



Діагноз: "СНІД"

Все ще вирок?



Сергій Авілов
канд. біол. наук,
мол. наук. співр.
Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна
НАН України,
стажер факультету
фармакології
Університету
ім. Луї Пастера,
м. Страсбург,
Франція

2005-го року був ювілей одного з найзловісніших відкриттів ХХ століття: 20 років з часу відкриття вірусу імунодефіциту людини, котрий викликає СНІД.

Упродовж ось уже 22 років тривають активні дослідження, котрі стали одним із найпріоритетніших напрямів у галузі біології та медицини. Вірус вивчено "вдвоє", накопичено неймовірну кількість наукової інформації про його структуру і функції. Час від часу з'являються сенсаційні газетні заголовки про створення "ліків від СНІДУ", що дуже приблизно малює справжнє становище.

Але якими ж є практичні результати титанічних зусиль учених? Чи залишається СНІД так само невиліковним, як і 20 років тому?

За ці роки СНІД перетворився з екзотичної хвороби наркоманів і повій в одну з найголовніших причин смерті на Землі: за даними Всесвіт-

ньої організації охорони здоров'я, **2006 року 2,9 мільйона людей померло від СНІДУ, 39,5 мільйонів мешканців Землі інфіковано, 4,3 мільйони заразилися СНІДом [1].**

На фоні стабілізації кількості інфікованих людей у світі за останні декілька років, у Східній Європі та Центральній Азії деякі показники поширення інфекції стрімко зросли порівняно з попередніми роками. Кожен із нас може заразитись. Звісно, ризик більшою мірою залежить від способу життя, але зараження може відбутись не лише при хірургічному втручанні або при статевому контакті. Достатньо невеликої подряпини від зараженого інструмента в перукарні або у стоматолога...

Колись журналісти висловили оригінальну теорію, що жодного вірусу імунодефіциту насправді немає, а синдром набутого імунодефіциту виникає через депресію, на котру нібито часто страждають представники соціальних груп, серед яких СНІД є найпоширенішим: наркомани, гомосексуалісти, повії. До них начебто негативно ставляться в суспільстві, звідси й депресія. Зараз такі роздуми видаються смішними. Окрім того, не могло бути жодної депресії у новонароджених дітей, котрим переливали кров. Тепер в існуванні вірусу ніхто не сумнівається. Його інтенсивно вивчають у багатьох лабораторіях і навіть цілих інститутах у всьому світі. Дослідження СНІДУ та ВІЛ стали одними з найбільш щедро фінансованих напрямів у галузі біології та медицини. У деяких країнах існують державні організації, котрі зайняті лише фінансуванням і координуванням досліджень ВІЛ (наприклад, *Agence Nationale de Recherches sur le SIDA* у Франції [2]). Недержавні організації, зайняті боротьбою зі СНІДом, також акумулюють значні кошти. Наприклад, на 16-й міжнародній конференції з ВІЛ (13—18 серпня 2006, Торонто) фонд *Біллі і Мелінди Гейтс* виділив 500 мільйонів доларів Глобальному фонду боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією [3]. Видають спеціалізовані наукові журнали, присвячені лише ВІЛ (наприклад, "AIDS"), на симпозиуми з ВІЛ збира-

ються тисячі вчених і лікарів (на згадану конференцію в Торонто зібралось 24 000 учасників). Накопичено наукову інформацію про структуру і функції збудника СНІДу, він став одним із найбільше вивчених вірусів.

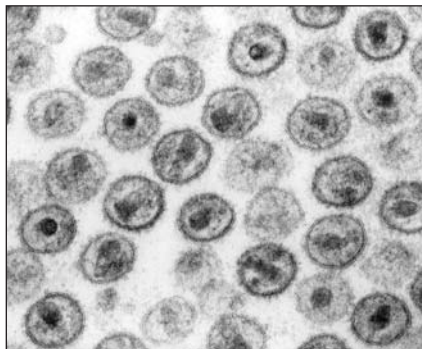
Чому ж до цього часу не створено вакцини від ВІЛ? Вакцини діють за таким принципом: в організм вводять ослаблений або "убитий" хвороботворний агент або його фрагменти, імунна система "знайомиться" з чужим об'єктом і запам'ятовує його "обличчя" (тобто унікальну просторову структуру макромолекул, характерних для поверхні вірусу або бактерії). Тепер, якщо в організм потрапить повноцінний хвороботворний агент, то імунна система "згадає" його і швидко подолає.



Модель ВІЛ: 1) рецептор, яким вірус приєднується до клітини; 2) мембрана; 3) генетичний матеріал вірусу (молекула РНК); 4) білок-фермент, за участі якого ВІЛ синтезує нові вірусні частинки

Можна провести аналогію з антивірусними комп'ютерними програмами: якщо такий вірус є в її базі даних, то антивірусна програма розпізнає його, якщо ж вірус новий (або база даних застаріла), то антивірусна програма його "не бачить".

Такий принцип вакцинації ефективно працює проти багатьох патогенів. Але ВІЛ не такий: розмножуючись у клітинах, він дуже швидко змінюється, й імунна система перестає його розпізнавати — злочинець поміняв свої "відбитки пальців", і за картотекою поліції його вже неможливо розпізнати. Випадкові зміни спадкової інформації при



ВІЛ-клітини, що викликають СНІД у більшості випадків

розмноженні — мутації — характерні для всіх живих організмів, вони створюють "матеріал" для еволюції. Більшість мутантів нежиттєздатні, але деякі з них можуть виявитися, навпаки, стійкими до якогось нового фактора, котрий є смертельним для немутантів. У розглядуваному випадку смертельним фактором є імунна система. Виживають ті віруси, у котрих завдяки мутації змінились "відбитки пальців", що зробило їх "невидимими" для імунної системи. Підступність вірусу СНІДу в тому, що він мутує набагато частіше, ніж більшість інших організмів.

Мутації — це результат помилок, котрі трапляються при копіюванні генетичного матеріалу — молекули ДНК, в послідовності "цеглинок" котрої закодовано генетичну інформацію. Майже у всіх організмів є спеціальні механізми, які замінюють "цеглинки", помилково вставлені в копію ДНК, так що більша частина потенційних мутацій негайно усувається.

Але **ретровіруси** (група, до якої належить ВІЛ) не мають системи корекції "помилки" — їхні копії ДНК "випускають" без коректури. Така неточність синтезу ДНК була би проблемою для більшості організмів, адже мутації, як правило, погіршують життєздатність, але саме завдяки частим мутаціям ВІЛ має шанс перехитрити майже будь-який несприятливий фактор.

Що зроблено на цей момент?

Отже, над вакциною проти ВІЛ учені працюють наполегли-

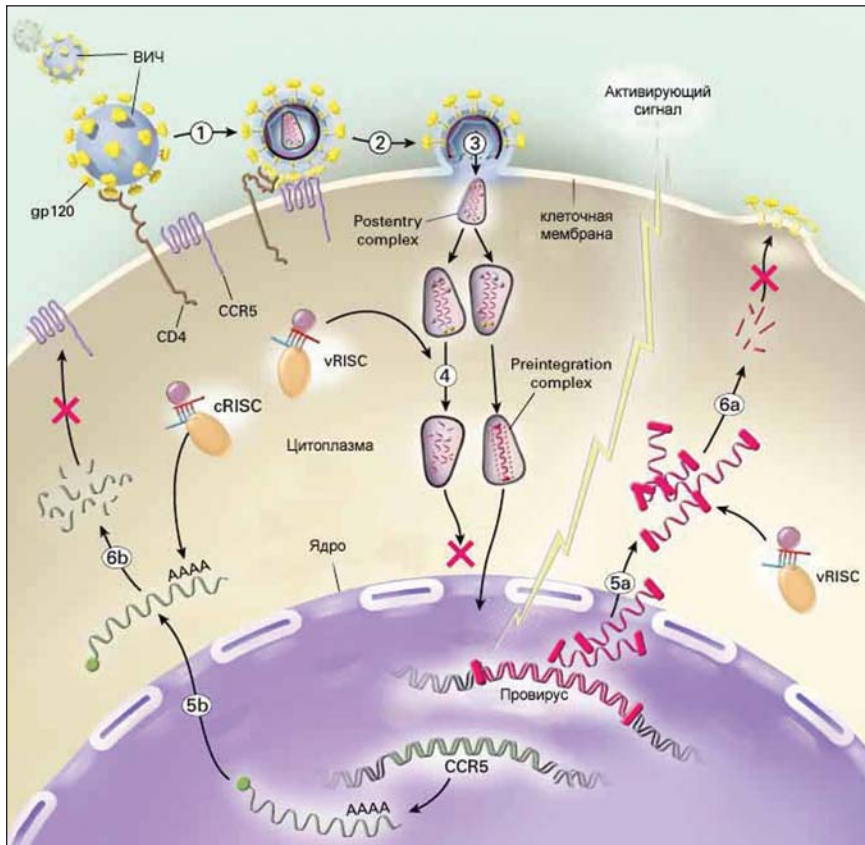
во, але поки що безуспішно. Але можлива ще одна стратегія — створення противірусних хіміопрепаратів (хімічних речовин, які б убивали вірус). Ця стратегія аналогічна до створення антибіотиків для лікування бактеріальних інфекцій. Але боротись із вірусами набагато складніше: бактеріальна клітина — самостійний повноцінний організм, біохімія котрого значно відрізняється від клітини людини. Віруси вбудовують свої гени в клітини господаря, котрі принципово не відрізняються від неінфікованих клітин.

Аналогія з комп'ютерними вірусами видається цілком обґрунтованою. І комп'ютерний, і звичайний вірус — це передусім "шматок інформації", котрий інфікує відповідний об'єкт, використовує його "матеріальну базу" для свого розмноження.

ВІЛ — носій спадкової інформації (молекула рибонуклеїнової кислоти (РНК)), "упакований" у вірусну частинку для транспортування. В клітині жертви спадкова інформація вірусу копіюється на молекулу ДНК, котра за хімічною природою не відрізняється від власної ДНК клітини, вона побудована з таких самих "цеглинок" (порівняймо: комп'ютерний вірус складається з тих самих нулів та одиниць, що й будь-яка інформація в комп'ютері).

Вірусна ДНК вбудовується в молекулу ДНК клітини і примушує біохімічні "машини" клітини виробляти віруси замість необхідних організму продуктів. Вірусна ДНК копіюється разом з ДНК клітини, коли клітина ділиться, в результаті утворюються дві інфіковані дочірні клітини. Сучасні наукові дані не дають надії, що в близькому майбутньому можна буде "вирізати" ДНК вірусу імунодефіциту людини з ДНК клітини.

Клітини — носії вірусної ДНК мало відрізняються від неінфікованих клітин, тому створити отруту проти вірусу, щоб він не був занадто шкідливим для здорових клітин, зовсім не просто.



Етапи ВІЛ-інфекції, на яких вірус можна заблокувати (показані червоними хрестиками) за допомогою siRNA — методу РНК-інтерференції (www.scientific.ru)

На щастя, просто наявність вірусної ДНК в клітині не призводить до якихось порушень — небезпечно, коли ця ДНК починає "працювати" — примушує клітину виробляти нові "копії" вірусу. Ось тут слід втрутитися. Процес відтворення вірусу в клітині в принципі можна загальмувати.

Багаторічними зусиллями учених було створено декілька груп так званих антиретровірусних ліків, котрі порушують розмноження ВІЛ і декотрих споріднених вірусів. Детально вивчено декілька потенційних "мішеней" (життєво необхідних компонентів вірусу) для створення антиретровірусних препаратів, однак до застосування в клініці доведені лише ліки двох груп.

Препарати першої групи порушують зворотну транскрипцію — процес "переписування" спадкової інформації вірусу з молекули РНК (рибонуклеїнової кислоти) на ДНК. Це один із ключових етапів у житті вірусу.

Річ у тім, що РНК, котра міститься у ВІЛ, відрізняється за хімічною природою від ДНК. Лише ДНК (але не РНК) може вбудуватися у спадковий матеріал клітини, яка складається з ДНК, і перетворити її на "інкубатор" вірусів.

Препарати другої групи пригнічують роботу одного з компонентів вірусу — ферменту ВІЛ-протеази. Вона особливим чином розрізає вірусні білки-передники на функціональні фрагменти, з яких може сформуватися новий вірус. Функцію протеази можна уявити, якщо пригадати дитячі іграшки — набори для збирання літаків. Усі деталі відлито у вигляді одного шматка пластмаси. Зібрати модель неможливо, поки не розріжеш моноліт на окремі деталі. Блокування функції ВІЛ-протеази призводить до того, що "деталі" майбутнього вірусу залишаються з'єднаними в декілька безглузких "шматків", і віруси, які були б здатні інфікувати клітини, не можуть сформуватися.

Саме застосування препаратів, які порушують роботу ВІЛ-протеази, стрімко збільшило тривалість життя хворих на СНІД [4].

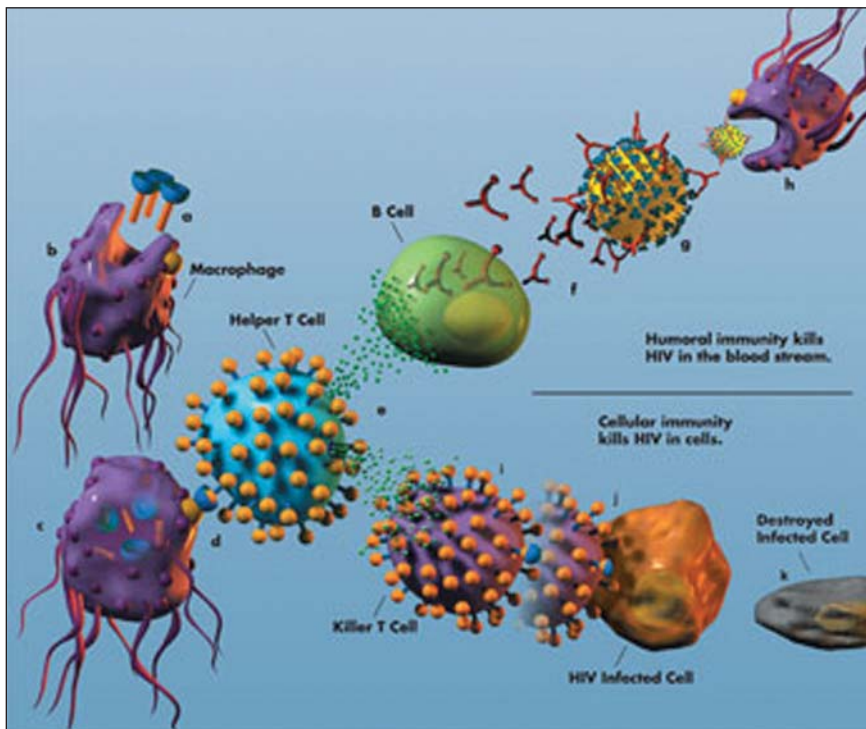
Через високу частоту мутацій ВІЛ застосування одного-єдиного препарату не може довго пригнічувати поширення вірусу в організмі, оскільки це швидко призводить до відбору мутантів, стійких до цього препарату [5].

Цей вияв відбору (у цьому разі штучного) — одне з фундаментальних явищ, які лежать в основі еволюції всього живого. "Плювати проти вітру" безглуздо, але невблаганну еволюцію можна тимчасово перехитрувати. Роблять це так: у терапії СНІД завжди застосовують комбінацію з декількох (як правило 3-4) ліків, оскільки шанс виникнення мутанта, котрий буде стійким одночасно до декількох ліків, значно зменшується [6].

Це називається **високо-активною антиретровірусною терапією** (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART). Однак не можна записати в пацієнта всі відомі препарати, котрі уповільнюють розвиток вірусу: по-перше, деякі ліки не можна комбінувати, оскільки вони "заважають" один одному, взаємно послаблюючи ефект; по-друге, застосування антиретровірусних препаратів призводить до важких побічних ефектів.

Щоб загальмувати розмноження вірусу й не занадто отруїти організм, необхідне суворе дотримання схеми приймання та дозувань препаратів. Причиною неефективності терапії часто виявлялось те, що пацієнти не суворо дотримувались схеми приймання і дозувань. Щоб відвернути виникнення стійкості вірусу до застосовуваних препаратів, треба дотримуватися розробленої схеми приймання не менше ніж на 98% (це відповідає шести забутих пігулкам упродовж року, при тому що приймати їх треба декілька разів на день).

З'ясувалося, що стійкість ВІЛ до застосовуваних препаратів у процесі лікування найчастіше



Дія імунної системи на ВІЛ.

Зверху: гуморальний імунітет вбиває віруси в кровотоці: В-клітини продукують антитіла, які "мітять" вірусні частинки як "ворожі" об'єкти. Фагоцити знищують віруси, "помічені" антитілами. Знизу: клітинний імунітет (Т-клітини: хелпери і супресори) знищує клітини, уражені ВІЛ

триманні схеми антиретровірусна терапія теоретично може контролювати розмноження ВІЛ упродовж 10 років [9].

Але що робити, коли в процесі лікування пацієнта декількома препаратами виникне стійкість вірусу до них?

Можливі декілька "соломинок": по-перше, розмноження ВІЛ можна призупинити, додавши декілька інших наявних ліків, але це призведе до тяжких побічних ефектів; по-друге, продовжується створення нових антиретровірусних препаратів, до яких ВІЛ поки що нестійкий.

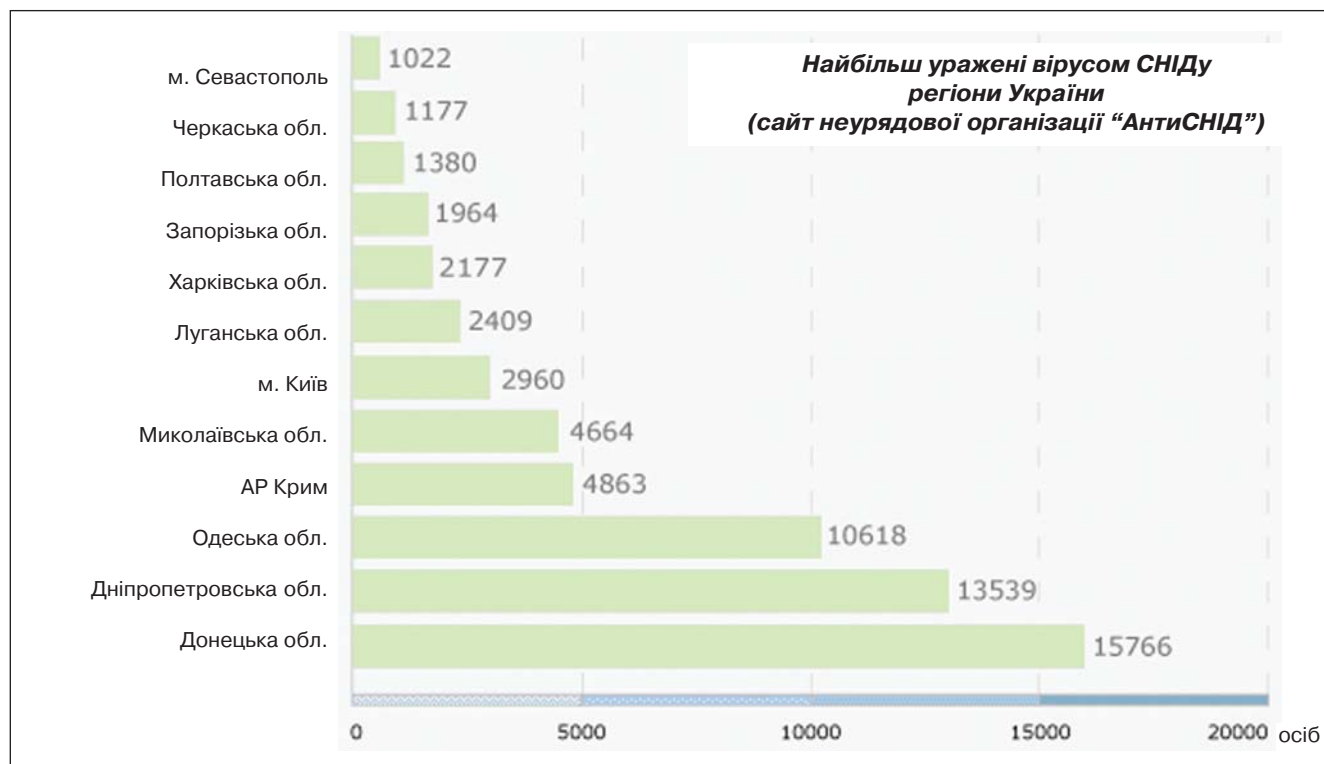
Окрім того, запропоновано оригінальну стратегію під назвою "канікули ліків" (офіційна назва структурованих перерв у лікуванні) [10]: приймання антиретровірусних препаратів призупиняють на задані проміжки часу, таким чином припиняючи мимовільний відбір стійких мутантів. У таких умовах розмножуються переважно віруси, які не мають стійкості, що може дозволити потім знову ефективно застосовувати ті самі препарати.

Високоактивна антиретровірусна терапія супроводжується багатьма побічними ефектами, котрі залежать від конкретних лі-

виникала через порушення пацієнтами режиму приймання [7]. Для вирішення цієї проблеми в останні роки учені були зайняті спрощенням схем і створенням так званих *fixed dose combinations* — комбінацій з декількох протівірусних препаратів, змішаних у правильній пропорції, в

одній пігулці. Тепер не помилятися легше — достатньо регулярно приймати пігулки одного виду.

12 липня 2006 року перший такий комбінований препарат — *Atripla* — було схвалено американською *Food and Drug Administration* [8]. При суворому до-



Найбільш уражені вірусом СНІДу регіони України (сайт неурядової організації "АнтиСНІД")

ків, індивідуальних особливостей і етнічної приналежності пацієнта, взаємодії ліків із іншими біологічно активними речовинами (зокрема спиртом) [11].

Ось далеко не повний список можливих "ложок дьогтю": облисіння, анемія, пронос, запаморочення, метеоризм, головний біль, гепатит, гіперхолестеринемія (високий холестерин), урослі нігті, безсоння, жовтуха, печінкова недостатність, жахи, ротові виразки, панкреатит, парестезія (оніміння), периферійна невропатія, висипання, ниркова недостатність, сонливість, зміна сприйняття смаку, блювота, ксеродермія (сухість шкіри), ксеростомія (сухість рота).

Чи можливе повне одужання?

Отож, досягнення науки, в принципі, дозволяють ВІЛ-інфікованій людині (у разі сприятливого перебігу) жити невизначено довго, залишаючись носієм вірусу. Але медицина ХХ століття привчила нас до "перемог" над інфекційними хворобами.

У 1980-ті роки було зареєстровано останній на Землі випа-

док віспи; завдяки щепленням і антибіотикам стали рідкісними багато хвороб, від яких раніше вимирали цілі міста: чума, холера, дифтерія. Можливо, й ВІЛ-інфекцію вдасться "викоренити" з організму?

Видалення вірусної ДНК, яка вбудувалась у ДНК клітини людини, поки що залишається фантастикою. Але надія є.

На щастя, ВІЛ може інфікувати не будь-які клітини, а лише деякі різновиди клітин імунної системи. Завдання, яке мають розв'язати вчені, зводиться до того, щоб знищити ці клітини, не завдавши серйозної шкоди решті організму. Наприклад, професор *Роті* з Університету Мак-Гілла, Канада, повідомив про досліди декількох лабораторій зі "знищення" таких клітин [12]. Учені намагаються стимулювати імунну відповідь, спрямовану на клітини тих типів, які можуть містити ВІЛ.

Поки що стратегія успішно працює на мишах, заражених вірусом, спорідненим з ВІЛ (до речі, ще одна проблема для експериментаторів: лише люди та деякі мавпи можуть хворіти

на СНІД, а на "зручних" піддослідних тваринах можна вивчати не сам ВІЛ, а лише віруси, на нього схожі). Результати обнадіюють, але, на жаль, зовсім не обов'язково цей підхід виявиться ефективним в організмі ВІЛ-інфікованої людини.

На створення порівняно ефективних антиретровірусних препаратів знадобилося понад 10 років, при тому, що завдання вирішували в рамках класичної стратегії фармакології: 1) визначити в патогенному організмі молекулу — "мішень"; 2) знайти молекулу, яка взаємодітиме з "мішенню" й порушувати її функціонування.

Природно, що розробка терапії на основі якої-небудь нестандартної стратегії може потребувати набагато більше часу й витрат. Таким чином, попри помітний прогрес у створенні противірусних препаратів, на сьогодні повне видужання залишається нереалізованою мрією, а поки що ВІЛ-інфіковані можуть розраховувати на невизначено довге продовження життя за допомогою високоактивної антиретровірусної терапії.

Література

1. www.who.int/hiv/mediacenter
2. www.anrs.fr
3. www.gatesfoundation.org/GlobalHealth/Pri_Diseases/HIVAIDS/Announcements/Announce-060813.htm
4. **Ian McNicholl** (August 2004, July 2005). *Adverse Events of Antiretroviral Drugs*. University of California San Francisco.
5. **Vincent Calvez**, Hospital de la Pitie-Salpetriere, Париж. Доклад на конференції XIX Entretiens Jacques Cartier "Nouvelles pandemies, les comprendre, les combattre. Les virus HIV and le SIDA, et HCV et les hepatites chroniques. Ліон, Франція, 4-5 грудня 2006 р.
6. United States Department of Health and Human Services (2004). *A Guide to Primary Care for People With HIV/AIDS, 2004*. Edition. <ftp://ftp.hrsa.gov/hab/PCGchap5.pdf>
7. **Dybul M., Fauci A.S., Bartlett J.G., Kaplan J.E., Pau A.K.** Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. 2002. *Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents*. *Ann Intern Med.* 137, 381-433.
8. www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01408.html
9. aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf
10. **Gregory M., Lucas, M.D.** Mending a Broken HAART. www.hopkins-aids.edu/salvther/salvther_1.html
11. **Ian McNicholl**. University of California San Francisco. *Adverse Events of Antiretroviral Drugs*. <http://hivinsite.ucsf.edu>
12. **Jean-Pierre Routy**. Universite Mc Gill, Montreal, Canada. Доклад на конференції XIX Entretiens Jacques Cartier "Nouvelles pandemies, les comprendre, les combattre. Les virus HIV and le SIDA, et HCV et les hepatites chroniques. Ліон, Франція, 4-5 грудня 2006 р.

