% раствор гипохлорида натрия, 70% этиловый спирт и другие. В то же время вирус устойчив к действию ультрафиолетового и ионизирующего излучения.

В жидкостях с высокой концентрацией вируса (кровь, сперма) ВИЧ может сохраняться в высушенном состоянии в течение нескольких часов и даже дней. В замороженной сперме вирус переживает несколько месяцев, в крови и ее компонентах для переливания сохраняется годами.

В других биологических жидкостях (слюна, моча, пот и др.) концентрация вируса очень низка, поэтому он быстро инактивируется, а эти жидкости не являются факторами передачи вируса от больного к здоровому. В то же время есть предположение, что вирус может длительно сохранять активность в высушенной клеточной среде, в жидкости, а также в высохшей крови. Многочисленные исследования показали, что в препаратах крови, предназначенных для переливания, ВИЧ может сохранять активность годами, а в замороженной сыворотке — более 10 лет.