

68. FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition Paper No. 85 (ISBN 92-5-105513-0) 2006.

69. Salazar N, Binetti A, Gueimonde M, Alonso A, Garrido P, del Gonzalez RC. et al. Safety and intestinal microbiota modulation by the exopolysaccharide-producing strains *Bifidobacterium animalis* IPLA R1 and *Bifidobacterium longum* IPLA E44 orally administered to Wistar rats. *Int J Food Microbiol.* 2011; 144 (3):342-51.

70. Mc Nulty NP, Yatsunenkov T, Hsiao A, Faith JJ, Muegge BD, Goodman AL. et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (106):106-06.

71. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: *Lactobacillus casei*: COX-2 inhibitor. *J Clin Immunol.* 2011; 31(2):147-54.

72. So JS, Kwon HK, Lee CG, Yi HJ, Park JA, Lim SY. et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol.* 2008; 45(9):2690-9.

73. Jenks K, Stebbings S, Burton J, Schultz M, Herbison P, Highton J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2010; 37 (10):2118-25.

74. Pineda MLA, Thompson S.F., Summers K., de Leon F., Pope J., Reid G.A. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17(6):CR347-54.

Authors

Chelpachenko Olga E.

MD, Professor

460051, g. Orenburg, m/r Solnechnyy, ul. Shkolnaya, 38, tel. (3532)77-59-08, e-mail: raiaamak@mail.ru

Buharin Oleg V.

RAS member, professor, MD

Russian Federation, 460014, Orenburg, per. Dmitrievskiy, 2-1

e-mail: onckadri@mail.ru

Danilova Elena I.

Russian Federation, 460040, Orenburg, 63 line, 46

e-mail: Danilova@list.ru

Fedotova Larisa P.

Russian Federation, 460000, Orenburg, ul. Leninskaya 57-a-52

e-mail: raiaamak@mail.ru

УДК.578.53/571.27/616-092.18

Черешнев В. А.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВИЧ/СПИД

Расширенный Учёный совет Института иммунологии и физиологии

Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, 11.06.2015

Резюме. Вирус СПИДа открыт в 1983 году. За прошедшие 32 года вакцина против СПИДа не создана. При вовремя назначенном и правильно проводимом лечении развитие болезни можно приостановить. Но полного излечения не происходит. Это обусловлено ключевыми факторами патогенеза ВИЧ инфекции: высокой изменчивостью вируса, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, ролью процессов первичной инфекции в развитии болезни, хронической активацией иммунной системы, нарушениям и в системе регуляции иммунного гомеостаза. Важную роль в изучении патогенеза ВИЧ инфекции играют математические модели.

Ключевые слова: иммунология, патофизиология, ВИЧ инфекция, СПИД

Имунопатофизиология механизмов развития ВИЧ-инфекции и СПИДа

На рис. 1 иллюстрирована проблема СПИДа. Сегодня эффективны только профилактические мероприятия. Известно, как передаётся заболевание, известно, что опасно, а вот лекарств против СПИДа нет. Есть лекарства, которые останавливают болезнь, но не вылечивают ее. Нет микробицидов и нет вакцины против СПИДа.

Вирус был открыт в 1983 году



Рис. 1. Проблема СПИДа.



Рис. 2. История ВИЧ-инфекции

Прошло 32 года, и некоторые фирмы, производящие лекарства, уже закрывают, потому что от их препаратов поражается иммунная система.

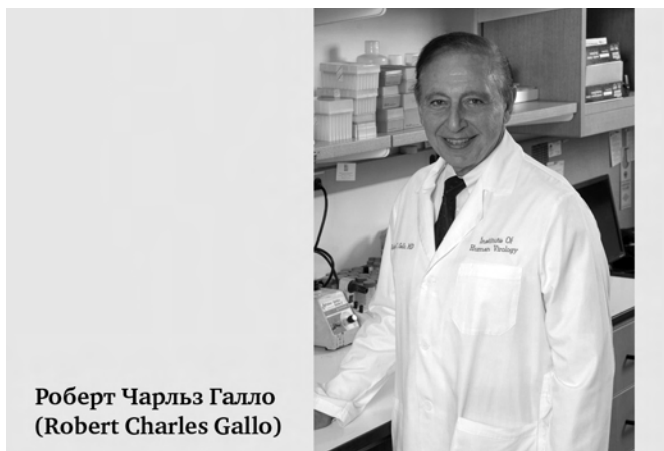
Всего две системы в организме имеют память, это память иммунологическая и память нервной системы. Больше ни одна. Но если нервная система когнитивная, формирует память в реальных условиях, это память обстоятельств и память динамики, то иммунологическая память — вне нашего сознания. Человек, переболевший гриппом, не может сказать, настроены ли его лимфоузлы так, чтобы в следующем году ничего подобного не было. Хотя и клоны есть, и инфекция была, но вирус гриппа каждый год создаёт новый мутационный штамм, со всеми вытекающими последствиями. Нужна новая вакцина.

В мире сегодня больны СПИДом около 40 миллионов человек, и эта цифра держится на одном уровне последние 20 лет. 28 миллионов из сорока — это так называемая Субсахарная Африка, ниже Сахары. Остальное по всему миру понемногу, где-то от 0,5% до 1% населения. У нас, на сегодня, в России по официальным данным больных 840 тысяч. Если у нас население 145 000 000, сейчас уже около 150 000 000 с присоединением, с миграцией, то получается где-то 0,8–0,9%. Есть официальные и неофициальные данные, потому что СПИД — это добровольная диагностика. Неучтённых ещё примерно процентов 20.

За прошедшие 32 года примерно 70 000 000 болело, 30 000 000 уже умерло. На сегодняшний день, повторяю, больных 39–40 миллионов, у нас 820–840 тысяч. Ещё одна деталь — лечение. И в России, и в других странах лечение получает примерно одна пятая часть, почему, я об этом скажу. То есть в России 150–160 тысяч. Сейчас списки на 200 000 составлены. Это зависит от уровня поражённых CD4 лимфоцитов. Когда они опускаются до определенного уровня, 300–400 клеток в миллилитре, тогда надо назначать лечение. Сейчас пришли к выводу, чем раньше начато лечение, тем лучше. Это совершенно чётко. И, соответственно, успехи за 10 лет: если до того у инфицированных матерей в 98% случаев рождались инфицированные дети, то сейчас для периода беременности есть специальные схемы терапии, усиленные схемы, конечно, оказывающие токсическое влияние на плод, но 90% матерей рожают здоровых детей. Сегодня, если беременные лечатся, если принимают это огромное количество лекарств, то и дети здоровы. Это уже десятилетний опыт наблюдений. То есть, определенно, успехи есть, но полного излечения пока не наступает.

Немного истории. В 1978 году впервые описал клинику СПИДа Роберт Галло

Люк Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси в Пастерском Инсти-



**Роберт Чарльз Галло
(Robert Charles Gallo)**

Рис. 3. Роберт Галло



**Люк Антуан Монтанье
(Luc Antoine Montagnier)**



**Франсуаза Барре-Синусси
(Françoise Barré-Sinoussi)**

Рис. 4. Люк Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси, лауреаты Нобелевской премии 2008 г.

туте в Париже выделили вирус, связали с развитием иммунодефицита и назвали «Вирус иммунодефицита»

История ВИЧ в нашей стране

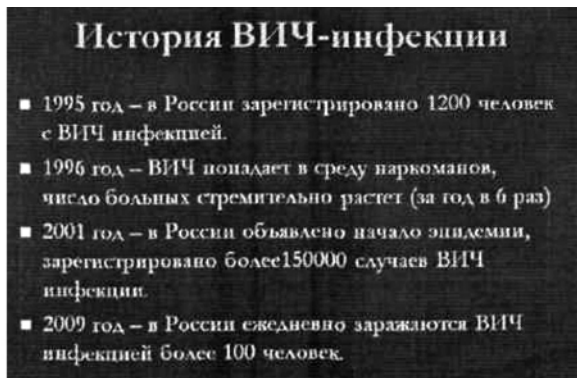


Рис. 5. История ВИЧ в России

Посмотрите, в 1995 году у нас было только 1200 случаев, сейчас 840 000. 1200 и 840 000. Понимаете, какая статистика? Вирус постоянно нарастает, нарастает, нарастает. И вот, ежедневно в России к 2009 году заражаются этой инфекцией более 100 человек.

Гипотеза возникновения СПИДа. Много было предположений и дискуссий, когда в 1983 году вирус обнаружили. Говорили что это вырвавшаяся в свердловской войсковой части инфекция: сибирская язва, следом СПИД. Или это в Соединённых Штатах специально инфекцию выпустили, потому что параллельно пошло на американский материк и у нас. Оказалось, ничего подобного. Это инфекция, которая зародилась как зоонос среди обезьян, и палеоиммунологи чётко проследили историю развития за последние 100–150 лет. Оказывается, основной источник — шимпанзе и серые мангобеи. Они сами не болеют, но являются носителями вируса СПИДа. Вот от них-то, примерно с 1908 года вирус, из зооносного, став антропоносным, перешёл на человека



Рис. 6. Разнообразие и взаимосвязь вирусов иммунодефицита человека и обезьян

Особенно ярко в 30–50-е годы, а как инфекция, уже с передачей определенными путями, он возник в 70–80-е годы прошлого века. Сейчас это определенно установлено. Распространение вируса из Африки, в основном, из региона реки Конго и Гаити, рядом с Соединёнными Штатами

Сначала с Гаити инфекция пошла на американский материк, из африканского на европейский материк. Потом уже вирусы объединились, и A1 и субтип A2, в общем, 88 субтипов было выделено официально. Сейчас их уже тысячи, для каждого региона свои вирусы. Стабилизировались в результате мутогенеза, поэтому вакцину создавать надо для каждого региона свою. То есть, созданная в Аме-

Эволюция и распространение семейства ВИЧ: типы и подтипы

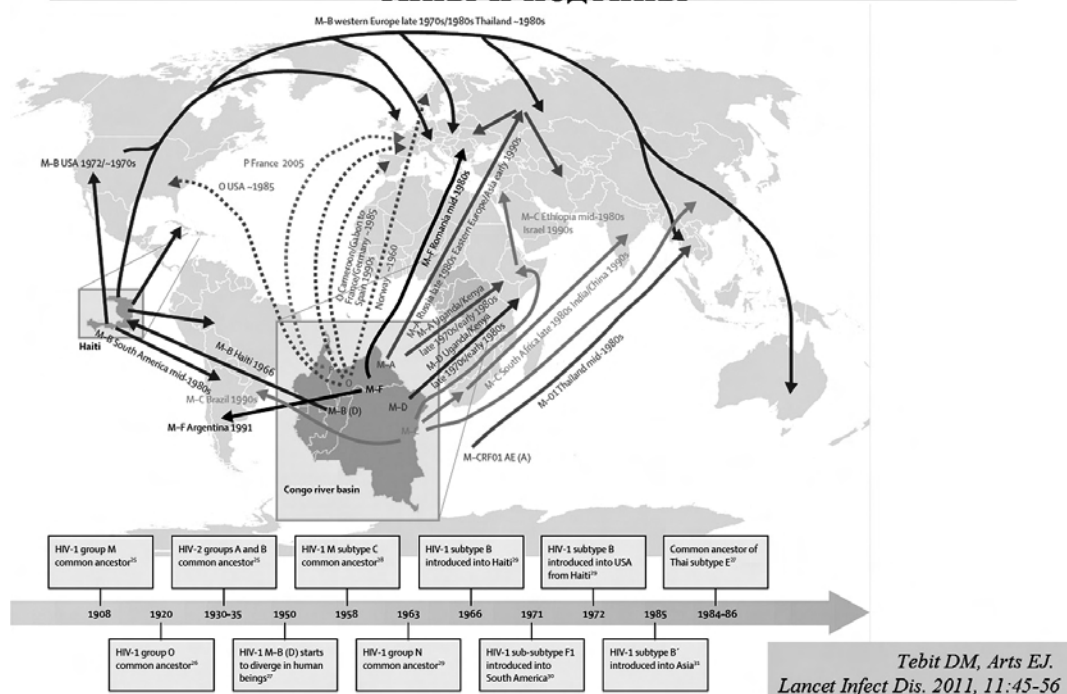


Рис. 7. Эволюция и распространение семейства ВИЧ: типы и подтипы

Партнеры Европейской программы глобального сотрудничества ВИЧ/ТБ

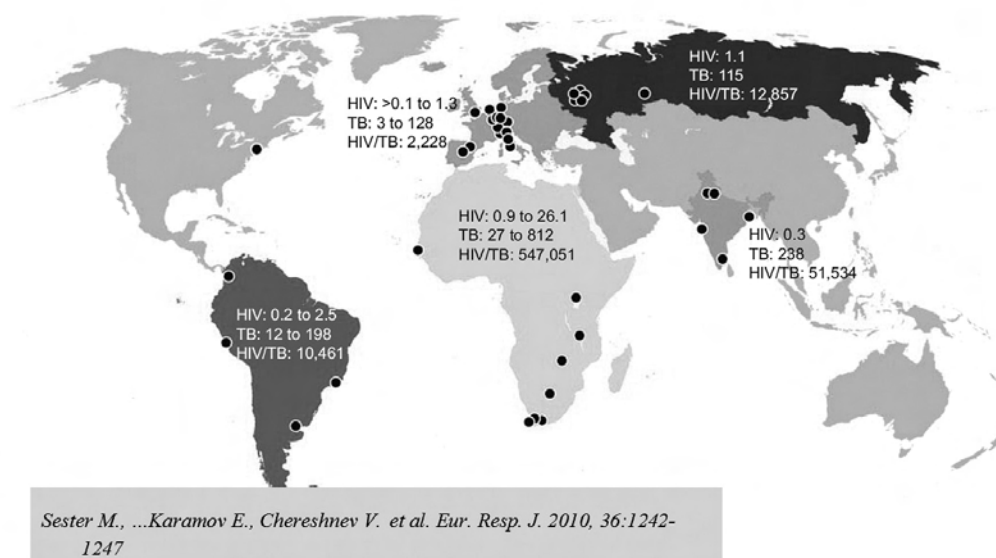


Рис.8. Партнеры Европейской программы глобального сотрудничества ВИЧ/ТБ

рике вакцина не будет работать у нас, потому что есть отличия по антигенному составу.

Ещё ведется статистика: ВИЧ + Туберкулез. Потому что туберкулез — огромная проблема, даже создана Европейская ассоциация ВИЧ-Туберкулеза.

Туберкулез сейчас вновь обострился, вновь возвращаются туберкулезные диспансеры, туберкулезные институты. Почему? На фоне ВИЧ-иммунодефицита туберкулез расцветает даже активней. И смертность очень высока. От туберкулеза погибают от 500 до 800 человек на 100 000 жителей.

Пути инфицирования:

1. Половой путь передачи ВИЧ-инфекции
2. Внутривенное введение наркотиков

ВИЧ-инфекция в 51% случаев передается половым путем!

Нахождение вируса в биологических жидкостях человека

Высокая степень риска (большая концентрация вируса)	Низкая степень риска (минимальная концентрация вируса)
<ul style="list-style-type: none"> ■ кровь, плазма, сыворотка ■ семенная жидкость ■ вагинальный секрет ■ любая биологическая жидкость, в которой видна кровь 	<ul style="list-style-type: none"> ■ слюна ■ слезы ■ моча ■ потовая жидкость ■ фекалии

Рис. 9. Вирус в крови и других биологических жидкостях человека

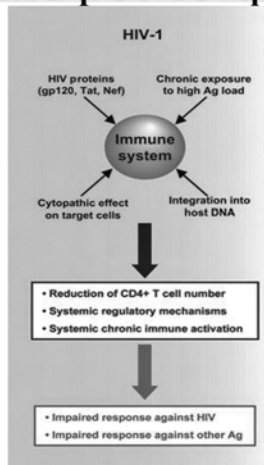
ВИЧ инфекция не передается

- При поцелуях
- При использовании одной посудой с инфицированным
- При чихании
- Через стульчак туалета
- Через укус насекомого
- В бассейне

Рис. 10. Безопасные контакты, при которых ВИЧ-инфекция не передается

Главные — это половой путь инфицирования, и у наркоманов при совместном пользовании шприцами. Рождение от ВИЧ-инфицированных женщин, было актуально ещё 10 лет назад, и сейчас возможно, если не соблюдать соответствующих условий. При пересадке органов и тканей и при использовании переливания крови. Кстати, на западе никаких препаратов крови в экстренном примене-

Системные нарушения иммунных процессов при ВИЧ инфекции



Boasso A., et al. *J Intern. Med.* 2009, 265: 78-96

Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления // *Медицинская Иммунология*, 2011, Т.13, №6. — С.557-568.

Рис. 11. Спектр заболеваний, обусловленных ВИЧ-инфекцией

нии, только иммуноглобулин. Цельную кровь в Америке переливают только по острым показаниям. Таким образом, 51% сегодня — это половой путь. Почему я говорю «сегодня»? Потому что конкурирует с ним путь заражения среди наркоманов. Обязательно необходимо для заражения, чтобы вирус попал в кровь. Слезы, моча, жидкости потовые и так далее, они, как правило, не передают вирус. Инфекция не передаётся тоже при поцелуях, при использовании посуды, при чихании. Но если есть порез, если есть повреждение, то вирус тут как тут. И если говорить в целом о спектре заболеваний, то вот иммунодефицит, который вызывает вирус, туберкулёз, и герпетическая инфекция, и все гепатиты — вирусы моментально кооперируются

Происходит потеря качества жизни, потеря веса, безусловно. И на фоне этого иммунодефицита развиваются опухоли, сразу лимфаденомы, различные виды сарком, рака и так далее и тому подобное.

Вот маленький пример — пересадка почек. В мире уже сделано более 500 000 операций. Чтобы почка не отторгалась, принимают иммуносупрессоры. И сейчас проанализировали, отчего же умирают больные с пересадками. А больные умирают. Живут 5 лет, 10, 20, некоторые 30 лет, человек живёт, в обществе его демонстрируют. И всё равно умирают. Почему? Проанализировали причины, оказалось у этих пациентов на фоне иммуносупрессантов развитие опухоли в 50–100 раз чаще, чем у обычных почечных больных. То есть, супрессируя иммунную систему, открываем ворота онкологии.

Сам вирус имеет великолепный ферментный набор

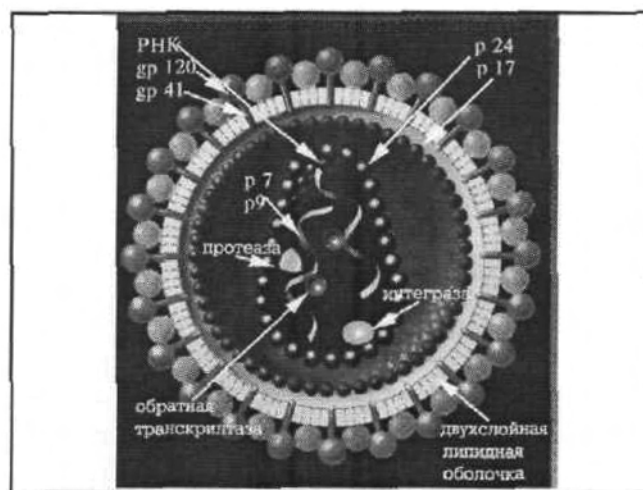


Рис. 12. Ферменты ВИЧ

Тут и протеаза, и обратная транскриптаза, и интегразы, то есть, всё, что воздействует на белковый обмен. Поэтому неслучайно вирус называют сегодня «шедевром нанотехнологий». 100 нанометров, все ферменты работающие, легко внедряется в иммунную систему, великолепно чувствует себя в организме и, вызывая атаку в организме, прежде всего внедряется в макрофаги и CD4 Т-лимфоциты

Репликация ВИЧ

- Главная мишень вируса — макрофаги, активированные и покоящиеся CD4+ Т-лимфоциты
- Интенсивность транскрипции и репликации провируса зависит от множества внешних факторов, в том числе цитокинов (например, IL-1, IL-2 и TNF-α)
- Цитокины регулируют интенсивность репликации ВИЧ и переход от латентной инфекции к литической посредством воздействия на общие пути передачи сигнала с участием транскрипционных факторов (NF-κB и Sp1).

Рис. 13. Репликация ВИЧ

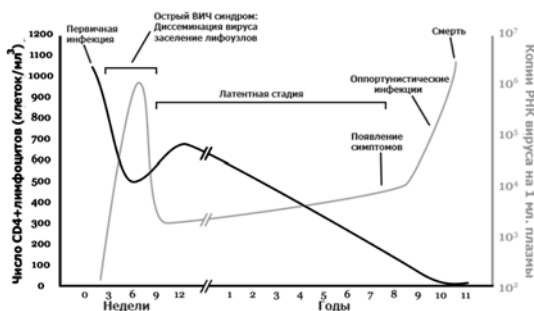
Клетки, которые должны отвечать за иммунный ответ, вирус сразу поражает. Вируса нет ни в эпителии, ни в нервных клетках, ни в

соединительной ткани, только в клетках иммунной системы. У вируса есть специфические рецепторы и эти клетки для него — среда обитания.

500 000 000 лет назад внедрение ретровирусов половые клетки, в гаметы челюстных рыб сформировало адаптивный иммунитет. Остатки РНК-вирусов и ДНК есть в гаметах, это подтверждают палеоиммунологи. Под этим влиянием гаметы трансформировались, часть из них стали лимфоцитарными клетками. И это спасает нас от вирусов. Сейчас адаптивная лимфоцитарная система стала первой мишенью вируса. Нужно искать другие иммунные пути. Какие? Опять врожденный иммунитет. Опять фагоциты, нейтрофилы. То есть, сама динамика развития патологии заставляет изменять систему иммунного ответа. Адаптивная не работает. Вирусы внедряются в Т-лимфоциты, чтобы подойти к ядру и начать трансформировать себе подобных. Из ДНК собственного лимфоцита секретируются и производятся вирусы. Они выходят точно такие же, как пришли. И под влиянием факторов начинают сразу же менять антигенную структуру, причем очень мозаично менять. Не целиком, но отдельные эпитопы.

В инфекционном процессе определяются всего два показателя. Это количество CD4-лимфоцитов и Т-лимфоцитов

Стадии инфекционного процесса



Википедия: адаптировано по Fauci A.S. and Desrosiers R.C. Pathogenesis of HIV and SIV. Retroviruses (Coffin et al. eds.) 1997

Рис. 14. Стадии инфекционного процесса

Когда граница в диапазоне 500–400, считалось, что надо назначать лечение. Сейчас, я повторяю, лечение надо назначать с первых дней, с установления диагноза. Вирус сначала в небольшом количестве, это первичная стадия, вторая стадия реакции и первых осложнений, потом короткий латентный период, потом резкое нарастание вируса, и в это же время — резкое падение лимфоцитов. Нет защиты. Этот период и называется СПИДом — синдромом приобретенного иммунодефицита. Если не лечить, больные умирают через 6–20 лет. А если лечить, то люди живут. Первые схемы лечения 1994–1995 года, уже 20 лет люди живут, люди работают, люди лечатся.

Первая фаза — стадия инкубации, это всего лишь недели, или до трех месяцев. Инкубация — скрытый период когда начинается накопление вируса в организме, затем стадия первичных изменений — типа острого гриппа, покашливали-почихали, несколько дней температура была высокая и прошло. Этот период продолжается всего две–три недели. Студенты медицины и биологи хорошо знают, что с лечением насморк протекает 7 дней, а без лечения — одну неделю. И поэтому, ну как обычно, лечите, не лечите, а через неделю все пройдет. Так и тут, а это была, оказывается, дебютная стадия СПИДа. Следующая стадия, третья, латентная, самая продолжительная — от 2-х, 3-х лет до 20-ти и более — скрытый период. Всё зависит от исходного состояния иммунной системы. Например, если ребенок после кесарева сечения, то иммунодефицит развивается быстрее. То есть, надо принимать меры, знать об этом. Есть соответствующие стимуляторы, не лекарства — это в последнюю очередь, лучше всего тренинг естественный: физические упражнения, реабилитация факторами, курортология, и так далее и тому подобное. Это более естественное, это присуще организму, это держится дольше.

Течение ВИЧ-инфекции

I. Стадия инкубации

С момента заражения до клинических проявлений острой инфекции и/или выработки антител (в среднем от 3 недель до 3 месяцев).

Клинических проявлений болезни нет, антитела к ВИЧ не определяются. Но уже в этот период возможно выявление вируса методом ПЦР.

II. Стадия первичных проявлений

- 2«А» - бессимптомная
- 2«Б» - острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний
- 2«В» - острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (на фоне временного снижения иммунитета развиваются вторичные заболевания — ангина, бактериальная пневмония, кандидоз, герпес).

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции обычно составляет 2 - 3 недели.

III. Латентная стадия.

- Медленное прогрессирование иммунодефицита. Единственным клиническим проявлением является увеличение лимфоузлов, которое может и отсутствовать.
- Длительность латентной стадии от 2 - 3-х до 20 и более лет, в среднем 6 - 7 лет.

IV. Стадия вторичных заболеваний

- 4«А» - для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.
- 4«Б» - более тяжелые и длительные кожные поражения, саркома Капоши, потеря веса, поражения периферической нервной системы и внутренних органов.
- 4«В» - тяжелые, угрожающие жизни вторичные заболевания.

Рис. 15. Стадии

И последняя стадия — это стадия вторичных осложнений, тот самый СПИД, когда присоединяется всё: и кишечная флора, и вирусы, и что только не увидите.

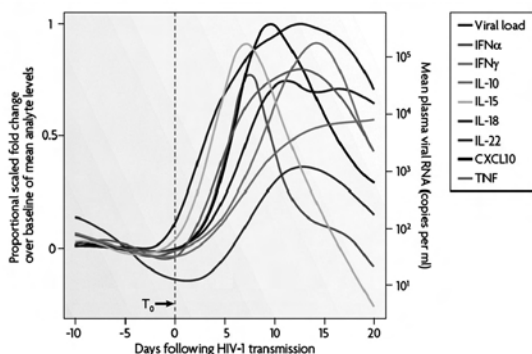
Но вернемся к острой фазе инфекции. Вроде бы тихая инфекция, а в крови все цитокины. Интерлейкин восьмой, второй, интерлейкин первый, интерлейкин десятый, всё повышается, полная регуляция. Одновременно провоспалительный и противовоспалительный процесс.

То же самое у больного при травматическом шоке, так называемый цитокиновый шторм. Бешенная инфекция, человек ничего не ощущает. Температура, озноб и в это время огромное количество цитокинов, то есть организм, конечно, борется, но борется не последовательно, как в динамике нормального процесса, а всё бросает, и провоспалительные и противовоспалительные реакции, чтобы вытаснуть, но не получается, кроме одного процента, о котором я скажу.

Вот произошло заражение, вирус пошёл.

Накапливается вирус и все факторы против него. Антитела, В-лимфоциты и Т-лимфоциты, всё против вируса. Через 4–5 дней появляются первые антитела. Они подходят к вирусу, а он постоянно меняется, реплицируется и изменчивость огромная. Он размножается в тысячу раз быстрее, чем вирус гриппа и постоянно меняет мозаичность своей антигенной структуры. То есть подходят CD-лимфоциты токсические, CD-8 или натуральные киллеры, подхо-

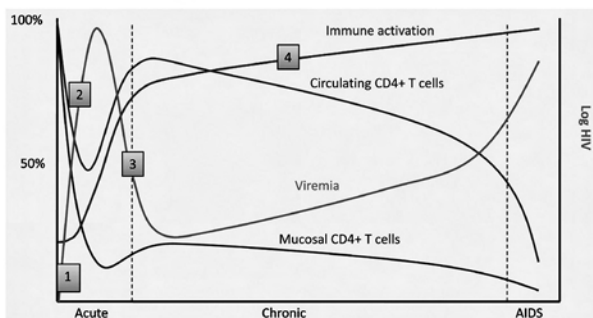
Цитокиновый шторм при острой фазе инфекции



McMichael AJ, et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol.* 2010, 10(1):11-23.

Рис. 16. Цитокиновый шторм при острой фазе инфекции

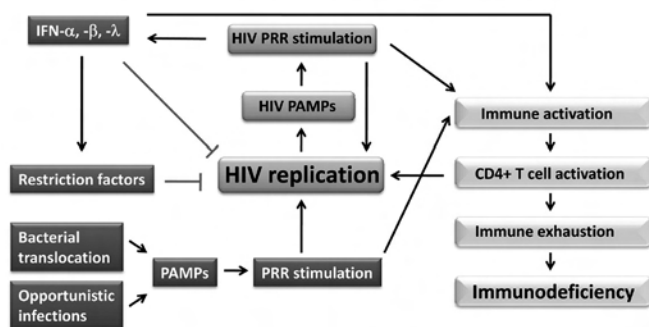
Неспецифическая активация иммунной системы – ключевой фактор патогенеза ВИЧ



Mogensen TH, et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology.* 2010, 7:54.

Рис. 17. Неспецифическая активация иммунной системы – ключевой фактор патогенеза ВИЧ

Влияние реакций врожденного иммунитета на ограничение вирусной инфекции и развитие иммунопатологических процессов



Mogensen TH, et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology.* 2010, 7:54.

Рис. 18. Влияние реакций врожденного иммунитета на ограничение вирусной инфекции и развитие иммунопатологических процессов

дят антитела, но они с вирусом не взаимодействуют, потому что вирус уже изменился. И снова иммунный ответ, и снова не работает. Естественно, вирус накапливается и размножается. Вирус уничтожает соответствующие CD4-лимфоциты и из кишечника на фоне ослабленной иммунной системы происходит транслокация микроорганизмов. Тысячи бактерий, тысячи вирусов — всё устремляется в кровь. Транслокация и сепсис собственной микрофлоры раздражает последнюю оставшуюся иммунную систему, которая не тронута

вирусом. В целом, вся иммунная система истощается ещё больше. Суммируется эффект вируса и всех этих транслоцированных бактерий. Вирусы разрушают лимфоциты и этих разрушенных становится всё больше и больше. Идет опустошение лимфоцитов



Рис. 19. Истощение популяции CD4 T-лимфоцитов

Истощается популяция В-лимфоцитов. Как только вирус цепляется за рецептор, сразу вырабатывается пef-фактор, негативный фактор. Макрофаг уходит в апоптоз, то есть он уже здесь бессилён, а пef-фактор усиливает этот апоптоз. Нарушается также врожденный иммунитет. Неполноценные клоны формируют короткоживущие плазматические клетки и, в конечном итоге, развивается короткоживущая популяция плазматических клеток, вырабатывающих гуморальные антитела. Неэффективных, не спасающих и не могущих остановить процесс. А вирус опять нарушает все каноны. Если вирус гриппа попадает в эпителиальную клетку или в нервную клетку, то второй вирус уже сюда не подойдет. То есть одна клетка — один вирус. Следом другой подходит к лимфоциту один вирус, допустим, тип А. Вирус передаёт свою ДНК. Следом подходит, другой, рекомбинантный штамм с измененной структурой и измененной последовательностью в ДНК. И оба заходят в клетку, может и третий сюда подойти и клетка никак не защищена, механизмов нет, вирусы спокойно проникают в клетку. И на выходе появляется третий вирус и все трое поражают следующий лимфоцит

Образование рекомбинантных вирусов при мультиинфекции клетки-мишени

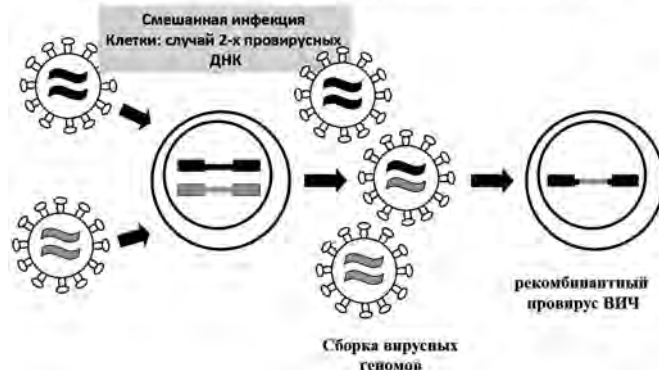


Рис. 20. Образование рекомбинантных вирусов при мультиинфекции клетки-мишени

То есть, вопреки всем канонам вирусологии, они работают на то, чтобы инфекция процветала. И если посмотреть в динамике, митотическая активность лейкоцитов резко падает. И поэтому те соотношения бактерий в кишечнике, на коже, в слизистой и вирусы, которые в норме помогают уравнивать бактерии с вирусами, полностью уничтожаются



Рис. 27



Рис. 28

Лечение

- Госпитализация по клиническим показаниям, изоляция не проводится.
- Обычно применяют комбинацию из 3-х препаратов:
 - азидотимидин – блокирует обратную транскриптазу,
 - индинавир – блокирует протеазу,
 - ралтегравир – блокирует интегразу

Рис. 29. Лечение

Блокируются транскриптаза, протеаза и интеграз. Даже блокатор одного фермента не даёт вирусу размножаться. А когда три, это эффективно в 80% случаев.

В 99% болезнь развивается так, как рассказал. Но в 1%, в основном у северных народов (у нас это поморы, Архангельская область, за рубежом - это Финляндия, Норвегия, Канада и Швеция) происходит заражение СПИДом, а инфекция не развивается. Рецепторный аппарат не воспринимает, нет проникновения в CD4-лимфоциты

Вверху на слайде — это иммунологический тест, а внизу вирус у конкретного больного. Видите, иммунологические тесты не падают, и вирус сильно не повышается. Повылся, понизился, повылся, понизился. Таких людей называют непрогрессоры. Их внимательно изучают, таких людей под наблюдением около 400 человек сейчас по всем странам. В чём дело-то? Вирус попал, в каком-то количественном состоянии застыл, а дальше не накапливается, не развивается и, самое главное, не передаётся от этого человека. Все здоровы вокруг. Удивительно, но такой феномен есть. Если обычно сначала вирус на определенном уровне, потом резко повышается и развивается СПИД, а CD4-лимфоциты резко падают, то у непрогрессоров CD4-лимфоциты на нормальном уровне держатся. Вирус накопился и опять вниз его. Не дают размножаться. И ещё один интересный феномен, который мы исследовали на Урале. Оказывается, среди больных, которых лечат, 11% не поддаются терапии. Это каждый десятый. То есть, он не передаёт вирус, вирус у него не накапливается, но иммунодефицит никуда не уходит. Вот они — неответчики.

Устойчивость к ВИЧ инфекции: группа здоровых носителей (непрогрессоров) ~1% европейцев

- Мутации поверхностного рецептора Т лимфоцитов: 32 вариант CCR5
- HLA генотип: HLA-B*5705, HLA-B*2705
- Синтез антител к консервативным областям поверхностных белков ВИЧ: gp120, gp41)

Bello G., et al. J Medical Virol. 2009, 81: 1681-1690

Рис. 30. Устойчивость к ВИЧ инфекции

Сравнительная динамика популяций ВИЧ и CD4+ Т клеток у обычных больных и здоровых носителей (непрогрессоров)

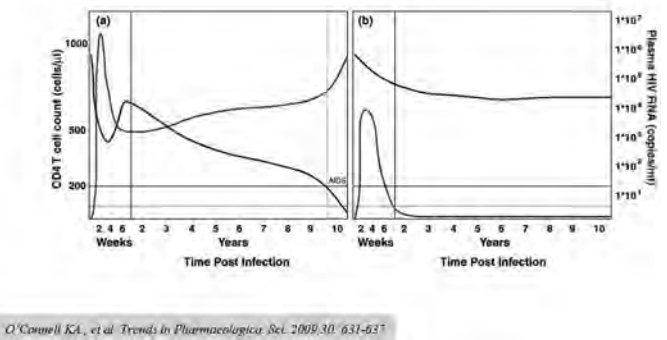


Рис. 31. Сравнительная динамика популяций ВИЧ и CD4+ Т клеток у обычных больных и здоровых носителей (непрогрессоров)

Восстановление CD4+ клеток в период антивирусной терапии

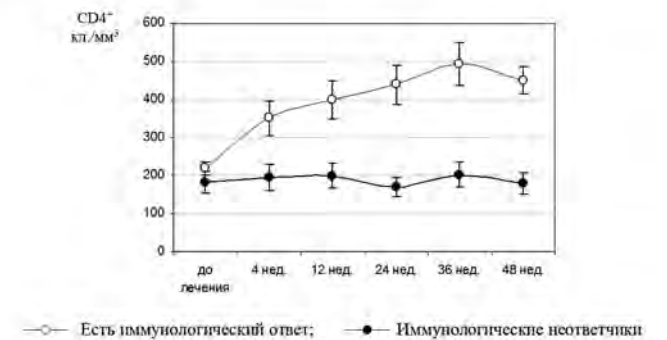


Рис. 32. Восстановление CD4+ клеток в период антивирусной терапии

У них маленький уровень CD4, их лечат постоянно. Обычно это наркоманы, как правило, ассоциированные с гепатитом С.

Выводы из этого короткого фрагмента говорят о том, что отсутствие CD4-положительной динамики — это очень важно. Надо, конечно, всё это изучать и пробовать уже и по 5, и по 6 лекарств. А роста всё равно нет. Переходят на одно лекарство, может быть ток-

Иммунологический ответ зависит от начального уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов



Рис. 33. Иммунологический ответ зависит от начального уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов

Влияние HCV-коинфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов

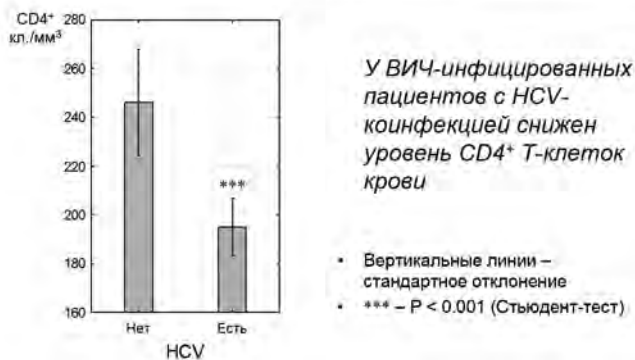


Рис. 34. Влияние HCV-коинфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов

У иммунологических нонреспондеров длительность ВИЧ-инфекции не влияет на восстановление числа CD4⁺ Т-клеток

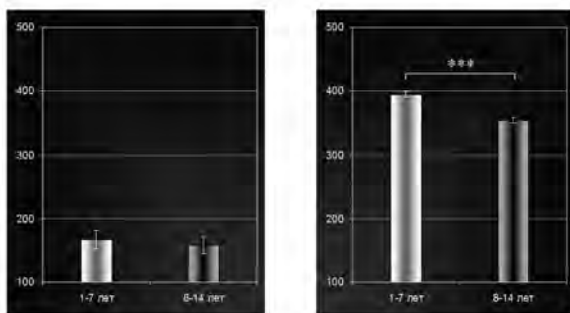


Рис. 35. У иммунологических нонреспондеров длительность ВИЧ-инфекции не влияет на восстановление числа CD4⁺ Т-клеток

сический эффект, нет роста — неответчики, 100% неответчики. Поэтому математическое моделирование этих процессов имеет очень большое значение в иммунологии.

Вот примеры таких моделей:



Рис. 36. Схема математической модели экспериментальной инфекции вирусами лимфоцитарного хориоменингита

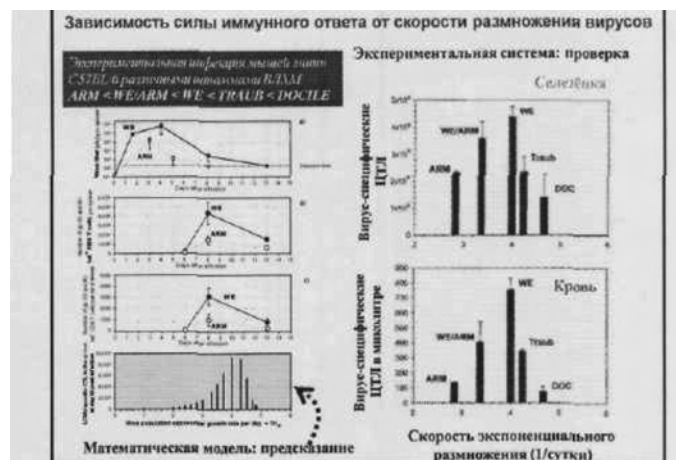
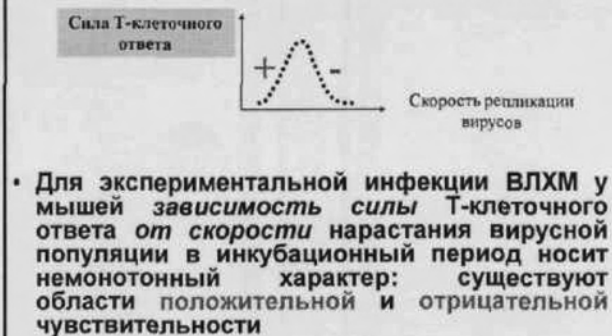


Рис. 37. Зависимость силы иммунного ответа от скорости размножения вирусов

Влияние кинетики вирусной репликации на динамику иммунного ответа и исход инфекции



Bocherov G, Danilov A, Vassiljevski Yu., Marchuk G., Chereshnev V., *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2011, 6, 7: 13-26.

Рис. 38. Влияние кинетики вирусной репликации на динамику иммунного ответа и исход инфекции

Создаётся обычная схема, вирус проникает, CD8-лимфоциты накапливаются и уничтожают вирус, а если вирус ускользает, то почему. Почему может быть гиперчувствительность повышенная к вирусу, аллергический тип реакции, иммунный тип реакции, CD4 определяется и так дальше динамика идёт. Определяют скорость накопления вируса, антительный ответ. Определяют эту кривую, что, почему на каком-то этапе. Например, вакцины. Сначала эффективны, потом эффективность падает. Куда уходит-то всё? Где это хранится? Где клетки памяти, что в лимфоузле? Пришли к выводу, что,

слизистая кишечника, там всё это скапливается. Анализ вирусных накоплений проводится по скорости размножения вирусов. А как клетки лимфоидного узла, как лимфоциты отвечают? Решили по проточной цитометрии, поскольку краситель накапливается в клетках, если клетка делится, а под влиянием вируса она делится, количество красителя в клетке уменьшается в два раза, определяют их содержание, потом следующее содержание, потом следующее и по этому определяют количество митозов на конкретную вирусную или бактериальную нагрузку. И для каждой соответствующей формулы вычерчивают свою митотическую кривую

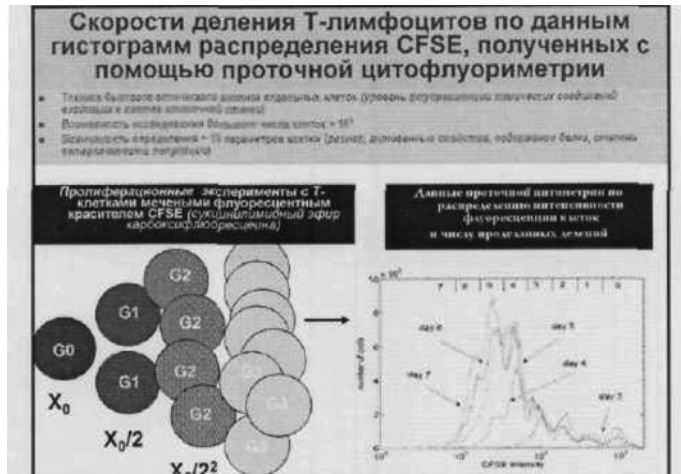


Рис.39 Скорости деления Т-лимфоцитов

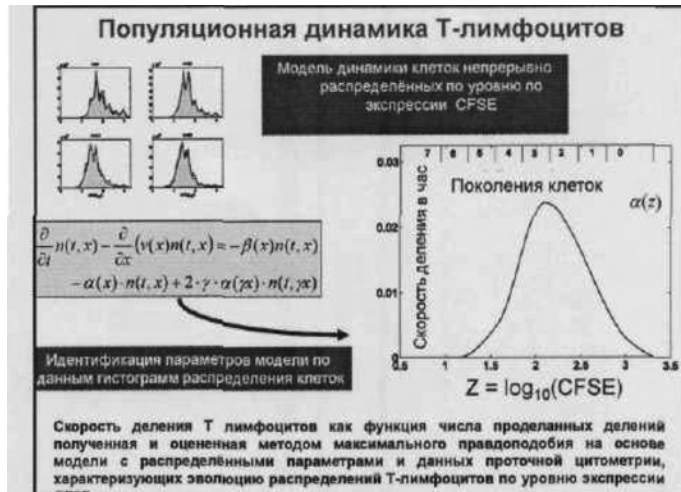


Рис. 40. Популяционная динамика Т-лимфоцитов

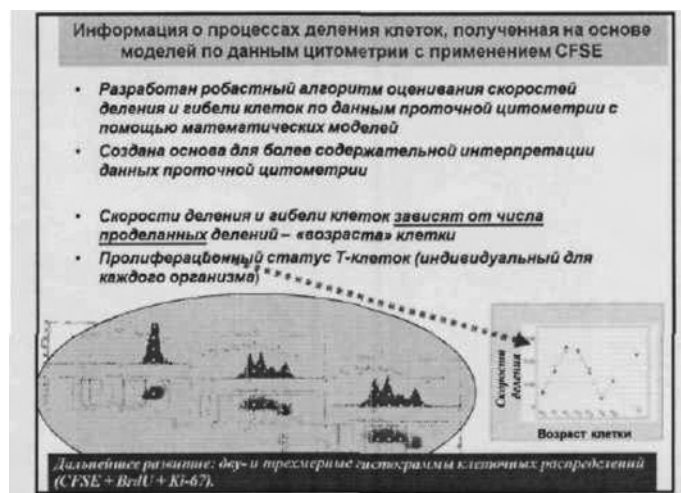


Рис. 41. Процессы деления клеток

Потом строится биологическая модель лимфоузла, после биологической строится геометрическая модель уже с диаметрами всех приносящих сосудов, выносящих, всех сосудов, связывающих разные регионы лимфоузла, кондуиты, так называемые. Смотрят на фолликулы лимфоцитарные, смотрят на синусы, на корковый и подкорковый слой

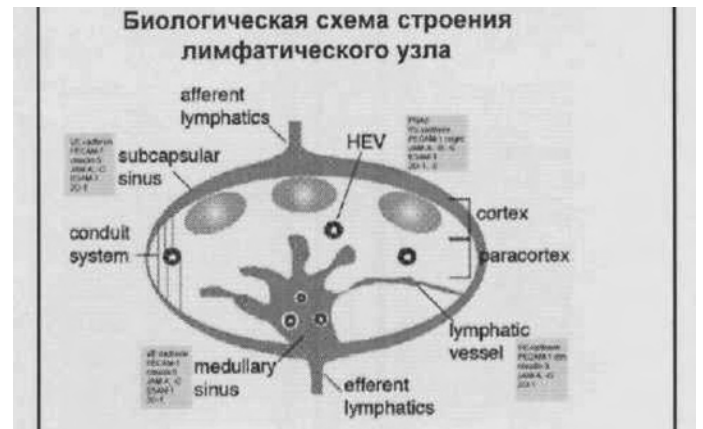


Рис. 42. Биологическая схема строения лимфатического узла



Рис. 43. Геометрическая модель лимфатического узла



Рис. 44. Пространственная сеточная модель лимфоузла

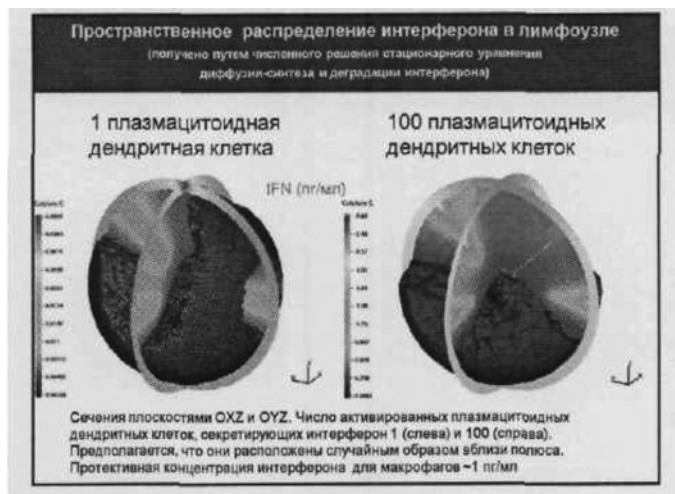


Рис. 45. Пространственное распределение интерферона в лимфоузле

Что такое лимфоузел? Это всё скреплено клетками, всё скреплено кондуктами и, соответственно, ещё и лимфоидная ткань самого узла. Ведь, входит жидкость сюда, кровь приносящая, а здесь ведь происходит весь иммунный ответ, презентация антигена, нахождение своего клона лимфоцитов. Потом антитела и трансформированные лимфоциты выходят к выносящим сосудам. И уйдут куда? В очаг воспаления, где всё это началось. Или отгормосят там, если распространятся на другой какой-то субстрат лимфоидной ткани в соседнем лимфоузле, в селезенке, в общем, ищут те агенты, которые вызвали запуск этой всей реакции. Затем строится 3D-модель лимфоузла. Подсчитали, что оптимальная модель, которая соответствует нормальному лимфоузлу в организме живого, обязательно должна состоять из октаэдров и тетраэдров, треугольников. Такая модель не разваливается при динамике, а когда в компьютер дают задание увеличить диаметр в два раза, как пульсирует лимфоузел в организме человека, особенно в динамике инфекции, то всё разваливается, если сделать из кругов или квадратов. А вот такая модель не разваливается, дышит, работает, растягиваются лимфоузлы, то есть можно её оценивать. Запускают в модели вирус, начинает вырабатываться интерферон-гамма, и смотрят, как он распространяется, с какой скоростью с учётом гидродинамики крови к выносящему сосуду. Как он вообще распространяется и есть ли места в лимфоцитах, в лимфоузле, где вирус может быть не затронут? Оказывается, сколько хотите. Вывод: распределение интерферона во вторичных лимфоидных узлах является существенно неоднородным. Существуют хорошо защищенные области – синусы, кондукты и низкоконтрастные — фолликулы, и разница между защитой в 100 раз. Вот где отсиживаются вирусы, вот почему персистенция микроорганизмов, вот почему происходит хронизация инфекции.

Высокая изменчивость, специфическая тропность к макрофагам, CD4-клеткам со стороны вируса СПИДа — ключевая роль в процессах первичной инфекции, поскольку она запускает всю реакцию, а хронические интоксикации связаны с транслокацией, с развитием вторичных процессов. Необходимо развитие математического моделирования, чтобы хотя бы в минимальной мере учесть те естественные факторы, которые происходят в реальном живом организме.

Итак, ключевые факторы патогенеза ВИЧ инфекции вы видите на рис. 46.

Это то, что мы знаем. А взаимодействие с нейтрофилами? Ведь первыми реагируют именно нейтрофилы. Вспомните концепцию Мечникова: первая стадия всегда полинуклеарная, а вторая — мононуклеарная. Где лимфоциты? Только в мононуклеарной стадии. А всё остальное? Кто это изучил и где это показано? И математических моделей по микрофагам очень и очень мало. Поэтому, завершить свою лекцию, хочу словами Мечникова: «Если верно говорят, что нельзя жить без веры, то эта вера должна быть ни чем иным, как вера во всемогущество знания».

Ключевые факторы патогенеза ВИЧ инфекции

- **Высокая изменчивость вируса:** мутации, мульти-инфекция клеток мишеней, рекомбинация
- **Специфическая тропность:** иммунокомпетентные клетки, CD4⁺ Т-лимфоциты и макрофаги
- Ключевая **роль процессов первичной инфекции** в развитии болезни: цитокиновый шторм, истощение пула CD4⁺ Т-клеток в лимфоидной ткани кишечника, транслокация антигенов флоры кишечника
- **Хроническая активация** иммунной системы: увеличение числа клеток-мишеней, внешняя антигенная нагрузка
- **Нарушения в системе регуляции иммунного гомеостаза:** истощение регенеративного потенциала иммунной системы, архитектуры лимфоидных органов

Необходимо развитие интегративных подходов для анализа механизмов патогенеза ВИЧ инфекции на основе моделирования процессов взаимодействия ВИЧ с организмом человека и исследования чувствительности динамики вирусной популяции к изменениям параметров вирусной репликации и иммунофизиологических реакций.

Галкина А.В., Еркинзавя Г.В., Поповичев А.И., Черешнев В.А., Крамаров Э.В. Микробициды с анти-ВИЧ активностью на основе алкильных углеводных нанокапсул. Российский иммунологический журнал, 2011, 5(14), 1, 21-25.

Рис. 46. Ключевые факторы патогенеза ВИЧ инфекции

Авторская справка
Черешнев Валерий Александрович
д. м. н., профессор, академик РАН,
ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
Российская Федерация, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106
iip@iip.uran.ru

Chereshnev V.A.

FUNDAMENTAL ASPECTS OF HIV/AIDS

Lecture on an expanded academic council of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, 11/06/2015

Immunopathophysiology mechanisms of HIV infection and AIDS

Abstract. Virus of AIDS was open in 1983. For the elapsed 32 years a vaccine against AIDS was not created. If the treatment appointed in time and correctly conducted the development of illness can be stopped. But complete recovery does not take place. It depends on the key factors of pathogeny of HIV infection : the high changeability of virus, specific affinity to the immunocompetency cells, the role of primary infection in the development of illness, chronic activating of the immune system, the violations in the immune homeostasis. Important role in the study of pathogeny of HIV infection takes the mathematical models.

Key words: Immunology, pathophysiology, HIV infection, AIDS

Author
Chereshnev Valerij A.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences
doctor of medicine, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences,
academician of the Russian Academy of medical Sciences, Director
620049, st. Pervomaiskaya, 106, Yekaterinburg, Russian Federation
iip@iip.uran.ru