

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ



ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ДУМЫ
ПО НАУКЕ И НАУКОЕМКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ
Валерий Александрович Черешнев

С момента открытия в 1982 году этиологического фактора синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) были инфицированы более 60 млн человек, из которых скончалось около половины. Инфекция, вызванная вирусами иммунодефицита человека ВИЧ-1, представляет собой системное заболевание. Неудачи в создании вакцины против ВИЧ в очередной раз подтвердили необходимость продолжать фундаментальные исследования по изучению особенностей репликации вируса, регуляции иммунофизиологических реакций и реализации механизмов патогенеза при ВИЧ-инфекции в рамках новых междисциплинарных подходов.

Патогенез – это совокупность процессов, определяющих возникновение, развитие и исход инфекционного заболевания организма хозяина. Механизмы патогенеза определяют течение болезни на различных уровнях функционирования организма: от молекулярных и клеточных процессов до отдельных органов и взаимосвязанных физиологических систем. В случае ВИЧ-инфекции взаимодействие возбудителя и хозяина представляет собой сложное динамическое явление, в реализацию которого так или иначе вовлекаются практически все системы организма, хотя их роль в развитии ВИЧ-инфекции неравноценна. Стремительное накопление данных об отдельных аспектах патогенеза и иммунологии ВИЧ-инфекции способствует формированию интегративного системного понимания механизмов патогенеза заболевания и выяснению коррелятов (факторов) защиты при ВИЧ-инфекции. В связи с этим важно понимание современных представлений о фундаментальных процессах, определяющих динамику и исход взаимодействия ВИЧ с организмом человека, таких как молекулярно-биологические механизмы репликации ВИЧ, иммунологические процессы при ВИЧ-инфекции и изменение эндокринной регуляции иммунофизиологических процессов организма.

Понимание механизмов иммунопатогенеза ВИЧ является основной предпосылкой для решения задачи поиска и оптимизации режимов применения противовирусных, иммунокорректирующих и вакцинных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Накопленные к настоящему времени представления об особенностях ВИЧ-1-инфекции и реакциях физиологических систем человека свидетельствуют о том, что механизмы, определяющие течение и исход ВИЧ-инфекции, являются многофакторными и опосредуются большим числом процессов с положительными и отрицательными обратными связями.

В силу сложности взаимодействия ВИЧ с организмом человека требуется развитие новых междисциплинарных подходов, в том числе с применением методов биоинформатики и математического аппарата системного анализа, для понимания механизмов патогенеза и выяснения коррелятов (факторов) защиты при ВИЧ-инфекции. Например, для выявления мишеней антиретровирусной терапии перспективные подходы могут быть основаны на достижениях в области скрининга геномов для идентификации клеточных белков, обладающих антиВИЧ-активностью, способных обеспечить контроль ВИЧ-инфекции. Вместе с тем задачи описания, усвоения, концептуального анализа метаданных о системе «ВИЧ – хозяин» могут быть решены с применением технологий многомасштабного математического моделирования. К их числу относятся: исследование чувствительности «точки стабилизации» вирусной инфекции к параметрам вирусной репликации и иммунных реакций в острую фазу инфекции; влияние хронической иммунной активации и повреждения микроокружения и структур лимфоидных тканей на снижение пролиферативного потенциала и истощение пула центральных CD4⁺ T-клеток памяти; оценка вирус-опосредованной и иммунопатологической компонент в развитии иммунодефицита при ВИЧ-инфекции и др.

Наконец, принципиальное значение имеет концептуальное осмысление ключевых особенностей взаимодействия ВИЧ с организмом хозяина, в частности, центральный вопрос о механизмах необратимого повреждения регенеративного потенциала иммунной системы при ВИЧ-инфекции.

Ученые предлагают динамическую парадигму патогенеза ВИЧ-инфекции, в которой рассматриваются суперпозиция хронической иммунной активации, непрерывные процессы клональной активации CD4⁺ T-клеток, эволюция тропизма вирусов, связанная с изменением доминантного фенотипа клеток мишеней в процессе разрушения и структурной функциональной организации иммунной системы, и вводят новые категории для анализа механизмов ВИЧ-инфекции.

Ценные знания о протективных реакциях иммунной системы, которые связаны с благоприятным клиническим течением ВИЧ-инфекции, могут дать исследования по выявлению факторов, обеспечивающих отсутствие инфекции у серонегативных индивидуумов с высоким риском ВИЧ-инфекции, а также приводящих к долгожительству (у длительных непрогрессоров) и поддержанию низкой или неопределяемой вирусной нагрузки без антиретровирусного лечения (элит-контролю) при ВИЧ-инфекции.

Экспериментальные и клинические исследования ВИЧ-инфекции в рамках редукционистского подхода позволили прояснить фундаментальные молекулярно-биологические особенности вирусной репликации, конкретную роль различных гуморальных и клеточных факторов, изменений в иммунном гомеостазе и в регуляции иммунофизиологических реакций, но пока оказались недостаточными для решения задач, связанных с полноценным контролем динамики и исхода ВИЧ-инфекции и разработкой эффективных вакцин против ВИЧ. Так, пока не удалось создать эффективных методов профилактики и лечения ВИЧ/СПИД и методов восстановления иммунной системы.

Еще одним вопросом, который настоятельно требует решения, является определение оптимального баланса между полезными и вредными последствиями активации иммунной системы, что позволило бы найти рациональный подход к терапии и профилактике ВИЧ-инфекции. Не исключено, что оптимальным условием может быть ранняя стимуляция иммунного ответа против ВИЧ, чтобы не вызвать чрезмерной реакции, вызывающей экспрессию факторов, приводящих к негативным последствиям.



Вместе с тем системный характер взаимодействия ВИЧ с организмом человека предполагает рассмотрение регуляторных механизмов, не только локализованных в иммунной системе, но и выходящих на системно-физиологический уровень. Проведенный нами анализ позволил установить возможный механизм влияния ВИЧ-инфекции на процессы регуляции в эндокринной системе. Эти процессы являются критическими с точки зрения определения регенеративного потенциала в иммунной системе.

Таким образом, выявление подобных механизмов формирует предпосылки для принципиально новых подходов к влиянию на процесс взаимодействия ВИЧ с организмом человека на основе системных терапевтических воздействий, что в перспективе создает реальную основу для полноценного контроля ВИЧ-инфекции.